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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 1 月 8 日　　第 27 卷　　第 1 期　　(Volume 27 Number 1)



1/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
01>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年一月八日 第二十七卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年1月8日 第27卷 第1期 (总第621期)

述评

1 特利加压素治疗肝肾综合征的循证医学依据

张晶巧, 吴云海, 祁兴顺

6 胰腺癌免疫治疗的挑战与前景

朱世凯, 许甜, 汪瑞

13 DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展

卢家俊, 袁周

基础研究

20 胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响

陈钟权, 符春茹, 符凤亲, 陈颖, 符昌文, 高凌峰

临床研究

29 中国宁夏人群HOTAIR单核苷酸多态性与胃癌易感性的相关性研究

姚丽, 冯雅宁, 游颜杰, 罗明, 辛瑞娟

文献综述

36 原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的机制研究进展

唐映梅, 余海燕

43 酒精性肝病与肠道微生态的研究进展

杨雅, 艾国, 王鸣

50 肠道微生物与自身免疫性肝病研究进展与评价

池肇春

临床实践

63 CEUS和增强CT对原发性肝癌TACE术后疗效的评估价值比较

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

68 溃疡性结肠炎患者粪菌移植后胃肠道功能及肠道菌群的影响分析

章科清, 江琴, 张海兵

消　　息

19 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
28 《世界华人消化杂志》正文要求
35 《世界华人消化杂志》修回稿须知
42 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

钟碧慧, 教授, 博士研究生导师, 中山大学附属第一医院感染科主任兼消化内科副主任. 现任中华医学会肝病学分会脂肪性肝病和酒精性肝病学组秘书、消化病学分会肝胆组及老年医学分会消化病学组委员, 广东省医学会肝脏病学分会副主委兼脂肪肝学组组长, 广东省肝病学会脂肪肝专业委员会主委等. 参与多个中国肝病临床指南的制定, 包括《2018非酒精性脂肪性肝病防治指南》、《2018酒精性肝病防治指南》、《2017脂肪肝中心组织与实施规范》、《2014中国脂肪肝防治指南(科普版)》、《2013中国脂肪性肝病诊疗规范化专家建议》、《2014乙型肝炎相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-01-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 1 Jan 8, 2019

EDITORIAL

1 Current evidence regarding terlipressin for treatment of hepatorenal syndrome

Zhang JQ, Wu YH, Qi XS

6 Prospects and challenges of immunotherapy for pancreatic cancer

Zhu SK, Xu T, Wang R

13 Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Lu JJ, Yuan Z

BASIC RESEARCH

20 Effect of piperine on arecoline induced contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits

Chen ZQ, Fu CR, Fu FQ, Chen Y, Fu CW, Gao LF

CLINICAL RESEARCH

29 Association between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cancer in a population in Ningxia, China

Yao L, Feng YN, You YJ, Luo M, Xin RJ

REVIEW

36 Progress in research of mechanism of biliary epithelial cell injury in primary biliary cholangitis

Tang YM, Yu HY

43 Alcoholic liver disease and intestinal microecology

Yang Y, Ai G, Wang M

50 Intestinal microbiome and autoimmune liver disease

Chi ZC

CLINICAL PRACTICE

63 Comparison of CEUS and enhanced CT in evaluating efficacy of TACE for hepatocellular carcinoma

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

68 Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bi-Hui Zhong, Professor, Vice-Director of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, NO. 58 Zhongshan Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 1-5

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.1

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

述评 EDITORIAL

特利加压素治疗肝肾综合征的循证医学依据

张晶巧, 吴云海, 祁兴顺

张晶巧, 沈阳药科大学 辽宁省沈阳市 110016

吴云海, 沈阳市第六人民医院重症监护病房 辽宁省沈阳市 110006

祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110016

张晶巧, 主要从事消化系统疾病相关药物的研究.

作者贡献分布: 本文由张晶巧完成; 由吴云海修改; 由祁兴顺修改及审核.

通信作者: 祁兴顺, 副主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2018-09-16
修回日期: 2018-10-26
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-01-08

Current evidence regarding terlipressin for treatment of hepatorenal syndrome

Jing-Qiao Zhang, Yun-Hai Wu, Xing-Shun Qi

Jing-Qiao Zhang, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yun-Hai Wu, Intensive Care Unit, the Sixth Hospital of Shenyang, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command (formerly General Hospital of Shenyang Military Area), Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command (formerly General Hospital of Shenyang Military Area), 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2018-09-16
Revised: 2018-10-26
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-01-08

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication of liver cirrhosis, which is characterized by oliguria, severe urinary sodium retention, and elevated serum creatinine levels. Liver transplantation is the best choice of therapy, but is rarely available. Current mainstay pharmacological therapy is vasoconstrictors with albumin. Terlipressin is a synthetic analog of vasopressin, and it has been used for the treatment of HRS. This article reviews the current status regarding terlipressin in the management of HRS from the perspective of evidence-based medicine.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Terlipressin; Hepatorenal syndrome; Liver cirrhosis; Noradrenaline; Clinical trial

Zhang JQ, Wu YH, Qi XS. Current evidence regarding terlipressin for treatment of hepatorenal syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 1-5
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.1

摘要

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是肝硬化的严重并发症之一, 主要表现为少尿、尿钠潴留和血清肌酐升高. 肝移植是治疗肝肾综合征的最佳方式, 但仅有少部分患者进行了肝移植. 目前药物治疗方式主要为血管收缩剂联合白蛋白. 特利加压素是一种人工合成的血管加压素类似物, 主要用于治疗肝肾综合征. 本文旨在从循证医学角度回顾特利加压素治疗HRS的当前现状.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 特利加压素; 肝肾综合征; 肝硬化; 去甲肾上腺素; 临床试验

核心提要: 目前, 血管活性药物联合白蛋白是肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的主要药物治疗手段. 循证医学证据显示,特利加压素联合白蛋白可有效改善HRS患者的肾功能.

张晶巧, 吴云海, 祁兴顺. 特利加压素治疗肝肾综合征的循证医学依据. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 1-5
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.1

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是肝硬化的致命性并发症之一[1-3], 同时也是一种特殊类型的急性肾损伤[4]. 根据国际腹水委员会, 将肝肾综合征分为两类, 即Ⅰ型肝肾综合征(Hepatorenal syndrome Ⅰ, HRS Ⅰ)与Ⅱ型肝肾综合征(Hepatorenal syndrome Ⅱ, HRS Ⅱ). HRS Ⅰ的特点为进展迅速、预后较差, HRS Ⅱ的特点为进展缓慢、预后相对较好[5]. HRS治疗方法[6]包括肝移植[7]、经颈静脉肝内门腔静脉分流术[8]和血管活性药物[9](如特利加压素[10]、去甲肾上腺素、多巴胺和奥曲肽)联合白蛋白. 特利加压素[11-13]主要用于治疗急性静脉曲张破裂出血[14,15]和肝肾综合征, 与血管平滑肌细胞的V1受体结合, 收缩血管, 减少门静脉的血流, 降低门静脉的压力[16]. 特利加压素可降低肾素浓度, 减少血管紧张素Ⅱ产生, 减轻肾脏血管收缩, 增加肾脏血流灌注, 显著增加肾小球滤过率, 增加尿钠排泄[17]. 特利加压素治疗期间可发生的不良反应[18]主要有胃肠道症状、低钠血症[19,20]、皮肤缺血[21]或坏死和心、肺栓塞等. 本文简要回顾特利加压素治疗HRS的临床试验证据.

1 特利加压素联合白蛋白与白蛋白或安慰剂联合白蛋白比较

目前, 有5项随机对照试验比较了特利加压素联合白蛋白与单独应用白蛋白或安慰剂联合白蛋白治疗HRS的疗效. Neri等[22]发现了特利加压素联合白蛋白组(n = 26)肌酐改善显著优于单独应用白蛋白组(n = 26)(P<0.001)(特利加压素组治疗后112 μmol/L±32 μmol/L; 单独应用白蛋白组治疗后188 μmol/L±43 μmol/L), 且特利加压素联合白蛋白组的生存率较单独应用白蛋白组更高(P<0.0001). Martin-Llahi等[23]也发现了对于HRS患者, 特利加压素联合白蛋白组(n = 23)肾功能改善比率显著优于单独应用白蛋白组(n = 23)(43.5% *vs* 8.7%, P = 0.017), 但两组3 mo生存率无显著差异(27% *vs* 19%, P = 0.7).

Sanyal等[24]比较了特利加压素联合白蛋白与安慰剂联合白蛋白对HRS Ⅰ的疗效. 结果显示, 特利加压素联合白蛋白组(n = 56)肌酐改善显著优于安慰剂组(n = 56)(-0.7 mg/dL *vs* 0 mg/dL, P<0.009), 且HRS Ⅰ逆转率显著优于安慰剂组(34% *vs* 13%, P = 0.008); 尽管特利加压素联合白蛋白组治疗成功率较安慰剂组更高, 但无显著差异(25% *vs* 12.5%, P = 0.093); 两组的不良反应发生率相似. Solanki等[25]发现, 特利加压素联合白蛋白组(n = 12)较安慰剂组(n = 12)尿量显著增加(P<0.05)(特利加压素组治疗后1068 mL/24 h±56 mL/24 h; 安慰剂组治疗后291 mL/24 h±45 mL/24 h), 肌酐清除率显著改善(P<0.05)(特利加压素组治疗后35 mL/min±2.8 mL/min; 安慰剂组治疗后9.3 mL/min±1.7 mL/min), 平均动脉压显著增加(P<0.05)(特利加压素组治疗后95 mmHg±1.6 mmHg; 安慰剂组治疗后70 mmHg±1.4 mmHg), 15 d生存率显著增加(41.7% *vs* 0%, P<0.05). Boyer等[26]发现, 特利加压素联合白蛋白组(n = 97)HRS Ⅰ完全逆转率高于安慰剂组(n = 99), 但无显著差异(19.6% *vs* 13.1%, P = 0.22); 较安慰剂组肌酐显著降低(肌酐降低的平均值: 1.1 mg/dL *vs* 0.6 mg/dL, P<0.001); 两组总体生存率相似. 由此可见, 特利加压素联合白蛋白可有效改善HRS患者的肾功能.

但是, 这些研究仍有一定的局限性, 需要更大样本量的随机双盲试验探讨特利加压素的疗效, 以及特利加压素在不同剂量、疗程情况下的疗效.

2 特利加压素联合白蛋白与去甲肾上腺素联合白蛋白比较

去甲肾上腺素是一种儿茶酚胺, 主要具有α-肾上腺素能活性, 使内脏动脉血管收缩, 从而改善循环功能, 静脉给药后起效迅速[27]. 目前, 有7项随机对照试验比较了特利加压素与去甲肾上腺素治疗HRS的疗效.

Sharma等[28]比较了特利加压素与去甲肾上腺素治疗HRS Ⅰ的疗效. 结果显示, 特利加压素组(n = 20)和去甲肾上腺素组(n = 20)血肌酐水平均显著降低(P<0.05)(特利加压素组治疗后1 mg/dL±0.4 mg/dL; 去甲肾上腺素组治疗后1.2 mg/dL±0.5 mg/dL), 肌酐清除率均显著升高(P<0.05)(特利加压素组治疗后59.8 mL/min±14.2 mL/min; 去甲肾上腺素组治疗后54.9 mL/min±27.5 mL/min), 平均动脉压和尿量均显著增加; 两组肾素活性均降低, 但无显著差异; 特利加压素组有1例严重不良反应. Goyal等[29]也发现, 特利加压素组(n = 20)与去甲肾上腺素组(n = 21)HRS Ⅰ逆转率无显著差异(45% *vs* 47.6%, P = NS); 两组血肌酐水平均显著降低, 平均动脉压

均显著增加; 两组均无严重不良反应. Ghosh等[30]的研究提示, 特利加压素组(n = 23)和去甲肾上腺素组(n = 23)HRS Ⅱ逆转率无差异(73.9% *vs* 73.9%, P = NS); 两组90 d的死亡率也无差异(65% *vs* 61%, P = NS); 两组均无严重不良反应. Singh等[31]同样发现, 特利加压素组(n = 23)和去甲肾上腺素组(n = 23)HRS Ⅰ逆转率无显著差异(39.1% *vs* 43.4%, P = 0.764); 两组15 d死亡率无差异; 两组均无严重不良反应. Alessandria等[32]发现, 特利加压素组(n = 10)与去甲肾上腺素组(n = 12)HRS逆转率无显著差异(83% *vs* 70%, P = NS), 均可显著改善肾脏和循环功能; 两组均无严重不良反应. Saif等[33]发现, 特利加压素组(n = 30)HRS逆转率为57%, 去甲肾上腺素组(n = 30)HRS逆转率为53%. 两组在降低血肌酐、增加尿量方面均无差异. 这些研究表明, 特利加压素和去甲肾上腺素治疗HRS效果相当.

最近, Arora等[34]比较了特利加压素与去甲肾上腺素治疗慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的疗效. 与去甲肾上腺素组(n = 60)相比, 特利加压素组(n = 60)第4 d(26.1% *vs* 11.7%, P = 0.03)和第7 d(41.7% *vs* 20%, P = 0.01)应答率更高; 特利加压素组HRS逆转率更高(40% *vs* 16.7%, P = 0.04); 特利加压素组中需肾脏替代治疗的比率显著降低(56.6% *vs* 80%, P = 0.006); 特利加压素组中28 d生存率明显改善(48.3% *vs* 20%, P = 0.001); 特利加压素组中限制药物使用的不良反应发生率更高(23.3% *vs* 8.3%, P = 0.02). 这项研究表明, 特利加压素联合白蛋白治疗慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的疗效可能优于去甲肾上腺素联合白蛋白.

目前多数研究显示特利加压素与去甲肾上腺素的疗效是相近的. 然而, 最近的研究发现在慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者中特利加压素的疗效可能更佳.

3 特利加压素联合白蛋白与多巴胺联合呋塞米及白蛋白比较

小剂量多巴胺主要作用于多巴胺受体, 使肾及肠系膜血管扩张, 使肾血流量及肾小球滤过率增加, 尿量及钠排泄量增加. 静脉滴入后体内分布广泛, 5 min内起效[35]. 目前, 仅有1项随机对照试验比较了特利加压素联合白蛋白与多巴胺联合呋塞米及白蛋白治疗HRS的疗效.

Srivastava等[36]比较了特利加压素联合白蛋白和多巴胺联合呋塞米及白蛋白治疗HRS的疗效. 对于HRS Ⅰ患者, 特利加压素联合白蛋白组(n = 20)和多巴胺联合呋塞米及白蛋白组(n = 20)24 h尿量和尿钠均显著增加, 血清肾素活性均显著降低; 两组15 d的生存率无差异(21% *vs* 20%, P = NS); 两组1 mo的生存率也无差异(15.7% *vs* 15%, P = NS). 对于HRS Ⅱ患者, 特利加压素联合白蛋白组(n = 20)和多巴胺联合呋塞米及白蛋白组(n = 20)24 h尿量和尿钠均显著增加, 血清肾素活性均显著降低; 两组15 d的生存率无差异(47% *vs* 65%, P = NS); 两组1 mo的生存率也无差异(35% *vs* 31%, P>0.2). 两组均无严重不良反应. 研究提示, 特利加压素联合白蛋白和多巴胺联合呋塞米及白蛋白治疗HRS疗效相当.

4 特利加压素联合白蛋白与奥曲肽联合米多君及白蛋白比较

奥曲肽为生长抑素类似物, 可降低内脏血流. 米多君为α1肾上腺素受体激动剂, 可使血管收缩[37]. 目前, 仅有1项随机对照试验比较了特利加压素联合白蛋白与奥曲肽联合米多君及白蛋白治疗HRS的疗效.

Cavallin等[38]比较了特利加压素联合白蛋白和奥曲肽联合米多君及白蛋白治疗HRS的疗效. 特利加压素组(n = 27)逆转肾功能方面显著优于(70.4% *vs* 28.6%, P = 0.01)奥曲肽联合米多君及白蛋白组(n = 22); 两组1 mo的生存率无显著差异(70% *vs* 67%, P = NS); 两组3 mo的生存率也无显著差异(59% *vs* 43%, P = NS). 特利加压素组有1例严重不良反应. 总的来说, 这项研究表明, 特利加压素联合白蛋白改善肾功能的效果优于奥曲肽联合米多君及白蛋白.

5 有关特利加压素治疗肝肾综合征的荟萃分析

目前有12项关于特利加压素治疗HRS的荟萃分析[39-50], 本文主要简述5项研究的结果. Israelsen等[42]系统评价了10项研究以探讨特利加压素治疗HRS的疗效和安全性. 特利加压素和其他血管活性药物在治疗应答、死亡率和严重不良反应事件(RR = 0.96)等方面无差异. Nanda等[40]系统评价了13项研究; 特利加压素较安慰剂(OR = 4.72, P<0.003)、米多君联合奥曲肽(OR = 5.94, P<0.005)更有效. 特利加压素与去甲肾上腺素相比无统计学差异. Sridharan等[39]系统评价了16项研究; 特利加压素和去甲肾上腺素均可逆转HRS(OR = 6.65和6.81), 但死亡率无显著差异(OR = 0.6). Zheng等[41]系统评价了11项研究; 特利加压素可有效逆转HRS Ⅰ、降低短期死亡率, 但不良反应较去甲肾上腺素更多. 李慧等[43]发现, 特利加压素联合白蛋白治疗HRS Ⅰ较单独应用白蛋白可明显提高HRS缓解率、提高生存率、降低血肌酐水平、升高平均动脉压, 但对尿量无明显影响.

6 持续静脉泵入特利加压素与静脉推注特利加压素的比较

Cavallin等[44]比较持续静脉泵入与静脉推注特利加压素对HRS的疗效. 此项随机对照试验结果显示, 持续

静脉泵入特利加压素不良反应发生率显著低于静脉推注(35.29% *vs* 62.16%, P<0.025). 两组治疗有效率无统计学差异(76.47% *vs* 64.85%, P = NS). 持续静脉泵入特利加压素平均日剂量显著低于静脉推注特利加压素(2.23 mg/d±0.65 mg/d *vs* 3.51 mg/d±1.77 mg/d, P<0.05).

7 结论

基于当前临床试验证据, 特利加压素联合白蛋白可有效改善HRS患者的肾功能. 特利加压素联合白蛋白优于奥曲肽联合米多君及白蛋白, 但与去甲肾上腺素联合白蛋白、多巴胺联合呋塞米及白蛋白疗效相似. 已有临床试验仍存在一定的问题, 仍需扩大样本量以验证上述结论. 未来研究需要更全面地分析临床及实验室指标, 如平均动脉压、肾素、醛固酮水平、一氧化氮合成酶水平等, 以比较不同血管活性药物逆转HRS的潜在机制. 日后也需要更多的临床试验探讨延长特利加压素的给药疗程和增加给药剂量在治疗HRS方面的疗效差异.

8 参考文献

1 Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S93-S103 [PMID: 18304678 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.010]

2 Pillebout E. Hepatorenal syndrome. *Nephrol Ther* 2014; 10: 61-68 [PMID: 24388293 DOI: 10.1016/j.nephro.2013.11.005]

3 Prabhu MV, Sukanya B, Santosh Pai BH, Reddy S. The hepatorenal syndrome - a review. *G Ital Nefrol* 2014; 31 [PMID: 25030015]

4 宋廷雪, 祁兴顺, 高帆, 郭晓钟. 肝硬化肝肾综合征型急性肾损伤的诊治进展. 临床肝胆病杂志 2017; 3: 572-576 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.039]

5 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]

6 彭阿平, 朱萱. 肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23:1440-1446 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i9.1440]

7 Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300-307 [PMID: 25422261 DOI: 10.1002/lt.24049]

8 Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 323-330 [PMID: 29422242 DOI: 10.1016/j.dld.2018.01.123]

9 Colle I, Laterre PF. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 173-188 [PMID: 29258378 DOI: 10.1080/17474124.2018.1417034]

10 Nguyen-Tat M, Götz E, Scholz-Kreisel P, Ahrens J, Sivanathan V, Schattenberg J, Rey JW, Wörns MA, Galle PR, Marquardt JU. [Response to Terlipressin and albumin is associated with improved outcome in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: e21-e26 [PMID: 25612289 DOI: 10.1055/s-0040-100444]

11 Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005162 [PMID: 22972083 DOI: 10.1002/14651858.CD005162.pub3]

12 Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 109-114 [PMID: 21199521 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06583.x]

13 Mazur JE, Cooper TB, Dasta JF. Terlipressin in hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 380-387 [PMID: 21386023 DOI: 10.1345/aph.1P195]

14 周新苗, 祁兴顺, 贾继东. 特利加压素治疗食管胃静脉曲张出血的循证医学依据. 中华肝脏病杂志 2018; 4: 245-248 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.04.002]

15 Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002147 [PMID: 12535432 DOI: 10.1002/14651858.cd002147]

16 Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 517-526 [PMID: 21826080 DOI: 10.1038/nrneph.2011.96]

17 Papaluca T, Gow P. Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 591-598 [PMID: 28981166 DOI: 10.1111/jgh.14009]

18 Zhang J, Zhou X, Zhao H, Deng J, Qi X. Adverse events of terlipressin in liver cirrhosis with acute gastrointestinal bleeding: a clinical pharmacist's real-world observational study. *Dig Med Res* 2018; 1: 2 [DOI: 10.21037/dmr.2018.06.02]

19 祁兴顺, 周新苗, 许向波, 郭晓钟. 肝硬化患者应用特利加压素治疗期间发生低钠血症的现状研究. 医学信息 2018; 9: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.09.001]

20 Šíma M, Pokorný M, Paďour F, Slanař O. Terlipressin Induced Severe Hyponatremia. *Prague Med Rep* 2016; 117: 68-72 [PMID: 26995205 DOI: 10.14712/23362936.2016.7]

21 Sundriyal D, Kumar N, Patnaik I, Kamble U. Terlipressin induced ischaemia of skin. *BMJ Case Rep* 2013; 2013 [PMID: 23907969 DOI: 10.1136/bcr-2013-010050]

22 Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 830-835 [PMID: 17939047 DOI: 10.1007/s10620-007-9919-9]

23 Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359 [PMID: 18471512 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024]

24 Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368 [PMID: 18471513 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.014]

25 Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152-156 [PMID: 12542598]

26 Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-1589.e2 [PMID: 26896734 DOI:

10.1053/j.gastro.2016.02.026]
27 Lenz K. Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome - back to the roots? *J Hepatol* 2012; 57: 925; author reply 926 [PMID: 22763151 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.008]
28 Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1689-1697 [PMID: 18557715 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01828.x]
29 Goyal O, Sidhu SS, Sehgal N, Puri S. Noradrenaline is as Effective as Terlipressin in Hepatorenal Syndrome Type 1: A Prospective, Randomized Trial. *J Assoc Physicians India* 2016; 64: 30-35 [PMID: 27762512]
30 Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, Sharma N, Bhalla A, Chawla YK, Singh V. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013; 33: 1187-1193 [PMID: 23601499 DOI: 10.1111/liv.12179]
31 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]
32 Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, Balzola F, Morgando A, Rizzetto M, Marzano A. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47: 499-505 [PMID: 17560680 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.010]
33 Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol* 2018 [PMID: 30178092 DOI: 10.1007/s12664-018-0876-3]
34 Arora V, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Jindal A, Saggere Muralikrishna S, Kumar G, Jain P, Sarin SK. Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2018 [PMID: 30076614 DOI: 10.1002/hep.30208]
35 Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rösch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 1975; 135: 964-971 [PMID: 1156055]
36 Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 276-285 [PMID: 26900268 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.003]
37 Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-1697 [PMID: 10347109 DOI: 10.1002/hep.510290629]
38 Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A, Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P; Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; 62: 567-574 [PMID: 25644760 DOI: 10.1002/hep.27709]
39 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for Hepatorenal Syndrome: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 97-102 [PMID: 28924736 DOI: 10.1007/s11606-017-4178-8]
40 Nanda A, Reddy R, Safraz H, Salameh H, Singal AK. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 360-367 [PMID: 28991106 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000913]
41 Zheng JN, Han YJ, Zou TT, Zhou YJ, Sun DQ, Zhong JH, Braddock M, Zheng MH. Comparative efficacy of vasoconstrictor therapies for type 1 hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 1009-1018 [PMID: 28708431 DOI: 10.1080/17474124.2017.1356223]
42 Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, Gluud LL. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD011532 [PMID: 28953318 DOI: 10.1002/14651858.CD011532.pub2]
43 李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军. 特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合征疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4805-4812 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4805]
44 Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983-992 [PMID: 26659927 DOI: 10.1002/hep.28396]
45 Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 880-885 [PMID: 20074149 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06132.x]
46 Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 935-944 [PMID: 16948805 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03086.x]
47 Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-584 [PMID: 19885875 DOI: 10.1002/hep.23286]
48 Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 175-184 [PMID: 20306131 DOI: 10.1007/s11255-010-9725-8]
49 Mattos ÂZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 345-351 [PMID: 26649801 DOI: 10.1097/meg.0000000000000537]
50 Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107466 [PMID: 25203311 DOI: 10.1371/journal.pone.0107466]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 6-12

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.6

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

述评 EDITORIAL

胰腺癌免疫治疗的挑战与前景

朱世凯, 许 甜, 汪 瑞

朱世凯, 许甜, 汪瑞, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肝胆胰外科·器官移植中心 四川省成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究.

作者贡献分布: 本文由朱世凯、许甜及汪瑞共同完成.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402029; 四川省卫生健康委员会科研课题, No. 16PJ429.

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肝胆胰外科·器官移植中心. zhushikai37@163.com
电话: 028-87393707

收稿日期: 2018-09-12
修回日期: 2018-10-24
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-01-08

Prospects and challenges of immunotherapy for pancreatic cancer

Shi-Kai Zhu, Tian Xu, Rui Wang

Shi-Kai Zhu, Tian Xu, Rui Wang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402029; Research Project of Health Commission of Sichuan Province, No. 16PJ429.

Corresponding author: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China and Sichuan Provincial People's Hospital, No. 32, West 2nd Section, First Ring Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2018-09-12
Revised: 2018-10-24
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-01-08

Abstract

Pancreatic cancer is a highly malignant digestive system tumor with an extremely poor prognosis. It has been reported that pancreatic cancer has now surpassed breast cancer as the third leading cause of cancer death in the United States. Due to its low early diagnosis rate, most patients have lost the chance of surgery at the time of diagnosis. However, various treatment strategies (like radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, *etc*.) have not been able to significantly improve their survival rate. A large body of evidence suggests that an important cause of high lethality in pancreatic cancer is the immune privilege of tumors driven by factors such as immunosuppressive microenvironment, low T cell infiltration, and low gene mutation load. In recent years, tumor immunotherapy has become a hot spot in the field of oncology, and significant progress has been made in the treatment of pancreatic cancer. At present, various new immunotherapies such as immunological checkpoint blockers, adoptive cell therapy, and tumor vaccine have entered the clinical or preclinical stage, and all of them have hope to become a new treatment strategy to improve the treatment of patients with pancreatic cancer. Here, we briefly summarize the recent advances in immunotherapy for pancreatic cancer that is being researched and promising in recent years, as well as the challenges and prospects, with an aim to open up new horizons for the development of new and effective immunotherapy for pancreatic tumors.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint; Cancer vaccine; Adoptive cell therapy

Zhu SK, Xu T, Wang R. Prospects and challenges of immunotherapy for pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 6-12
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/6.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.6

摘要

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统恶性肿瘤, 预后极差. 有报告称胰腺癌当前已超过乳腺癌成为美国第三位的癌症死亡病因. 由于胰腺癌早期诊断率较低, 大多数患者在确诊时已失去手术的机会, 而且各种现有的治疗策略(如放疗、化疗, 靶向治疗等)尚无法显著提高其生存率. 大量证据表明导致胰腺癌高致死性的一个重要原因是由免疫抑制微环境, T细胞浸润低和基因突变负荷低等因素驱动而获得的肿瘤免疫特权. 近年来, 肿瘤免疫治疗已成为肿瘤学领域的热点, 在胰腺癌的治疗方面也取得了显著的进展. 目前, 各种新的免疫治疗策略如免疫检查点阻断剂, 过继性细胞疗法和肿瘤疫苗等已进入临床或临床前期阶段, 都有希望成为提高胰腺癌患者救治率的新治疗手段. 因此, 本文简要概括近些年正在研究且有希望的胰腺癌免疫疗法的最新进展, 以及当前所面临的挑战与前景, 为以后研发新的高效的胰肿瘤免疫治疗手段开阔视野.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点; CAR-T疗法; 肿瘤疫苗

核心提要: 研究表明胰腺癌高致死性归因于由免疫抑制微环境, T细胞浸润低和基因突变负荷低等因素驱动而获得的肿瘤免疫特权. 目前, 各种新的免疫治疗的手段如免疫检查点阻断剂, 过继性细胞疗法和肿瘤疫苗等已进入临床或临床前期阶段, 都有希望成为提高胰腺癌患者救治率的新治疗策略.

朱世凯, 许甜, 汪瑞. 胰腺癌免疫治疗的挑战与前景. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 6-12
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/6.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.6

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统恶性实体肿瘤. 根据美国癌症协会最新数据报告, 目前胰腺癌已超过乳腺癌成为美国第3位的癌症死亡病因, 仅次于肺癌和结肠癌, 5年存活率仅为8%[1]. 近年来, 胰腺癌的发病率和死亡率都在不断增加, 预计到2030年它将成为癌症死亡病因的第2位[2]. 目前, 胰腺癌的临床治疗仍采用以根治性手术为主, 放化疗为辅的综合策略. 由于胰腺癌早期发现困难, 又缺乏有效的筛查指标, 绝大多数患者在确诊时已处于肿瘤晚期, 致使仅有不到20%的患者具有手术根治的机会[3]; 而对于晚期胰腺癌患者多采用姑息性治疗手段如化疗等, 预后更差. 吉西他滨是胰腺癌的一线化疗药物, 有研究表明采用吉西他滨和厄洛替尼联合治疗仅能使胰腺癌患者中位生存期延长约2 wk[4]; 而联合吉西他滨与白蛋白结合型紫杉醇也只能使其中位生存期延长2-4 mo[5]. 另外, 与吉西他滨为主的化疗方案相比, 采用FOLFIRINOX联合化疗虽能使胰腺癌患者的中位生存期延长1倍, 但同时也大大增加了化疗的毒副作用[6].

近年来, 人们发现胰腺癌细胞是通过动员宿主各种免疫细胞, 建立一个免疫抑制性肿瘤微环境, 来逃避宿主免疫监视的. 因此, 靶向和恢复宿主的肿瘤免疫力可作为一种治愈胰腺癌患者强有力的治疗策略. 近年来, 肿瘤免疫治疗已成为肿瘤学领域的热点, 在胰腺癌的治疗方面也取得了显著的进展. 目前, 各种新的免疫治疗的策略如免疫检查点阻断剂, 过继性细胞疗法和肿瘤疫苗等已进入临床或临床前期阶段, 都有希望成为提高胰腺癌患者救治率的新治疗手段. 因此, 本文就近些年正在研究且有希望的胰腺癌的免疫疗法如免疫检查点抑制剂、过继性细胞疗法以及肿瘤疫苗等的最新进展, 以及当前所面临的困境与前景进行简要述评, 为以后研发新的高效的胰肿瘤免疫治疗手段开阔视野.

1 胰腺癌免疫治疗的概况

机体免疫系统与肿瘤细胞的对抗过程主要经历三个不同阶段: 消除期、平衡期和逃避期. 在肿瘤消除期, 机体免疫系统能够识别并消除恶性转化的细胞, 随后逃离消除期的恶性转化细胞会进入平衡期; 在平衡期, 肿瘤细胞通过改变自身的基因组和构建适合生存的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)使其早期病变能够存活; 最后在肿瘤逃避期, 肿瘤细胞将募集免疫抑制细胞如骨髓衍生抑制细胞(marrow-derived suppressor cell, MDSC), 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg细胞)以及肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)营建一个免疫抑制的肿瘤微环境, 逃避宿主免疫监视, 致使肿瘤的发生和发展[7].

肿瘤免疫治疗是一种当前备受瞩目的新型抗癌疗法, 旨在提高肿瘤细胞的免疫原性, 激发和增强机体抗肿瘤免疫应答, 协同机体免疫系统杀伤肿瘤, 抑制肿瘤的生长和进展. 早在19世纪90年代, 美国的外科医生William Coley便开始采用Coley毒素治疗肿瘤, 开启了肿瘤免疫治疗的先河. 目前肿瘤免疫治疗大致分为两种类别: 被动免疫治疗和主动免疫治疗. 被动免疫疗法是通过识别肿瘤相关抗原(tumor associated antigens, TAAs)直接靶向清除肿瘤细胞, 如免疫检查点抑制剂包括PD-1(Programmed cell death-1)/PD-L1(Programmed death-ligand 1)单抗和

表 1 FDA批准用于肿瘤免疫治疗药物或疗法

通用名(商品名)	申请机构	靶点/机制	适应症
Pembrolizumab(Keytruda)	默沙东	PD-1	非鳞状非小细胞肺癌
Nivolumab(Opdivo)	百时美施贵宝	PD-1	非鳞状非小细胞肺癌
Atezolizumab(Tecentriq)	罗氏/基因泰克	PD-L1	转移性非小细胞肺癌
Durvalumab(Imfinzi)	阿斯利康	PD-L1	晚期或转移性尿路上皮癌
Avelumab(Bavencio)	默克/辉瑞	PD-L1	默克尔细胞癌
Ipilimumab(Yervoy)	百时美施贵宝	CTLA-4	晚期黑色素瘤
Tisagenlecleucel(Kymriah)	诺华制药	CAR-T	B细胞前体急性淋巴性白血病
axicabtagene ciloleucel(Yescarta)	风筝制药	CAR-T	非霍奇金淋巴瘤

CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4)单抗, 以及过继性T细胞治疗包括CAR-T(chimeric antigen receptor T cell)疗法等; 主动免疫疗法如肿瘤疫苗是通过激活患者体内的抗癌免疫细胞, 引发强烈而持久的抗癌免疫应答反应. 目前, 已被美国FDA批准的新型的肿瘤免疫疗法主要包括单抗类免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞疗法等(表1).

胰腺癌是一种难治性的消化道实体肿瘤, 其特征性表现在具有一个呈高度免疫抑制状态的肿瘤微环境, 大量的免疫抑制性细胞广泛浸润其中, 包括调节性T细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、骨髓源性抑制细胞(MDSC)等, 同时还有因肿瘤基质增生而形成致密结缔组织屏障包绕, 从而阻碍了抗肿瘤的效应T细胞进入肿瘤内部消灭肿瘤[8-10]. 近年来, 各种新型的肿瘤免疫疗法(如检查点阻断剂、过继性T细胞疗法等)在许多恶性肿瘤的临床治疗中获得了巨大的成功. 不幸的是, 近期的临床试验表明免疫检查点阻断剂如PD-1/PDL-1单抗, CTLA-4单抗治疗胰腺癌的临床效果欠佳; 而对于胰腺癌的肿瘤疫苗而言, 尽管I期临床试验数据比较理想, 但后期临床数据已经证实对胰腺癌治疗无效[11-13]. 最近研究人员发现一小部分瘤内T细胞浸润率高的胰腺癌患者获得更长的生存时间, 这也表明用肿瘤免疫疗法具有治愈胰腺癌的潜力[14]. 虽然目前针对胰腺癌免疫的临床治疗效果不尽人意, 但是在各种免疫治疗策略的研究方面还是取得了很大的进展. 接下来, 我们将总结下当前研究热点的胰腺癌免疫治疗手段的研究进展以及所面临的诸多挑战.

2 胰腺癌免疫治疗的研究进展与挑战

2.1 免疫检查点抑制剂 肿瘤细胞表面抗原可与抗原呈递细胞表面的负性共刺激性的配体或受体(即免疫检查点分子)相结合, 使得体内T细胞凋亡或活性减弱, 从而导致肿瘤细胞逃避免疫系统的监视[15]. 免疫检查点抑制剂作用靶点为免疫检查点分子, 主要包括程序性死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)等负性调节T细胞功能的分子. 目前理论上认为如果通过有效的手段阻断这些免疫检查点分子的功能, 就能使肿瘤的免疫抑制系统难以维持, 继而解除肿瘤细胞的逃逸机制, 使得机体免疫细胞重新激活而清除肿瘤细胞[16].

PD-1/PD-L1通路是一种负性调节机体免疫应答重要的信号通路, 在肿瘤的免疫逃逸中发挥着重要作用[17-20]. PD-1蛋白在活化的T细胞表面表达, 与肿瘤细胞表达的配体PD-L1相结合, 抑制效应性T细胞的活化, 从而导致肿瘤细胞逃逸机体的免疫监视[21-24]. 近年来, PD-L1/PD-1单抗已经在黑色素瘤和肺癌等恶性肿瘤免疫治疗中取得了显著的成绩. 然而, 令人遗憾的是其在胰腺癌临床治疗中的单一使用往往不能达到理想疗效[25], 究其主要原因可能是由于胰腺癌具有较低水平的PD-1$^+$T细胞浸润和缺乏新的抗原表位. 有研究发现在一些高微卫星不稳定性(MSI)的胰腺癌患者中, 肿瘤抗原新表位负荷高的患者, 对PD-1单抗治疗是有效的[26]; 而对于未出现肿瘤抗原新表位的患者, 也发现PD-1单抗治疗能够有效促进T细胞浸入到肿瘤微环境中[27]. 然而, 最近有研究发现在一些同时具有活化的T细胞和可检测的肿瘤新表位的胰腺癌患者, 对PD-1单抗治疗则无效[28]. 进一步研究发现胰腺癌细胞高表达多种其他免疫抑制分子如TIM3, TIGIT和LAG3, 它们同样也可以抑制抗肿瘤的效应性T细胞活化, 因此, 联合多种免疫检查点抑制剂的治疗策略可能提高胰腺癌的临床疗效[28].

另一个研究热点的免疫检查点分子是CTLA-4, 其表达于T细胞表面, 对配体B7-1和B7-2具有很高的亲和力[29]. 阻断CTLA-4使得肿瘤相关抗原无法启动足够的活化信号来激活B7/CD28和MHC/TCR共刺激通路, 从而促进T细胞的增殖及活化, 达到抑制肿瘤的效果[30,31]. 早在1996年Allison等[31]人就发现抗CTLA-4的单抗可通过增强免疫力来杀伤肿瘤细胞. 近年来, 研究表明CTLA-4单抗对转移性黑色素瘤[32]和肝癌[33]患者的治疗效果尤为显著, 然而将其运用到胰腺癌的治疗, 却未见显著的临床疗效. Royal等[12]对27例胰腺癌

患者接受单独的CTLA-4单抗(Ipilimumab)治疗的Ⅱ期临床试验, 两周后复查所以患者病情并未得到明显缓解. 然而, Le等[34]在Ib期试验中发现Ipilimumab联合基于GM-CSF的全细胞疫苗(GVAX)胰腺癌患者的中位生存期和1年总生存期明显延长. Allard等[35]研究发现靶向抑制CD73表达可以增强抗PD-1和抗CTLA-4单克隆抗体的抗肿瘤活性. 因此, 联合治疗策略如PD-L1/PD-1单抗辅以化疗、肿瘤疫苗、CTLA-4单抗等可通过增强肿瘤免疫原性, 提高胰腺癌的疗效, 这可能是目前解决胰腺癌免疫治疗困境的最佳策略[36,37].

2.2 过继性T细胞治疗 过继性T细胞治疗(adoptive cell transfer, ACT)是通过复杂的离体培养和细胞工程方法, 将体外大量扩增的具有抗肿瘤反应性的细胞回输到癌症患者体内的新型免疫疗法. 目前, ACT根据扩增T细胞的类型, 可分为肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)疗法、T细胞受体(T cell receptor, TCR)疗法和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法. CAR-T治疗是目前最具潜力的肿瘤免疫治疗方法, 为患有难治性癌症的患者提供了希望. Beatty等[38]在治疗复发转移性胰腺癌患者中, 采用二代CAR-T回输, 结果成功使一例患者肝转移灶消失. Stromnes等[39]对小鼠T细胞进行TCR编辑并回输给自发性胰腺癌小鼠模型体内, 结果发现TCR编辑的T细胞聚集于肿瘤区, 并能诱导细胞凋亡及基质重塑. 令人可喜的是, CAR-T在B细胞恶性肿瘤中表现出显着的临床疗效, 且治疗反应率高达90%. 最近, 两种CAR-T疗法tisagenlecleucel和axicabtagene ciloleucel分别被美国FDA批准用于B细胞前体急性淋巴性白血病和非霍奇金淋巴瘤.

尽管CAR-T细胞疗法对血液肿瘤表现出显著的临床疗效, 但是仍存在许多障碍阻碍了其立即应用于人类实体肿瘤, 包括胰腺癌. 目前, 虽然许多通过胰腺癌过表达的自身抗原如CEA, PSCA, 间皮素和HER等构建的CAR-T细胞已在小鼠胰腺癌模型中证实是有效的, 但是大多数CAR-T疗法的后期临床试验数据却都不尽人意. 通常认为肿瘤治疗的关键点在于能否保证CAR-T细胞在肿瘤部位的持续存在. 因此, 我们推测CAR-T疗法治疗胰腺癌失败可能存在多方面的原因. 首先, CAR-T细胞必须能够有效地进入肿瘤才能保证其治疗效果. Ward-Kavanagh等[40]联合淋巴耗竭全身照射(WBI)和抗CD40激动剂(αCD40)治疗原发性神经内分泌胰腺肿瘤, 研究发现联合WBI和αCD40治疗可显著延长T细胞的增殖并增加供体T细胞在小鼠淋巴器官和胰腺中的积累. 近来, 针对其他实体恶性肿瘤的研究表明加入乙酰肝素酶或肿瘤靶向细胞因子受体的CAR-T疗法可显著改善其肿瘤内运输和抗肿瘤反应. 此外, 多项针对间皮瘤的研究表明CAR-T的区域性给药比全身给药更有效[41]. 因此, 保证CAR-T细胞能够顺利进入肿瘤内部的措施可能有利于增强CAR-T疗法的疗效. 其次, 目前许多正在研究中的针对胰腺癌的CAR-T疗法多是含有部分鼠源性单链可变片段, 易于通过抗体介导反应而消除, 影响CAR-T细胞持续发挥其治疗作用. 因此, 可能需要构建完全人源性CAR或联合清除B细胞才能解决此难题. 另外, CAR-T细胞很快就被胰腺癌的免疫抑制肿瘤微环境所消耗, 也阻碍了其最大程度发挥其治疗效果. 近来, Chapuis等[42]研究表明增加阻断CTLA-4的肿瘤特异性T细胞可诱导黑素瘤患者体内的T细胞持续存在并具有记忆性, 这也为提高CAR-T疗法在胰腺癌中的疗效提供了新的思路.

此外, CAR-T疗法所面临挑战主要在于由于T细胞输注引发的诸如不完全肿瘤靶向特异性, 神经毒性和严重细胞因子释放综合征的挑战引起了显着的安全性问题. 此外, 肿瘤抗原丢失和肿瘤异质性也是目前CAR-T细胞疗法所面临的难题. 为了应对以上这些挑战, 人们已经开始研发具有更多功能的CAR-T细胞, 包括门控系统的CAR-T细胞, 自杀系统的CAR-T细胞以及诱导基因表达的CAR-T细胞等, 可以在空间和/或时间上精密调控CAR-T细胞的效能, 减少CAR-T疗法的相关并发症.

2.3 肿瘤疫苗 肿瘤治疗性疫苗具有诱导强大的抗肿瘤免疫应答的潜力, 也是当前研究胰腺癌免疫治疗的热点方向之一. 肿瘤疫苗主要包括肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的重组基因等, 旨在激活循环中的肿瘤特异性T细胞, 达到消灭肿瘤目的[43]. GVAX是一种由肿瘤细胞组成的癌症疫苗, 经基因修饰可分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子. Jaffee等[44]对14例胰腺癌患者采用GVAX疫苗, 其中3例患者生存期大于25 mo. Le等[45]在早期临床试验中发现, 使用GVAX能够提高癌症患者的总体生存期. 然而, 近来的Ⅱb/Ⅲ期临床数据证实GVAX尚不能显著提高胰腺癌患者的生存率[13]. Middleton等[46]运用源自肿瘤相关自身抗原人端粒酶(hTERT)的单肽疫苗的Ⅲ期临床试验显示, 对于转移性肿瘤的患者并没在生存时间上获益, 甚至未发现有免疫应答反应. 另外, 超急性胰腺癌疫苗(Algenpantucel-L)由表达鼠α-1,3-半乳糖基转移酶的经照射的同种异体胰腺癌细胞组成. Hardacre等[47]研究发现胰腺癌患者在术后接受吉他西滨和基于5-氟尿嘧啶的放化疗及Algenpantucel-L疫苗, 能够显著提高患者1年生存率并且降低肿瘤复发率. 然而, 不幸的是其与GVAX具有同样的结局, 在最近的Ⅲ期临床试验中也未能表现出显著提高胰腺癌患者的存活率[48].

最近, 研究发现肿瘤疫苗在佐剂辅助下发挥更大的疗效. Mehla等[49]利用肿瘤抗原靶向抗体mAb-AR20.5、抗PD-L1和PolyICLC联合免疫治疗, 诱导抵抗表达人自身抗原MUC1的胰腺肿瘤, 并产生持久的MUC1特异性的细胞免疫应答反应. Arlen等[50]将表达癌胚抗原(CEA)和MUC1的肿瘤疫苗接种晚期胰腺癌患者, 并以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)为佐剂, 研究结果表明接种肿瘤疫苗的晚期胰腺癌患者的生存时间明显延长. 另外, Abou-Alfa等[51]报告的Ⅰ/Ⅱ期临床数据表明, 接种表达K-ras突变基因编码肽段的肿瘤疫苗, 辅以GM-CSF佐剂, 能够显著提高胰腺癌患者的免疫应答反应强度, 并且显著延长患者的中位生存期. 最近的研究数据表明, 佐剂可能不像之前认为的那样有利于肿瘤疫苗发挥疗效. 研究发现佐剂不仅可能降低肿瘤疫苗的整体免疫反应的强度, 而且还在肺癌术后肿瘤微环境中表现出强烈的免疫抑制作用[52,53].

3 结论

胰腺癌当前依然是一种难治性消化道实体癌, 预后极差. 尽管当前针对胰腺癌的各种新型免疫疗法的临床效果仍尚未明确, 但是很多疗法已经展现出非常光明的应用前景. 近些年来, 经历大量单一免疫治疗策略的临床试验失败的教训, 使我们充分认识到由于胰腺癌的分子生物学变异比较大, 单个靶点的阻断不足以完全阻断活化的肿瘤增殖通路. 因此, 将目前已经证实的临床有效的免疫疗法的联合应用可能取得更好的临床疗效. 此外, 基于目前的大数据和二代基因测序技术的发展, 探寻更多更具有特异性的肿瘤生物标志分子, 研发新的靶向药物和肿瘤疫苗, 这些都是将来具有广阔前景的肿瘤免疫治疗的研究方向. 尽管目前胰腺癌的免疫治疗面临着许多困难与挑战, 但我们仍有希望克服重重困难, 开发更为有效的胰腺癌的免疫疗法, 最终战胜这种令人胆寒的绝症.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]

2 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921 [PMID: 24840647 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155]

3 Moyer MT, Gaffney RR. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2140 [PMID: 25427125 DOI: 10.1056/NEJMc1412266]

4 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]

5 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]

6 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]

7 Banerjee K, Kumar S, Ross KA, Gautam S, Poelaert B, Nasser MW, Aithal A, Bhatia R, Wannemuehler MJ, Narasimhan B, Solheim JC, Batra SK, Jain M. Emerging trends in the immunotherapy of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018; 417: 35-46 [PMID: 29242097 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.012]

8 Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 914-923 [PMID: 23385730 DOI: 10.1038/bjc.2013.32]

9 Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 582-598 [PMID: 27550820 DOI: 10.1038/nrc.2016.73]

10 Wachsmann MB, Pop LM, Vitetta ES. Pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of immunologic aspects. *J Investig Med* 2012; 60: 643-663 [PMID: 22406516 DOI: 10.2310/JIM.0b013e31824a4d79]

11 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]

12 Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c]

13 Dung T, Le AHK, Wainberg ZA, Picozzi VJ, Kindler HL, Wang-Gillam A. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol* 2017; 35: 345-345

14 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiyeh M, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of

Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandria Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnjatic S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]

15 Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nature Reviews Drug Discov* 2013; 12: 130-146

16 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]

17 Zhang J, Braun MY. PD-1 deletion restores susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis in miR-155-deficient mice. *Int Immunol* 2014; 26: 407-415 [PMID: 24648472 DOI: 10.1093/intimm/dxu043]

18 Liu C, Jiang J, Gao L, Wang X, Hu X, Wu M, Wu J, Xu T, Shi Q, Zhang X. Soluble PD-1 aggravates progression of collagen-induced arthritis through Th1 and Th17 pathways. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 340 [PMID: 26608464 DOI: 10.1186/s13075-015-0859-z]

19 Yanaba K, Hayashi M, Yoshihara Y, Nakagawa H. Serum levels of soluble programmed death-1 and programmed death ligand-1 in systemic sclerosis: Association with extent of skin sclerosis. *J Dermatol* 2016; 43: 954-957 [PMID: 26945563 DOI: 10.1111/1346-8138.13339]

20 罗亮, 舒美兰, 李舒眉, 蔡扬. 口腔扁平苔藓患者血清中可溶性程序性死亡受体1及其配体表达与免疫功能的相关性. 中华口腔医学杂志 2015; 50: 585-589

21 Park JJ, Omiya R, Matsumura Y, Sakoda Y, Kuramasu A, Augustine MM, Yao S, Tsushima F, Narazaki H, Anand S, Liu Y, Strome SE, Chen L, Tamada K. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood* 2010; 116: 1291-1298 [PMID: 20472828 DOI: 10.1182/blood-2010-01-265975]

22 Yang J, Riella LV, Chock S, Liu T, Zhao X, Yuan X, Paterson AM, Watanabe T, Vanguri V, Yagita H. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2011; 187: 1113 [PMID: 21697455 DOI: 10.4049/jimmunol.1100056]

23 Paterson AM, Brown KE, Keir ME, Vanguri VK, Riella LV, Chandraker A, Sayegh MH, Blazar BR, Freeman GJ, Sharpe AH. The programmed death-1 ligand 1:B7-1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo. *J Immunol* 2011; 187: 1097-1105 [PMID: 21697456 DOI: 10.4049/jimmunol.1003496]

24 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111-122 [PMID: 17629517 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016]

25 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-567 [PMID: 25428504 DOI: 10.1038/nature14011]

26 Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O, Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, Cros J, Bardier-Dupas A, Collura A, Cervera P, Scriva A, Dumont S, Hammel P, Sauvanet A, Louvet C, Delpéro JR, Paye F, Vaillant JC, André T, Closset J, Emile JF, Van Laethem JL, Jonchère V, Abd Alsamad I, Antoine M, Rodenas A, Fléjou JF, Dusetti N, Iovanna J, Duval A, Svrcek M. Prevalence of Microsatellite Instability in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology* 2018; 154: 1061-1065 [PMID: 29158190 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.009]

27 Winograd R, Byrne KT, Evans RA, Odorizzi PM, Meyer AR, Bajor DL, Clendenin C, Stanger BZ, Furth EE, Wherry EJ, Vonderheide RH. Induction of T-cell Immunity Overcomes Complete Resistance to PD-1 and CTLA-4 Blockade and Improves Survival in Pancreatic Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 399-411 [PMID: 25678581 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0215]

28 Balli D, Rech AJ, Stanger BZ, Vonderheide RH. Immune Cytolytic Activity Stratifies Molecular Subsets of Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3129-3138 [PMID: 28007776 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2128]

29 Quezada SA, Peggs KS, Simpson TR, Allison JP. Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol Rev* 2011; 241: 104-118 [PMID: 21488893 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01007.x]

30 Kwon ED, Foster BA, Hurwitz AA, Madias C, Allison JP, Greenberg NM, Burg MB. Elimination of residual metastatic prostate cancer after surgery and adjunctive cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci* USA 1999; 96: 15074-15079 [PMID: 10611340]

31 Krummel MF, Sullivan TJ, Allison JP. Superantigen responses and co-stimulation: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on T cell expansion in vitro and in vivo. *Int Immunol* 1996; 8: 519-523 [PMID: 8671638]

32 Yuan J, Ginsberg B, Page D, Li Y, Rasalan T, Gallardo HF, Xu Y, Adams S, Bhardwaj N, Busam K, Old LJ, Allison JP, Jungbluth A, Wolchok JD. CTLA-4 blockade increases antigen-specific CD8(+) T cells in prevaccinated patients with melanoma: three cases. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1137-1146 [PMID: 21465316 DOI: 10.1007/s00262-011-1011-9]

33 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]

34 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]

35 Allard B, Pommey S, Smyth MJ, Stagg J. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5626-5635 [PMID: 23983257 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0545]

36 Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 409-416 [PMID: 26681673 DOI: 10.1093/annonc/mdv615]

37 Luheshi NM, Coates-Ulrichsen J, Harper J, Mullins S, Sulikowski MG, Martin P, Brown L, Lewis A, Davies G, Morrow M, Wilkinson RW. Transformation of the tumour microenvironment by a CD40 agonist antibody correlates with improved responses to PD-L1 blockade in a mouse orthotopic pancreatic tumour model. *Oncotarget* 2016; 7: 18508-18520 [PMID: 26918344 DOI: 10.18632/oncotarget.7610]

38 Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, Chew A, Zhao Y, Levine BL, Albelda SM, Kalos M, June CH. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 112-120 [PMID: 24579088 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0170]

39 Stromnes IM, Schmitt TM, Hulbert A, Brockenbrough JS, Nguyen H, Cuevas C, Dotson AM, Tan X, Hotes JL, Greenberg PD, Hingorani SR. T Cells Engineered against a Native Antigen Can Surmount Immunologic and Physical Barriers to Treat Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2015; 28: 638-652 [PMID: 26525103 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.022]

40 Ward-Kavanagh LK, Kokolus KM, Cooper TK, Lukacher AE, Schell TD. Combined sublethal irradiation and agonist anti-CD40 enhance donor T cell accumulation and control of autochthonous murine pancreatic tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 639-652 [PMID: 29332158 DOI: 10.1007/s00262-018-2115-2]

41 Parente-Pereira AC, Burnet J, Ellison D, Foster J, Davies DM, van der Stegen S, Burbridge S, Chiapero-Stanke L, Wilkie S, Mather S, Maher J. Trafficking of CAR-engineered human T cells following regional or systemic adoptive transfer in SCID beige mice. *J Clin Immunol* 2011; 31: 710-718 [PMID: 21505816 DOI: 10.1007/s10875-011-9532-8]

42 Chapuis AG, Roberts IM, Thompson JA, Margolin KA, Bhatia S, Lee SM, Sloan HL, Lai IP, Farrar EA, Wagener F, Shibuya KC, Cao J, Wolchok JD, Greenberg PD, Yee C. T-Cell Therapy Using Interleukin-21-Primed Cytotoxic T-Cell Lymphocytes Combined With Cytotoxic T-Cell Lymphocyte Antigen-4 Blockade Results in Long-Term Cell Persistence and Durable Tumor Regression. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3787-3795 [PMID: 27269940 DOI: 10.1200/JCO.2015.65.5142]

43 Le DT, Jaffee EM. Next-generation cancer vaccine approaches: integrating lessons learned from current successes with promising biotechnologic advances. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 766-772 [PMID: 23847215]

44 Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, Goemann M, Coleman J, Grochow L, Donehower RC, Lillemoe KD, O'Reilly S, Abrams RA, Pardoll DM, Cameron JL, Yeo CJ. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 145-156 [PMID: 11134207 DOI: 10.1200/jco.2001.19.1.145]

45 Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, Zeh H, Cohen D, Fine RL, Onners B, Uram JN, Laheru DA, Lutz ER, Solt S, Murphy AL, Skoble J, Lemmens E, Grous J, Dubensky T Jr, Brockstedt DG, Jaffee EM. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1325-1333 [PMID: 25584002 DOI: 10.1200/jco.2014.57.4244]

46 Middleton G, Silcocks P, Cox T, Valle J, Wadsley J, Propper D, Coxon F, Ross P, Madhusudan S, Roques T, Cunningham D, Falk S, Wadd N, Harrison M, Corrie P, Iveson T, Robinson A, McAdam K, Eatock M, Evans J, Archer C, Hickish T, Garcia-Alonso A, Nicolson M, Steward W, Anthoney A, Greenhalf W, Shaw V, Costello E, Naisbitt D, Rawcliffe C, Nanson G, Neoptolemos J. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 829-840 [PMID: 24954781 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70236-0]

47 Hardacre JM, Mulcahy M, Small W, Talamonti M, Obel J, Krishnamurthi S, Rocha-Lima CS, Safran H, Lenz HJ, Chiorean EG. Addition of algenpantucel-L immunotherapy to standard adjuvant therapy for pancreatic cancer: a phase 2 study. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 94-100; discussion 100-101 [PMID: 23229886 DOI: 10.1007/s11605-012-2064-6]

48 Coveler AL, Rossi GR, Vahanian NN, Link C, Chiorean EG. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Immunotherapy* 2016; 8: 117-125 [PMID: 26787078 DOI: 10.2217/imt.15.113]

49 Mehla K, Tremayne J, Grunkemeyer JA, O'Connell KA, Steele MM, Caffrey TC, Zhu X, Yu F, Singh PK, Schultes BC, Madiyalakan R, Nicodemus CF, Hollingsworth MA. Combination of mAb-AR20.5, anti-PD-L1 and PolyICLC inhibits tumor progression and prolongs survival of MUC1.Tg mice challenged with pancreatic tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 445-457 [PMID: 29204701 DOI: 10.1007/s00262-017-2095-7]

50 Arlen PM, Gulley JL, Madan RA, Hodge JW, Schlom J. Preclinical and clinical studies of recombinant poxvirus vaccines for carcinoma therapy. *Crit Rev Immunol* 2007; 27: 451-462 [PMID: 18197807]

51 Abou-Alfa GK, Chapman PB, Feilchenfeldt J, Brennan MF, Capanu M, Gansukh B, Jacobs G, Levin A, Neville D, Kelsen DP, O'Reilly EM. Targeting mutated K-ras in pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 321-325 [PMID: 20686403 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181e84b1f]

52 Predina J, Eruslanov E, Judy B, Kapoor V, Cheng G, Wang LC, Sun J, Moon EK, Fridlender ZG, Albelda S, Singhal S. Changes in the local tumor microenvironment in recurrent cancers may explain the failure of vaccines after surgery. *Proc Natl Acad Sci* USA 2013; 110: E415-E424 [PMID: 23271806 DOI: 10.1073/pnas.1211850110]

53 Kimura T, McKolanis JR, Dzubinski LA, Islam K, Potter DM, Salazar AM, Schoen RE, Finn OJ. MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev Res* (Phila) 2013; 6: 18-26 [PMID: 23248097 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0275]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 13-19

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.13

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

述评 EDITORIAL

DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展

卢家俊, 袁 周

卢家俊, 袁周, 上海交通大学附属第六人民医院普外科 上海市 200233

卢家俊, 研究生, 主要从事肝胆胰外科的诊疗和开展CTCs及ctDNA在胰腺癌中的相关研究.

作者贡献分布: 文献收集整理由卢家俊完成; 论文写作由卢家俊与袁周共同完成.

通讯作者: 袁周, 主任医师, 副教授, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. zhouyuan669@163.com
电话: 021-24058413

收稿日期: 2018-09-17
修回日期: 2018-10-20
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-01-08

Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Jia-Jun Lu, Zhou Yuan

Jia-Jun Lu, Zhou Yuan, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Zhou Yuan, Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, No. 600, Yishan Road, Shanghai 200233, China. zhouyuan669@163.com

Received: 2018-09-17
Revised: 2018-10-20
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-01-08

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is one of the most malignant gastrointestinal tumors, characterized by a poor prognosis. Most of the patients have an advanced disease at the time of diagnosis and lose the opportunity of radical surgery, resulting in a 5-year survival rate of less than 5%. Circulating tumor DNA, whose concentration in plasma of patients with pancreatic adenocarcinoma is higher than that in health controls, carries specific gene mutation and aberrant DNA methylation. Epigenetic change is one of the important characteristics of cell carcinogenesis. DNA methylation is an early event in tumorigenesis, which is more helpful for early diagnosis than gene mutation and can be observed in each stage of PC. Therefore, the detection of aberrant DNA methylation in the promoter region in patients with PC may be a non-invasive method for early cancer detection, predicting prognosis, and monitoring recurrence. In the present review, we discuss the recent advances in the study of DNA methylation in the early diagnosis of PC, and the potential application value in the treatment of PC.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: DNA methylation; Circulating tumor DNA; Pancreatic cancer; Early diagnosis; Therapy

Lu JJ, Yuan Z. Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 13-19
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/13.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.13

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是恶性程度最高的消化道系统肿瘤之一, 多数患者就诊时已属中晚期从而失去根治性手术机会, 导致5年生存率不到5%. PC患者外周血中循环肿瘤DNA浓度明显高于正常健康人群, 并且携带有肿瘤特有的基因突变与甲基化改变. DNA甲基化是表观遗传学的重要表现形式, 也是肿瘤发生中的早期事件, 早于基因突变并且可以出现

在PC进展的各个阶段. 因此, PC患者启动子区异常DNA甲基化的检测可能为肿瘤的早期诊断、预后评价以及复发监测提供了一种简便的、无创的有效方法. 本文就近年来人们对于DNA甲基化在PC早期诊断中的研究进展及其对于PC治疗的潜在价值进行综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: DNA甲基化; ctDNA; 胰腺癌; 早期诊断; 治疗

核心提要: DNA甲基化是在基因在DNA序列不发生改变的情况下, 通过对基因的调控和修饰重塑作用,使基因的表达异常, 从而导致肿瘤的发生发展, 其过程往往发生在体细胞癌变之前, 对于肿瘤的早期诊断具有极大的价值, 并且通过运用药物改变DNA甲基化的状态有可能促进癌症的治疗.

卢家俊, 袁周. DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 13-19
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/13.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.13

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的消化道恶性肿瘤, 大约60%的PC患者在确诊时已发生远处转移, 仅有约20%的病人可以得到根治性手术切除治疗, 导致总体五年生存率低于5%, 而接受根治性手术后的患者5年生存率也只有20%[1,2]. 根据美国癌症研究协会的调查, 2017年美国PC死亡率高居肿瘤相关死亡的第四位, 并且呈现上升趋势[3]. 常规的肿瘤标志物CA19-9的检测及影像学检查作为高危人群的筛查方法对PC早期诊断帮助较小[4,5]. 因此, 发现一种有效的标记物来用于PC的早期诊断成为了研究的热点.

近年来, 研究者们发现表观遗传学通过对基因的调控和修饰重塑在促进肿瘤的发生发展过程中起到作用. DNA甲基化是表观遗传学的一种常见形式, 其改变往往发生在体细胞癌变之前, 是肿瘤发生的早期事件. 在人体的多种体液中能够检测到甲基化的DNA, 例如胆汁、排泄物以及血液. ctDNA是由肿瘤细胞释放到血液中的游离DNA, 携带着肿瘤细胞中的基因突变和表观遗传学改变[6]. 随着二代测序及ddPCR技术的发展, ctDNA得到了广泛的研究, 已检测到多种恶性肿瘤患者ctDNA中有多种基因存在异常甲基化, 且与肿瘤患者的临床病理特征存在不同程度的相关性, 具有检测稳定性好, 组织特异性高的优点, 使得DNA甲基化成为一个能够指导诊断、分期、判断预后及监测复发的有前景的生物标记.

1 DNA甲基化与PC的发病机制

DNA甲基化是指在三种主要的DNA甲基化转移酶(DNMT1, DNMT3a和DNMT3b)的作用下, 从甲基供体转移甲基到胞嘧啶5'位的过程[7]. 理论上任何人类基因组上每个C都可以发生甲基化, 但人类的DNA甲基化通常发生在基因的CPG岛上, 大约60%的人类基因中存在启动子区的CPG岛, 其中仅有5%的启动子基因发生甲基化[8]. 目前许多研究已经在各种肿瘤中检测到了异常的启动子甲基化模式(表1[9-21]), 为揭示肿瘤发生、发展的分子机制提供了线索, 并被视为一种潜在的标志物来检测肿瘤.

DNA甲基化主要通过CPG岛的异常高甲基化使得抑癌基因表达沉默或低甲基化使得癌基因表达上调, 从而影响甚至导致肿瘤的发生, 因此理论上我们也能在PC疾病进展的各个阶段中检测到这一改变. 胰腺导管腺癌是目前PC最常见的病理类型, 其的发生发展通常是从非侵袭性的癌前病变演化而来, 其中最常见的类型是胰腺上皮内瘤变(PanINs)[1]. Sato等[22]人对胰腺上皮内瘤变的病变组织进行了甲基化的研究, 结果发现有8种基因(CAH3、reprimo、CLDN5、LHX1、NPTX2、SARP2、SPARC、ST14)的启动子区发生了不同程度的甲基化. Yokoyama等[23]人在胰腺导管腺癌患者中发现异常甲基化的基因MUC4和MUC1, 并证明了其低甲基化状态与不良的预后有关. Sato[24]的另一项实验通过对5组PC细胞株中的癌基因MMP-2、MMP-7、MMP-9的CPG岛甲基化状态进行研究发现, 在表达的3组细胞株中检测到基因中CPG岛绝大部分表现为低甲基化状态, 另外2组不表达的细胞株, 其CPG岛则呈正常甲基化状态. 此外, 宋海荣等[25]和杨卫华等[26]分别对比了PC肿瘤组织与癌旁组织中APC与P16基因的表达及其甲基化的水平, 结果都发现在PC中上述两种抑癌基因的启动子序列均呈现高甲基化状态, 并且Ginesta等[27]在71% PC患者的胰液中发现了甲基化的APC基因. 这些研究说明了在PC进展的不同阶段有多种基因启动子区的CPG岛异常甲基化起到作用. 不仅如此, Yi等[28]的研究发现在PanINs患者中甲基化的BNC1随着PanINs病变的进展检出率得到提升, 在PaIN-3患者中达100%, 并且在其他研究中也发现了在一些肿瘤进展的不同阶段某些基因的CPG岛甲基化状态也被随之发生变化[29,30]. DNA甲基化还被证实参与了在一些肿瘤的浸润转移过程[31,32], 但在PC中尚缺少有关研究.

随着研究的不断进展, 除了以上这些主要的基因以外, 又有许多与PC相关的甲基化基因进入了研究

表 1 常见肿瘤中的潜在DNA甲基化标记物

肿瘤名称	甲基化基因	引用
肝癌	*CDKN2A*	[9]
	RASSF1A	[10]
	RUNX3	[11]
	CDO1	[12]
结肠癌	*SEPT9*	[13]
	VIM	[14]
胃癌	*CDH1*	[15]
	CDKN2A	[16]
胰腺癌	*CD1D*	[17]
乳腺癌	*BRCA1*	[18]
	RARB2	[19]
肺癌	*RARB2*	[20]
	SHOX2	[21]

者的视线, 比如抑癌基因RASSF10[33], 转录调控基因INSM2[34]等等. 由于这些癌基因与抑癌基因能在多种肿瘤中被发现, 仍然需要进一步的研究去寻找对PC特异性及敏感度高的甲基化标志物.

2 DNA甲基化与PC早期诊断

随着影像学的逐步发展, 越来越多的肿瘤可以在早中期被发现, 但对于早期且微小的胰腺恶性病变仍然较难做出准确的诊断. 将近80%的患者在确诊时已经丧失了手术治疗的时机, 其中位生存期仅6-9 mo, 但有研究表明对于肿块小于1 cm的PC患者接受手术切除治疗后的五年生存率高达80%以上, 远高于晚期肿瘤患者[35]. 因此提升PC的早期诊断变得尤为迫切. 澳大利亚的PC基因组计划(APGI)最近的一项研究发现, 在PC发生的关键信号通路中存在高水平的异常甲基化, 证明它作为PC诊断的生物标志物是可行的[36].

PanINs向恶性肿瘤演变的过程非常缓慢, 可能需要10-15年才能完成[37], 这就给予了这些病人能够实现早期诊断及根治性治疗的机会. 对此, 一项研究发现了NTPX2、SARP2、RPRM及LHX1在PanINs中出现异常甲基化而导致基因沉默表达, 这些基因的发现在PC的早期诊断及高危病人的一级预防中可能发挥一定的作用[22].

胰液中含有来自胰腺各部分的脱落细胞, 是检测胰腺导管细胞中异常基因表达的理想来源, 可能在区分无特异症状的胰腺良恶性疾病时发挥作用. 一项研究表明, 在胰液中检测到CCND2、TFPI2、PENK、NPTX2和FOXE1这五种基因中的2种及以上甲基化可以区分癌症患者和包括慢性胰腺炎在内的非肿瘤患者, 且具有较高的敏感性(82%)和特异性(100%)[38]. 此外, Kisiel等[17]人在研究中对102名实验对象的CD1D、KCNK12、CLEC11A、NDRG4、IKZF1和PKRCB的甲基化改变进行分析, 其中包括61名PC患者, 22名慢性胰腺炎病人以及19位健康对象, 发现了CD1D可以区分PC和正常组织, 其敏感性和特异性分别为75%和95%, 并且与慢性胰腺炎鉴别时特异性达到了91%.

PC患者外周血中存在着循环DNA, ctDNA可以用来定量血液中肿瘤的DNA, 为我们提供患者体内肿瘤负荷的信息, 并且可以揭示肿瘤DNA的甲基化状态, 在微小病变患者中, 释放进入血液中的ctDNA浓度也较低[39]. 而各类实验中通常会以检测到相应的基因突变作为区别ctDNA与正常循环DNA的方法[40], 但是由于基因突变的位点的多样性导致即使在同一种肿瘤中其基因序列也可能在大范围的区域内发生变化, 而大部分基因发生甲基化的位点多位于启动子的CPG岛的特定区域[41-43]. 因此与基因突变相比, DNA甲基化在同一肿瘤中具有更高的一致性, 可使ctDNA的检出率提高[44,45]. Yi等[28]从PC肿瘤组织中筛选出与PC特异相关较高的基因位点BNC1和ADAMTS1基因, 之后又在PC患者的血清中检测到BNC1和ADAMTS1基因启动子区发生异常的高甲基化, 其敏感度分别为79%和48%, 特异度分别为89%和92%, 并且更进一步的分析显示在PanINs患者以及Ⅰ期PC患者中也能检测到BNC1(PanINs患者中70%, PCⅠ期患者中97%)和ADAMTS1基因(PanINs患者中25%, PCⅠ期患者中63%)的甲基化状态, 最终通过对10例早期PC患者的血清进行检测来验证其对PC的诊断价值, 结果显示这两个基因位点的敏感度均达到90%, 故研究者认为检测血清中BNC1和ADAMTS1基因启动子的甲基化状态可能成为早期诊断PC的肿瘤标记物.

上文中我们阐述了在一些研究中发现P16、APC及RASSF1A等基因在PC组织中存在高甲基化状态, 但是Kawasaki等[42]人在胃癌、肺癌、乳腺癌和肝癌的样本中检测P16的甲基化状态也得到了相似的结果. Schneikert[46]的一项研究表明APC基因启动子高甲基化能在结直肠癌、肺癌、子宫内膜癌等多种肿瘤中被检出. Leodolter等[47]发现在胃癌中可以检测到RASSF1A基因的高甲基化. 因此血浆中P16、APC及RASSF1A等基因甲基化在PC诊断中缺乏特异性, 其临床的应用价值还有待进一步研究讨论.

但是无论从胰液或者组织标本中获取DNA甲基化信息, 患者都需要接受一定程度的有创操作, 并且难以反复获取, 而从血液中获取的甲基化的ctDNA则具有无创、易获得、方便简洁的优点, 我们可以通过测定患者血液中的甲基化ctDNA来对患者的整个疾病进展过程

进行检测, 对于具有癌前病变的病人进行监测相应基因的甲基化状态, 例如PanINs患者, 可以做到早期诊断. 但这仍只存在于我们的设想中, 能作为PC特异性诊断标记物的甲基化位点仍未发现, 仍然需要更多的实验研究来攻克这一难题.

3 甲基化与PC的治疗及预后评价

目前PC发病机制尚不清楚, 越来越多的证据显示PC发病与多基因病变有关, 这包括DNA序列变化引起的基因突变和非DNA序列变化引起的基因表达改变, 后者与基因的突变不同, 表观遗传学的改变大都是可逆的, 因此, 利用药物来改变细胞的表观遗传学状态可能是治疗癌症的一条新途径. 针对异常的甲基化DNA可以被逆转, Dammann等[48]发现用去甲基化药物 5-重氮-2'脱氧嘧啶(5-AzA-2'dC)处理PC细胞后, 可使沉默的RASSF1A基因重新获得表达. 同样有研究表明, 通过使用药物如5-氮杂-2'脱氧胞苷处理PC细胞后, 发现表达沉默的SPARC基因可以得到逆转, 这样的作用还能出现在宫颈癌及大肠癌中[49-51]. Shakya等[52]人发现在胰腺导管腺癌中存在STAT1的高甲基化状态, 而5-重氮-2'脱氧嘧啶与γ干扰素合用可以对胰腺导管腺癌产生正性抗增殖作用, 为进一步研究去甲基化药物与细胞因子和免疫治疗的结合提供了理论基础. 但是PC的发病并非单基因的作用, 尽管部分DNA的甲基化状态可以被药物纠正, PC的进展仍然难以逆转.

至今为止, 根治性手术仍是治愈PC的唯一希望, 并且药物治疗敏感性低, 使得一些研究开始转向PC患者的预后评估以及对药物的反应监测. 许多研究已经表明在一些肿瘤中部分单基因的甲基化与患者生存率有关[53,54]. 在一项对30例PC患者的血液标本中的启动子区甲基化的研究中, 研究者们发现甲基化的TNFRSF10C和ACIN 1基因与较短的生存时间存在显著的相关性[55]. 并且有进一步的研究发现在PC患者中检测到基因MUC1和MUC4的低甲基化状态较其高甲基化状态具有更加不良的预后[23]. 此外, Thompson等[33]发现了PC患者基因FAM150A、ONECUT1和RASSF10启动子区CPG岛的甲基化状态与不良的预后有关. 外周血液中ctDNA的半衰期一般小于2 h, 因此其浓度能作为一种快速检测术后病人是否有肿瘤残余的手段, 而DNA甲基化检测较基因突变能提高ctDNA的检出率, 且一些研究表明, 术后ctDNA阳性的患者具有更短的生存时间[56]. 对于大部分中晚期肿瘤患者而言, 确诊时已经失去难以行根治性手术治疗的机会, 化学治疗成为了主要的治疗方式, 而目前吉西他滨作为PC治疗的一线化疗药物, 仅不足25%的患者具有敏感性. Tan[57]的一项研究发现吉西他滨可能对携带高甲基化基因GSTM1和ONECU的PC患者具有更高的敏感性. 这一发现可以使得我们对部分PC患者的化学治疗效果有更好的预测. 我们想通过常规的影像学检查及肿瘤标记物了解到患者的治疗效果通常至少需要3个化疗周期, 这往往可能延误了对药物不敏感的患者得到其他有效的治疗, Mahon等[58]人发现在前列腺癌患者血浆中的异常甲基化的GSTP1(约存在大于90%的前列腺癌患者中[59])能作为追踪前列腺癌化疗效果的指标, 该研究对35名前列腺癌患者进行了化疗后的随访, 发现在第一次化疗后出现甲基化的GSTP1提示前列腺癌仍在进展.

虽然目前已经进行了许多关于异常DNA甲基化与肿瘤的治疗及监测的研究, 并取得了一系列的进展, 在许多肿瘤中我们可以持续性监测患者的治疗后ctDNA浓度动态变化, 为后续的治疗提供了更加精准的判断和治疗措施. 但DNA甲基化在PC治疗及预后判断中仍存在大量的空白, 而作为一种极具前景的生物标记物, 我们仍需要大量的研究及实验来推动DNA甲基化在PC治疗及预后判断中的应用.

4 结论

PC是临床上常见预后不良的恶性肿瘤之一. 目前, PC仍缺乏高特异度及灵敏度的早期诊断标记物和有效的治疗手段. 在PC发病中, 表观遗传学在控制细胞行为方面扮演着重要的角色, 并且能在PC的各个阶段中得以检测, 而外周血中的ctDNA携带着肿瘤的基因突变及甲基化改变. 甲基化ctDNA作为表观遗传学与液体活检技术的结合, 具有无创、简便、易获得的优点, 并且检测敏感性高于基于基因突变的ctDNA, 能查出更微小的病灶, 具有早期诊断的优势, 并且能预测肿瘤的预后、监测肿瘤的复发及药物治疗效果, 为肿瘤早期诊断、治疗提供了新的方向. 但由于ctDNA的在外周血中的含量较少, 难以被检测出, 而其中的甲基化位点的检测则更是难上加难, 虽然随着目前ctDNA的检测技术如二代测序及ddPCR得到了极大的进展, 使得检出率有所提升, 但是仍然不能满足我们临床应用的要求. PC的发病机制是多基因层面的, 虽然目前的研究发现已知的PC中的DNA甲基化的基因位点较多, 但缺乏特异性, 这些甲基化同时也能在乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌等肿瘤中被发现. 目前进行的PC DNA甲基化的相关研究大多侧重于单个基因位点启动子甲基化在PC诊断中的敏感度与特异度研究, 且目前还没有合适的单个基因位点能够作为PC的诊断标记物. 同时, 能逆转PC患者某些基因启动子甲基化状态的去甲基化药物对于PC的疗效尚需大量的研究及临床试验加以验证. DNA甲基化虽然为我

们对于PC发病机制的研究提供了一条线索并且为PC患者提供了早期诊断及预后监测的可能, 但是仍然缺乏有效的生物标记物. 因此今后的研究应该更加注重于发现特异性和敏感性更高的PC诊断标记物, 并为PC的早期诊断及治疗提供监测手段.

5 参考文献

1 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
2 Witkowski ER, Smith JK, Tseng JF. Outcomes following resection of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 97-103 [PMID: 22991309 DOI: 10.1002/jso.23267]
3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
4 Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 88-89 [PMID: 22811875 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.016]
5 Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4323-4333 [PMID: 25892884 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4323]
6 Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem* 2015; 61: 112-123 [PMID: 25388429 DOI: 10.1373/clinchem.2014.222679]
7 Chen ZX, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. *J Biol Chem* 2011; 286: 18347-18353 [PMID: 21454628 DOI: 10.1074/jbc.R110.205286]
8 Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1057-1068 [PMID: 20944598 DOI: 10.1038/nbt.1685]
9 Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. New Insights into the Epigenetics of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1609575 [PMID: 28401148 DOI: 10.1155/2017/1609575]
10 Huang ZH, Hu Y, Hua D, Wu YY, Song MX, Cheng ZH. Quantitative analysis of multiple methylated genes in plasma for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 702-707 [PMID: 21884695 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.08.004]
11 Zhang C, Li J, Huang T, Duan S, Dai D, Jiang D, Sui X, Li D, Chen Y, Ding F, Huang C, Chen G, Wang K. Meta-analysis of DNA methylation biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 81255-81267 [PMID: 27835605 DOI: 10.18632/oncotarget.13221]
12 Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, Honne H, Hektoen M, Wadsworth CA, Clausen OP, Karlsen TH, Foss A, Mathisen O, Schrumpf E, Lothe RA, Lind GE. Novel target genes and a valid biomarker panel identified for cholangiocarcinoma. *Epigenetics* 2012; 7: 1249-1257 [PMID: 22983262 DOI: 10.4161/epi.22191]
13 Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, Dhein J, Zimmermann M, Tauber R, Wiedenmann B. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 183 [PMID: 25326034 DOI: 10.1186/1471-230X-14-183]
14 Ned RM, Melillo S, Marrone M. Fecal DNA testing for Colorectal Cancer Screening: the ColoSure™ test. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1220 [PMID: 21487548 DOI: 10.1371/currents.RRN1220]
15 Ichikawa D, Koike H, Ikoma H, Ikoma D, Tani N, Otsuji E, Kitamura K, Yamagishi H. Detection of aberrant methylation as a tumor marker in serum of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2477-2481 [PMID: 15330201]
16 Abbaszadegan MR, Moaven O, Sima HR, Ghafarzadegan K, A'rabi A, Forghani MN, Raziee HR, Mashhadinejad A, Jafarzadeh M, Esmaili-Shandiz E, Dadkhah E. p16 promoter hypermethylation: a useful serum marker for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2055-2060 [PMID: 18395906 DOI: 10.3748/wjg.14.2055]
17 Kisiel JB, Raimondo M, Taylor WR, Yab TC, Mahoney DW, Sun Z, Middha S, Baheti S, Zou H, Smyrk TC, Boardman LA, Petersen GM, Ahlquist DA. New DNA Methylation Markers for Pancreatic Cancer: Discovery, Tissue Validation, and Pilot Testing in Pancreatic Juice. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4473-4481 [PMID: 26023084 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2469]
18 Sharma G, Mirza S, Parshad R, Gupta SD, Ralhan R. DNA methylation of circulating DNA: a marker for monitoring efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2012; 33: 1837-1843 [PMID: 22744714 DOI: 10.1007/s13277-012-0443-y]
19 Liggett TE, Melnikov AA, Marks JR, Levenson VV. Methylation patterns in cell-free plasma DNA reflect removal of the primary tumor and drug treatment of breast cancer patients. *Int J Cancer* 2011; 128: 492-499 [PMID: 20473856 DOI: 10.1002/ijc.25363]
20 Ponomaryova AA, Rykova EY, Cherdyntseva NV, Skvortsova TE, Dobrodeev AY, Zav'yalov AA, Bryzgalov LO, Tuzikov SA, Vlassov VV, Laktionov PP. Potentialities of aberrantly methylated circulating DNA for diagnostics and post-treatment follow-up of lung cancer patients. *Lung Cancer* 2013; 81: 397-403 [PMID: 23806794 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.05.016]
21 Schmidt B, Beyer J, Dietrich D, Bork I, Liebenberg V, Fleischhacker M. Quantification of cell-free mSHOX2 Plasma DNA for therapy monitoring in advanced stage non-small cell (NSCLC) and small-cell lung cancer (SCLC) patients. *PLoS One* 2015; 10: e0118195 [PMID: 25675432 DOI: 10.1371/journal.pone.0118195]
22 Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2008; 21: 238-244 [PMID: 18157091 DOI: 10.1038/modpathol.3800991]
23 Yokoyama S, Higashi M, Kitamoto S, Oeldorf M, Knippschild U, Kornmann M, Maemura K, Kurahara H, Wiest E, Hamada T, Kitazono I, Goto Y, Tasaki T, Hiraki T, Hatanaka K, Mataki Y, Taguchi H, Hashimoto S, Batra SK, Tanimoto A, Yonezawa S, Hollingsworth MA. Aberrant methylation of MUC1 and MUC4 promoters are potential prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinomas. *Oncotarget* 2016; 7: 42553-42565 [PMID: 27283771 DOI: 10.18632/oncotarget.9924]
24 Sato N, Maehara N, Su GH, Goggins M. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on matrix metalloproteinase expression and pancreatic cancer cell invasiveness. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 327-330 [PMID: 12591989]
25 宋海容, 苏利沙, 李洁平, 李蕾花, 刘红春. 胰腺癌中APC基因的甲基化和表达的相关性研究. 中华检验医学杂志 2013; 8: 713-717 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.08.010]
26 杨卫华, 王春友, 朱求实, 阎雷. 胰腺癌中p16基因甲基化改变及其蛋白表达分析. 临床外科杂志 2007; 7: 454-456 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2007.07.012]
27 Ginesta MM, Diaz-Riascos ZV, Busquets J, Pelaez N, Serrano T, Peinado MÀ, Jorba R, García-Borobia FJ, Capella G, Fabregat J. APC promoter is frequently methylated in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinomas or periampullary tumors. *Oncol Lett* 2016; 12: 2210-2216 [PMID: 27602165 DOI: 10.3892/ol.2016.4868]
28 Yi JM, Guzzetta AA, Bailey VJ, Downing SR, Van Neste L,

Chiappinelli KB, Keeley BP, Stark A, Herrera A, Wolfgang C, Pappou EP, Iacobuzio-Donahue CA, Goggins MG, Herman JG, Wang TH, Baylin SB, Ahuja N. Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6544-6555 [PMID: 24088737 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3224]

29 Kang GH, Lee S, Kim JS, Jung HY. Profile of aberrant CpG island methylation along multistep gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2003; 83: 519-526 [PMID: 12695555]

30 Xu XL, Yu J, Zhang HY, Sun MH, Gu J, Du X, Shi DR, Wang P, Yang ZH, Zhu JD. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3441-3454 [PMID: 15526363 DOI: 10.3748/wjg.v10.i23.3441]

31 Suzuki M, Shiraishi K, Eguchi A, Ikeda K, Mori T, Yoshimoto K, Ohba Y, Yamada T, Ito T, Baba Y, Baba H. Aberrant methylation of LINE-1, SLIT2, MAL and IGFBP7 in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 1308-1314 [PMID: 23381221 DOI: 10.3892/or.2013.2266]

32 Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol* 2005; 124 Suppl: S16-S28 [PMID: 16468415 DOI: 10.1309/5XW3L8LU445QWGQR]

33 Thompson MJ, Rubbi L, Dawson DW, Donahue TR, Pellegrini M. Pancreatic cancer patient survival correlates with DNA methylation of pancreas development genes. *PLoS One* 2015; 10: e0128814 [PMID: 26039411 DOI: 10.1371/journal.pone.0128814]

34 Cai T, Chen X, Wang R, Xu H, You Y, Zhang T, Lan MS, Notkins AL. Expression of insulinoma-associated 2 (INSM2) in pancreatic islet cells is regulated by the transcription factors Ngn3 and NeuroD1. *Endocrinology* 2011; 152: 1961-1969 [PMID: 21343251 DOI: 10.1210/en.2010-1065]

35 Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-992 [PMID: 22750974 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318258055c]

36 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APGI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]

37 Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-1117 [PMID: 20981102 DOI: 10.1038/nature09515]

38 Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kalloo A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* 2006; 66: 1208-1217 [PMID: 16424060 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2664]

39 Lennon AM, Wolfgang CL, Canto MI, Klein AP, Herman JM, Goggins M, Fishman EK, Kamel I, Weiss MJ, Diaz LA, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Hruban RH. The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia? *Cancer Res* 2014; 74: 3381-3389 [PMID: 24924775 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0734]

40 Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, Thornton K, Agrawal N, Sokoll L, Szabo SA, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14: 985-990 [PMID: 18670422 DOI: 10.1038/nm.1789]

41 Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, Stewart C, Fereday S, Caldas C, Defazio A, Bowtell D, Brenton JD. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221: 49-56 [PMID: 20229506 DOI: 10.1002/path.2696]

42 Kawasaki H, Igawa E, Kohosozawa R, Kobayashi M, Nishiko R, Abe H. Detection of aberrant methylation of tumor suppressor genes in plasma from cancer patients. *Person Med Univer* 2013; 2: 20-24 [DOI: 10.1016/j.pmu.2013.04.007]

43 Montavon C, Gloss BS, Warton K, Barton CA, Statham AL, Scurry JP, Tabor B, Nguyen TV, Qu W, Samimi G, Hacker NF, Sutherland RL, Clark SJ, O'Brien PM. Prognostic and diagnostic significance of DNA methylation patterns in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 582-588 [PMID: 22115852 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.026]

44 Warton K, Samimi G. Methylation of cell-free circulating DNA in the diagnosis of cancer. *Front Mol Biosci* 2015; 2: 13 [PMID: 25988180 DOI: 10.3389/fmolb.2015.00013]

45 Sakakura C, Hamada T, Miyagawa K, Nishio M, Miyashita A, Nagata H, Ida H, Yazumi S, Otsuji E, Chiba T, Ito K, Ito Y. Quantitative analysis of tumor-derived methylated RUNX3 sequences in the serum of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2009; 29: 2619-2625 [PMID: 19596937]

46 Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut* 2007; 56: 417-425 [PMID: 16840506 DOI: 10.1136/gut.2006.093310]

47 Leodolter A, Alonso S, González B, Ebert MP, Vieth M, Röcken C, Wex T, Peitz U, Malfertheiner P, Perucho M. Somatic DNA Hypomethylation in H. pylori-Associated High-Risk Gastritis and Gastric Cancer: Enhanced Somatic Hypomethylation Associates with Advanced Stage Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e85 [PMID: 25928808 DOI: 10.1038/ctg.2015.14]

48 Dammann R, Schagdarsurengin U, Liu L, Otto N, Gimm O, Dralle H, Boehm BO, Pfeifer GP, Hoang-Vu C. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 3806-3812 [PMID: 12802288 DOI: 10.1038/sj.onc.1206582]

49 Nagaraju GP, Sharma D. Anti-cancer role of SPARC, an inhibitor of adipogenesis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 559-566 [PMID: 21237573 DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.12.001]

50 Sova P, Feng Q, Geiss G, Wood T, Strauss R, Rudolf V, Lieber A, Kiviat N. Discovery of novel methylation biomarkers in cervical carcinoma by global demethylation and microarray analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 114-123 [PMID: 16434596 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0323]

51 Yang XJ, Seto E. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene* 2007; 26: 5310-5318 [PMID: 17694074 DOI: 10.1038/sj.onc.1210599]

52 Shakya R, Gonda T, Quante M, Salas M, Kim S, Brooks J, Hirsch S, Davies J, Cullo A, Olive K, Wang TC, Szabolcs M, Tycko B, Ludwig T. Hypomethylating therapy in an aggressive stroma-rich model of pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 885-896 [PMID: 23204224 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1880]

53 Conway K, Edmiston SN, May R, Kuan PF, Chu H, Bryant C, Tse CK, Swift-Scanlan T, Geradts J, Troester MA, Millikan

RC. DNA methylation profiling in the Carolina Breast Cancer Study defines cancer subclasses differing in clinicopathologic characteristics and survival. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 450 [PMID: 25287138 DOI: 10.1186/s13058-014-0450-6]

54 Kuo IY, Chang JM, Jiang SS, Chen CH, Chang IS, Sheu BS, Lu PJ, Chang WL, Lai WW, Wang YC. Prognostic CpG methylation biomarkers identified by methylation array in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Int J Med Sci* 2014; 11: 779-787 [PMID: 24936140 DOI: 10.7150/ijms.7405]

55 Dauksa A, Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J, Oldenburg J, El-Maarri O. Whole blood DNA aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma shows association with the course of the disease: a pilot study. *PLoS One* 2012; 7: e37509 [PMID: 22629410 DOI: 10.1371/journal.pone.0037509]

56 Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M, Lisa E, Mendía E, Lobo E, Malats N, Carrato A, Guillen-Ponce C. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797 [PMID: 26498594 DOI: 10.1186/s12885-015-1779-7]

57 Tan AC, Jimeno A, Lin SH, Wheelhouse J, Chan F, Solomon A, Rajeshkumar NV, Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Characterizing DNA methylation patterns in pancreatic cancer genome. *Mol Oncol* 2009; 3: 425-438 [PMID: 19497796 DOI: 10.1016/j.molonc.2009.03.004]

58 Mahon KL, Qu W, Devaney J, Paul C, Castillo L, Wykes RJ, Chatfield MD, Boyer MJ, Stockler MR, Marx G, Gurney H, Mallesara G, Molloy PL, Horvath LG, Clark SJ; PRIMe consortium. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 1802-1809 [PMID: 25144624 DOI: 10.1038/bjc.2014.463]

59 Meiers I, Shanks JH, Bostwick DG. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology* 2007; 39: 299-304 [PMID: 17558856 DOI: 10.1080/00313020701329906]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 20-28

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.20

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

基础研究 BASIC RESEARCH

胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响

陈钟权, 符春茹, 符凤亲, 陈 颖, 符昌文, 高凌峰

陈钟权, 符春茹, 符凤亲, 陈颖, 符昌文, 高凌峰, 海南医学院机能学实验室 海南省海口市 571199

陈钟权, 本科, 主要从事生理学研究.

基金项目: 2018年海南省省级大学生创新训练项目, No. 201811810037.

作者贡献分布: 此课题由陈钟权、符春茹、符凤亲、陈颖及符昌文设计; 动物制作与数据分析由陈钟权、符春茹、 符凤亲、陈颖及符昌文操作完成; 论文写作由陈钟权、 符春茹、 符凤亲、陈颖 、符昌文及高凌峰完成.

通讯作者: 高凌峰, 高级实验师, 571199, 海南省海口市学院路3号, 海南医学院机能学实验室. lfgao6500@163.com
电话: 0898-66895765

收稿日期: 2018-11-12
修回日期: 2018-12-21
接受日期: 2018-12-25
在线出版日期: 2019-01-08

Effect of piperine on arecoline induced contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits

Zhong-Quan Chen, Chun-Ru Fu, Feng-Qin Fu, Ying Chen, Chang-Wen Fu, Ling-Feng Gao

Zhong-Quan Chen, Chun-Ru Fu, Feng-Qin Fu, Ying Chen, Chang-Wen Fu, Ling-Feng Gao, Functional Laboratory of Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China

Supported by: 2018 Hainan Provincial University Students Innovation Training Program, No. 201811810037.

Corresponding author: Ling-Feng Gao, Senior Technician, Functional Laboratory of Hainan Medical University, 3 Xueyuan Road, Haikou 571199, Hainan Province, China. lfgao6500@163.com

Received: 2018-11-12
Revised: 2018-12-21
Accepted: 2018-12-25
Published online: 2019-01-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of piperine on arecoline induced contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits and explore the possible mechanism involved.

METHODS

The method of *ex vitro* smooth muscle perfusion at a constant temperature was used to collect the rabbit small intestine *in vitro*. The effect of piperine solution at concentrations of 0.06 g/L, 0.6 g/L, and 6 g/L on the spontaneous contraction of isolated rabbit small intestinal smooth muscle was observed using the BL-420 bio-functional experiment system. Then, the effect of piperine and arecoline, alone or in combination, on spontaneous contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits was observed. To explore the mechanism by which piperine affected the contraction of isolated rabbit small intestinal smooth muscle, an inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor antagonist (heparin, HP), a ryanodine receptor antagonist (ruthenium red, RR), and a nitric oxide synthase (NOS) inhibitor (nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME) were used.

RESULTS

Piperine inhibited the spontaneous contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits. At a concentration of 6 g/L, piperine showed a significant inhibitory effect on the amplitude of spontaneous contractions ($P < 0.01$). On this basis, arecoline solution at 0.006 g/L significantly increased the amplitude of contraction of isolated rabbit small intestinal smooth muscle ($P < 0.05$), but the amplitude of small intestinal smooth muscle contraction was smaller than that treated with arecoline alone ($P < 0.05$). IP3 receptor antagonist heparin could strengthen the relaxation effect of piperine on intestinal smooth muscle ($P < 0.05$),

but ryanodine receptor antagonist ruthenium red had no effect on the relaxation effect of piperine ($P > 0.05$). L-NAME inhibited the relaxation effect of piperine ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Piperine can inhibit the amplitude of spontaneous and arecoline induced contraction of rabbit intestinal smooth muscle. The mechanism may be related to the increase of NO concentration in intestinal smooth muscle and the inhibition of intracellular Ca^{2+}release *via* IP3 of sarcoplasmic reticulum.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Piperine; Arecoline; Rabbit; Isolated small intestinal smooth muscle; Calcium; Nitric oxide

Chen ZQ, Fu CR, Fu FQ, Chen Y, Fu CW, Gao LF. Effect of piperine on arecoline induced contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 20-28
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/20.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.20

摘要

目的

观察胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响及其作用机制.

方法

采用离体平滑肌恒温灌流的方法, 取家兔离体小肠, 通过BL-420生物机能实验系统测定其张力的变化, 观察不同浓度(0.06 g/L、0.6 g/L、6 g/L)胡椒碱溶液对正常状态下家兔离体小肠平滑肌自发性收缩的影响; 先观察胡椒碱对家兔离体小肠平滑肌自发性收缩的影响, 随后观察加入槟榔碱后对家兔离体小肠平滑肌自发性收缩的影响; 为研究胡椒碱抑制家兔离体小肠平滑肌收缩的作用机制, 应用IP3受体(inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3)阻断剂肝素(Heparin, HP)、肌浆网ryanodine受体阻断剂钌红(ruthenium red, RR)和一氧化氮合酶抑制剂左旋硝基精氨酸甲酯(N'-nitro-L-arginine-methylesterhydrochloride, L-NAME), 共同阐明胡椒碱对家兔离体小肠平滑肌作用的机制.

结果

胡椒碱抑制家兔离体小肠平滑肌自发性收缩, 药物浓度在6 g/L时可显著抑制家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅($P<0.01$); 在此基础上加入0.006 g/L槟榔碱溶液促进家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅($P<0.05$)且升高小肠收缩幅度小于单个槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅($P<0.05$); IP3受体HP能增强胡椒碱舒张家兔离体小肠平滑肌收缩的作用($P<0.05$), 而肌浆网ryanodine受体阻断剂钌红对胡椒碱舒张家兔小肠平滑肌的作用无明显影响($P>0.05$); L-NAME能够部分阻断胡椒碱舒张家兔离体小肠平滑肌收缩的作用($P<0.05$).

结论

胡椒碱可显著抑制家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅; 抑制单个槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅; 其机制可能与增加一氧化氮浓度, 抑制IP3受体介导的内钙释放有关, 但对肌浆网ryanodine受体途径引起的内钙释放无关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胡椒碱; 槟榔碱; 家兔小肠平滑肌; 钙离子; 一氧化氮

核心提要: 本文通过大量实验观察胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响, 并进一步研究胡椒碱对家兔离体小肠平滑肌收缩的作用机制, 从而为胃肠功能紊乱性疾病的治疗提供理论依据, 具有广阔的开发前景.

陈钟权, 符春茹, 符凤亲, 陈颖, 符昌文, 高凌峰. 胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 20-28
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/20.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.20

0 引言

胡椒碱是胡椒中主要活性成分. 胡椒碱在生物医药方面具有抗氧化[1]、镇静、抗惊厥[2]、抗抑郁[3]、抗肿瘤的作用[4]、抗消化系统溃疡等作用[5]. 研究表明胡椒对离体平滑肌运动具有抑制作用, 但尚未见胡椒抑制消化道运动机制的报道[6]. 槟榔碱是槟榔中主要活性成分, 具有兴奋拟副交感神经和胃肠道平滑肌作用[7]; 槟榔碱可明显增高家兔十二指肠肠管的张力, 减小收缩振幅, 不影响收缩频率, 其兴奋家兔十二指肠的作用可能由胆碱能M受体介导, 并且涉及肠平滑肌细胞膜对异搏定敏感的Ca^{2+}通道[8].

随着人们生活节奏越来越紧凑、工作压力越来越大, 加之饮食结构不合理, 高血压、胃肠道疾病已越来越常见, 腹胀、腹泻、便秘等消化道症状严重影响人们的生活质量. 本项目旨在研究胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响, 在胡椒碱抑制家兔离体小肠平滑肌收缩振幅的基础上, 进一步观察加入槟榔碱后促进其家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅, 从而开发胡椒

碱的药用资源, 阐明胡椒碱对动物胃肠道运动的调控机制, 为该药在防治消化道疾病的应用中提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 供试动物: 健康成年家兔10只, 空腹24 h, 动物自由饮水. 体重1.5-2.1 kg, 雌雄兼用, 由长沙市天勤生物技术有限公司提供(scxk(湘)2014-0010).

1.1.2 药品与仪器: 胡椒碱(纯度97%, 由上海麦克林生化科技有限公司提供, CAS号: 94-62-2)、槟榔碱(纯度97%, 由上海麦克林生化科技有限公司提供, CAS号: 300-08-3)、羧甲基纤维素钠(Carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)溶液(由上海麦克林生化科技有限公司提供, CAS号: 9004-32-4)、肝素(由上海麦克林生化科技有限公司提供, CAS号: 9041-08-1)、钌红(纯度95%, 由上海麦克林生化科技有限公司提供, CAS号: 11103-72-3)、左旋硝基精氨酸甲酯(纯度98%, 由上海源叶生物科技有限公司提供, CAS号: 51298-65-5); 自制(槟榔碱溶液2.54×10^{-5} mol/L 10 mL, 胡椒碱溶液2.10×10^{-4} mol/L、2.10×10^{-3} mol/L、2.10×10^{-2} mol/L各10 mL, 0.5%羧甲基纤维素钠溶液500 ml, 新鲜台氏液, 10^{-4} mol/L阿托品溶液10 mL, 钌红溶液1×10^{-3} mol/L 10 mL, 左旋硝基精氨酸甲酯溶液1×10^{-4} mol/L 10 mL, 肝素50 g/L 10 mL, 蒸馏水5000 mL); BL-420生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司); HW-200型恒温平滑肌槽(成都泰盟科技有限公司); 张力换能器(中国北京航天医学工程研究院).

1.1.3 0.5%羧甲基纤维素钠溶液的配制: 取2.5 g的羧甲基纤维素钠粉末溶于500 mL的蒸馏水中.

1.1.4 胡椒碱溶液的配制: 精密称取3份2 g胡椒碱粉末, 分别装入试剂瓶中, 用0.5%羧甲基纤维素钠溶液分别配制成3组不同浓度的胡椒碱溶液(2.10×10^{-4} mol/L, 2.10×10^{-3} mol/L, 2.10×10^{-2} mol/L).

1.1.5 槟榔碱溶液的配制: 取10 g槟榔碱粉末, 装入试剂瓶中, 用0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制成2.54×10^{-5} mol/L的槟榔碱溶液.

1.1.6 钌红溶液的配制: 取0.79 mg钌红粉末, 装入试剂瓶中, 用蒸馏水配制成1×10^{-3} mol/L的钌红溶液.

1.1.7左旋硝基精氨酸甲酯溶液的配制: 取0.27 mg左旋硝基精氨酸甲酯粉末, 装入试剂瓶中, 用甲醇配制成1×10^{-4} mol/L的左旋硝基精氨酸甲酯溶液.

1.1.8 生物机能实验系统准备: 开启生物机能实验系统, 预热和调节张力换能器, 加蒸馏水入洁净恒温平滑肌槽内, 维持水温37 ℃, 在内槽加入新鲜台氏液18 mL.

1.1.9 离体家兔肠道平滑肌的制备: 使用木锤敲击动物头部致昏, 立即剖腹取出小肠置于台式液中, 并将肠管分剪成1-1.5 cm长的小段, 随后用台氏液将肠内容物洗净, 放入另一份台氏液浸浴中备用. 用棉线结扎肠管两端, 先将肠管置于盛有37 ℃恒温台氏液试管中洗净, 然后将肠管固定在恒温平滑肌槽内37 ℃.

1.2 方法

1.2.1 羧甲基纤维素钠溶液对离体小肠平滑肌运动的影响: 待小肠张力描记曲线稳定, 注入0.5%羧甲基纤维素钠溶液1 mL(阴性对照组), 观察并记录小肠张力描记曲线频率和幅度的变化情况.

1.2.2 胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌运动的影响: 待肠管收缩稳定后, 分别加入浓度为0.06 g/L、0.6 g/L、6 g/L的胡椒碱溶液1 mL, 加药间隔时间为1-3 min, 观察并记录小肠张力描记曲线频率和幅度的变化情况. 每次加1种药物浓度完成后, 待家兔离体小肠平滑肌收缩平稳, 用温的台式液润洗小肠3次.

1.2.3 槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌运动的影响: 待肠管收缩稳定后, 加入浓度为0.006 g/L的槟榔碱溶液1 mL, 加药间隔时间为1 min, 观察并记录小肠张力描记曲线频率和幅度的变化情况. 每次加1种药物浓度完成后, 待家兔离体小肠平滑肌收缩平稳, 用温的台式液润洗小肠3次.

1.2.4 胡椒碱溶液与阿托品溶液分别对槟榔碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌运动的影响: 待肠管收缩稳定后, 胡椒碱+槟榔碱组和阿托品+槟榔碱组分别加入6 g/L胡椒碱溶液和10^{-4} mol/L阿托品溶液1 mL, 观察1 min, 再加入0.006 g/L槟榔碱溶液1 mL. 观察并记录小肠张力描记曲线频率和幅度的变化情况. 每次加1组药物浓度完成后, 待家兔离体小肠平滑肌收缩平稳, 用温的台式液润洗小肠3次.

1.2.5 不同受体药(肝素、钌红、左旋硝基精氨酸甲酯)对胡椒碱产生的影响: 待肠管收缩稳定后, 胡椒碱+肝素组、胡椒碱+钌红组、胡椒碱+左旋硝基精氨酸甲酯组均先加入6 g/L胡椒碱溶液1 mL, 观察1 min, 再分别加入50 g/L肝素、0.079 g/L钌红、0.027 g/L左旋硝基精氨酸甲酯1 mL. 观察并记录小肠张力描记曲线频率和幅度的变化情况. 每次加1组药物浓度完成后, 待家兔离体小肠平滑肌收缩平稳, 用温的台式液润洗小肠3次.

统计学处理 用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验进行分析比较. $P<0.05$表示差异有统计学意义, $P<0.01$表示差异有高度统计学意义.

2 结果

2.1 羧甲基纤维素钠溶液对家兔离体小肠平滑肌运动

表 1　不同浓度胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌收缩振幅的影响(mean ± SD, g)

分组	加药前	加药后	*t*值	*P*值
CMC-Na	5.915 ± 2.313	6.137 ± 2.275	1.205	>0.05
低浓度	6.544 ± 2.919	7.291 ± 2.279	1.747	>0.05
中浓度	7.969 ± 1.901	7.274 ± 1.841	4.946	<0.01
高浓度	6.539 ± 2.105	5.729 ± 1.916	4.024	<0.01

CMC-Na: 羧甲基纤维素钠.

表 2　不同浓度胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌收缩频率的影响(mean ± SD, 次/分)

分组	加药前	加药后	*t*值	*P*值
CMC-Na	8.200 ± 1.600	9.200 ± 1.600	2.023	>0.05
低浓度	8.000 ± 1.342	8.700 ± 2.147	1.481	>0.05
中浓度	7.778 ± 1.397	9.222 ± 1.315	1.982	>0.05
高浓度	7.111 ± 1.286	9.222 ± 1.133	6.825	<0.01

CMC-Na: 羧甲基纤维素钠.

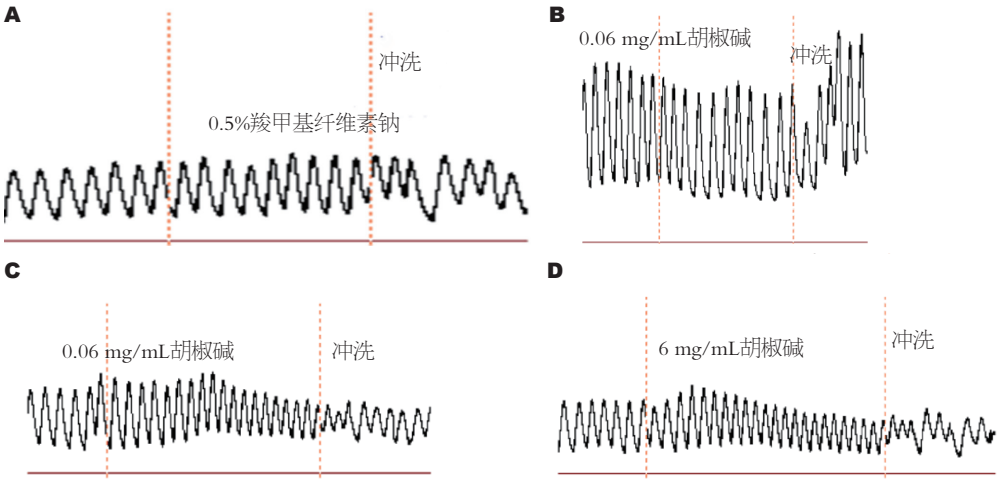


图 1　羧甲基纤维素钠溶液(A)和低浓度(B)、中浓度(C)、高浓度(D)胡椒碱溶液分别对家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图.

的影响 向平滑肌槽内加入羧甲基纤维素钠溶液后,小肠平滑肌的收缩振幅和频率基本没有变化. 加入羧甲基纤维素钠溶液作为阴性对照, 目的是观察羧甲基纤维素钠溶液对小肠平滑肌运动的影响, 结果显示加入羧甲基纤维素钠溶液前后小肠平滑肌收缩振幅和频率无明显变化, 统计学无显著差异(P>0.05, 图1A, 图2和表1, 表2).

2.2 胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌运动的影响 0.06-6 g/L胡椒碱溶液能剂量依赖性抑制家兔小肠平滑肌收缩, 在较低浓度时对小肠平滑肌收缩振幅和频率均无影响, 随着药物浓度的增加, 对小肠平滑肌收缩的抑制作用增强, 与阴性对照组相比, 药物浓度在0.6 g/L时对小肠平滑肌收缩的振幅抑制率具有极显著差异(P<0.01, 图1B-D, 图2A和表1), 药物浓度在6 g/L时对频率抑制率具有极显著差异(P<0.01, 图1B-D, 图2B, 表2).

2.3 胡椒碱对槟榔碱作用家兔离体小肠平滑肌运动的影响 与对照组相比, 0.006 g/L槟榔碱对收缩振幅具有极显著性的促进作用(P<0.01), 对收缩频率具有显著性的抑制作用(P<0.05, 图3); 与对照组相比, 先加入6 g/L胡椒碱溶液预处理后再加入0.006 g/L槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅和频率(P>0.05)小于单个加入0.006 g/L槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅和频率, 见图4; 可见6 g/L胡椒碱溶液对槟榔碱溶液作用家兔离体小肠平滑肌运动的波形具有抑制作用.

2.4 阿托品溶液对槟榔碱溶液作用家兔离体小肠平滑

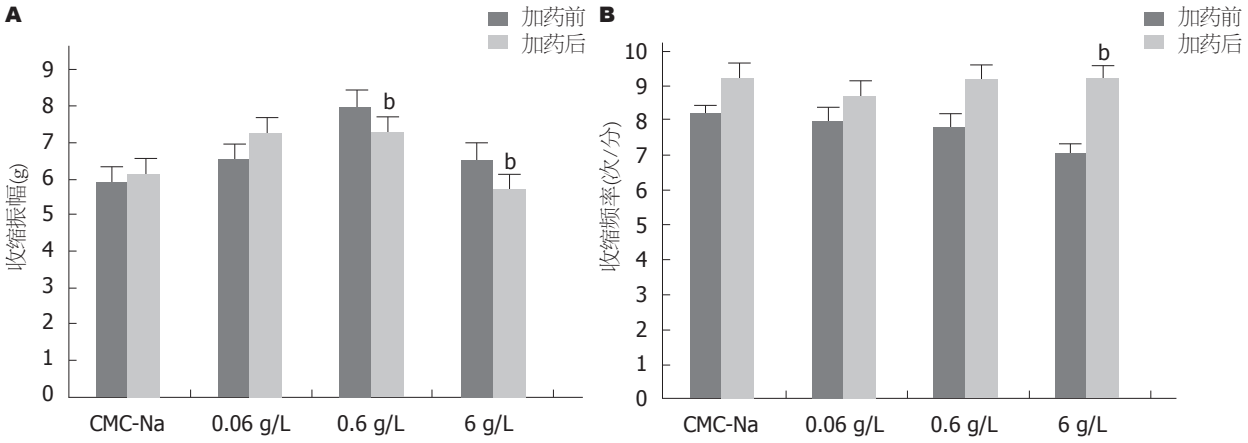


图 2　胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌运动的振幅(A)和频率(B)的影响. ^{b}P<0.01, 与加药前相比.

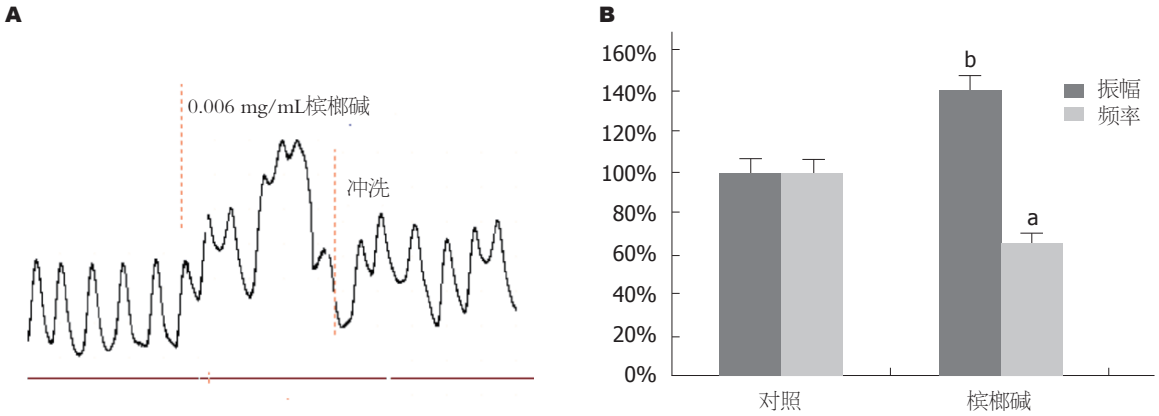


图 3　槟榔碱对家兔离体小肠平滑肌运动的影响. A: 槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅和频率的影响, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01与对照组相比.

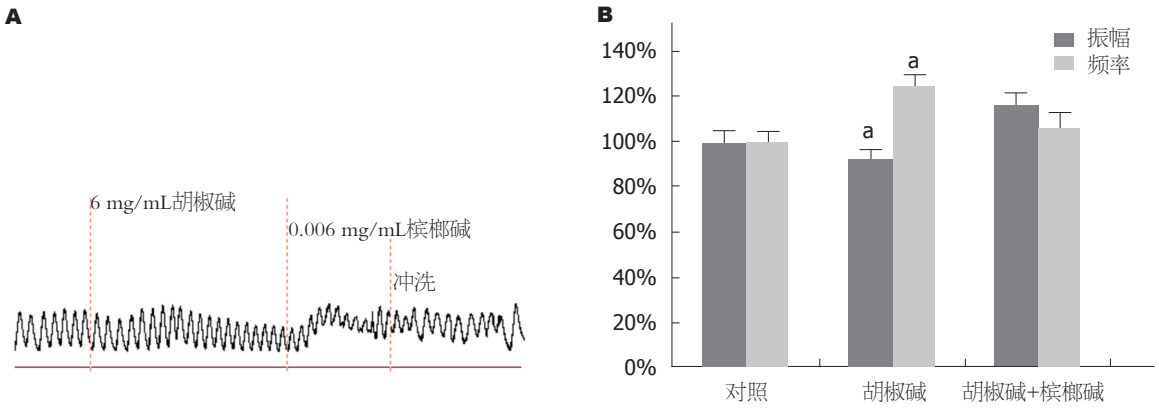


图 4　胡椒碱对槟榔碱诱导家兔离体小肠平滑肌运动的影响. A: 胡椒碱溶液对槟榔碱溶液作用家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 胡椒碱溶液对槟榔碱溶液作用家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅和频率的影响, ^{a}P<0.05, 与对照组相比.

肌运动的影响 10^{-4} mol/L的阿托品溶液对槟榔碱溶液诱导家兔离体小肠平滑肌运动的波形具有抑制作用, 与对照组相比, 10^{-4} mol/L的阿托品溶液对收缩振幅具有极显著性的抑制作用(P<0.01), 对收缩频率无影响, 即无显著性差异(P>0.05). 0.006 g/L槟榔碱溶液可以明显地增强家兔离体小肠平滑肌运动的波形, 使收缩振幅明显增加, 具有显著性差异(P<0.05), 对收缩频率无影响, 见图5.

2.5 肝素溶液、钌红溶液、左旋硝基精氨酸甲酯溶液对胡椒碱溶液舒张家兔离体小肠平滑肌的影响 与对照组相比, 6 g/L胡椒碱溶液对收缩振幅具有显著性的抑制作用(P<0.05), 50 g/L肝素溶液可增强胡椒碱溶液舒张家

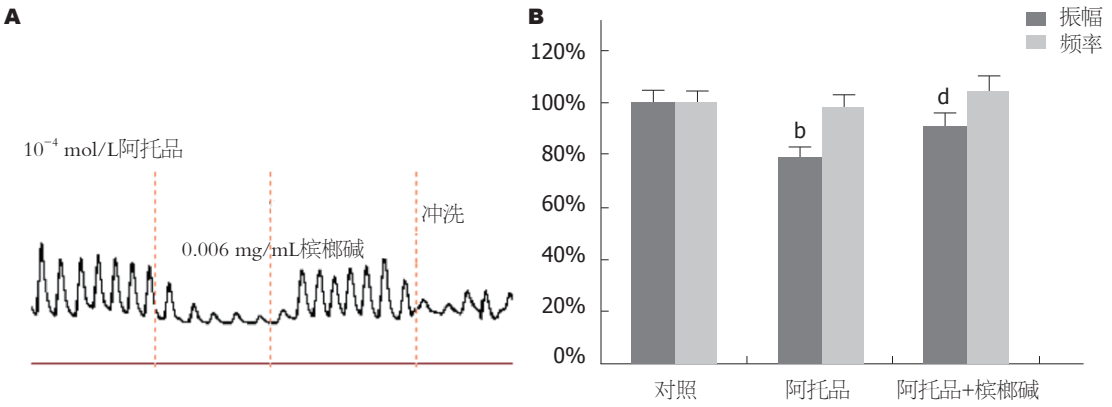


图 5　阿托品溶液对槟榔碱溶液诱导家兔离体小肠平滑肌运动的影响. A: 阿托品溶液对槟榔碱溶液诱导家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 阿托品溶液对槟榔碱溶液诱导家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅和频率的影响. ^{b}P<0.01, 与对照组相比; ^{d}P<0.05, 与阿托品组相比.

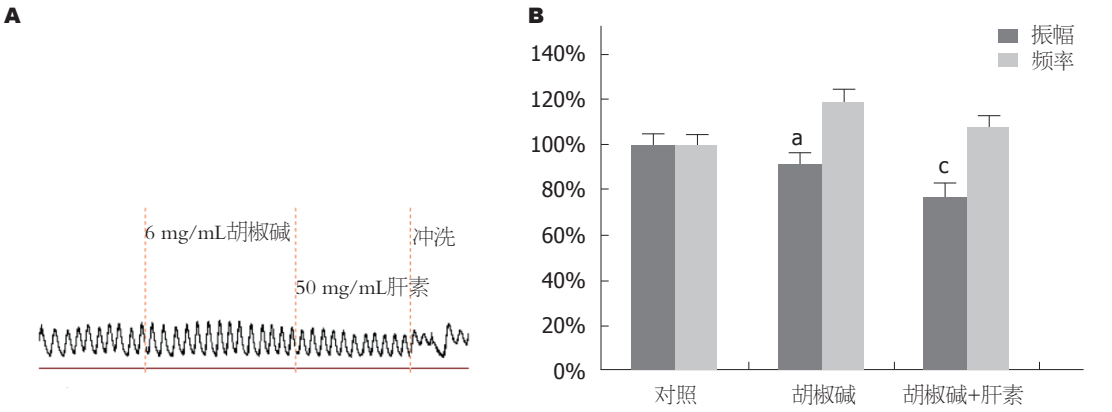


图 6　肝素溶液对胡椒碱溶液抑制家兔离体小肠平滑肌收缩的影响. A: 肝素溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 肝素溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅和频率的影响. ^{a}P<0.05, 与对照组相比; ^{c}P<0.05, 与胡椒碱相比.

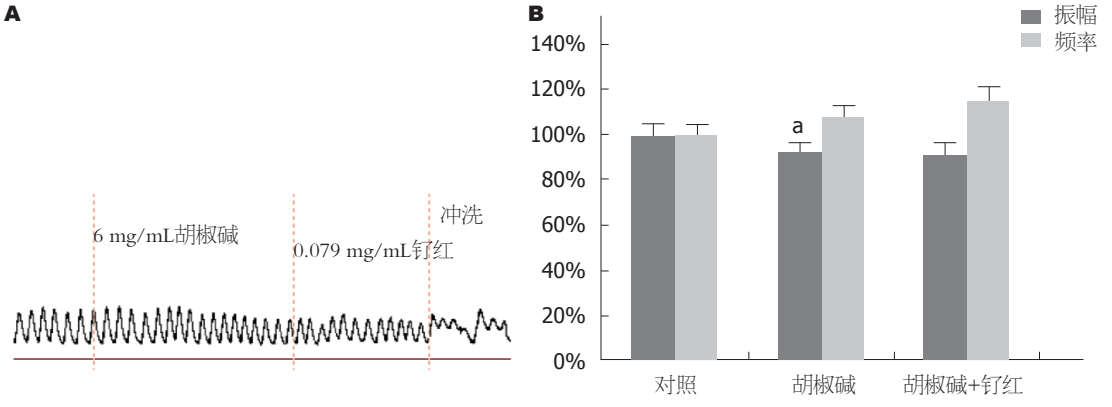


图 7　钌红溶液对胡椒碱溶液抑制家兔离体小肠平滑肌收缩的影响. A: 钌红溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 钌红溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌收缩的振幅和频率的影响, ^{a}P<0.05与对照组相比.

兔离体小肠平滑肌的收缩振幅(P<0.05), 而对收缩频率无影响, 见图6. 与6 g/L胡椒碱溶液组相比, 0.079 g/L钌红溶液对6 g/L胡椒碱溶液舒张家兔离体小肠平滑肌的作用无明显影响(P>0.05), 见图7. 0.027 g/L左旋硝基精氨酸甲酯溶液均能增强胡椒碱溶液舒张家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅和频率 (P<0.05), 见图8.

3 讨论

小肠的运动形式包括有紧张性收缩、蠕动、分节运动等, 这些运动的发生都是小肠平滑肌收缩的具体外部表现; 通过观察小肠平滑肌收缩张力高低和收缩频率快慢来判断小肠平滑肌兴奋性高低[9]. 消化道对营养物质的消化和吸收的主要部位是小肠, 小肠平滑肌收缩活动

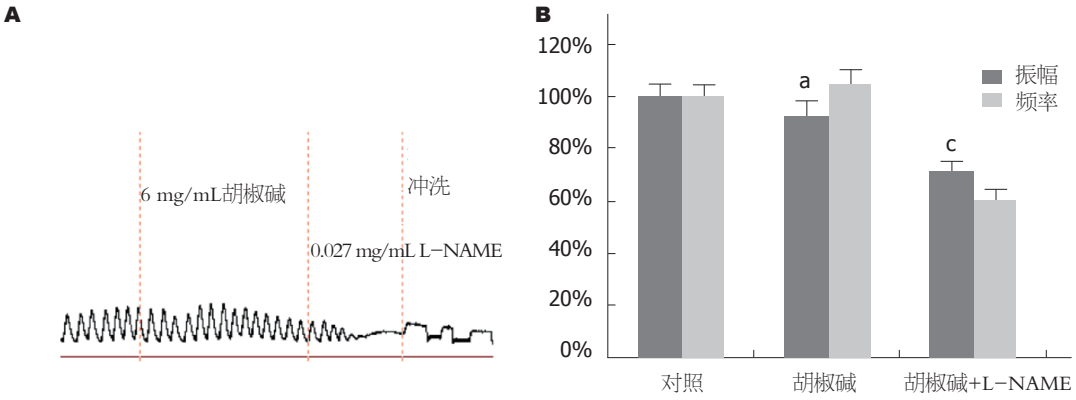


图 8　左旋硝基精氨酸甲酯溶液对胡椒碱溶液抑制家兔离体小肠平滑肌的影响. A: 左旋硝基精氨酸甲酯溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体小肠平滑肌收缩影响曲线图; B: 左旋硝基精氨酸甲酯溶液对胡椒碱溶液作用后家兔离体平滑肌收缩的振幅和频率的影响. $^{a}P<0.05$与对照组相比; $^{c}P<0.05$, 与胡椒碱相比.

有利于营养物质在小肠内的消化和吸收. 小肠平滑肌收缩机制及各种因素对平滑肌运动的影响, 是生理学的重要研究内容, 在临床上对防治疾病等具有重要意义. 近年来消化道疾病的增多, 对人类身体健康构成一定的威胁. 消化道疾病的发病原因主要是由于胃肠平滑肌极易受温度、理化及药物等因素的影响[10,11].

目前研究认为胃肠道上主要存在M胆碱受体、组胺受体、5-HT受体及多种胃肠激素等受体. 胃肠运动的调节由交感神经、副交感神经系统和存在肠壁内的肠神经系统控制[12]. 家兔离体肠段虽然失去外来神经的支配, 但是壁内神经丛仍存在, 在适宜的条件下, 仍能保持平滑肌收缩的特性及肠壁神经丛的作用[13]. 位于环形肌黏膜下边缘与肠肌丝Cajal间质细胞是小肠慢波活动的起搏器和传导者[14], 小肠的节律性活动是受小肠的基本电节律(即慢波)所控制. Cajal间质细胞自发活动的产生和传导易受离子环境、神经递质和激素等生物活性物质的影响. ICC产生起搏电流触发的慢波电流属于L2 Ca^{2+}型电流, 因此, 平滑肌的舒缩活动依赖于细胞内Ca^{2+}浓度的变化, 当胞浆内Ca^{2+}升高到一定水平(1-50 μmol/L) 时, 与肌钙蛋白或肌调蛋白结合, 触发平滑肌收缩[15].

生理状态下, 胃肠道运动受自主神经壁内神经丛的支配. 一定剂量的胡椒碱对胃肠运动表现为抑制作用. 本实验结果显示, 在低、中、高不同剂量的胡椒碱对正常离体肠管均具有不同程度的抑制作用, 当胡椒碱剂量达6 g/L则有非常显著性差异($P<0.05$), 提示在与中枢神经、体液调控脱离的条件下, 胡椒碱对离体肠管有显著的抑制作用. 实验结果表明, 不同浓度的胡椒碱对家兔离体小肠平滑肌自发收缩活动具有明显的抑制作用. 由此推断, 胡椒碱能抑制胃肠痉挛, 缓解肠胃疼痛, 对治疗胃肠动力疾病如腹泻, 腹痛, 胃肠痉挛等有一定疗效.

阿托品作用下槟榔碱对家兔小肠平滑肌收缩的影响, 在正常条件下, 待小肠平滑肌收缩后, 加入终浓度为10^{-4} mol/L的阿托品溶液可使肠道平滑肌的收缩明显减弱, 在此基础上加入浓度为0.006 g/L的槟榔碱溶液, 使肠道平滑肌收缩明显加强, 说明槟榔碱对阿托品具有显著的拮抗作用.

在正常条件下, 待小肠平滑肌收缩后, 加入6 g/L胡椒碱溶液后, 离体肠管的收缩幅度下降, 再加入0.006 g/L槟榔碱溶液, 离体肠管的收缩幅度比单个加入0.006 g/L槟榔碱溶液的收缩幅度有一定的下降趋势, 说明胡椒碱抑制槟榔碱促进离体肠管的收缩幅度, 具有M胆碱受体阻断药的药理作用.

细胞内释放的钙离子主要来自于肌浆网, 肌浆网内释放的钙离子主要通过三磷酸肌醇受体(inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3)和雷诺定受体(ryanodine)来完成. 当这些受体被激活后, 可引起肌浆网内钙离子释放, 从而引起细胞内钙离子浓度增加, 诱导平滑肌收缩[16,17].

胡椒碱可能通过IP3或雷诺定受体途径来完成其对肠平滑肌运动的抑制作用. 为此, 本试验进行了IP3阻断剂肝素(Heparin, HP)和肌浆网ryanodine受体阻断剂钌红(ruthenium red, RR)预处理下胡椒碱对肠平滑肌的作用. 结果显示, 预先应用IP可显著减弱胡椒碱对肠平滑肌收缩的振幅($P<0.05$), 而预先应用RR后, 对胡椒碱舒张肠平滑肌的作用无影响($P>0.05$), 由此推断, IP3受体途径受到抑制, 引起细胞内钙离子释放减少可能介导胡椒碱舒张肠平滑肌的作用, 但雷诺定受体途径并未介导胡椒碱对肠平滑肌的舒张作用机制.

据报道, 神经递质NO通过激活平滑肌细胞内的鸟苷酸环化酶, 使胞质内c GMP浓度增高, Ca^{2+}浓度下降, 诱导胃肠平滑肌的舒张[18-20]. 本试验采用NO合酶抑制剂L-NAME预处理肠平滑肌细胞, 胡椒碱舒张平滑肌作

用明显减弱(P<0.05), 表明胡椒碱对肠平滑肌的抑制作用可能与NO浓度有关, 但对其下游的鸟苷酸环化酶有无影响尚需进一步研究.

通过胡椒碱对兔小肠平滑肌运动的影响研究, 表明胡椒碱可抑制自发性肠平滑肌收缩; 通过胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响研究, 表明胡椒碱抑制槟榔碱促进离体肠管的收缩幅度, 具有M胆碱受体阻断药的药理作用; 通过阿托品作用下槟榔碱对家兔小肠平滑肌收缩的影响, 表明阿托品可使肠道平滑肌的收缩明显减弱, 槟榔碱使肠道平滑肌收缩明显加强, 说明槟榔碱对阿托品具有显著的拮抗作用. HP和L-NAME预处理后可显著增强胡椒碱的舒张作用, 而RR并没有影响胡椒碱的舒张作用. 由此得出胡椒碱抑制兔肠平滑肌收缩的作用机制可能为增加小肠平滑肌NO浓度, 抑制IP3受体介导的内钙释放, 最终使细胞内Ca^{2+}浓度降低, 平滑肌舒张而达到对肠平滑肌的解痉作用. 胡椒碱对动物肠平滑肌运动具有显著的舒张作用, 因此该药在胃肠功能紊乱性疾病的应用中, 具有广阔的开发前景.

文章亮点

实验背景

胡椒碱已经被众多研究证实是一个药理作用非常广泛的天然原料药, 有研究证实了胡椒碱对胃肠道平滑肌的运动具有抑制作用, 但抑制作用机制目前尚未见到相关的报道, 有研究证实了槟榔碱对家兔十二指肠具有兴奋作用, 其兴奋十二指肠的作用机制可能由胆碱受体M受体介导.

实验动机

现代人们因生活节奏快, 工作压力大而出现相应的胃肠道疾病. 由于运用一些药物后出现一些不良反应, 因此开发低毒性、低残留的药物意义重大. 本实验以胡椒碱和槟榔碱为基础, 阐明胡椒碱对动物胃肠道运动的调控机制, 从而开发胡椒碱的药用资源, 为该药在防治消化道疾病的应用中提供理论依据.

实验目标

观察胡椒碱、槟榔碱溶液对家兔离体小肠平滑肌的作用; 并探究不同受体药物(肝素溶液、钌红溶液、左旋硝基精氨酸甲酯溶液)与胡椒碱溶液对家兔离体小肠平滑肌收缩之间的机制作用, 发现胡椒碱、槟榔碱对消化道平滑肌的药理作用.

实验方法

本实验采用敲晕家兔进行离体肠平滑肌恒温灌流, 通过BL-420生物机能实验系统测定其张力的变化, 采用了控制变量法和自身对比法, 便于实验的观察和对比. 数据分析采用统计学t检验进行对比, 直观得出有无统计学意义.

实验结果

本实验达到研究目的, 证明胡椒碱溶液抑制单个槟榔碱溶液促进家兔离体小肠平滑肌的收缩振幅, 肝素溶液能增强胡椒碱舒张家兔离体小肠平滑肌收缩的作用, 钌红溶液对胡椒碱舒张家兔小肠平滑肌的作用无明显影响; 左旋硝基精氨酸甲酯溶液能够部分阻断胡椒碱舒张家兔离体小肠平滑肌收缩的作用. 胃肠平滑肌过度收缩可引起腹痛腹泻疾病, 本实验证明胡椒碱溶液具有M受体阻断药的药理作用, 因此该药在胃肠功能紊乱性疾病的应用中具有广阔的开发前景.

实验结论

本研究发现胡椒碱能抑制家兔离体小肠平滑肌自发性收缩, 并通过胡椒碱对槟榔碱、阿托品对槟榔碱的拮抗作用, 推断了胡椒碱可能存在M胆碱受体阻断药的药理作用. 另外, 通过阻断剂肝素、L-NAME预处理后显著增强胡椒碱的舒张作用, 推断胡椒碱抑制小肠平滑肌收缩的作用机制可能为增加小肠平滑肌NO浓度、抑制IP3受体介导的内钙释放, 最终使细胞内Ca^{2+}浓度降低, 而达到对肠平滑肌的解痉作用, 反映胡椒碱为临床胃肠功能紊乱疾病诊疗提供有价值的参考.

展望前景

胃肠道平滑肌主要存在M受体、组胺受体、5-HT受体等, 为此应继续研究胡椒碱抑制家兔离体小肠平滑肌收缩是否还与阻断组胺、5-HT受体有关; 同时将胡椒碱与临床常见治疗功能性肠病的药物进行比较, 更能凸显其药理价值.

4 参考文献

1 Mittal R, Gupta RL. In vitro antioxidant activity of piperine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 271-274 [PMID: 11031726]
2 莫峥嵘, 张岐. 胡椒碱的抗氧化活性及稳定性研究. 海南师范学院学报(自然科学版) 2006; 19: 52-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4942.2006.01.016]
3 裴印权, 张仲一, 李军, 崔广智. 胡椒碱对中枢神经系统功能的影响. 中国药学杂志 2003; 38: 268-270 [DOI:10.3321/j.issn:1001-2494.2003.04.011]
4 包兰兰, 金桩, 博•格日勒图. 胡椒碱降血脂作用的实验研究. 中国民族医药杂志 2004; 10: 22-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6810.2004.01.016]
5 刘屏, 索婧侠, 于腾飞. 胡椒碱药理作用的研究进展. 中国药物应用与监测 2007; 4: 7-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2007.03.003]
6 杨阳, 姚晓慧, 周玉东, 宋疆霞, 买尼沙古丽•巴吾东, 张晓红, 余佳琳, 赵红琼. 辣椒、花椒和胡椒联合用药对小鼠离体小肠运动影响的研究. 黑龙江畜牧兽医 2016; 13 [DOI: 10.13881/j.cnki.hljxmsy.2016.1211]
7 陈潮燕. 槟榔碱的提取分离及其对胃肠道平滑肌收缩作用的影响. 广东药学 2000; 10: 48-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-

229X.2000.02.026.]
8 杜志敏, 万新祥, 伍爱婵, 陈一岳. 槟榔碱对离体肠自发性蠕动的影响. 解放军广州医高专学报 1998; 2: 98-99
9 朱大年, 王庭槐. 生理学. 8版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 187-209
10 王玢, 左明雪. 人体及动物生理学. 2版. 北京: 高等教育出版 2001: 277-313
11 吕锦芳, 陈燕. 不同处理因素对离体兔小肠平滑肌运动的影响. 安徽科技学院学报 2002; 16: 17-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8772.2002.01.007]
12 张三印, 董宇, 杨鹏. 胃肠运动障碍发病机制与证治. 中医药学刊 2003; 21: 209-211 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7717.2003.02.022]
13 付立波, 邵凯, 景丽娜. 白酒对家兔离体小肠平滑肌生理特性影响的研究. 长春师范大学学报(自然科学版) 2008; 27: 72-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-178X-B.2008.04.022]
14 付立波, 付立山, 张静菊, 曹婧. 丹参对家兔离体小肠平滑肌生理特性的影响. 长春师范大学学报(自然科学版) 2009; 28: 35-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-178X-B.2009.03.011]
15 Bolton TB, Prestwich SA, Zholos AV, Gordienko DV. Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 85-115 [PMID: 10099683 DOI: 10.1146/annurev.physiol.61.1.85]
16 Bolton TB, Gordienko DV, Pucovský V, Parsons S, Povstyan O. Calcium release events in excitation-contraction coupling in smooth muscle. *Novartis Found Symp* 2002; 246: 154-168; discussion 168-173, 221-227 [PMID: 12164307]
17 McCarron JG, Chalmers S, Bradley KN, MacMillan D, Muir TC. Ca2+ microdomains in smooth muscle. *Cell Calcium* 2006; 40: 461-493 [PMID: 17069885 DOI: 10.1016/j.ceca.2006.08.010]
18 Frei E, Huster M, Smital P, Schlossmann J, Hofmann F, Wegener JW. Calcium-dependent and calcium-independent inhibition of contraction by cGMP/cGKI in intestinal smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G834-G839 [PMID: 19628652 DOI: 10.1152/ajpgi.00095.2009]
19 Hofmann F. The biology of cyclic GMP-dependent protein kinases. *J Biol Chem* 2005; 280: 1-4 [PMID: 15545263 DOI: 10.1074/jbc.R400035200]
20 Murthy KS. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 345-374 [PMID: 16460276 DOI: 10.1146/annurev.physiol.68.040504.094707]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 29-35

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.29

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

中国宁夏人群HOTAIR单核苷酸多态性与胃癌易感性的相关性研究

姚 丽, 冯雅宁, 游颜杰, 罗 明, 辛瑞娟

姚丽, 冯雅宁, 游颜杰, 罗明, 辛瑞娟, 宁夏回族自治区人民医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750001

姚丽, 副主任医师, 研究方向为消化道肿瘤.

作者贡献分布: 姚丽与冯雅宁对此文所作贡献两均等; 此课题由姚丽、冯雅宁、游颜杰、罗明及辛瑞娟设计; 研究过程由冯雅宁与游颜杰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由罗明与辛瑞娟提供; 数据分析由姚丽、冯雅宁、游颜杰、罗明及辛瑞娟完成; 本论文写作由姚丽完成.

通讯作者: 姚丽, 副主任医师, 750001, 宁夏回族自治区银川市金凤区正源北街301号, 宁夏回族自治区人民医院消化内科. panz3695@163.com

收稿日期: 2018-11-02
修回日期: 2018-12-11
接受日期: 2018-12-30
在线出版日期: 2019-01-08

Association between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cancer in a population in Ningxia, China

Li Yao, Ya-Ning Feng, Yan-Jie You, Ming Luo, Rui-Juan Xin

Li Yao, Ya-Ning Feng, Yan-Jie You, Ming Luo, Rui-Juan Xin, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Ningxia Autonomous Region, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Li Yao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Ningxia Autonomous Region, 301 Zhengyuan North Street, Jinfeng District, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China. panz3695@163.com

Received: 2018-11-02
Revised: 2018-12-11
Accepted: 2018-12-30
Published online: 2019-01-08

Abstract

AIM

To explore the association between HOTAIR single nucleotide polymorphisms and susceptibility to gastric cancer (GC) in Ningxia, China.

METHODS

Three HOTAIR loci rs12826786 (C>T), rs920778 (C>T), and rs4759314 (A>G) were selected for genotyping their polymorphisms; 152 patients with GC and 307 healthy controls were selected after matching age, weight, gender, and other factors. The association between single nucleotide polymorphisms and genetic susceptibility to GC was analyzed by PCR and high-throughput TaqMan technology.

RESULTS

The frequency of HOTAIR rs920778 genotype TT was 26.3% and 24.7% in the case group and the control group, respectively; the frequency of genotype C/T was 21.1% and 31.3%; and the frequency of genotype CC was 52.6% and 44.0%. The TT genotype at this locus was significantly associated with genetic susceptibility to GC ($P < 0.05$). Rs12826786 and rs4759314 were not associated with the risk of GC ($P > 0.05$). Further stratified analysis found that rs920778 locus was highly associated with genetic susceptibility to GC in men, smoking population, and GC patients with tumor size ≥ 5 cm, but there was no significant association with age, female gender, non-smokers, distant metastasis, or family history of GC.

CONCLUSION

HOTAIR rs920778 single nucleotide polymorphism is associated with genetic susceptibility to GC.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HOTAIR; Single nucleotide polymorphism; Gastric cancer

Yao L, Feng YN, You YJ, Luo M, Xin RJ. Association between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cancer in a population in Ningxia, China. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 29-35
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/29.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.29

摘要

目的

探索中国宁夏人群中HOTAIR单核苷酸多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性的相关性研究.

方法

挑选3个HOTAIR基因位点rs12826786(C>T), rs920778(C>T), RS4759314(A>G), 对其多态性进行了基因分型; 选取152名GC患者和307名健康对照者, 按照年龄, 体重, 性别等因素相匹配, 通过PCR与高通量TaqMan分析其单核苷酸多态性对于GC遗传易感性的影响.

结果

HOTAIR Rs920778位点基因型TT在病例组和对照组中的频率分别为26.3%和24.7%, 基因型C/T在两组中的频率分别为21.1%和31.3%, 基因型CC在两组中的频率分别为52.6%和44.0%, 该位点的TT基因型与GC的遗传易感性具有显著联系, 结果具有统计学意义(P<0.05). Rs12826786和Rs4759314两个基因位点与GC发病危险关系的结果并无统计学意义(P>0.05). 进一步的分层分析中发现Rs920778位点的单核苷酸多态性与男性, 吸烟人群及肿瘤大小≥5 cm的GC患者的GC遗传易感性高度相关, 而与患者的年龄因素, 女性患者, 非吸烟患者, 患者的远处转移情况及GC家族史并无显著联系.

结论

中国宁夏人群中HOTAIR Rs920778位点单核苷酸多态性与GC的遗传易感性具有一定程度的联系.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: HOTAIR; **单核苷酸多态性**; **胃癌**

核心提要: 在中国宁夏人群中长链非编码RNA HOTAIR Rs920778位点单核苷酸多态性与胃癌(gastric cancer, GC)的遗传易感性具有一定程度的联系, Rs920778位点的单核苷酸多态性与男性, 吸烟人群及肿瘤大小大于或等于5 cm的GC患者的GC遗传易感性高度相关.

姚丽, 冯雅宁, 游颜杰, 罗明, 辛瑞娟. 中国宁夏人群HOTAIR单核苷酸多态性与胃癌易感性的相关性研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 29-35
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/29.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.29

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上死亡率高最常见的恶性肿瘤之一[1]. 最近, GLOBOCAN项目(http://globocan.iarc.fr)报告称GC在全球发病率和死亡率分别位于第五位和第三位[2]. 在亚洲国家尤其是中国, GC的确诊病例和每年死亡人数仍然呈上升趋势. 尽管有越来越多的证据表明受环境因素影响的表观遗传/遗传效应和GC病因学具有显著联系[3]. 然而, 关于GC发展的确切机制仍知之甚少.

长链非编码RNA(lncRNA)具有的生物调节功能在广泛的范围内受到了极大的关注[4]. 许多研究已经证明lncRNA参与癌症的发病机制中, 主要通过介导表观遗传修饰, 调节转录表达过程以及介导转录后调控过程[5-7]. 在这其中lncRNA HOX转录反义基因RNA(HOTAIR)在早些时候已经被确认参与了恶性肿瘤的发展和进展过程[8]. Gupta等[9]人最初证明HOTAIR在乳腺癌组织中上调表达, 并与乳腺癌的进展有关. 在GC中, HOTAIR表达水平在肿瘤组织中高度表达且与患者的临床表型有很强的关联, 例如侵犯静脉, 淋巴结转移和生存预后情况[10]. 此外, HOTAIR可以募集miR-331-3p, 作为竞争性内源RNA以调节HER2在GC细胞中的表达[11].

最近, 大量研究调查了lncRNA基因变异, 主要是基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)对癌症遗传易感性的影响. lncRNA H19的rs2839698位点最初发现与降低膀胱癌的风险显着相关[11,12], lncRNA PCGEM1中的rs6434568位点与增加前列腺癌风险有关[13]. 同时, 有研究指出, HOTAIR中rs7958904位点的SNP对结肠直肠癌易感性和等位基因特异性细胞表型在结肠直肠癌增殖具有保护作用[14]. 此外, 尽管HOTAIR的SNP rs12826786与贲门腺癌风险有关, 但很少有证据支持HOTAIR SNP对GC易感性和基因功能的遗传效应. 因此, 在这项研究中, 我们进行了一个病例对照研究来评估中国人群中HOTAIR SNPs与GC风险之间的关联.

1 材料和方法

1.1 材料 307名健康对照者均来自2008年宁夏回族自治区人民医院健康查体门诊, 其中男165例, 女142例, 年龄范围31-81岁, 中位年龄57岁. 全部研究对象均为随机选取, 无血缘关系. 152名GC患者均来自2008/2011年我院

消化内科GC患者, 其中男88例, 女64例, 年龄范围37-81岁, 中位年龄61岁.

1.2 方法 DNA抽取: 人外周血白细胞基因组DNA抽提取对照者或患者静脉血5 mL, EDTA抗凝, 以QUAGE公司DNA抽提试剂盒抽提血DNA.

基因多态性分析: 所有的基因多态性分析均采用Taqman基因分型技术, Pre-designed Taqman SNP基因分型探针购于Applied Biosystems(加州, 美国), PCR引物、探针及Master Mix均购于Applied Biosystems(加州, 美国). 所有的基因分型均在7900HT Fast Real-Time PCR System 384孔板完成. 反应体系包括: 2×TaqMan Genotyping Master Mix 2.5 μL, 40×TaqMan SNP Genotyping Assay0.125 μL, 模板DNA 2.5 μL. 质控: 每次实验均设NTC(no template controls)以及阳性对照. 预读板后进行real-time PCR循环. Real-time PCR的循环条件为: 50 ℃ 2 min, 95 ℃10 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min; 循环50次, 之后进行后读板. 结果采用SDS 2.2 software分析.

统计学处理 用SPSS 16.0 for Windows软件进行数据分析. 组间均数比较采用*t*检验, $P<0.05$为有统计学意义. Logistic回归进行危险因素独立性分析, 其风险率用比数比(odds ratio, OR)和95%CI表示, $P<0.05$为有统计学意义.

2 结果

2.1 临床GC患者和健康对照的特点 共有449名年龄和性别匹配的土耳其科目(152名GC患者和307名健康对照)进行基因分型探讨HOTAIR单核苷酸多态性与GC易感性的关系(表1).

表 1 健康人群及胃癌人群的总体情况 *n* (%)

分组	对照组(*n* = 307)	实验组(*n* = 152)
年龄, 年		
≤57	173 (56.4)	59 (38.8)
>57	134 (43.6)	93 (61.2)
性别		
女性	142 (46.3)	64 (42.1)
男性	165 (53.7)	88 (57.9)
吸烟史		
从不	90 (29.3)	55 (36.2)
吸烟	217 (70.7)	97 (63.8)
肿瘤大小		
≤5 cm		69 (45.4)
≥5 cm		83 (54.6)
远处转移		
M0		94 (61.8)
M1		58 (38.2)
癌症家族史		
有		32 (21.1)
无		120 (78.9)

2.2 HOTAIR各个基因位点与GC发病危险关系分析 HOTAIR Rs920778位点基因型TT在病例组和对照组中的频率分别为26.3%和24.7%, 基因型C/T在两组中的频率分别为21.1%和31.3%, 基因型CC在两组中的频率分别为52.6%和44.0%. 以基因型CC作为对照, 该位点基因型TT的调整危险度为1.454(95%CI: 1.069-1.927, $P<0.05$). 表明HOTAIR Rs920778位点TT基因型在GC患者和健康人群中的分布频率差异具有统计学意义, ($P<0.05$)基因型TT在病例组和健康组中相对于CC基因型为GC发病的危险因素. 而对于Rs12826786和Rs4759314两个基因位点与GC发病危险关系的结果并无统计学意义(表2).

2.3 HOTAIR基因Rs920778位点各基因型不同分层后与GC发病危险关系分析 为消除年龄, 性别, 吸烟等混杂因素的影响, 进一步对HOTAIR Rs920778位点各基因型按不同的临床表型进行分层分析(表3). 根据性别将研究人群分为男生和女生两组, 分析发现, 此位点在男性中基因型TT的OR值为1.865(95%CI: 1.266-2.457, $P<0.05$), 为GC的危险因素, 但在女性中无统计学意义; 此外, 根据吸烟史将人群分为吸烟组和非吸烟组, 可以观察到, 在吸烟组中Rs920778位点TT基因型的OR值为1.822(95%CI: 1.151-2.458847, $P<0.05$), 而在非吸烟组中并没有得到有意义的结果; 在依据肿瘤的大小的人群分组中, 患者肿瘤≥5 cm的人群中HOTAIR Rs920778位点TT基因型OR值为1.429(95%CI: 1.015-2.451, $P<0.05$), 而在肿瘤≤5 cm的患者中结果无统计学意义, 最后, Rs920778位点与GC患者的肿瘤家族史因素并无显著联系.

3 讨论

作为一类新型非编码RNA, lncRNA已经吸引了更多的关注和研究, 特别是在有关癌症研究方面. 虽然大多数lncRNAs的具体功能仍不清楚, 最近的研究已经开始阐明了这些分子在多种细胞过程中发挥的关键作用, 包括分化, 发育和肿瘤发生. LncRNAs在广泛的生物过程中通过与关键组件蛋白质的相互作用和参与基因过程包括表观遗传调控, 转录, 以及mRNA剪接和翻译等方式对于肿瘤的发生发展起到了重要的作用.

Guo等[15]人发现HOTAIR Rs12826786位点T等位基因会增加GC的易感风险, 并且Rs12826786位点单核苷酸多态性会增加HOTAIR在GC中的表达量, 高表达的HOTAIR与低分化的GC类型及较差的预后情况相关. 而Du等[16]人的研究结果表明, HOTAIR Rs4759314(A>G)与

表 2　HOTAIR 中3个基因位点的单核苷酸多态性与胃癌的遗传易感相关性分析 *n* (%)

SNP	对照组(*n* = 307)	实验组(*n* = 152)	OR (95%CI)	*P* 值
Rs12826786				
CC	213 (69.3)	86 (56.6)	1	
C/T	72 (23.5)	42 (27.6)	2.017 (0.869–3.014)	0.978
TT	22 (7.2)	24 (15.8)	1.629 (0.854–4.146)	0.626
C/T OR TT	94 (30.7)	66 (43.3)	1.487 (0.394–2.121)	0.411
Rs920778				
CC	135 (44.0)	80 (52.6)	1	
C/T	96 (31.3)	32 (21.1)	0.942 (0.627–1.423)	0.642
TT	76 (24.7)	40 (26.3)	1.454 (1.069–1.927)	0.029
C/T OR TT	96 (21.3)	62 (21.0)	1.042 (0.727–1.493)	0.122
rs4359714				
AA	242 (78.8)	108 (71.1)	1	
A/G	47 (15.3)	31 (20.4)	0.766 (0.446–1.315)	0.334
GG	18 (5.9)	13 (8.5)	2.571 (0.418–15.170)	0.314
A/G OR GG	39 (8.6)	24 (9.1)	1.009 (0.592–1.720)	0.973

表 3　RS920778 位点与胃癌的遗传易感性的关联性分析 *n* (%)

分组	对照组	实验组	OR(95%CI)	*P* 值
性别				
男性				
CC[1]	93 (56.4)	49 (55.7)	1	
C/T	30 (18.2)	17 (19.3)	1.341 (0.596–1.802)	0.102
TT	42 (25.4)	22 (25.0)	1.865 (1.266–2.457)	0.002
C/T OR TT	72 (43.6)	39 (45.4)	1.760 (0.207–2.566)	0.235
女性				
CC	42 (29.6)	31 (48.4)	1	
C/T	66 (46.5)	15 (23.5)	0.669 (0.369–1.211)	0.184
TT	34 (23.9)	18 (28.1)	2.093 (0.766–5.649)	0.145
C/T OR TT	100 (70.4)	33 (51.6)	0.827 (0.478–1.429)	0.496
年龄, 年				
≤57				
CC	76 (43.9)	26 (44.1)	1	
C/T	63 (36.4)	22 (37.3)	0.831 (0.245–2.102)	0.214
TT	34 (19.7)	11 (18.6)	1.204 (0.917–5.143)	0.078
C/T OR TT	97 (56.1)	114 (55.9)	0.864 (0.393–2.292)	0.306
>57				
CC	59 (44.0)	54 (58.1)	1	
C/T	33 (24.6)	10 (10.7)	0.855 (0.525–1.392)	0.529
TT	42 (31.4)	29 (31.2)	0.727 (0.233–2.269)	0.583
C/T OR TT	75 (56.0)	39 (41.9)	0.840 (0.524–1.346)	0.469
吸烟史				
吸烟				
CC	113 (51.7)	46 (47.4)	1	
C/T	48 (42.6)	25 (25.8)	0.334 (0.120–1.927)	0.197
TT	56 (5.7)	26 (26.8)	1.822 (1.151–2.884)	0.035
C/T OR TT	104 (48.3)	51 (52.6)	1.931 (0.788–4.730)	0.150

从不				
CC	22 (24.5)	34 (61.8)	1	
C/T	48 (53.3)	7 (12.7)	1.042 (0.327–2.143)	0.481
TT	20 (22.2)	14(25.5)	1.749 (0.741–4.129)	0.202
C/T OR TT	68 (75.5)	21(38.2)	1.007 (0.317–2.060)	0.361
肿瘤大小				
≤5 cm				
CC	135 (44.0)	36 (52.2)	1	
C/T	96 (31.3)	15 (21.7)	0.521 (0.240–1.416)	0.197
TT	76 (24.7)	18 (26.1)	1.206 (0.118–1.964)	0.135
C/T OR TT	172 (56.0)	33 (47.8)	1.289 (0.754–5.124)	0.150
≥5 cm				
CC	135 (44.0)	44 (53.0)	1	
C/T	96 (31.3)	17 (20.5)	0.784 (0.212–1.757)	0.197
TT	76 (24.7)	22 (26.5)	1.429 (1.015–2.451)	0.047
C/T OR TT	172 (56.0)	39 (47.0)	1.081 (0.427–2.430)	0.214
远处转移				
M0				
CC	113 (51.7)	49 (52.1)	1	
C/T	48 (42.6)	20 (21.3)	0.064 (0.415–1.024)	0.652
TT	56 (5.7)	25 (26.6)	3.020 (0.816–11.178)	0.098
C/T OR TT	104 (48.3)	45 (47.9)	0.747 (0.482–1.156)	0.190
M1				
CC	113 (51.7)	31 (53.4)	1	
C/T	48 (42.6)	12 (20.7)	0.891 (0.179–1.165)	0.654
TT	56 (5.7)	15 (25.9)	2.500 (0.542–11.537)	0.240
C/T OR TT	104 (48.3)	27 (46.6)	0.944 (0.577–1.546)	0.820
癌症家族史				
有				
CC	113 (51.7)	15 (52.1)	1	
C/T	48 (42.6)	7 (21.3)	0.064 (0.415–1.024)	0.652
TT	56 (5.7)	10 (26.6)	3.020 (0.816–11.178)	0.098
C/T OR TT	104 (48.3)	17 (47.9)	0.747 (0.482–1.156)	0.190
无				
CC	113 (51.7)	65 (54.2)	1	
C/T	48 (42.6)	25 (20.8)	0.887 (0.506–1.554)	0.675
TT	56 (5.7)	30 (25.0)	3.349 (0.540–20.722)	0.194
C/T OR TT	104 (48.3)	55 (45.8)	0.953 (0.551–1.648)	0.862

[1]患有基因型的病例患者/具有基因型的对照受试者的数量.

GC风险增加显著相关, 特别是在老年人和男性人群中. 此外, 与AA基因型相比, HOTAIR Rs4759314位点AG基因型可以增加HOTAIR和HOXC11在GC组织中的表达量. 在本研究中, 在Rs12826786与Rs4759314位点中并没有得到有意义的结果, 原因可能是因为地域因素且本研究样本数量较少. 但是本研究发现在HOTAIR Rs920778位点中, TT基因型相对于CC基因型为GC的危险因素. 进一步的分层分析中发现此位点与男性, 吸烟人群及肿瘤大小≥5 cm的GC患者的GC遗传易感性高度相关, 而与年龄因素, 女性, 非吸烟人群, 远处转移情况及GC家族史并无显著联系. 这可能与样本量及研究对象的选择有关.

总之, 在GC的发生过程中HOTAIR Rs920778位点单核苷酸多态性可能对GC的易感性产生了一定影响. 充分考虑肿瘤多影响因素的复杂过程, 可为全面了解GC病因提供科学依据.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上死亡率高最常见的恶性肿瘤之一, 但GC的发病机制的讨论却亟待增强, 目前

关于基因的单核苷酸多态性与多种肿瘤的遗传易感性之前关系的研究是一个热门话题.

实验动机

本文旨在研究长链非编码RNA与GC易感性的关联性, 并进一步探究GC的高发人群中基因单核苷酸多态性所扮演的角色, 为GC的治疗方式提供新的思路.

实验目标

探究中国宁夏人群中长链非编码RNA HOTAIR单核苷酸多态性与GC遗传易感性的相关性研究.

实验方法

本实验利用队列研究的优势, 并通过PCR与高通量TaqMan实验, 分析中国宁夏人群中长链非编码RNA HOTAIR单核苷酸多态性与GC遗传易感性的相关性研究, 并采用多因素回归分析进一步分层讨论Rs920778位点各基因型与GC发病危险关系分析.

实验结果

HOTAIR Rs920778位点基因型TT在病例组和对照组中的频率分别为26.3%和24.7%, 基因型C/T在两组中的频率分别为21.1%和31.3%, 基因型CC在两组中的频率分别为52.6%和44.0%, 该位点的TT基因型与GC的遗传易感性具有显著联系, 结果具有统计学意义(P<0.05). 进一步的分层分析中发现Rs920778位点的单核苷酸多态性与男性, 吸烟人群及肿瘤大小≥5 cm的GC患者的GC遗传易感性高度相关.

实验结论

中国宁夏人群中HOTAIR Rs920778位点单核苷酸多态性与GC的遗传易感性具有一定程度的联系.

展望前景

GC的发生过程中HOTAIR Rs920778位点单核苷酸多态性可能对GC的易感性产生了一定影响, HOTAIR可能作为GC治疗中的一个可能性靶点.

4 参考文献

1 Nweke MC, Okolo CA, Daous Y, Esan OA. Challenges of Human Papillomavirus Infection and Associated Diseases in Low-Resource Countries. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 696-699 [PMID: 29848027 DOI: 10.5858/arpa.2017-0565-RA]

2 Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD009069 [PMID: 29740819 DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3]

3 Kazantseva IA, Lishchuk SV, Gribunov YP, Shestakova IN, Pavlov KA. Gastric cancer concurrent with IgG4-related disease: A clinical case and a review of literature. *Arkh Patol* 2016; 78: 43-47 [PMID: 27600781]

4 Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 6391-6400 [PMID: 22492512 DOI: 10.1093/nar/gks296]

5 Tian D, Sun S, Lee JT. The long noncoding RNA, Jpx, is a molecular switch for X chromosome inactivation. *Cell* 2010; 143: 390-403 [PMID: 21029862 DOI: 10.1016/j.cell.2010.09.049]

6 Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, Freier SM, Bennett CF, Sharma A, Bubulya PA, Blencowe BJ, Prasanth SG, Prasanth KV. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell* 2010; 39: 925-938 [PMID: 20797886 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.011]

7 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]

8 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]

9 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464: 1071-1076 [PMID: 20393566 DOI: 10.1038/nature08975]

10 Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, Toden S, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2731-2739 [PMID: 25280565 DOI: 10.1093/carcin/bgu200]

11 Lee NK, Lee JH, Park CH, Yu D, Lee YC, Cheong JH, Noh SH, Lee SK. Long non-coding RNA HOTAIR promotes carcinogenesis and invasion of gastric adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 171-178 [PMID: 25063030 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.067]

12 Huang AF, Su LC, Jia H, Liu Y, Xu WD. No association of single nucleotide polymorphisms within H19 and HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) with genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and primary Sjögren's syndrome in a Chinese Han population. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2447-2453 [PMID: 28914367 DOI: 10.1007/s10067-017-3833-0]

13 Zhang S, Li Z, Zhang L, Xu Z. MEF2-activated long non-coding RNA PCGEM1 promotes cell proliferation in hormone-refractory prostate cancer through downregulation of miR-148a. *Mol Med Rep* 2018; In press

14 Wu B, Liu J, Wang B, Liao X, Cui Z, Ding N. Association on polymorphisms in LncRNA HOTAIR and susceptibility to HNSCC in Chinese population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 702-706 [PMID: 29461598]

15 Guo W, Dong Z, Bai Y, Guo Y, Shen S, Kuang G, Xu J. Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China. *Tumour Biol* 2015; 36: 2845-2854 [PMID: 25476857 DOI: 10.1007/s13277-014-2912-y]

16 Du M, Wang W, Jin H, Wang Q, Ge Y, Lu J, Ma G, Chu H,

Tong N, Zhu H, Wang M, Qiang F, Zhang Z. The association analysis of lncRNA HOTAIR genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population. *Oncotarget* 2015; 6: 31255-31262 [PMID: 26384301 DOI: 10.18632/oncotarget.5158]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 36-42

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.36

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

文献综述 REVIEW

原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的机制研究进展

唐映梅, 余海燕

唐映梅, 余海燕, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650101

唐映梅, 主任医师, 主要从事自身免疫性肝病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360072, 81660102, 81760107.

作者贡献分布: 本文由唐映梅与余海燕共同完成.

通讯作者: 唐映梅, 主任医师, 650101, 云南省昆明市滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科. tangyingmei_med@kmmu.edu.cn
电话: 0871-63402288

收稿日期: 2018-09-12
修回日期: 2018-10-03
接受日期: 2018-10-29
在线出版日期: 2019-01-08

Progress in research of mechanism of biliary epithelial cell injury in primary biliary cholangitis

Ying-Mei Tang, Hai-Yan Yu

Ying-Mei Tang, Hai-Yan Yu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360072, No. 81660102, and No.81760107.

Corresponding author: Ying-Mei Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. tangyingmei_med@kmmu.edu.cn

Received: 2018-09-12
Revised: 2018-10-03
Accepted: 2018-10-29

Published online: 2019-01-08

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease characterized by chronic biliary cholestasis and progressive intrahepatic and small bile duct non-suppurative inflammation with early infiltration of inflammatory cells around biliary epithelial cells (BECs). BECs lining the bile duct express multiple receptors for pathogen-associated molecular patterns and can activate intracellular signaling pathways and participate in immune regulation. The etiology and pathogenesis of PBC are not fully understood yet, but the key step found in its pathogenesis is the targeted destruction of biliary cells. Since bile duct epithelial cells participate in a series of intrahepatic immune regulation processes, bile duct epithelial cell injury is an important mechanism involved in the development of intrahepatic inflammation in PBC. Therefore, understanding the mechanism of BEC injury can help us find some new targets for the treatment of PBC. This article briefly reviews the progress in the research of mechanism of biliary epithelial cell injury in PBC.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cholangitis; Biliary epithelial cell injury; Mechanism; Progress

Tang YM, Yu HY. Progress in research of mechanism of biliary epithelial cell injury in primary biliary cholangitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 36-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/36.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.36

摘要

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是以慢性胆汁淤积, 进行性肝内中、小胆管非化脓性炎症为特征的自身免疫性肝病, 早期即可出现胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)周围炎性细胞浸润. BEC衬覆于胆管内, 表达多种病原体识别抗体, 并能激活细胞内信号通路, 参与免疫调节. PBC病因及发病机制至今尚不完全清楚, 但关键步骤是靶向破坏胆管细胞. 因胆管上皮细胞参与一系列肝内免疫调节, 故胆管上皮细胞损伤是参与PBC肝内炎症发生发展的重要机制, 研究胆管上皮细胞BEC损伤的机制, 则可为PBC的治疗寻找新靶点. 本文就原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的机制研究进展做简要述评.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 胆管上皮细胞损伤; 机制; 进展

核心提要: 原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的关键步骤是靶向破坏胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC), 因此, 研究BEC的损伤机制是揭示PBC发生发展的关键, 并且可为PBC寻找治疗新靶点.

唐映梅, 余海燕. 原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 36-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/36.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.36

0 引言

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种自身免疫介导的肝内胆管上皮细胞破坏导致胆汁淤积的慢性肝病, 其自身免疫特征是高度特异性抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMAs)表达和自身反应性T细胞的增殖[1]. 无特异性临床表现, 早期诊断困难. 近年来PBC发病逐渐增多, 尤以女性患者居多, 中年妇女患病率为1.91-40.2/10万[2]. PBC的病因和发病机制尚不完全清楚, 在PBC动物模型中的研究[3]发现, 自身免疫发生于具有环境触发因素的遗传易感宿主中, 环境损害(异生物质或微生物), 最终打破肝脏耐受性. 人类PBC为多因素致病, 有研究[4-6]表明, 参与发病的包括遗传倾向, 环境因素, 病毒和细菌感染, 自身抗体, 失调的免疫功能, 趋化因子, 抗原呈递细胞, 自噬, 衰老和细胞凋亡. 胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)是PBC中免疫破坏的靶细胞, 故进一步研究PBC时BEC损伤机制, 有望阐明PBC的发病机制.

BEC具有胆汁吸收和分泌特性, 占肝脏细胞的一小部分(3%-5%)[7], 是胆道系统针对外来物质的第一道防线, 胆道暴露于外来抗原, 在先天性和适应性免疫应答中起关键作用[8], 积极参与肝脏中微生物诱导的促炎反应, 导致炎症和感染性胆管病[9]. 而胆汁成分紊乱引起的BEC损伤可能是PBC发病的第一步[10]. 因此, 研究BEC的损伤机制是揭示PBC发生发展的关键. 本文回顾了近年来PBC时BEC损伤机制的相关研究.

1 胆管上皮细胞损伤与免疫学机制

PBC是慢性胆汁淤积性自身免疫性疾病, 其病理学特征表现为天然免疫细胞(NK细胞、NK/T淋巴细胞和单核细胞等)和适应性免疫细胞(T淋巴细胞和B淋巴细胞)在汇管区大量浸润, 靶向破坏BEC. 因此, 免疫学机制是PBC发生发展的关键.

1.1 自身抗原暴露 PBC的特征是高滴度AMA, 肝脏中$CD4^+$T和$CD8^+$T细胞浸润及靶向破坏BEC[11]. 免疫显性自身抗原丙酮酸脱氢酶复合物E2亚单位(PDC-E2)的多谱系反应是疾病发病机制的重要组成部分[12]. PDC-E2是AMA的靶标, PBC患者中, 一些PDC-E2的单克隆抗体在BEC顶端表面产生强的染色, 并在BEC顶端表面发现PDC-E2的部分内部脂酰基结构域, 而免疫显性表位位于内部脂酰基结构域[13]. 此外, PBC患者中PDC-E2特异性IgA可通过多聚免疫球蛋白受体与BEC形成复合物, 从而促进BEC的免疫病理学[14], 表明BEC的免疫调节作用在PBC的发生发展中起着积极作用.

1.2 TOLL样受体介导 Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 在先天免疫反应中起关键作用, 人类胆管细胞表达多种TLRs[15]. 在BEC上TLRs依赖性NRas激活有助于促炎/增殖反应, 且表皮生长因子受体是TLRs诱导促炎过程的组成部分[9]. 有研究[16,17]发现, PBC患者脂多糖(lipopolysachrides, LPS)释放增多, LPS能改变单核细胞和BEC上TLR4, CD14和核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)的表达, 而BEC上具有识别PAMPs的TLRs, 可触发NF-κB的激活和促炎介质的释放, 包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 白细胞介素(IL)-1β, IL-6和IL-8, 且γ-干扰素(IFN-γ)上调TLR2-5的表达, TNF-α上调TLR2的表达. 其次, TLR3通过NF-κB和干扰素调节因子3(interferon regulatefactor 3, IRF3)在BEC中诱导趋化因子CCL5表达[18]. 因此, 在细胞因子、PAMPs细胞内信号传导后, 导致BEC上表达的TLRs失调, 进而参与肝内胆管的先天免疫反应. 此外, TLR4刺激的自然杀伤(natural killer, NK)细胞对自体BEC具有高度细胞毒性, NK细胞的这种功能又与TLR3激活巨噬细胞合成

IFN-α密切相关[19]. 故BEC受损与先天性免疫反应的启动密切相关.

1.3 NK细胞介导 NK细胞是机体重要的免疫细胞, 其介导的先天性免疫反应在PBC的发生发展中起着重要作用. Shimoda等[20]研究发现, 在高NK / BEC比率下, NK细胞攻击BEC, 导致受损BEC释放自身抗原, 通过抗原提呈细胞激活自身反应性T细胞; 在低NK/BEC比率下, NK细胞不直接损伤BEC, 而是通过NK细胞分泌的IFN-γ诱导BEC上主要组织相容性复合物Ⅰ类(major histocompatibility complex class-I, MHC-I)和Ⅱ类分子的表达, 导致自体反应性$CD4^+$T细胞破坏BEC. 此外, 活化的NKT细胞能导致BEC死亡[21]. 故NK细胞介导的先天免疫反应可能在PBC的起始阶段发挥重要作用.

1.4 凋亡诱发 凋亡细胞的清除对于组织止血和炎性病变的消退至关重要. BEC是非专业吞噬细胞, 但具有呈递源自吞噬凋亡BEC的新型线粒体自身肽能力, BEC吞噬自体凋亡的囊泡后, 分泌趋化因子CCL2、CXCL8和IL-8, 获取抗原呈递细胞功能[22,23], BEC的这种吞噬自体凋亡作用可能促进了PBC的进展. BEC将PDC-E2转移至凋亡小体, 从而产生一种凋亡体. PBC患者中巨噬细胞、AMA与BEC凋亡小体组成的独特三联体可导致炎性细胞因子的爆发[24]. 因此, BEC凋亡小体中的特定因子可能是导致PBC患者先天免疫反应的因素. 有研究[25]表明, 半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)是一种结合碳水化合物凝集素, 在炎症性疾病和自身免疫中具有多种作用, 且在炎性破坏BEC中起保护作用. 故Gal-3可能是PBC中抗细胞凋亡的靶点.

1.5 其他免疫相关因素 BEC对细胞因子(IL-1β, TNF-α, IL-17和PAMPs)的反应产生了一种吸引朗罕氏细胞的趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-3α(Macrophage inflammatory protein3-α, MIP-3α), 朗罕氏细胞在胆管上皮周围或内部作为胆管周围重要的抗原呈递细胞, 向胆管的迁移与胆管周围细胞因子环境和胆道先天免疫密切相关[26]. 另外, PBC肝脏中过表达的几种促炎细胞因子(IL-8, IL-12, IL-17, IL-18和TNF-α)增强BEC上miR-506基因的表达, 而miR-506在胆管细胞中能促进免疫激活[27].

黏膜相关恒定免疫T(mucosal-associated invariant T, MAIT)细胞是天然免疫样T细胞, 肝脏浸润性MAIT是具有活化效应的记忆表型, 表达α4β7和IL-12, IL-18和IL-23的受体, 并对B细胞和BEC作出应答. 此外, 其还表达T-bet和RORγt以及细胞因子IFN-γ, TNF-α和IL-17, 故MAIT细胞对人肝脏胆管上皮细胞免疫监视效应有重要作用[28]. 有研究[29]发现, IL-33的增殖反应依赖2型固有淋巴细胞(type-2 innate lymphoid cell, ILC2)数量的增加, 其释放高水平的IL-13, 在小鼠胆管损伤模型中诱导IL-33/ILC2/IL-13回路可促进胆管细胞增生, 进而促进上皮修复. 该信号通路激活可以改善胆道修复, 故可能为PBC中BEC损伤的修复治疗提供新思路.

2 胆管上皮细胞损伤与氧化应激

氧化应激是指活性氧和活性氮的产生与机体内抗氧化防御系统的清除之间失衡, 包括超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等酶以及谷胱甘肽和维生素C/E等电子受体的非酶颗粒, 导致活性氧和活性氮产生过多, 造成机体组织细胞损伤[30]. 氧化应激在多种肝脏疾病有重要作用, BEC可能是损伤的关键. PBC时, 促炎细胞因子(IFN-β, IFN-γ和TNF-α)诱导BEC中的活性氧[31], 氧化应激导致BEC再生或细胞周期停滞减少与进行性小胆管丧失密切相关[32]. 其次, 炎性细胞因子诱导氧化应激导致BEC对化学诱导的细胞毒性的敏感性, 并且与抗氧化酶(醌氧化还原酶-1, NQO1)的抑制有关[31].

衰老的BEC可以通过分泌各种衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)(例如细胞因子和趋化因子)来调节胆管周围的微环境. PBC时, 氧化应激诱导衰老表型, 衰老的BEC上CCL2和CX3CL1的表达增加[33,34]. Bmi1属于polycomb组基因家族的转录受体, 损伤的小胆管中, 衰老的BEC对进行性胆管丧失至关重要, 氧化应激引起bmi1表达下降导致BEC衰老是PBC发生发展的关键[35]. 有研究[36,37]发现, 端粒缩短是细胞衰老细胞的一个特征, 在PBC受损的小胆管BEC中存在端粒缩短, 而氧化应激损伤加速了端粒缩短的速度, 故PBC受损胆管中的端粒缩短表明端粒功能障碍可能是细胞衰老的触发因素, 且与氧化应激密切相关.

人类PBC为多因素致病, 因此没有单一模型可以完全模拟人类PBC的免疫病理生理学. 有研究[38]发现, 培养人的BEC中, 雌激素相关受体-α(estrogen-related receptor α, ERRα)被过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptorγ coactivator-1α, PGC-1α)激活, PGC-1α-ERRα轴诱导脂肪酸氧化, 脂肪酸的氧化磷酸化是新陈代谢的重要组成部分, 但会产生活性氧, 从而导致细胞受损和凋亡. 因此, 氧化应激调节BEC的能量代谢可能是导致BEC损伤的一个重要因素. 而氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferators - activated receptor-γ, PPARγ)可以抑制促炎细胞因子的产生, 其表达被IL-4(Th2-型)上调, 被IFN-γ(Th1-型)下调, 并且 PPARγ配体负调节脂多糖诱导的NF-κB活化, 这些过程对维持肝内BEC的稳态起着重要的作用[39]. 因此, 氧化应激可能是BEC损伤的致病因子, 是进一步加重PBC胆管病变的关键.

氧自由基反应和脂质过氧化反应在机体的新陈代谢过程中起着重要的作用, 一旦这种协调与动态平衡产生紊乱与失调, 就会引起一系列免疫功能降低. 有研究[40]发现, 胆管中的脂质过氧化与谷胱甘肽-S-转移酶-pi(GSTPi)的表达降低是导致PBC胆管损伤的重要病理过程. 解偶联蛋白可以保护细胞免受氧化应激, PBC时, BEC中解偶联蛋白-2的表达增强具有特异性[41]. 其次, STAT3驱动富含脯氨酸小蛋白2a(small proline rich protein 2a, SPRR2a)的表达, 作为src同源3(src homology 3, SH3)结构域的配体, SPRR2a可以抑制自由基, 并防止非肿瘤BEC中的氧化应激和DNA损伤[42]. 3型1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, ITPR3)是BEC中最丰富的细胞内钙释放通道, 也是胆管分泌碳酸氢盐所必需的[43]. 氧化应激转录因子NF-E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)能调节肝胆转运蛋白的表达, 与ITPR3的启动子结合, 抑制其在BEC中的表达, 导致钙信号传导和胆管分泌减少[43]. 故氧化应激可能抑制这些过程导致BEC损伤. 但PBC时, 参与氧化应激损伤BEC的具体炎性细胞因子及信号通路尚不完全清楚, 进一步研究氧自由基反应与抗氧化系统的作用机制可能会为PBC的治疗寻找新靶点.

3 胆管上皮细胞损伤与自噬

自噬是一个吞噬自身细胞质蛋白或细胞器, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物的过程, 是维持细胞更新和稳态的一个重要机制. 自噬若过度激活, 则可加重细胞损伤, 甚至导致细胞裂解和促进细胞死亡. PBC中, 在受损的小胆管中特异性地观察到自噬及细胞衰老[44], 故自噬可能介导BEC的衰老过程, 并参与PBC胆管病变的发病机制. 有研究[45]发现, p62是一种特异性自噬载体, PBC时BEC中p62与受损胆管的细胞衰老密切相关, 且BEC中超微结构观察到自噬溶酶体的积累, 在培养BEC中敲低p62可以抑制细胞衰老及自噬. 因此, p62与BEC自噬、细胞衰老过程密切相关, 并且抑制p62可能为治疗PBC提供了新思路.

其次, BEC中内质网应激参与了PBC胆管上皮病变, 并在失调的自噬和细胞衰老的发病机制中发挥作用[46]. 此外, PBC中细胞衰老涉及胆管反应的病理生理学, 胆管反应的BEC中常见自噬, 且自噬可能先于胆管反应的BEC的细胞衰老[47]. 因此, 自噬可能在介导BEC衰老过程中发挥关键作用. 线粒体是自噬的主要靶标, PBC胆管上皮病变中线粒体抗原表达增加, 且与自噬的失调密切相关, 自噬以及线粒体抗原的异常表达可能参与MHC Ⅰ类或Ⅱ类分子上的抗原呈递, 从而导致BEC自身免疫介导的细胞毒性反应[6]. 其次, PBC中, 失调的自噬可能是导致受损胆管中BEC与炎性细胞中线粒体蛋白表达增加的原因, 并且与PBC的发病机制有关[48].

自噬是目前研究的热点之一, 但在PBC中的研究甚少. 自噬既可以作为一种防御机制清除胞质内受损细胞, 也作为一种细胞死亡程序诱导细胞主动死亡, 而BEC衰老过程涉及多个因素, 进一步深入研究自噬与BEC死亡、衰老的机制是阐明BEC损伤的关键, 进而有望寻找保护受损BEC的新靶点.

4 胆管上皮细胞损伤与上皮-间质转化

上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间充质细胞的程序化转换, 各种信号通路可激活 EMT参与若干生理功能和病理状态[49].

PBC患者LPS表达增高, BEC暴露于LPS或TGF-β1时, LPS或TGF-β1都可促进BEC中的EMT[50]. miR-200b是miR-200家族的一员. BEC中, miR-200b可抑制TGF-β1介导的EMT[51], 因此, PBC中细胞因子TGF-β1和LPS可能共同对BEC的病理学进展发挥作用.

PBC患者的肝脏和外周血中IL-17A表达升高, IL-17A在体外诱导了人肝内胆管上皮细胞(IBECs)的EMT, 故IL-17A在IBECs-EMT中起重要作用, IBECs-EMT和IL-17A介导的信号传导可能是PBC早期的关键致病过程[52]. 但有研究[53]发现, IL-6可以刺激EMT, 增强BEC的迁移能力, 并抑制人体肝内BEC的凋亡, 从而延迟细胞衰老. Mizuguchi等[42]认为SPRR2a诱导BEC上皮-间质转化, 进而促进伤口愈合.

这些研究为与BEC相关的EMT途径提供了新的见解, EMT可能介导了PBC的起始过程, BEC中EMT可能会与不同信号通路刺激产生不同的作用机制, 由于BEC形态和功能的复杂性和多态性, 还需进一步探索EMT在PBC发生发展中的作用.

5 胆管上皮细胞损伤与易感基因

全基因组关联分析和基因芯片等遗传学研究在揭示PBC的发病机制中发挥着重要的作用.

PBC早期, 肝细胞胆碱摄取和磷脂酰胆碱合成失调, 胆碱摄取相关的基因OCT1基因型可能影响PBC发病[10]. 多药耐药相关蛋白3(multidrug resistance associated protein 3, MDR3)是由位于7号染色体上的ABCB4/MDR3基因编码的肝细胞小管膜蛋白, MDR3缺失导致胆汁磷脂的分泌减少, 从而引起胆汁成分紊乱, 导致胆管上皮损伤, 诱导细胞死亡和炎症[54]. TBX3基因是调控生长发育相关的关键基因之一, 其缺失或突变会引起尺骨-乳腺综合征, Tbx3在多能肝脏祖细胞中特异性表达, Tbx3缺失激活了BEC的分化程序, 从而引起肝脏发育

异常[55]. 有研究[56]发现, PBC中BEC上的基因表达谱人白细胞抗原DQα1(HLA-DQA-1), 癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1), 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)和血管细胞黏附分子1(VCAM-1)局部免疫应答基因表达增加, 表明其可能参与了胆管损伤.

尽管遗传易感基因的研究日益得到关注, 但其导致BEC损伤的具体机制尚不完全清楚. 我国人口基数庞大, 并且受到地域、饮食等方面的影响, 对PBC发病人群的遗传因素研究具有一定的挑战性, 为了达到早期诊断, 早期治疗及靶向治疗, 进一步研究PBC的易感基因等均具有重要的意义.

6 结论

胆管上皮细胞靶向破坏是PBC发生发展的关键步骤. 免疫学机制、氧化应激、自噬、EMT、遗传易感基因在BEC的损伤中起到重要作用.

自身免疫功能异常是导致BEC损伤的主要环节. 氧化应激、自噬和EMT都与细胞死亡及衰老相关, 深入探索其导致BEC损伤的具体机制是研究的重点, 可能为阐明PBC的发生发展提供新思路. 但氧化应激损伤BEC的具体炎性细胞因子及信号通路尚不完全清楚; 而自噬是一把双刃剑; 研究不同信号通路激活的EMT在BEC中的作用机制可能会为治疗PBC提供新见解. 对PBC发病人群的遗传因素研究具有一定的挑战性.

因此, BEC的损伤机制仍然是未来研究的重点, 也是提高PBC早期诊断率的关键、为PBC寻找治疗新靶点提供理论基础.

7 参考文献

1 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 441-444 [PMID: 24424173 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041]
2 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181-1188 [PMID: 22245904 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.025]
3 Tanaka A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018; 243: 184-189 [PMID: 29307284 DOI: 10.1177/1535370217748893]
4 Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM; USA PBC Epidemiology Group. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42: 1194-1202 [PMID: 16250040 DOI: 10.1002/hep.20907]
5 Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303-330 [PMID: 23347352 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014]
6 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Increased expression of mitochondrial proteins associated with autophagy in biliary epithelial lesions in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 312-320 [PMID: 23231002 DOI: 10.1111/liv.12049]
7 Alpini G, Lenzi R, Sarkozi L, Tavoloni N. Biliary physiology in rats with bile ductular cell hyperplasia. Evidence for a secretory function of proliferated bile ductules. *J Clin Invest* 1988; 81: 569-578 [PMID: 2448343 DOI: 10.1172/JCI113355]
8 Harada K, Isse K, Sato Y, Ozaki S, Nakanuma Y. Endotoxin tolerance in human intrahepatic biliary epithelial cells is induced by upregulation of IRAK-M. *Liver Int* 2006; 26: 935-942 [PMID: 16953833 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01325.x]
9 Trussoni CE, Tabibian JH, Splinter PL, O'Hara SP. Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Biliary Epithelial Cell NRas Activation Requires Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *PLoS One* 2015; 10: e0125793 [PMID: 25915403 DOI: 10.1371/journal.pone.0125793]
10 Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M. Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism. *Liver Int* 2015; 35: 1095-1102 [PMID: 24620780 DOI: 10.1111/liv.12526]
11 Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology* 2008; 47: 737-745 [PMID: 18098322 DOI: 10.1002/hep.22042]
12 Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Mackay IR, Gores GJ, Ansari AA, Van de Water J, Gershwin ME. Apotopes and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49: 871-879 [PMID: 19185000 DOI: 10.1002/hep.22736]
13 Migliaccio C, Van de Water J, Ansari AA, Kaplan MM, Coppel RL, Lam KS, Thompson RK, Stevenson F, Gershwin ME. Heterogeneous response of antimitochondrial autoantibodies and bile duct apical staining monoclonal antibodies to pyruvate dehydrogenase complex E2: the molecule versus the mimic. *Hepatology* 2001; 33: 792-801 [PMID: 11283841 DOI: 10.1053/jhep.2001.23783]
14 McPherson A Jr. The growth and preliminary investigation of protein and nucleic acid crystals for X-ray diffraction analysis. *Methods Biochem Anal* 1976; 23: 249-345 [PMID: 12447 DOI: 10.1002/hep.1840360614]
15 Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kappaB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int* 2006; 26: 467-476 [PMID: 16629651 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01254.x]
16 Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J Clin Pathol* 2006; 59: 184-190 [PMID: 16443736 DOI: 10.1136/jcp.2004.023507]
17 Zhao J, Zhao S, Zhou G, Liang L, Guo X, Mao P, Zhou X, Wang H, Nan Y, Xu D, Yu J. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 485-494 [PMID: 21275501 DOI: 10.3109/00365521.2010.539624]
18 Shimada T, Imaizumi T, Shirai K, Tatsuta T, Kimura T, Hayakari R, Yoshida H, Matsumiya T, Kijima H, Mizukami H, Hakamada K. CCL5 is induced by TLR 3 signaling in HuCCT1 human biliary epithelial cells: possible involvement in the pathogenesis of biliary atresia. *Biomed Res* 2017; 38: 269-276 [PMID: 29070776 DOI: 10.2220/biomedres.38.269]

19 Shimoda S, Harada K, Niiro H, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakanuma Y, Leung P, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K. Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 1270-1281 [PMID: 21400555 DOI: 10.1002/hep.24194]

20 Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62: 1817-1827 [PMID: 26264889 DOI: 10.1002/hep.28122]

21 Aso-Ishimoto Y, Yamagiwa S, Ichida T, Miyakawa R, Tomiyama C, Sato Y, Watanabe H, Aoyagi Y. Increased activated natural killer T cells in the liver of patients with advanced stage primary biliary cirrhosis. *Biomed Res* 2014; 35: 161-169 [PMID: 24759184 DOI: 10.2220/biomedres.35.161]

22 Allina J, Hu B, Sullivan DM, Fiel MI, Thung SN, Bronk SF, Huebert RC, van de Water J, LaRusso NF, Gershwin ME, Gores GJ, Odin JA. T cell targeting and phagocytosis of apoptotic biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 27: 232-241 [PMID: 17222534 DOI: 0.1016/j.jaut.2006.11.004]

23 Suter AH, Lempert BL, Franks JR. Real-ear attenuation of earmuffs in normal-hearing and hearing-impaired individuals. *J Acoust Soc Am* 1990; 87: 2114-2117 [PMID: 2348018 DOI: 10.1111/cei.12046]

24 Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, Ansari AA, Coppel RL, Worman HJ, Gores GJ, Gershwin ME. Biliary apotopes and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 987-998 [PMID: 20568301 DOI: 10.1002/hep.23783]

25 Arsenijevic A, Milovanovic M, Milovanovic J, Stojanovic B, Zdravkovic N, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. *Sci Rep* 2016; 6: 23348 [PMID: 26996208 DOI: 10.1038/srep23348]

26 Harada K, Shimoda S, Ikeda H, Chiba M, Hsu M, Sato Y, Kobayashi M, Ren XS, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3α in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 245-253 [PMID: 21092071 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02367.x]

27 Erice O, Munoz-Garrido P, Vaquero J, Perugorria MJ, Fernandez-Barrena MG, Saez E, Santos-Laso A, Arbelaiz A, Jimenez-Agüero R, Fernandez-Irigoyen J, Santamaria E, Torrano V, Carracedo A, Ananthanarayanan M, Marzioni M, Prieto J, Beuers U, Oude Elferink RP, LaRusso NF, Bujanda L, Marin JJG, Banales JM. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology* 2018; 67: 1420-1440 [PMID: 28922472 DOI: 10.1002/hep.29533]

28 Jeffery HC, van Wilgenburg B, Kurioka A, Parekh K, Stirling K, Roberts S, Dutton EE, Hunter S, Geh D, Braitch MK, Rajanayagam J, Iqbal T, Pinkney T, Brown R, Withers DR, Adams DH, Klenerman P, Oo YH. Biliary epithelium and liver B cells exposed to bacteria activate intrahepatic MAIT cells through MR1. *J Hepatol* 2016; 64: 1118-1127 [PMID: 26743076 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.017]

29 Li J, Razumilava N, Gores GJ, Walters S, Mizuochi T, Mourya R, Bessho K, Wang YH, Glaser SS, Shivakumar P, Bezerra JA. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest* 2014; 124: 3241-3251 [PMID: 24892809 DOI: 10.1172/JCI73742]

30 Li S, Hong M, Tan HY, Wang N, Feng Y. Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 4234061 [PMID: 28070230 DOI: 10.1155/2016/4234061]

31 Prawan A, Buranrat B, Kukongviriyapan U, Sripa B, Kukongviriyapan V. Inflammatory cytokines suppress NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1 and induce oxidative stress in cholangiocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 515-522 [PMID: 18820947 DOI: 10.1007/s00432-008-0483-2]

32 Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Activation of ATM signaling pathway is involved in oxidative stress-induced expression of mito-inhibitory p21WAF1/Cip1 in chronic non-suppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical study. *J Autoimmun* 2008; 31: 73-78 [PMID: 18456456 DOI: 10.1016/j.jaut.2008.03.005]

33 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Chemokine-chemokine receptor CCL2-CCR2 and CX3CL1-CX3CR1 axis may play a role in the aggravated inflammation in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 358-364 [PMID: 24185682 DOI: 10.1007/s10620-013-2920-6]

34 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 318-325 [PMID: 20570384 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.008]

35 Sasaki M, Ikeda H, Sato Y, Nakanuma Y. Decreased expression of Bmi1 is closely associated with cellular senescence in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 2006; 169: 831-845 [PMID: 16936260 DOI: 10.2353/ajpath.2006.051237]

36 Sasaki M, Ikeda H, Yamaguchi J, Nakada S, Nakanuma Y. Telomere shortening in the damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis reflects ongoing cellular senescence. *Hepatology* 2008; 48: 186-195 [PMID: 18536059 DOI: 10.1002/hep.22348]

37 Sekoguchi S, Nakajima T, Moriguchi M, Jo M, Nishikawa T, Katagishi T, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanoue T. Role of cell-cycle turnover and oxidative stress in telomere shortening and cellular senescence in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 182-190 [PMID: 17295869 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04454.x]

38 Harada K, Isse K, Kamihira T, Shimoda S, Nakanuma Y. Th1 cytokine-induced downregulation of PPARgamma in human biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 1329-1338 [PMID: 15880426 DOI: 10.1002/hep.20705]

39 Harada K, Kakuda Y, Sato Y, Ikeda H, Shimoda S, Yamamoto Y, Inoue H, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Alteration of energy metabolism in the pathogenesis of bile duct lesions in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2014; 67: 396-402 [PMID: 24293610 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201815]

40 Tsuneyama K, Harada K, Kono N, Sasaki M, Saito T, Gershwin ME, Ikemoto M, Arai H, Nakanuma Y. Damaged interlobular bile ducts in primary biliary cirrhosis show reduced expression of glutathione-S-transferase-pi and aberrant expression of 4-hydroxynonenal. *J Hepatol* 2002; 37: 176-183 [PMID: 12127421 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00105-8]

41 Taniguchi E, Harada M, Kawaguchi T, Koga H, Kumemura H, Hanada S, Shishido S, Baba S, Kumashiro R, Ueno T, Sakisaka S, Sata M. Expression of uncoupling protein-2 in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *Liver* 2002; 22: 451-458 [PMID: 12445169 DOI: 10.1034/

j.1600-0676.2002.01700.x]
42 Mizuguchi Y, Isse K, Specht S, Lunz JG 3rd, Corbitt N, Takizawa T, Demetris AJ. Small proline rich protein 2a in benign and malignant liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1130-1143 [PMID: 24123265 DOI: 10.1002/hep.26889]
43 Weerachayaphorn J, Amaya MJ, Spirli C, Chansela P, Mitchell-Richards KA, Ananthanarayanan M, Nathanson MH. Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 Regulates Expression of Type 3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor and Calcium Signaling in Cholangiocytes. *Gastroenterology* 2015; 149: 211-222.e10 [PMID: 25796361 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.014]
44 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Autophagy mediates the process of cellular senescence characterizing bile duct damages in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2010; 90: 835-843 [PMID: 20212459 DOI: 10.1038/labinvest.2010.56]
45 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. A possible involvement of p62/sequestosome-1 in the process of biliary epithelial autophagy and senescence in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 487-499 [PMID: 22098537 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02656.x]
46 Sasaki M, Yoshimura-Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. A possible involvement of endoplasmic reticulum stress in biliary epithelial autophagy and senescence in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 984-995 [PMID: 25552342 DOI: 10.1007/s00535-014-1033-0]
47 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Autophagy may precede cellular senescence of bile ductular cells in ductular reaction in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 660-666 [PMID: 21989821 DOI: 10.1007/s10620-011-1929-y]
48 Sasaki M, Kakuda Y, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Infiltration of inflammatory cells expressing mitochondrial proteins around bile ducts and in biliary epithelial layer may be involved in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2014; 67: 470-476 [PMID: 24407434 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201917]
49 Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal* 2014; 7: re8 [PMID: 25249658 DOI: 10.1126/scisignal.2005189]
50 Kim Y, Lee EJ, Jang HK, Kim CH, Kim DG, Han JH, Park SM. Statin pretreatment inhibits the lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition via the downregulation of toll-like receptor 4 and nuclear factor-κB in human biliary epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1220-1228 [PMID: 26574150 DOI: 10.1111/jgh.13230]
51 Xiao Y, Zhou Y, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Wang J, Cai W. The expression of epithelial-mesenchymal transition-related proteins in biliary epithelial cells is associated with liver fibrosis in biliary atresia. *Pediatr Res* 2015; 77: 310-315 [PMID: 25406900 DOI: 10.1038/pr.2014.181]
52 Huang Q, Chu S, Yin X, Yu X, Kang C, Li X, Qiu Y. Interleukin-17A-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Intrahepatic Biliary Epithelial Cells: Implications for Primary Biliary Cirrhosis. *Tohoku J Exp Med* 2016; 240: 269-275 [PMID: 27916760 DOI: 10.1620/tjem.240.269]
53 Li R, Dong J, Bu XQ, Huang Y, Yang JY, Dong X, Liu J. Interleukin-6 promotes the migration and cellular senescence and inhibits apoptosis of human intrahepatic biliary epithelial cells. *J Cell Biochem* 2018; 119: 2135-2143 [PMID: 28857276 DOI: 10.1002/jcb.26375]
54 Vij M, Safwan M, Shanmugam NP, Rela M. Liver pathology in severe multidrug resistant 3 protein deficiency: a series of 10 pediatric cases. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19: 277-282 [PMID: 26117383 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.002]
55 Suzuki A, Sekiya S, Büscher D, Izpisúa Belmonte JC, Taniguchi H. Tbx3 controls the fate of hepatic progenitor cells in liver development by suppressing p19ARF expression. *Development* 2008; 135: 1589-1595 [PMID: 18356246 DOI: 10.1242/dev.016634]
56 Baba N, Kobashi H, Yamamoto K, Terada R, Suzuki T, Hakoda T, Okano N, Shimada N, Fujioka S, Iwasaki Y, Shiratori Y. Gene expression profiling in biliary epithelial cells of primary biliary cirrhosis using laser capture microdissection and cDNA microarray. *Transl Res* 2006; 148: 103-113 [PMID: 16938647 DOI: 10.1016/j.trsl.2006.04.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 43-49

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.43

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

文献综述 REVIEW

酒精性肝病与肠道微生态的研究进展

杨 雅, 艾 国, 王 鸣

杨雅, 王鸣, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科 湖北省武汉市 430030

艾国, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 湖北省武汉市 430030

杨雅, 初级技师, 主要从事消化系疾病的研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委面上项目, No. WJ2017M068.

作者贡献分布: 此课题由王鸣与艾国设计; 文献检索与文章撰写由杨雅与王鸣完成; 王鸣负责审校.

通讯作者: 王鸣, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科. apple_wmy@163.com
电话: 027-83663753

收稿日期: 2018-10-22
修回日期: 2018-11-15
接受日期: 2018-12-17
在线出版日期: 2019-01-08

Alcoholic liver disease and intestinal microecology

Ya Yang, Guo Ai, Ming Wang

Ya Yang, Ming Wang, Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Guo Ai, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Health and Family Planning Commission of Hubei Province, No. WJ2017M068.

Corresponding author: Ming Wang, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. apple_wmy@163.com

Received: 2018-10-22
Revised: 2018-11-15
Accepted: 2018-12-17
Published online: 2019-01-08

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is damage to the liver that occurs after excessive alcohol use over a long period of time, which is mainly characterized by hepatocyte steatosis and fat storage, and the disease spectrum includes steatosis, steatohepatitis, alcoholic fibrosis, and cirrhosis. Steatosis and early steatohepatitis are reversible after cessation of alcohol use. Although the pathogenesis of ALD is not yet fully understood, many studies have shown that the intestinal microecological dysbiosis is closely related to the occurrence and development of ALD. Chronic alcohol use may cause intestinal microecological dysbiosis by leading to increased intestinal mucosal permeability, intestinal flora imbalance, and bacterial translocation, which can then activate immune response, induce an inflammatory response in the liver, and thus lead to liver damage. Based on this situation, we can adjust the intestinal flora imbalance to achieve the goal of treating ALD by using various methods such as supplementing probiotics or prebiotics, properly using antibiotics, and performing fecal microbiota transplantation. In addition, targeted therapy for intestinal bacterial imbalance has also become a hotspot in current research.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microecology; Intestinal bacterial imbalance; Alcoholic liver disease; Probiotics; Fecal microbiota transplantation

Yang Y, Ai G, Wang M. Alcoholic liver disease and intestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 43-49
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.43

摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所致的肝损害, 以肝细胞脂肪变性和脂肪贮积为主要特征, 疾病谱包括脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化, 其中脂肪肝及早期酒精性肝炎在戒酒后可逆转. ALD的发病机制尚未完全明了, 研究认为, 肠道微生态失衡与ALD的发生发展密切相关.慢性酒精摄入可通过影响肠道黏膜通透性、肠道菌群失调、细菌移位等方式引起肠道微生态失衡, 进而激活机体免疫应答, 诱导肝脏产生炎性反应而造成肝损伤. 基于此, 临床可通过补充益生菌或益生元、合理应用抗生素及粪菌移植等方式调节肠道菌群失调, 从而达到治疗的目的, 此外, 针对肠道微生态失衡的靶向治疗亦成为目前的研究热点.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生态; 菌群失调; 酒精性肝病; 益生菌; 粪菌移植

核心提要: 慢性酒精摄入可通过多种方式引起肠道微生态失衡, 进而激活机体免疫应答, 诱导肝脏产生炎性反应而造成肝损伤.目前, 临床上可通过补充益生菌或益生元、合理应用抗生素及粪菌移植等方式调节肠道菌群失调, 从而达到治疗酒精性肝病的目的.

杨雅, 艾国, 王鸣. 酒精性肝病与肠道微生态的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 43–49
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.43

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是我国最主要的慢性肝病之一, 在我国有日见增多的趋势, 在肝病住院患者中, 其所占比例不断上升, 严重危害人民健康[1]. 肠-肝轴将肠道与肝脏紧密联系在一起, 两者起源于同一胚层, 通过门静脉相互关联, 肝脏吸收的大部分物质来自肠道, 肠道通过门静脉为肝脏提供大量肠源性物质包括细菌及其代谢产物等. 研究发现, 肠道微生态失衡在ALD的发生机制中发挥了重要作用. 本文就国内外关于ALD与肠道微生态失调相互作用的机制及通过调节肠道菌群失调治疗ALD的进展进行综述, 为ALD的临床治疗提供理论参考.

1 慢性酒精摄入导致肠道微生态失衡的表现及机制

1.1 慢性酒精摄入导致肠道微生态失衡表现 肠道微生态平衡是指肠道内各类微生物在数量和种属上保持动态平衡[2], 其对维系人体正常代谢及消化功能发挥着重要作用. 人类很多疾病如肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征、非酒精性脂肪肝、肿瘤、慢性感染性疾病等都和肠道微生态失衡息息相关. 动物实验已经证实, 酒精能选择性的促进肠道细菌的生长, 而致病菌的过度生长又能产生乙醇从而影响肠黏膜渗透性, 导致肠道微生态失衡[3]. 酒精导致肠道微生态失衡主要表现为: (1)肠道细菌增多长期饮酒导致肠道内细菌数量增多、肠道微生态失衡[4-7]. 肠道细菌过度生长主要通过PCR技术或粪便培养等方法证实其数量增多. 一般认为每毫升粪便经培养包括至少10^5数量级的细菌为细菌过度生长[8-10]. Yan等[7]在2011年对两组小鼠展开实验, 分别给予这两组小鼠喂食同等热量食物(其中一组饮食中包括酒精), 发现喂食酒精组小鼠小肠内需氧菌和厌氧菌数量较另一组小鼠明显增多, 随后一周左右大肠细菌明显增多[6], 其他齿类动物肝病终末期也能观察到这种现象[11,12]. 与此类似的是, 长期饮酒的肝硬化患者也表现为小肠细菌明显增多[13,14], 而此种现象与酒精性肝硬化患者的病情密切相关[13]. (2)肠道菌群菌种变化Bajaj等[15]在2014年提出CDR(肝硬化-微生态失调比值)的概念, 用以反映肝硬化患者肠道内“好”细菌与“坏”细菌的丰度变化情况, 该比值为肠道内“好”细菌如螺菌属细菌、疣微菌属细菌、梭杆菌属细菌的数量之和与肠道内“坏”细菌如肠杆菌属细菌、类杆菌属细菌的数量之和的比值. CDR值越低, 肝硬化患者病情越重. 研究发现, 酒精性肝硬化患者肠道内螺菌属细菌[15-17]、疣微菌属细菌[15,16,18]、梭杆菌属细菌[15,16]数量减低, 而肠杆菌属细菌[15-18]数量增多, 类杆菌属细菌在肝硬化患者中表现为增多的趋势[15,18]. 但另有研究表明, 在肝硬化患者特别是酒精性肝硬化患者中, 肠道内肠杆菌属细菌数量减少[17,19,20]. 不同病因所致的肝硬化患者的CDR值不同, 其中, 酒精引起的肝硬化患者的CDR值最低, 这些ALD患者体内内毒素水平较其他原因所致者更高, 大肠杆菌数量也更多[15]. 予以肝硬化患者口服乳杆菌GG治疗四周, 结果发现患者肠道内螺菌属细菌、梭杆菌属细菌数量增多, 肠杆菌属细菌数量减少, 体内内毒素水平及肿瘤坏死因子水平降低[21]. 肝硬化患者粪便及结肠活检标本中梭状芽孢杆菌[22,23]、肠杆菌属细菌[15]及其所属的大肠杆菌[17,22,23]数量明显增多. 分析酗酒者及肝硬化患者粪便发现, 梭杆菌属细菌[16,17]、葡萄球菌属细菌[15]及其产生的金黄色葡萄球菌[24]数量较对照组增多, 肠道内“好”细菌如乳酸杆菌[25]、粪便中双歧杆菌[23,25]数量减少. 综上, 长期大量饮酒的患者体内“好”细菌数量减少、“坏”细菌数量增多往往引起肠道微生态失衡.

1.2 慢性酒精摄入导致肠道微生态失衡机制 研究表明,

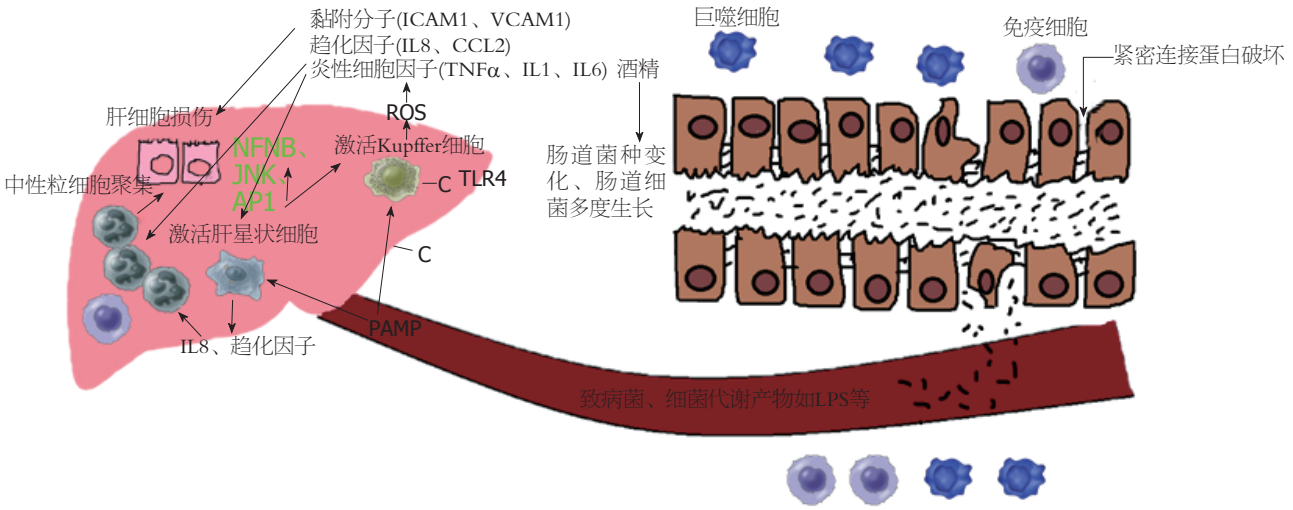


图 1　酒精性肝病与肠道微生态失衡相互作用的机制.

多种因素均可导致ALD的发生和发展. 酒精及其代谢产物乙醛通过门静脉进入肝脏可直接造成肝细胞的损害, 同时肠源性有害物质如脂多糖水平升高, 通过与Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)结合激活Kupffer细胞[26], 产生活性氧, 继而产生大量黏附分子、炎性细胞因子和趋化因子, 在肝脏产生炎性反应造成肝损害[27-34]. 酒精导致肠道微生态失衡机制包括(图1): (1)肠道黏膜屏障功能受损 肠道黏膜的完整性取决于肠上皮细胞表面覆盖的保护层、肠上皮细胞之间的紧密连接蛋白及肠道免疫细胞的功能状态[35]. 酒精既能通过自身对肠上皮细胞的损伤作用破坏肠黏膜屏障, 又能通过其分布在血液中的代谢产物破坏肠黏膜屏障[36]. 体循环中酒精浓度升高通过引起紧密连接蛋白调控相关蛋白的mRNA表达下调, 导致紧密连接蛋白表达下调, 另外长期摄入酒精还能增加肠上皮细胞对致病菌的易感性[37]. (2)基因, 大部分脂肪肝患者会因长期大量饮酒使得病情进一步加重, 酗酒者中高达40%-60%的人群伴有肝纤维化甚至肝硬化[38]. 有研究表明遗传因素与ALD病情进展相关. 女性比男性更容易罹患酒精引起的肝脏相关疾病[39]. 细胞色素P4502E1(CYP2E1)和酒精脱氢酶-3(ADH-3)基因多态性为酗酒者发展为ALD的危险因素[40]. Patatin样磷脂酶3(PNPLA3)基因多态性同样也是发展为酒精性肝硬化的危险因素[41]. 至于基因多态性是否通过影响肠道微生物的组成成分从而导致ALD的发生目前还不明确, 但宿主基因一般能通过影响代谢对肠道微生物的组成产生一定影响[42]. 目前还需要更多的研究来阐明基因对微生物及ALD的作用及影响. (3)肠道动力因素 酒精减低肠道蠕动功能, 导致肠腔细菌增多. 饮酒者结肠转运时间比不饮酒者更长[43]. 肝硬化患者结肠转运时间比正常有所延长, 造成肠道细菌的过度生长[44]. 胃肠动力药西沙比利通过改善胃肠蠕动功能可改善肝硬化患者肠道细菌的过度生长[45]. (4)胃酸分泌减少ALD患者表现为胃酸减少或者呈现胃酸分泌不足的状态, 这可能与患者多伴有浅表性胃炎或萎缩性胃炎有关[46,47]. Shindo等[48]研究发现, 在肝硬化患者中, 胃酸分泌减少与小肠细菌过度生长相关. (5)胆汁酸分泌减少ALD患者粪便中总胆汁酸水平较高, 然而, 一旦这些患者病情进展至肝硬化阶段, 其粪便中总胆汁酸水平明显下降[19], 这可能是肝硬化患者的胆汁通过肠肝循环途径被吸收致肠道减少所致[49]. Inagaki在小鼠模型研究中发现法尼醇X受体(FXR)(肠道上皮细胞主要的胆汁酸受体之一)减少, 导致多种抗生素疗效欠佳, 这与小肠细菌过度生长不无关系[50], 而予以肝硬化小鼠补充胆汁酸能消除小肠细菌过度生长的情况[51]. 因此, 肝硬化伴胆汁酸分泌减少可导致肠道微生物数量发生改变. (6)免疫应答异常, 长期饮酒对人体免疫系统造成深远的影响. 宿主抗菌分子是人体肠道固有免疫系统的主要效应分子, 对肠道微生物的组成成分起着决定性的作用. 肠道潘氏细胞和肠上皮细胞能分泌多种抗菌分子抑制细菌进入肠道上皮, 胰再生凝集素Reg-3b和Reg-3g是其中两种. Yan等[7]研究发现, 在喂食酒精的小鼠及ALD人群中, 这两种抗菌分子的表达均受到抑制. 而作为肠道保护层的肠道黏膜, 其在ALD患者体内是增厚的[6]. 酒精是通过何种机制对宿主免疫系统产生影响还需要进一步的研究.

2 肠道微生态失调促进ALD发生发展

2.1 肠道微生态失衡造成体内免疫、代谢的改变 人体肠道内微生物数以亿计, 包括细菌、病毒、真菌等. 细菌虽然数量众多, 但其在分类上主要包括拟杆菌、厚壁菌和放线菌[52]. 影响人体内微生物组成结构的因素

很多, 包括饮食、年龄及是否伴发疾病等. 肠道微生物对人体先天性和获得性免疫的调节发挥非常重要的作用, 肝脏作为消化器官之一, 各种营养物质的有序合成和分解如葡萄糖的代谢、胆汁酸的代谢、短链脂肪酸的分泌、维生素的合成等均与肠道菌群功能正常有着密切联系, 其中短链脂肪酸为肠黏膜上皮细胞重要能量来源, 其正常代谢有助于保持肠道完整性, 加强肠黏膜屏障功能. 肝脏亦为重要的免疫器官, 来源于肠道的致病菌、病原体相关分子模式(包括模式识别受体如TLRs、Nod样受体、解旋酶受体等)等进入体循环后, 肝脏为首要受累的器官, 因而肠道微生物组成结构的改变势必会对肝脏造成影响[52].

2.2 肠道有害物进入肝脏造成肝损害 肠道微生态失调致使肠道细菌及其有害代谢产物随门脉循环进入肝脏, 导致ALD患者体内内毒素水平升高[53,54]. 细菌脂多糖(LPS)作为内毒素的一种, 与脂多糖结合蛋白形成复合物, 该复合物与CD14嵌合后通过与TLR4结合激活丝裂原蛋白激酶如胞外信号调节激酶(ERK-1/ERK-2)、JNK、p38、NFKB和活化蛋白1(AP-1), 继而激活Kupffer细胞[55]. Kupffer细胞被激活后释放活性氧(ROS), 使黏附分子如细胞间黏附分子1(ICAM1)、血管黏附蛋白1(VCAM1)、趋化因子(IL-8、CCL2)、炎性细胞因子(TNF-α、IL-1、IL-6)在肝脏聚集[56], 促炎细胞因子如IL-17诱使中性粒细胞进入肝脏, 刺激肝星状细胞产生IL-8和趋化因子CXCL1, 从而诱导其他趋化因子召集更多中性粒细胞聚集[57] , 这一系列改变均可导致肝细胞炎性改变并造成肝损伤(图1).

3 ALD基于肠道微生态失衡的治疗方法

3.1 戒酒 众所周知, 乙醇可引起肠黏膜功能障碍, 导致肠道渗透性升高引起营养物质流失、肠道有害代谢物进入体循环, 因此凡能阻止肠道渗透性升高的干预措施都不失为ALD的有效治疗方法. 例如, 乙醇可通过引起机体缺锌从而损伤肠黏膜屏障功能[58], 给予体内缺锌的小鼠补充锌剂能恢复其肠道功能[59]. 尽管饮酒所致的部分肠道微生态损害无法逆转, 如饮酒造成普氏粪杆菌的减少(重要的肠道菌群共生菌), 但戒酒对恢复肠道微生态平衡却是极为重要的.

3.2 益生菌 最近一项研究评估了VSL3治疗长期喂食酒精导致肠道微生态失衡的小鼠的疗效, 发现在喂食VSL3一段时间后, 小鼠的肠道渗透性有所改善, 同时肠道内细菌过多的现象也有所好转[60,61]. 在另一项研究中, 对长期喂食酒精的小鼠予以乳酸杆菌治疗后, 小鼠粪便pH值和血清内毒素水平均降低, 肝损害也有所改善, 这些都得益于乳酸杆菌能通过紧密连接蛋白改善肠黏膜渗透性[62]. 乳酸杆菌还能改善肠道屏障功能, 使高脂饮食的小鼠免受非酒精性脂肪肝的损害[63]. Cicenia等[64]和Hartmann等[65]的研究均发现, 有活性的益生菌能促进体内其他有益菌的生长. 予以酗酒者口服乳酸杆菌和双歧杆菌一段时间后, 其肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌数量升高, 金黄色葡萄球菌及梭状芽胞杆菌数量减少, 同时转氨酶也有所下降[24,25].

3.3 抗生素 合理使用抗生素作为预防和干预措施, 能改善肠道菌群失调, 减轻其对肝脏的损害[66,67]. 研究证实, 广谱抗生素利福昔明能减少酒精性肝硬化患者肠腔内韦荣球菌属细菌, 改善肠道固有菌群的代谢, 减少肠道有害微生物产生的有毒代谢产物及降低体循环中的炎性因子, 改善胆汁酸肠肝循环, 使肠道内初级胆汁酸和次级胆汁酸增多[68,69], 还能减低CDR比值, 提高“好”细菌的数量[69].

3.4 粪菌移植 粪便菌群(fecal microbiota transplantation, FMT)移植是一种将健康志愿者的粪便菌群移植给患者, 以重建正常肠道菌群的治疗方法[70]. FMT最早可追溯到东晋时期, 葛洪在《肘后备急方》记载了用粪液治疗食物中毒及腹泻患者的方法[71]. 1950年, Eiseman将粪便菌群移植疗法成功用于伪膜性肠炎的治疗[72]. 目前, 通过FMT已经成功治愈了多种与肠道菌群紊乱相关的疾病[73], 尤其是对于艰难梭菌感染的治疗成功率可达90%[74]. 最近发表的一份研究共识阐述了FMT对于复发性梭状芽胞杆菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征和代谢综合征的治疗, 尽管该共识对于FMT在肝病方面的领域尚未提及, 但FMT仍能在肠道菌群失调、有感染风险的肝病患者中应用[75].

3.5 合理膳食 长期饮酒的患者往往伴随着营养元素的缺乏, 因此合理膳食对ALD患者十分必要. 已有研究证实长期饮酒会造成体内锌的缺乏, 且锌的缺乏会进一步加重肝损伤, 并使肠黏膜渗透性升高[76]. 饮食中缺锌会造成酒精导致的血清内毒素水平升高, 引起肝损害及肝脏炎性改变[59]. 一项小鼠ALD的动物模型的研究发现, 牛奶的一种组成成分-牛奶骨桥蛋白能减轻ALD所致的肝损伤, 降低血清内毒素水平[77]. 另有研究发现, 高脂、高糖饮食不利于健康, 高脂饮食组的小鼠与对照组小鼠相比, 体循环中脂多糖水平较高, 同时甘油三酯水平也高于对照组. 饮食中摄入糖分过多抑制β脂肪酸的氧化, 导致肝细胞脂肪变, 通过TLR通道释放炎性因子激活炎性反应, 且高糖饮食降低胰岛素敏感性[69,78].

3.6 靶向治疗 未来治疗的靶点可致力于研究抗脂多糖抗体或TLR4抑制剂, 从而阻断肠源性炎性因子对肝脏的损害. 另一个新的领域可能为miR155抑制剂, 有研究发现酒精致肠道渗透性升高、体内内毒素及炎性因子

水平升高的情况在miR155缺失的小鼠中有所缓解[79].

4 结论

长期摄入酒精导致肠道菌群失调, 引起肠黏膜屏障功能受损, 导致肠黏膜渗透性升高, 继而导致肠道微生物及其代谢产物随着门脉系统进入体循环, 诱导肝脏炎性反应, 引起肝损伤. 近年来, 肠道微生态的研究逐渐形成热点, 越来越多的研究证实肠道微生态失衡与ALD的发生发展有着密切的联系, 益生菌或益生元的使用、粪菌移植、合理应用抗生素等均能在一定程度上改善ALD, 但目前以肠道微生态失调为治疗靶点的研究较少, 还需要更多研究工作进一步探索.

5 参考文献

1 Fung P, Pyrsopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2017; 9: 567-585 [PMID: 28515843 DOI: 10.4254/wjh.v9.i12.567]

2 McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1097-1097; quiz 1108-1109 [PMID: 21420159 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.012]

3 Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber CS. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology* 1986; 90: 103-110 [PMID: 3940238 DOI: 10.1016/0016-5085(86)90081-8]

4 Bode JC, Bode C, Heidelbach R, Dürr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterology* 1984; **31**: 30-34 [PMID: 6698486]

5 Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 552-556 [PMID: 8617135 DOI: 10.1007/BF02282340]

6 Hartmann P, Chen P, Wang HJ, Wang L, McCole DF, Brandl K, Stärkel P, Belzer C, Hellerbrand C, Tsukamoto H, Ho SB, Schnabl B. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2013; 58: 108-119 [PMID: 23408358 DOI: 10.1002/hep.26321]

7 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]

8 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Kist M, Blum HE. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000; 33: 382-386 [PMID: 11019993 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80273-1]

9 Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55: 297-303 [PMID: 16474100 DOI: 10.1136/gut.2005.075127]

10 Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95: 982-988 [PMID: 3410238 DOI: 10.1016/0016-5085(88)90173-4]

11 Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-1378 [PMID: 9210626 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80474-6]

12 Sánchez E, Casafont F, Guerra A, de Benito I, Pons-Romero F. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 805-814 [PMID: 16438624 DOI: 10.4321/S1130-01082005001100005]

13 Morencos FC, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256 [PMID: 7781442 DOI: 10.1007/BF02065533]

14 Gabbard SL, Lacy BE, Levine GM, Crowell MD. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 638-644 [PMID: 24323179 DOI: 10.1007/s10620-013-2960-y]

15 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]

16 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-G175 [PMID: 21940902 DOI: 10.1152/ajpgi.00190.2011]

17 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]

18 Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, Takei H, Muto A, Nittono H, Ridlon JM, White MB, Noble NA, Monteith P, Fuchs M, Thacker LR, Sikaroodi M, Bajaj JS. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 949-955 [PMID: 23333527 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003]

19 Kakiyama G, Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Heuman DM, Kang DJ, Takei H, Nittono H, Ridlon JM, Fuchs M, Gurley EC, Wang Y, Liu R, Sanyal AJ, Gillevet PM, Bajaj JS. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G929-G937 [PMID: 24699327 DOI: 10.1152/ajpgi.00315.2013]

20 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]

21 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1113-1125 [PMID: 24628464 DOI: 10.1111/apt.12695]

22 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]

23 Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 64-67 [PMID: 15612659]

24 Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:

1441-1449 [PMID: 15122774 DOI: 10.1002/hep.20194]
25 Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, Bazhukova TA, Soloviev AG, Barve SS, McClain CJ, Cave M. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol* 2008; 42: 675-682 [PMID: 19038698 DOI: 10.1016/j.alcohol.2008.08.006]
26 Petrasek J, Mandrekar P, Szabo G. Toll-like receptors in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 710381 [PMID: 20827314 DOI: 10.1155/2010/710381]
27 Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9-19 [PMID: 15670660 DOI: 10.1016/j.alcohol.2004.07.008]
28 Cederbaum AI, Lu Y, Wu D. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. *Arch Toxicol* 2009; 83: 519-548 [PMID: 19448996 DOI: 10.1007/s00204-009-0432-0]
29 Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 395-398 [PMID: 22940046 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.018]
30 Dolganiuc A, Thomes PG, Ding WX, Lemasters JJ, Donohue TM Jr. Autophagy in alcohol-induced liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1301-1308 [PMID: 22551004 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01742.x]
31 Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2136-2142 [PMID: 24605012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2136]
32 Fernández-Checa JC, Kaplowitz N, García-Ruiz C, Colell A. Mitochondrial glutathione: importance and transport. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 389-401 [PMID: 9875556]
33 Wheeler MD, Kono H, Yin M, Nakagami M, Uesugi T, Arteel GE, Gäbele E, Rusyn I, Yamashina S, Froh M, Adachi Y, Iimuro Y, Bradford BU, Smutney OM, Connor HD, Mason RP, Goyert SM, Peters JM, Gonzalez FJ, Samulski RJ, Thurman RG. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1544-1549 [PMID: 11744328]
34 Enomoto N, Ikejima K, Bradford BU, Rivera CA, Kono H, Goto M, Yamashina S, Schemmer P, Kitamura T, Oide H, Takei Y, Hirose M, Shimizu H, Miyazaki A, Brenner DA, Sato N, Thurman RG. Role of Kupffer cells and gut-derived endotoxins in alcoholic liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: D20-D25 [PMID: 10759216]
35 Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524 [PMID: 24440671 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020]
36 Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 638-644 [PMID: 19575462 DOI: 10.1002/hep.23009]
37 Wood S, Pithadia R, Rehman T, Zhang L, Plichta J, Radek KA, Forsyth C, Keshavarzian A, Shafikhani SH. Chronic alcohol exposure renders epithelial cells vulnerable to bacterial infection. *PLoS One* 2013; 8: e54646 [PMID: 23358457 DOI: 10.1371/journal.pone.0054646]
38 O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328 [PMID: 20034030 DOI: 10.1002/hep.23258]
39 Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, Ramchandani VA. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 40S-45S [PMID: 11391047]
40 Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001; 7: 255-262 [PMID: 11471570]
41 Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010; 42: 21-23 [PMID: 19946271 DOI: 10.1038/ng.488]
42 Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley RE. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789-799 [PMID: 25417156 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053]
43 Addolorato G, Montalto M, Capristo E, Certo M, Fedeli G, Gentiloni N, Stefanini GF, Gasbarrini G. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1076-1081 [PMID: 9261602]
44 Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-855 [PMID: 20675008 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017]
45 Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1251-1255 [PMID: 11316178 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03636.x]
46 Chari S, Teyssen S, Singer MV. Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut* 1993; 34: 843-847 [PMID: 8314520]
47 Dinoso VP Jr, Chey WY, Braverman SP, Rosen AP, Ottenberg D, Lorber SH. Gastric secretion and gastric mucosal morphology in chronic alcoholics. *Arch Intern Med* 1972; 130: 715-719 [PMID: 5083414]
48 Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2084-2091 [PMID: 8249977]
49 Raedsch R, Stiehl A, Gundert-Remy U, Walker S, Sieg A, Czygan P, Kommerell B. Hepatic secretion of bilirubin and biliary lipids in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Digestion* 1983; 26: 80-88 [PMID: 6840409 DOI: 10.1159/000198872]
50 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
51 Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557 [PMID: 12601352 DOI: 10.1053/jhep.2003.50116]
52 Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013; 69: 52-60 [PMID: 23147033 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.020]
53 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
54 Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, Dominguez M, García-Pagán JC, Fernández J, Arroyo V, Ginès P, Louvet A, Mathurin P, Mehal WZ, Caballería J, Bataller R. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ

failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015; 62: 762-772 [PMID: 25761863 DOI: 10.1002/hep.27779]
55 Bautista AP. Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 349-356 [PMID: 10824877]
56 Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 231-242 [PMID: 25782093 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.35]
57 Mandrekar P, Ambade A, Lim A, Szabo G, Catalano D. An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 2011; 54: 2185-2197 [PMID: 21826694 DOI: 10.1002/hep.24599]
58 Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G625-G633 [PMID: 20167873 DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2009]
59 Zhong W, Zhao Y, Sun X, Song Z, McClain CJ, Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One* 2013; 8: e76522 [PMID: 24155903 DOI: 10.1371/journal.pone.0076522]
60 Chang B, Sang L, Wang Y, Tong J, Zhang D, Wang B. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 151 [PMID: 24138544 DOI: 10.1186/1471-230X-13-151]
61 Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1003-1008.e1 [PMID: 24246768 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.006]
62 Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, Gobejishvili L, Joshi-Barve S, Ayvaz T, Petrosino J, Kong M, Barker D, McClain C, Barve S. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53028 [PMID: 23326376 DOI: 10.1371/journal.pone.0053028]
63 Ritze Y, Bárdos G, Claus A, Ehrmann V, Bergheim I, Schwiertz A, Bischoff SC. Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One* 2014; 9: e80169 [PMID: 24475018 DOI: 10.1371/journal.pone.0080169]
64 Cicenia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S18-S22 [PMID: 25291118 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000231]
65 Hartmann P, Chen WC, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Front Physiol* 2012; 3: 402 [PMID: 23087650 DOI: 10.3389/fphys.2012.00402]
66 Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995; 108: 218-224 [PMID: 7806045]
67 Chen P, Stärkel P, Turner JR, Ho SB, Schnabl B. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2015; 61: 883-894 [PMID: 25251280 DOI: 10.1002/hep.27489]
68 Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
69 Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 192-202 [PMID: 29083037 DOI: 10.1111/apt.14397]
70 El Feghaly RE, Bangar H, Haslam DB. The molecular basis of Clostridium difficile disease and host response. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 24-29 [PMID: 25394235 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000131]
71 Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755-1756 [PMID: 23160295 DOI: 10.1038/ajg.2012.251]
72 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
73 Armstrong MJ, Pathmakanthan S, Iqbal TH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection. *JAMA* 2015; 313: 725-726 [PMID: 25688787 DOI: 10.1001/jama.2014.18617]
74 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
75 König J, Siebenhaar A, Högenauer C, Arkkila P, Nieuwdorp M, Norén T, Ponsioen CY, Rosien U, Rossen NG, Satokari R, Stallmach A, de Vos W, Keller J, Brummer RJ. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 222-239 [PMID: 27891639 DOI: 10.1111/apt.13868]
76 Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G625-G633 [PMID: 20167873 DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2009]
77 Ge X, Lu Y, Leung TM, Sørensen ES, Nieto N. Milk osteopontin, a nutritional approach to prevent alcohol-induced liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G929-G939 [PMID: 23518682 DOI: 10.1152/ajpgi.00014.2013]
78 Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arch Toxicol* 2017; 91: 1545-1563 [PMID: 27995280 DOI: 10.1007/s00204-016-1892-7]
79 Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G. Micro-RNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2217-2224 [PMID: 25156614 DOI: 10.1111/acer.12483]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 50-62

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.50

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

文献综述 REVIEW

肠道微生物与自身免疫性肝病研究进展与评价

池肇春

池肇春, 山东大学医学院附属医院青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com

收稿日期: 2018-10-10
修回日期: 2018-10-23
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-01-08

Intestinal microbiome and autoimmune liver disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Affiliated Hospital of Shandong University Medical College, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2018-10-10
Revised: 2018-10-23
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-01-08

Abstract

At present, it has been proved that intestinal microbial-related disorders are involved in the development and progression of multi-organ system diseases. Intestinal microflora is the accumulation of microbial antigens and activated immune cells. Changes in the composition of intestinal microflora (biological disorders) can destroy the systemic immune tolerance of intestinal and symbiotic bacteria. Toll-like receptors in the intestine recognize microbial-related molecular patterns and T helper lymphocyte subpopulations that can cross-react with host antigens (molecular mimics). Activated enterogenous lymphocytes can migrate to lymph nodes, and enterogenous microbial antigens can migrate to extraintestinal sites. Inflammasomes can form in hepatocytes and hepatic stellate cells, which can drive inflammatory, immune-mediated and fibrotic responses. This article reviews and evaluates the role of intestinal microorganisms in the pathogenesis and treatment of autoimmune liver disease.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Primary sclerosing cholangitis; Primary biliary cholangitis; Innate immunity; Intestinal ecological imbalance; Mucosal barrier; Probiotics

Chi ZC. Intestinal microbiome and autoimmune liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 50-62
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/50.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.50

摘要

目前, 已被证实与肠道微生物有关的疾病涉及人体的多个器官系统疾病的发生与发展. 肠道微生物群是微生物抗原和活化免疫细胞的蓄积体, 肠道菌群组成的改变(生物障碍)可以破坏肠道和共生菌的系统免疫耐受性. 肠内的Toll样受体可以识别微生物相关的分子模式和T辅助淋巴细胞的形状亚群, 这些亚群可以与宿主抗原(分子模拟)交叉反应. 活化的肠源性淋巴细胞可以迁移到淋巴结, 肠源性微生物抗原可以转移到肠外部位. 炎症小体可以在肝细胞和肝星状细胞中形成, 它们可以驱动促炎、免疫介导和纤维化反应. 本文就肠道微生物在自身免疫性肝病

发病机制和治疗上的作用的研究作一综述和评价.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎; 原发性硬化性胆管炎; 原发性胆汁性胆管炎; 先天免疫; 肠菌生态失衡; 黏膜屏障; 益生菌

核心提要: 肠道微生物是微生物抗原和活化免疫细胞的储存库, 这些细胞参与了多种全身免疫介导的疾病的发病机制. 自身免疫性肝炎可能由肠道功能障碍、肠通透性增加以及微生物和自身抗原之间的分子模拟引起或维持. 多种药物、分子、饮食和益生菌干预可以改变肠道微生物群并减弱免疫应答. 肠道微生物在自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)中的作用值得进行深入的研究, 并且将寻求新的治疗方法, 如抗生素、益生菌、粪便移植有望成为治疗的新靶点, 以改善AILD的预后.

池肇春. 肠道微生物与自身免疫性肝病研究进展与评价. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 50-62
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/50.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.50

0 引言

近年来, 研究发现肠道微生物与许多疾病的发生发展有密切相关, 它被视为人体又一“隐藏的器官”, 携带着人体“第二基因”, 研究发现遗传、环境、饮食、肠道屏障功能的完整性等因素都会影响肠道微生物的结构, 进而引发疾病.

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)通常包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, BPC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、IgG4相关性胆管炎和重叠综合征, 是一组以免疫损伤为特征的慢性、进展性、免疫介导的自身免疫性炎症性肝疾病[1,2]. 近几年的研究证明, 肠道微生物在AILD发病机制中的多个环节均参与作用, 引起了学者们广泛的重视和关注, 成为最热门的研究课题. 有关AILD的发病机制错综复杂, 尚未完全澄清. 涉及免疫、炎症代谢异常、细胞因子、肠黏膜屏障破坏、和细菌生态失衡等众多机制相关, 目前认为肠道微生物起到关键性作用. 在肠道炎症的情况下, 肠道屏障的损伤导致细菌易位, 从而刺激远处器官的免疫反应. 或者, 免疫细胞异常失调, 如观察到的Th17极化. Th17细胞在肠道固有层最丰富, 它们分泌促炎细胞因子IL-17A、IL-17F和IL-22, 以增强肠道屏障的完整性和抵抗病原体的能力[3-6].

肠源性细菌和细菌产物从肠腔到肝脏、肠系膜淋巴结和其他肠外部位的迁移可能通过易位发生[7]. 易位意味着肠道通透性增加, 可能是因为肠黏膜内的紧密连接被削弱或肠屏障被细菌过度生长所致. 易位的细菌产物, 包括LPS和未甲基化的胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG), 然后可以通过门静脉输送到肝脏并激活TLRs和NLRs[8-11].

肠道微生物群可通过饮食调整[11-13]、益生菌制剂[14-16]、补充维生素A和维甲酸[17,18]、抗生素[19]、肠道再定植[20-23]、降低肠道通透性的药物来控制[24,25], 或通过阻断TLR信号和产生促炎细胞因子的分子干预, 刺激抗炎反应的分子干预(多糖A), 以及短链脂肪酸调节影响基因表达的信号通路, 应用保持屏障完整性的药物等治疗[4].

1 肠道微生物与肝自身免疫

由于70%的肝脏血液供应来自门静脉, 肝脏在生理上暴露于肠道来源的微生物成分和代谢物, 肠道微生物障碍不仅与肝脏疾病有关, 而且与炎症、纤维化或胆汁淤积状态有关[26]. 这种肠-肝轴也与AILD有关, 并且可用PSC和原发性胆管炎作为代表[5].

肠道微生物在肝脏自身免疫中的参与模式, 根据肠肝轴、细菌易位、肠道启动淋巴细胞向肝脏迁移、胆汁酸和核受体信号转导等参与了PBC和PSC的发病机制.

1.1 肝脏的细菌易位与免疫激活

肠道黏膜免疫系统, 特别是肠系膜淋巴结, 将共生微生物区隔开. 除了系膜淋巴结外, 肝脏还充当第二道防线, 以消除来自肠道的细菌[27]. 值得注意的是, 这种功能在慢性肝病中似乎受到损害, 但是Kupffer细胞在肝病过程中如何不能清除肠道微生物其机制仍然是未知的. 在这方面, 肝脏不仅是接受者, 而且是具有Kupffer细胞、肝窦内皮细胞和胆道上皮细胞(BEC)的肠源性药物的一个过滤器.

尽管微生物群与免疫疾病有多种联系, 但它们在自身免疫中的作用却鲜为人知. 研究发现, 肠道致病菌, 鸡肠球菌, 转移到肝脏和其他系统组织, 易于导致自身免疫的遗传背景下触发自身免疫应答. 在该模型中, 抗生素治疗可预防死亡, 抑制组织中鸡大肠杆菌的生长, 并消除致病性自身抗体和T细胞. 肝细胞-鸡胆汁共培养诱导自身免疫促进因子. 单克隆和自身免疫倾向小鼠的病原体易位诱导自身抗体并导致死亡, 这个现象可以通过针对病原体的肌肉内注射疫苗来预防. 从自身免疫患者的肝活检中回收了鸡大肠杆菌特异性DNA, 并且与人肝细胞共培养复制了鼠的模型, 因此, 在易感的人中明显出现类似的过程. 这些发现表明, 肠道病原菌可以在遗传易感宿主中易位和促进自身免疫发生[28].

模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 它们能

够检测微生物相关分子模式(MAMP), 例如细菌L, 肽聚糖, 鞭毛蛋白和细菌DNA, 以及其他配体. 这些MAMP引发的过度免疫应答被认为可导致肝损伤和纤维化发生. 最近的研究描述了控制微生物移位的肠血管屏障(GVB), 研究发现其在不明原因的腹腔疾病患者中受损. 出现血清转氨酶升高[29]由于这些变化, 细菌易位可能导致肠外炎症, 其中肝细胞和胆管细胞是最脆弱的细胞类型, 容易受到炎症的攻击.

“漏肠”假说已经在NAFLD以及PBC和PSC中得到了证实. 例如, 由于门脉循环中的TLR4和TLR9激动剂, 当缺乏NLRP6和NLRP3炎症小体时可加重肝脏脂肪变性发生[30]. 敲除小鼠CX3CR1会增加门脉血清中的内毒素, 并促进脂肪性肝炎发展. 在PBC患者中显示胆管受损, 在正常小鼠中慢性细菌暴露后可导致自身抗原产生和随后的类似于PBC的胆管炎发生[31]. 此外, PSC患者中检测到的核周抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, p-ANCA)可能以β-微管蛋白5同种型(Beta tubulin 5 isotype, TBB-5)为自身抗原. 它是基因一种进化的细菌蛋白, 而FtsZ(真核细胞骨架蛋白中的微管蛋白)可引起对肠道微生物的免疫交叉反应[32]. 在人类中, 损害肠道微生物免疫应答的遗传多态性可能部分会导致肝脏疾病的发生. 事实上, 全基因组关联分析(GWASs)已经建立了PSC与IBD几个遗传易感位点, 包括募集结构域蛋白9(caspase recruitment domain-containing protein 9, CARD-9), 岩藻糖基转移酶2(fucoyl transferase FUT-2)和巨噬细胞刺激蛋白1(macrophage stimulating protein 1, MST-1), 这些基因所编码的蛋白质密切参与了先天免疫和适应性免疫[33-36]如肠上皮细胞FUT-2的岩藻糖基化, 它还保持宿主-微生物群落共生. CARD9是一种配体蛋白, 它介导模式识别信号, 激活促炎和抗炎细胞因子, 调节炎症和细胞凋亡. PSC患者在胆汁和结肠微生物以不同的模式进行FUT-2变异, 更重要的是, 显示胆道感染和显性狭窄的发生率增加[37]. CAD9是NOD2与TLR信号通路的一个重要的下游传递者, 与IL-22的产生和肠道完整性相关.

1.2 黏膜淋巴细胞向肝脏的迁移 与“肠漏”假说平行的是, 已经提出了“肠淋巴细胞归巢”假说来解释与PSC和PBC相关的肠-肝轴. 黏膜淋巴细胞表达整合素α4β7和趋化因子受体CCR9, 分别与内皮细胞黏附分子MAdCAM-1(黏膜黏连细胞黏附分子-1)和趋化因子配体CCL25结合. 然而, 在炎症性肝病, 包括PSC, 肝窦内皮细胞中检测到MAdCAM-1和CCL25的异常表达[38]导致肠道启动的T细胞被异常募集到肝脏, 并可能在识别时触发自身免疫反应[39]实际上, 在卵白蛋白诱导的结肠炎小鼠模型中, 由卵白蛋白引发的GALT中的T细胞在识别胆管细胞上的相同抗原, 即卵白蛋白时, 迁移到肝脏并引起胆管炎. 他明确了微生物群在IBD发病机制中的作用, 认为黏膜T细胞被共生微生物群异常激活, 进一步迁移到肝脏并与肝脏中存在的抗原发生交叉反应. 根据这一假设, 最近对TCRβ链的测序研究表明, PSC-IBD患者的肠浸润和肝浸润T细胞是克隆相关的, 并且可能识别相同的抗原[40]. 由于在慢性肝病, 特别是PBC和PSC中经常观察到的血清IgA水平升高, 这一发现进一步突出了肠-肝轴在这些疾病中的潜在参与作用.

然而, 肝内皮细胞表达肠特异性分子的机制仍不清楚, 尽管有人推测肝血管黏附蛋白(VAP)-1在PSC中的上调是肝脏MAdCAM-1异常表达的原因[41]. 来源于肠道细菌和饮食的半胱胺和其他胺类可以通过门静脉进入肝脏, 并作为VAP-1的底物, VAP-1是一种有效的氨基氧化酶, 导致产生分解代谢物, 在肝窦内皮细胞导致产生分解代谢物[42].

1.3 肠道微生物、胆汁酸和核受体信号转导 除了与免疫系统直接相互作用外, 微生物与胆汁酸(BA)之间的关系也是肠-肝相互作用的代表[43]. 胆汁酸主要由肝细胞产生, 然后由肠腔内的细菌代谢成次级胆汁酸. 早期的研究已经报道, GF小鼠的BA组成不同于常规饲养的(CON-R)对应物. Sayin等[44]通过显示CONV-R小鼠表现出牛磺-β-鼠胆酸(TβMCA)比例降低以及BA池的显著缩小, 提供了对该领域的见解. 更重要的是, 氰尿酸三聚氰胺(cyanurate melamine, MCA)是强有力的法尼索X受体(farnese X receptor, FXR)拮抗剂, 肠道微生物可通过减轻回肠FXR抑制来调节肝脏中BA的合成. 具体地说, 肠内的FXR激活诱导成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15)表达, 然后到达肝脏并阻断7-α-羟化酶(7-α-hydroxylase, CYP7A1), 这是BA合成中的限速酶. 通过抗生素或抗氧化剂的微生物重组增加Tβ-MCA, 抑制肠FXR信号[45,46]. 相反, BA通过直接激活或间接激活固有免疫系统, 进而通过FXR和G-PR(G蛋白受体偶联胆汁酸受体TGR5.)进一步影响宿主生理[48]. 确实, 宿主胆汁酸的动态导致肠道微生物群的变化[49]. 应用FXR激动剂胆甾酸对肝硬化大鼠部分地阻止肠屏障功能障碍和减轻肠道炎症, 通过使用GF和FXR-/-小鼠, 减少了细菌易位. 最近的一项研究表明, 由微生物引起的饮食诱导的肥胖和肝脏脂肪变性取决于其对BA谱和FXR信号的调节[50]. 总之, 证明肠道微生物群、胆汁酸和核受体信号传导通路的作用可影响宿主的代谢和肝脏疾病的发病机制.

2 肠道微生物群与AILD

一些测序研究报告了PSC和PBC中肠道微生物群落的

改变, 尽管特别是在属和种水平上存在差异, 但仍能说明肠道微生物在AILD上的作用. 有报告在UDCA使用之前对PBC群组的粪便微生物进行16s核糖体RNA(rRNA)测序, 以避免胆汁酸的混淆效应. 此外, 还对37例PBC患者在UDCA治疗6 mo前后进行了前瞻性研究[51]. UDCA对PBC中的肠道微生物群与健康对照组相比, 结果显示体内微生物多样性显著降低, 提出可治疗肠道菌群失调. 这一发现与先前研究不一致, 这可能是由于UDCA治疗的影响有关[52]. 由12个属定义的PBC的微生物特征可以用来准确区分验证队列中的PBC和对照(AUC为0.84-0.86). 肠杆菌科中增加的一个未知属显示出与PBC的关联最强, 其次是假单胞菌、微囊藻和梭菌, 而在PBC队列中振荡菌和沙特氏菌减少. 值得注意的是, 在这PBC相关细菌属中, 在UDCA治疗6 mo后,细菌丰度被逆转[51], 与治疗反应平行, 因此表明肠道微生物群可能是PBC治疗的潜在目标.

由于IBD在PSC病例中高达60%-80%, 肠-肝轴与PSC的发病机制有关. 已发表的样本大小从11到85名患者的研究证实了PSC中独特的微生物分布[53]一般来说, PSC中的肠道微生物群与健康对照有显著的偏离, 其特点在不同的研究中, 已经观察到了肠球菌、微囊藻等特异性细菌的丰度变化, 其中一些可以作为PSC的生物标志物. 其中4项研究分析了黏膜活检[54-66], 而其他研究则集中在粪便微生物群上. Hov等[53]人的研究是对粪便肠道微生物群在PSC中的评估, 结果在PSC中鉴定出差异较小的微生物群, Veillonella是PSC相关属. 然而, 根据Sabino等[59]的研究, 当排除肝硬化患者时, PSC中Veillonella属的差异并不显著. 此外, Sabino等鉴定了PSC中富集的三个菌属, 即肠球菌属、梭菌属和乳杆菌属.

肠道微生物群对于肠道免疫应答的发展是必不可少的, 而肠道免疫应答又维持微生物群的耐受性[60,61]. 与野生型小鼠相比, 无菌小鼠肠道固有层$CD4^+$T淋巴细胞较少, 发育不良的Peyer's斑块较少, IgA产生较少[62,63]. 通过引入脆杆菌, 纠正了这些免疫缺陷. 定植还可以诱导IL-10分泌的调节性T细胞的产生, 可能是由于细菌分泌多糖A和直接激活$Foxp3^+$Treg上的TLR2[64]. FOXP3(forkhead box P3), 也称为蛇毒精(scurfin), 是转录因子forkhead/winged-helix(叉头样/翼状螺旋)家族的成员. 是一种参与免疫系统应答的蛋白质. FOXP3主要表达在$CD4^+$ $CD25^+$ Tregs,是$CD4^+$ $CD25^+$ Tregs发育和功能的决定因素, FOXP3是调节途径的主要调节因子, 可使免疫反应降低. 在自身免疫性疾病中, 调节性T细胞活性的缺乏可允许其他自身免疫细胞攻击身体自身组织[9,10]. 尽管尚未建立精确的控制机制, FOX是脊椎动物转录因子的总称, 推测在转录过程中通过类似的DNA结合作用发挥控制作用. 在调节性T细胞模型系统中, FOXP3转录因子占据调节性T细胞功能相关基因的启动子, 在T细胞受体的刺激下可抑制关键基因的转录. 梭菌属的引入也可引起类似的变化[23]. 逆转录病毒介导转染鼠, FOXP3使传统的$CD4^+$T细胞获得调节表型能够抑制体外和体内的免疫反应, 提示异位FOXP3表达使T细胞呈现调节表型, 可用于过继细胞免疫治疗[65]. 证据表明, 肠道微生物可通过激活Toll样受体(TLR[66,67]和促进肝脏内炎症小体的形成[30,68]影响全身免疫应答. TLR受体为表达在巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞表面, 可识别多种类型的病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)的生物分子, 这类模式识别受体可与病原体PAMPs结合, 并启动细胞内信号传导, 导致效应分子表达和分泌的受体. TLR介导的信号传导可导致固有免疫细胞活化, 产生两方面效应, 其一, 表达和分泌多种称之为促固有免疫细胞(proinflammatory cytokine), 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis facter, TNF-α), 白细胞介素(IL)-12, IL-6等. 这些细胞因子可诱导炎症发生, 促进抗原提呈, 促进T辅助细胞(T helper cell, Th)发生Th1或Th2的格局变化; 其二, 可诱导共刺激分子(co-stimulatory molecule)表达, 启动特异性免疫应答产生. 由抗生素、遗传因素或疾病(生物障碍)引起的肠道微生物组成的改变可通过克服或回避对共生细菌的正常耐受性反应来维持或增强先天和适应性免疫应答[69,70]. 细菌成分可充当抗原, 刺激全身免疫应答[66,67,71]或肠内原代免疫细胞, 随后进入外周淋巴组织[72]. 微生物和宿主衍生的抗原之间的分子模拟以及抗原致敏的淋巴细胞靶向可能随后启动或加强遗传易感个体的自身反应[73].

肠道微生物群与肝脏之间的相互作用是多方面的, 肠道微生物失调可以产生微生物相关的分子模式(MAMPs), 激活肠中的Toll样受体(Trl). 活化的TLR可以刺激巨噬细胞中的转录因子, 核因子-κB(NF-κB), 并产生促炎性细胞因子. 它们还可以增加抗原呈递细胞(APC)上主要组织相容性复合物的表达, 并使CD4淋巴细胞对细菌配体敏感. 活化的淋巴细胞可以增殖为T辅助细胞Th1、Th2和Th17细胞. 这种异常微生物还可产生短链脂肪酸、内毒素、脂多糖(LPS)和可作为抗原配体的细菌成分. 肠黏膜内的紧密连接可能随着微生物障碍而减弱, 并允许淋巴细胞、细菌配体和内毒素的细胞旁易位. 这些肠源性元素可以进入门静脉并被输送到肝脏. 肝内的细菌配体可激活肝细胞、肝星状细胞、Kupffer细胞和窦状上皮细胞中的TLR, 并产生促炎性细胞因子和活性氧(ROS), 其可产生激活TLR的

损伤相关分子模式(DAMPs). 肝脏TLR也有助于CD4淋巴细胞对细菌配体和类似细菌配体的自身抗原(分子模拟)的增敏作用. 同时, 细菌配体和肠源性内毒素可激活肝细胞和肝星状细胞中炎性小体的非肥胖型糖尿病样受体(NLR). 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1的释放可产生白细胞介素(IL)1β和IL-18, 促进组织损伤和免疫应答. 净效应是增加肝脏炎症和肝损伤, 并引起自身免疫和肝纤维化[4,73,74].

3 微生物来源的全身免疫应答的机制

3.1 TLRs的激活 如前所述TLRs是肠内识别微生物相关分子模式、病原体相关分子模式和损伤相关分子模式的关键受体[67,74,75](表1). 它们有助于产生对病原体和细胞信号的先天免疫应答, 并且它们可以形成T辅助(Th)淋巴细胞的亚群, 这些T辅助(Th)淋巴细胞识别微生物成分并具有与宿主抗原交叉反应的潜力[60,76,77]. 在人类中已经描述了10种TLR, 并且每种TLR优先对在没有感染的情况下可能是病毒和细菌蛋白或内源性配体的特定配体作出反应[75]. 除了TLR3之外, 所有受刺激的TLR都激活依赖于髓系分化因子88(MyD88)的信号传导途径[10,78,79]. 通过MyD88通路的信号转导又激活核因子-κB(NF-κB), 并促进促炎细胞因子(TNF-α、IL-1β和IL-6)的转录[10,79,80].

TLR也能影响适应性免疫应答[60]. 树突状细胞和巨噬细胞表达的TLRs可上调MHC Ⅱ类分子并增强$CD4^+$辅助性T淋巴细胞的抗原呈递[81](表1). TLR还可以增加抗原呈递细胞中共刺激分子CD80、CD86和CD40的表达, 从而有利于T淋巴细胞活化和分化[60,81]Kupffer细胞表达除TLR5外的所有TLR, 它们是肝内对TLR配体应答的原代细胞[82]通过Kupffer细胞产生促炎性细胞因子、趋化因子和活性氧可促进肝脏炎症和先天性和适应性免疫应答[60,83]. 肝细胞、胆管上皮细胞(Biliary epithelial cells, BEC)、肝星状细胞(HSC)和窦状上皮细胞也表达TLRs, 但只有HSCs通过TLR9表达TLR1[67].

细胞因子谱形成构成免疫介导的应答的T淋巴细胞亚群, 并且它受到微环境中配体激活的特定TLR的影响(表1). TLR4和TLR9的激活促进IL-12的释放, 并有利于促炎症的1型细胞因子途径[84]TLR4还诱导IL-23的分泌, 促进促炎性Th17淋巴细胞的扩增和存活[85]. 相反, TLR2的激活有利于IL-10和IL-13的产生, 从而促进抗炎2型细胞因子应答[86].

革兰阴性细菌的LPS是激活TLR4的主要配体[10,86]细菌和病毒基因组中未甲基化的CpG序列激活TLR9(表1). 革兰阴性细菌的LPS是激活TLR的主要配体[79], TLR2、TLR5、TLR7和TLR8由$CD4^+$T淋巴细胞表达, 激活这些TLR的配体(病毒蛋白)、鞭毛蛋白和单链核糖核酸可以直接激活记忆淋巴细胞并刺激其增殖. 天然存在的Tregs表达TLR2、TLR5和TLR8, 它们也可以被病毒和细菌成分直接激活[87]. TLRs还可以通过识别诱导IL-6分泌的微生物产物来阻断Tregs的抑制作用. 病原体特异性适应性免疫应答是有利的, 可以加强防御机制. 因此, 微生物元素可通过TLR调节先天免疫应答和适应性免疫应答, 并通过调节细胞因子谱或直接通过影响免疫细胞增殖间接的影响免疫稳态.

TLR4是HSCs增加细胞外基质的一个重要信号通路. HSCs中活化的TLR4介导趋化因子和黏附分子的产生, 炎症细胞和免疫细胞对肝脏的化学吸引刺激纤维化过程[88]. TLR4信号通路还通过下调TGF-β受体的内源性抑制剂的产生来促进转化生长因子β(TGF-β)的激活. 此外, TLR4信号还可下调抑制胶原转录的microRNA分子[89]. TLR4基因的多态性可能影响TLR4对LPS的应答. 因此, LPS诱导的激活NF-κB的信号通路可能被破坏, 并且促炎细胞因子TNF-α和干扰素-β的产生可能减少[90]. 以这种方式, 遗传变异可能影响TLR4对微生物配体的反应和进行性肝纤维化的倾向.

TLR4信号通路涉及MyD88和NF-κB在肝病进展中的作用[91,92]. 肠源性内毒素的浓度在肝纤维化动物模型以及在肝硬化患者的循环系统和门静脉中增加. TLR信号通路尚未在自身免疫性肝炎中得到评价.

3.2 炎性小体刺激 炎性小体是蛋白质复合物, 在多种细胞的胞浆内形成, 包括巨噬细胞、肝细胞和HSC, 以接受与细胞应激、损伤或感染有关的刺激[68,93,94]通过释放促炎细胞因子IL-1β和IL-18, 它们驱动对组织损伤的炎症反应, 并影响细胞死亡、炎症活性和纤维化. TLR和炎症小体具有不同的激活途径[95], 但是它们之间的合作对于促进肠道微生物群与全身免疫应答之间的交流至关重要. 增加炎性小体表达的因素, 如饱和脂肪酸和细菌内毒素, 可增加TLR4的活化, 促进肝纤维化[96].

炎性小体由非肥胖性糖尿病(NOD)样受体(NLR)家族中的传感器蛋白、适配分子(凋亡相关斑点样CARD结构域包含蛋白)和caspase(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶)1组成[97]. 炎性小体可以感知微生物产物和代谢应激[84], 激活caspase1, 触发炎性细胞因子的释放, 并形成先天的[88]和适应性免疫应答. LPS刺激后肝细胞NLRP3(NOD样受体)表达上调, Kupffer细胞和上皮细胞也表达高水平的NLRP1和NLRP3[95].

TLR和NLR共同为信号传导途径提供受体, 这些信号传导途径可响应包括微生物成分在内的各种内源性和外源性危险信号, 它们各自可产生促炎症反应, 维持和增强对肝脏的固有和适应性免疫反应[98]TLRS也可

表 1 肠微生物驱动全身免疫应答的机制

	特征	机制
TLRs的激活	1 肠受体对MAMP和DAMP应答的易感性	炎症前细胞因子增加
	2 依赖MyD88信号转导	上调Ⅱ类MHC
	(1)激活NF-κB	增加共刺激分子
	(2)有利于T淋巴细胞激活	促进病原体特异性反应
	(3)调节Tregs的作用	LPS激活TLR4
	3 肝细胞、HSC、Kupffer细胞、窦上皮细胞、BEC中存在	细菌激活TLR9序列HSCs TLR4促进肝纤维化
炎症刺激	蛋白复合物释放炎症前IL-1β和IL-18	在肝细胞LPS上调
	NLRs检测微生物产物	前caspasei激活
	Kupffer细胞、肝细胞和窦状上皮细胞中上调	促进肝纤维化
	由高度不同的配体激活	固有和适应性免疫
生态失衡的出现	与不同细菌共生生态失衡改变疾病特异性	激活TLR, NLR遗传因素影响细菌组成
分子模拟	微生物和同源同源物	PANCA与细菌抗原反应
	交叉反应抗体	AMA交叉与大肠杆菌反应
	效应物的混杂活性	靶向表位扩展的渐变同源物

AMA: 抗线粒体抗体; BEC: 胆道上皮细胞; DAMPS: 损伤相关分子模式; HSC: 肝星状细胞; IL: 间质细胞; LPS: 脂多糖; MAMPs: 微生物相关分子模式; MHC: 主要组织相容性复合物; MyD88: 髓样分化因子88; NF-κB: 核因子κB; NLR: 非肥胖性糖尿病样病变受体; ANCA: 非典型核周抗中性粒细胞胞浆抗体; TLR: Toll样受体; Tregs: 调节性T细胞.

能对炎性小体有反调节作用. LPS对TLRS的慢性刺激诱导IL-10的产生并降低NLRP3的激活[99]. 此外, 激活TLR2或TLR4可增加肝细胞的自噬、NLRP3的降解和抑制IL-1β的产生[100].

3.3 肠黏膜屏障作用的产生 生理情况下上皮细胞相互紧密连接形成一个生理屏障, 使细菌和系统循环很少接触. 杯状细胞分泌糖蛋白形成黏液层复盖上皮[101], 这个黏液层由内外两层组成[101]外层是一个松黏液层, 含有大量细菌, 为共生菌提供一个理想的生存场所, 黏蛋白-2葡聚糖是重要的能量来源, 内层是一个无菌的坚固稠密的黏液层可防止细菌与上皮细胞直接接触[102].

共生菌对保持肠屏障完整性可能有益作用, 如艾克曼菌(Akkermamsia muciniphila)[103], 这些有益菌黏连至肠细胞, 可保持正常的屏障功能 . 嗜黏蛋白-艾克曼菌是一种从粪便中分离到的厌氧肠道菌, 可以利用肠道黏蛋白, 其主要功能与是调节肠道内黏液厚度和维持肠道完整性, 它与肥胖、糖尿病、炎症和代谢紊乱呈负相关[104].

抗菌分子包括防御素(dofensins)、抗菌肽溶酶体、C型凝集素等可阻止细菌与上皮细胞的相互作用[105]. 抗菌蛋白通过溶酶体或非酶抗菌分子如防御素、抗菌肽等把细菌杀死.

再生胰岛衍生蛋白3γ(regenerating islet derived protein 3 gamma, REG3g). 是一种C-型凝集素, 在TLR-依存方式和TLR、TLR5配体引起REG3g表达[106,107]. REG3g缺乏的小鼠肠上皮细胞, 特别是内黏液层的上皮细胞上有细菌定植增加, 揭示REG3g在上皮细胞和肠菌隔离上的重要作用.

肠道屏障功能破坏后, 细菌和细菌产物从肠腔到达固有层, 其机制是许多细菌易位通过M-细胞(微褶细胞), 细菌蛋白与M-细胞特异的相互作用后经内化、跨细胞转运, 有些病原体可改变紧密连接分子, 因而改变细胞旁渗透性, 有些细菌激活MLCK(肌球蛋白轻链激酶), 引起紧密连接破坏[108].

肠道微环境与全身免疫应答之间肠黏膜屏障作用的产生意味着肠道域之间的自然屏障关系(表2). 有充分的证据证明这种假设是正确的, 但实际的机制目前尚不确定.

肠源性细菌和细菌产物从肠腔到肝脏、肠系膜淋巴结和其他肠外部位的迁移可能通过易位发生. 易位意味着肠道通透性增加, 可能是因为肠黏膜内的紧密连接被削弱或肠屏障被细菌过度生长所致[109,110]. 易位的细菌产物, 包括LPS和未甲基化的CpG, 可以通过门静脉输送到肝脏并激活TLRS和NLRS[79].

细菌产生短链脂肪酸(乙酸、丁酸和丙酸), 这些脂肪酸可以影响肠黏膜内的紧密连接[14,110](表2). 丁酸诱导肠黏膜中黏蛋白的合成, 加强紧密连接, 并减少细菌穿过应激上皮的传输[104,111]丁酸还可通过促进外周Tregs的胸腺外分化[112,113]和抑制NF-κB和促炎细胞因子的转录而具有抗炎作用. 其它短链脂肪酸(丙酸)和细菌副产物(琥珀酸和乙酸)不诱导黏蛋白的产生, 但可能会增加肠的通透性[11].

丁酸钠部分通过调节β-连环蛋白依赖的Wnt信号通路在细胞内起作用. 这一途径可影响细胞增殖和分化

表 2　肠道屏障的微生物机制

微生物作用	特征	机制
易位	肠道衍生物迁移	肠源性SCFA对紧密连接的影响
	紧密连接减弱	丁酸盐增强肠屏障
	小肠通透性增加	诱导黏蛋白合成
	细胞旁迁移结果	减少细菌易位增加外周Treg
	LPS和CpG递送到肝脏	抑制NF-κB和炎症
	活化的免疫细胞易位	乳酸强化肠屏障
	微生物抗原的易位激活外周免疫细胞	丁酸发酵
	Toll样受体和NLRs激活	产生低丁酸和乳酸产菌致屏障功能降低
黏膜通透性增加	肠上皮细胞通过蛋白质的结合复合体结合在一起	TLR影响分子介导
	封闭蛋白主要组成（成分）	信号通路破坏
	封闭带偶联到细胞骨架	解离紧密结合蛋白
	扣带蛋白接触细胞	细胞旁迁移途径形成
	肌动蛋白和肌球蛋白锚定细胞	大肠杆菌和艰难梭菌关键效应物
	中间丝结合细胞	
	信号通路密封结	
	蛋白激酶C调节闭塞蛋白	
主动运输	细菌抗原主动转运穿过肠屏障	具有主动转运能力的Payer结中的M细胞

CpG: 未甲基化的胞嘧啶磷硫鸟嘌呤寡核苷酸; LPS: 脂多糖; NF-κB: 核因子κB; NLR: 非肥胖糖尿病样受体; SCFA: 短链脂肪酸; TLR: Toll样受体; Tregs: 调节性T细胞.

的基因转录. 在结肠癌细胞系中, β-连环蛋白转录复合物在细胞内的水平可影响其对丁酸的生理反应. 高水平的转录复合物导致细胞凋亡. 丁酸调节细胞增殖和凋亡的能力可能反过来又影响细胞活力和功能, 这些作用可能有助于维持胃肠黏膜屏障的完整性[114].

丁酸还可以通过促进细胞的凋亡或通过自噬来保存和调节细胞对内质网应激的反应[115-117]丁酸可促进过氧化物酶体增殖物激活受体γ的表达和诱导大肠细胞凋亡的caspases(尤其是caspase3)的激活. 它也是一种短链脂肪酸, 包括丙酸酯, 可以诱导受损细胞的自噬, 并通过产生能量和阻滞凋亡的内在途径(线粒体)来保存它们的存活[117,118]肠源性短链脂肪酸, 如丁酸和丙酸, 可能是肠黏膜细胞增殖和功能的重要调节因子, 它们可能有助于预防全身性自身免疫反应[115]. 乳酸是碳水化合物发酵的细菌副产物, 也同时可降低肠道的通透性(表2). 乳酸菌主要通过肠道菌群发酵成丁酸酯起作用. 乙酰辅酶A途径是乳酸产生丁酸的主要途径, 肠道微生物区系在乳酸的消耗上具有相当大的变异性[119,120].

肠上皮细胞与结构蛋白结合在一起[120]结构蛋白被组织组成紧密连接、黏附连接和桥粒三部分组成连接复合物. 闭塞素是唯一已知的在细胞旁空间具有结构域的跨膜蛋白, 是紧密连接的主要成分. 闭塞带1和2和扣带蛋白是在细胞与细胞接触部位紧密连接处发现的非跨膜蛋白. 它们可能被封闭, 它们可能将细胞耦合到细胞骨架. 肌动蛋白和肌球蛋白丝通过钙依赖性黏附分子(E-cadherins)在黏附连接处将细胞锚定在一起, 中间丝锚定到桥粒上, 并帮助细胞结合. 多种细胞信号通路影响连接点的组装和封闭, 并且它们是蛋白激酶C调节的闭塞蛋白和闭塞带1特异性的细胞类型[4,5,121,122].

大肠杆菌和艰难梭菌通过打开细胞旁通路[11,123], 可解离结合蛋白, 增加肠通透性(表2). 肠上皮细胞上的TLR可以调节肠屏障的完整性, 可能通过影响结合蛋白的结构或功能的分子介质的表达所致[124]. TLR2的激活增加了蛋白激酶C亚型的磷酸化, 这种作用与增强闭塞带的表达和紧密连接的密封有关. 相反, TLR4的激活降低磷酸化闭塞蛋白的表达并增加细胞间的通透性[124]. 来自不同微生物物种的细菌配体可能通过TLR信号来影响肠道通透性, 而微生物产物通过多孔肠屏障的转移可能有助于全身的自身反应的发生[125].

微生物体影响全身免疫应答的另一个机制是通过细菌抗原在Peyer结内的M细胞穿过黏膜屏障的活性转运. 虽然免疫细胞可以在肠内被激活, 并通过易位迁移到肝脏或外周淋巴组织, 但它们也可以通过易位或主动运输的细菌成分在体内循环中被激活, 这些细菌成分由抗原呈递细胞呈递并识别, 用循环的$CD4^+$T辅助淋巴细胞作为外源抗原[20].

4　诊断AILD时对肠道菌群检测的评价

传统的粪便培养技术在评估肠道微生物群方面受到限制, 主要是因为厌氧微生物难以培养并且一些微生物种

群可能无法通过常规方法检测[126,127]. 研究肠道菌群多样性的常用方法是测序16S核糖体核糖核酸(rRNA)基因. 16S rRNA基因存在于所有原核细胞中, 具有高度可变的区域散布着高度保守的区域, 其序列是原核生物的主要群组所特有的. 这些序列可用于重建肠道微生物群的系统发育[127].

设计引物以补充可变区域两侧的普遍保守区域, 并确定细菌种类及其在微生物群中的比例. 通过聚合酶链反应(PCR)扩增可变区, 并将PCR产物纯化为测序. 测序结果与已建立的注释数据集进行比较[127].

用于重构人肠道微生物组分的技术的进一步进展包括微阵列技术、指纹技术, 例如末端限制性片段长度多态性的测定和下一代测序(NGS)[128,129]. 脱氧核糖核酸的微阵列杂交提供了一个高通量平台, 它由几千个探针组成, 可以同时检测核酸序列[130].

人类肠道芯片有4441个探针, 包括2442个针对已知微生物的探针, 以及1919个针对未知微生物的探针[130]具有重叠相似性的探针对数量较少的微生物物种变得更加敏感, 具有探索性设计的探针正与具有微生物特异性的探针耦合, 以尽力识别具有非特异序列的微生物[131].

目前, 肠道生态系统主要通过16S rRNA测序进行研究. 该技术在鉴定构成肠道微生物群落的微生物种类、确定微生物群落的进化与变迁(系统发育)以及定量微生物多样性方面是有用的[128].

5 治疗策略

肠道微生物群可通过饮食调整、益生菌制剂、补充维生素A和维甲酸、抗生素、肠道再定植、降低肠道通透性的药物来控制和调节肠道屏障, 阻断TLR信号和产生促炎细胞因子的分子干预等进行治疗, 也可通过刺激抗炎反应的分子干预(如多糖A), 以及调节短链脂肪酸信号通路来影响基因表达、肠屏障完整性和炎症反应[129-131].

含有双歧杆菌的益生菌补充剂促进了Tregs在细胞培养物中的扩展[15]鞣酸明胶已被用于小鼠急性结肠炎模型中, 其作用是保护黏膜屏障, 改变微生物组成, 并降低炎症活性[132]. 在LPS刺激的细胞培养中也评价了鞣酸明胶, 它抑制细胞间黏附分子-1的表达, 并以剂量依赖的方式减少IL-8和TNF-α的产生[25]. 新近报道益生菌可减轻NASH患者的脂肪变性, 此需要进一步验证[133].

肠道微生物群的控制在动物模型和肝病患者中也显示出了希望. 在四氯化碳诱发的肝硬化大鼠中, 抗生素治疗和益生菌补充剂可降低全身内毒素水平并改善了肝功能试验[134]而在缺血/再灌注性肝损伤大鼠中, 益生菌补充剂乳酸杆菌降低了前体内毒素的产生. 炎症、促纤维化细胞因子和肝功能试验也得到改善[135]. 一个小型随机临床试验表明, 万古霉素或甲硝唑治疗可提高血清碱性磷酸酶和降低胆红素水平, 减少瘙痒[130]. 澄清肠道微生物在自身免疫性肝炎中的作用是必要的, 以指导研究战略, 将有助于制定辅助干预措施, 以改善这种疾病的结局[136].

免疫抑制剂皮质类固醇、依那西普、他克莫司、环孢素、硫唑嘌呤、甲氨喋呤和英夫利昔单抗用于治疗AIH和重叠综合征, 但对PSC患者没有显示出临床效果[137-139], 因此不推荐使用. 最近用布地奈德治疗AIH的效果尚不清楚.

肝移植是PSC患者在斯堪的纳维亚半岛一些国家肝移植的主要适应征. 也是美国第五大肝移植最常见的适应症1年和5年生存率分别超过90%和80%, PSC患者是肝移植最成功的患者之一[140].

与其他慢性肝病患者相比, PSC患者更容易接受活体供者的肝移植, 自从终末期肝病模型(Model for end-stage liver disease, MELD)评分开始使用以来, 这一趋势有所增加. 一项研究并未发现因胆管炎而导致死亡或临床恶化的风险增加[141].

6 结论

肠道共生微生物利用多种途径形成 黏膜免疫, 从而有助于导致遗传易感个体的系统自身免疫发生. 由于肠道微生物随时在变化中, 情况变得非常复杂, 因此观察到的结果是疾病的原因还是结果目前仍不完全了解. 从目前研究证据来看, 肠道微生物引起自身免疫进一步导致疾病的发生已得到共识. 今后应探索特定微生物的免疫和代谢功能, 并寻求粪便微生物的辅助治疗. 粪便移植或益生菌治疗可补充目前的免疫抑制方案, 对于将来临床改善自身免疫性疾病及炎症性疾病有很大的前景.

阻断TLR信号传导或调节信号传导的分子干预可能会减少促炎细胞因子的产生, 限制不利的基因表达, 并增强肠屏障的完整性, 致使减少疾病的发生.

7 参考文献

1 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]

2 Czaja AJ. Transitioning from Idiopathic to Explainable Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2881-2900 [PMID: 25999246 DOI: 10.1007/s10620-015-3708-7]

3 Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5153-5160 [PMID: 26191211]

4 Legutko L. Blood serum iron and copper content depending on

the degree of progression of acute leukemia in children. *Pediatr Pol* 1978; 53: 817-821 [PMID: 278954 DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9257]
5 Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol* 2018; 15: 595-609 [PMID: 29706647 DOI: 10.1038/cmi.2018.7]
6 Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 397-411 [PMID: 29748586 DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z]
7 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433 [PMID: 15723320 DOI: 10.1002/hep.20632]
8 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-458 [PMID: 22124143 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219691]
9 Son G, Kremer M, Hines IN. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010 [PMID: 20706692 DOI: 10.1155/2010/453563]
10 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820 [PMID: 20303872 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022]
11 Mejía-León ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients* 2015; 7: 9171-9184 [PMID: 26561831 DOI: 10.3390/nu7115461]
12 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
13 Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus* 2014; 23: 518-526 [PMID: 24763536 DOI: 10.1177/0961203313501401]
14 Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, Konturek SJ, Koziel J. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483-491 [PMID: 26348073]
15 López P, González-Rodríguez I, Sánchez B, Ruas-Madiedo P, Suárez A, Margolles A, Gueimonde M. Interaction of Bifidobacterium bifidum LMG13195 with HT29 cells influences regulatory-T-cell-associated chemokine receptor expression. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 2850-2857 [PMID: 22344636 DOI: 10.1128/AEM.07581-11]
16 Dolpady J, Sorini C, Di Pietro C, Cosorich I, Ferrarese R, Saita D, Clementi M, Canducci F, Falcone M. Oral Probiotic VSL#3 Prevents Autoimmune Diabetes by Modulating Microbiota and Promoting Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Enriched Tolerogenic Intestinal Environment. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 7569431 [PMID: 26779542 DOI: 10.1155/2016/7569431]
17 Zhang H, Liao X, Sparks JB, Luo XM. Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 7551-7560 [PMID: 25261516 DOI: 10.1128/AEM.02676-14]
18 Hsieh CC, Lin BF. Dietary factors regulate cytokines in murine models of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 22-27 [PMID: 21763466 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.009]
19 Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol* 2016; 6: 1543 [PMID: 26793178 DOI: 10.3389/fmicb.2015.01543]
20 Sánchez B, Hevia A, González S, Margolles A. Interaction of Intestinal Microorganisms with the Human Host in the Framework of Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2015; 6: 594 [PMID: 26635808 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00594]
21 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci* USA 2010; 107: 12204-12209 [PMID: 20566854 DOI: 10.1073/pnas.0909122107]
22 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011; 331: 337-341 [PMID: 21205640 DOI: 10.1126/science.1198469]
23 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236 [PMID: 23842501 DOI: 10.1038/nature12331]
24 Lopetuso LR, Scaldaferri F, Bruno G, Petito V, Franceschi F, Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1068-1076 [PMID: 25855934]
25 Frasca G, Cardile V, Puglia C, Bonina C, Bonina F. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 61-67 [PMID: 22629114 DOI: 10.2147/CEG.S28792]
26 Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Corrigendum to "Targeting the gut-liver axis in liver disease" [J Hepatol 67 (2017) 1084-1103]. *J Hepatol* 2018; 68: 1336 [PMID: 29655855 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.001]
27 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
28 Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, Costa FRC, Tiniakou E, Greiling T, Ruff W, Barbieri A, Kriegel C, Mehta SS, Knight JR, Jain D, Goodman AL, Kriegel MA. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359: 1156-1161 [PMID: 29590047 DOI: 10.1126/science.aar7201]
29 Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, Penna G, Dejana E, Rescigno M. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350: 830-834 [PMID: 26564856]
30 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]
31 Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, Nakamura M, Miyakawa H, Hirota K , Shibata N, Kato H, Arimura Y, Kato Y, Uchiyama T, Nagamune H, Kobayashi M, Miyake Y, Shiratori K, Yagi J. Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. *Lab Invest* 2010; 90: 577–588 [PMID: 0142809 DOI: 10.1038/labinvest.2010.40]
32 Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, Gottwein J, Muennich M, Herzog V, Mähler M, Sauerbruch T, Spengler U. p-ANCAs

in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808-816 [PMID: 19951907 DOI: 10.1136/gut.2008.157818]

33 Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, Juran BD, Laerdahl JK, Labi V, Björnsson E, Weersma RK, Henckaerts L, Teufel A, Rust C, Ellinghaus E, Balschun T, Boberg KM, Ellinghaus D, Bergquist A, Sauer P, Ryu E, Hov JR, Wedemeyer J, Lindkvist B, Wittig M, Porte RJ, Holm K, Gieger C, Wichmann HE, Stokkers P, Ponsioen CY, Runz H, Stiehl A, Wijmenga C, Sterneck M, Vermeire S, Beuers U, Villunger A, Schrumpf E, Lazaridis KN, Manns MP, Schreiber S, Karlsen TH. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* 2011; 43: 17-19 [PMID: 21151127 DOI: 10.1038/ng.728]

34 Rupp C, Friedrich K, Folseraas T, Wannhoff A, Bode KA, Weiss KH, Schirmacher P, Sauer P, Stremmel W, Gotthardt DN. Fut2 genotype is a risk factor for dominant stenosis and biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 873-882 [PMID: 24612312 DOI: 10.1111/apt.12663]

35 Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, Melum E, Folseraas T, Schrumpf E, Bergquist A, Björnsson E, Fu J, Jan Westra H, Groen HJ, Fehrmann RS, Smolonska J, van den Berg LH, Ophoff RA, Porte RJ, Weismüller TJ, Wedemeyer J, Schramm C, Sterneck M, Günther R, Braun F, Vermeire S, Henckaerts L, Wijmenga C, Ponsioen CY, Schreiber S, Karlsen TH, Franke A, Weersma RK. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology* 2011; 53: 1977-1985 [PMID: 21425313 DOI: 10.1002/hep.24307]

36 Li X, Shen J, Ran Z. Crosstalk between the gut and the liver via susceptibility loci: Novel advances in inflammatory bowel disease and autoimmune liver disease. *Clin Immunol* 2017; 175: 115-123 [PMID: 27777084 DOI: 10.1016/j.clim.2016.10.006]

37 Wannhoff A, Rupp C, Friedrich K, Brune M, Knierim J, Flechtenmacher C, Sauer P, Stremmel W, Hov JR, Schirmacher P, Weiss KH, Gotthardt DN. Inflammation But Not Biliary Obstruction Is Associated With Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2372-2379 [PMID: 26192140 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.014]

38 Eksteen B, Grant AJ, Miles A, Curbishley SM, Lalor PF, Hübscher SG, Briskin M, Salmon M, Adams DH. Hepatic endothelial CCL25 mediates the recruitment of CCR9+ gut-homing lymphocytes to the liver in primary sclerosing cholangitis. *J Exp Med* 2004; 200: 1511-1517 [PMID: 15557349 DOI: 10.1084/jem.20041035]

39 Trivedi PJ, Bruns T, Ward S, Mai M, Schmidt C, Hirschfield GM, Weston CJ, Adams DH. Intestinal CCL25 expression is increased in colitis and correlates with inflammatory activity. *J Autoimmun* 2016; 68: 98-104 [PMID: 26873648 DOI: 10.1016/j.jaut.2016.01.001]

40 Moro-Sibilot L, Blanc P, Taillardet M, Bardel E, Couillault C, Boschetti G, Traverse-Glehen A, Defrance T, Kaiserlian D, Dubois B. Mouse and Human Liver Contain Immunoglobulin A-Secreting Cells Originating From Peyer's Patches and Directed Against Intestinal Antigens. *Gastroenterology* 2016; 151: 311-323 [PMID: 27132185 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.014]

41 Trivedi PJ, Adams DH. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 46: 97-111 [PMID: 23891169 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.06.013]

42 Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol* 2017; 67: 1084-1103 [PMID: 28526488 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.007]

43 Li Y, Tang R, Leung PSC, Gershwin ME, Ma X. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 885-896 [PMID: 28698093 DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.002]

44 Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K, Angelin B, Hyötyläinen T, Orešič M, Bäckhed F. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225-235 [PMID: 23395169 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003]

45 Li F, Jiang C, Krausz KW, Li Y, Albert I, Hao H, Fabre KM, Mitchell JB, Patterson AD, Gonzalez FJ. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun* 2013; 4: 2384 [PMID: 24064762 DOI: 10.1038/ncomms3384]

46 Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW, Cai J, Qi Y, Fang ZZ, Takahashi S, Tanaka N, Desai D, Amin SG, Albert I, Patterson AD, Gonzalez FJ. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2015; 125: 386-402 [PMID: 25500885 DOI: 10.1172/JCI76738]

47 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]

48 Islam KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011; 141: 1773-1781 [PMID: 21839040 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.046]

49 Úbeda M, Lario M, Muñoz L, Borrero MJ, Rodríguez-Serrano M, Sánchez-Díaz AM, Del Campo R, Lledó L, Pastor Ó, García-Bermejo L, Díaz D, Álvarez-Mon M, Albillos A. Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2016; 64: 1049-1057 [PMID: 26723896 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.010]

50 Parséus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Ståhlman M, Greiner TU, Perkins R, Bäckhed F. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut* 2017; 66: 429-437 [PMID: 26740296 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310283]

51 Tang R, Wei Y, Li Y, Chen W, Chen H, Wang Q, Yang F, Miao Q, Xiao X, Zhang H, Lian M, Jiang X, Zhang J, Cao Q, Fan Z, Wu M, Qiu D, Fang JY, Ansari A, Gershwin ME, Ma X. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67: 534-541 [PMID: 28213609 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332]

52 Lv LX, Fang DQ, Shi D, Chen DY, Yan R, Zhu YX, Chen YF, Shao L, Guo FF, Wu WR, Li A, Shi HY, Jiang XW, Jiang HY, Xiao YH, Zheng SS, Li LJ. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis. *Environ Microbiol* 2016; 18: 2272-2286 [PMID: 27243236 DOI: 10.1111/1462-2920.13401]

53 Hov JR, Kummen M. Intestinal microbiota in primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 85-92 [PMID: 28030369 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000334]

54 Torres J, Bao X, Goel A, Colombel JF, Pekow J, Jabri B, Williams KM, Castillo A, Odin JA, Meckel K, Fasihuddin F, Peter I, Itzkowitz S, Hu J. The features of mucosa-associated microbiota in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 790-801 [PMID: 26857969 DOI: 10.1111/apt.13552]

55 Quraishi MN, Sergeant M, Kay G, Iqbal T, Chan J, Constantinidou C, Trivedi P, Ferguson J, Adams DH, Pallen M, Hirschfield GM. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut* 2017; 66: 386-388 [PMID: 27196590 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311915]

56 Rossen NG, Fuentes S, Boonstra K, D'Haens GR, Heilig HG, Zoetendal EG, de Vos WM, Ponsioen CY. The mucosa-

associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 342-348 [PMID: 25547975 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju023]
57 Kevans D, Tyler AD, Holm K, Jørgensen KK, Vatn MH, Karlsen TH, Kaplan GG, Eksteen B, Gevers D, Hov JR, Silverberg MS. Characterization of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients with and without Primary Sclerosing Cholangitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 330-337 [PMID: 26526357 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv204]
58 Rühlemann MC, Heinsen FA, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017; 66: 753-754 [PMID: 27216937 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312180]
59 Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, Ferrante M, Van Assche G, Van der Merwe S, Vermeire S, Raes J. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016; 65: 1681-1689 [PMID: 27207975 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311004]
60 Rogier R, Koenders MI, Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res* 2015; 2015: 527696 [PMID: 25802876 DOI: 10.1155/2015/527696]
61 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
62 Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 478-485 [PMID: 15173836 DOI: 10.1038/nri1373]
63 Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology* 2005; 115: 153-162 [PMID: 15885120 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x]
64 Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974-977 [PMID: 21512004 DOI: 10.1126/science.1206095]
65 程昉, 徐沪济. 转录因子FOXP3的研究进展. 中国免疫学杂志 2008; 24: 86-89
66 Ignacio A, Morales CI, Câmara NO, Almeida RR. Innate Sensing of the Gut Microbiota: Modulation of Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2016; 7: 54 [PMID: 26925061 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00054]
67 Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 139-146 [PMID: 22970713 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01088.x]
68 Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-286 [PMID: 22258606 DOI: 10.1038/nature10759]
69 Van Praet JT, Donovan E, Vanassche I, Drennan MB, Windels F, Dendooven A, Allais L, Cuvelier CA, van de Loo F, Norris PS, Kruglov AA, Nedospasov SA, Rabot S, Tito R, Raes J, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Van de Wiele T, Eberl G, Ware CF, Elewaut D. Commensal microbiota influence systemic autoimmune responses. *EMBO J* 2015; 34: 466-474 [PMID: 25599993 DOI: 10.15252/embj.201489966]
70 Singh R, Bullard J, Kalra M, Assefa S, Kaul AK, Vonfeldt K, Strom SC, Conrad RS, Sharp HL, Kaul R. Status of bacterial colonization, Toll-like receptor expression and nuclear factor-kappa B activation in normal and diseased human livers. *Clin Immunol* 2011; 138: 41-49 [PMID: 20940109 DOI: 10.1016/j.clim.2010.09.006]
71 Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, Littman DR, Benoist C, Mathis D. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 32: 815-827 [PMID: 20620945 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.06.001]
72 Mattner J. Impact of Microbes on the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27834858 DOI: 10.3390/ijms17111864]
73 Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-1378 [PMID: 1717511 DOI: 10.1172/JCI115443]
74 Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Liver diseases: The pathogenetic role of the gut microbiome and the potential of treatment for its modulation. *Ter Arkh* 2017; 89: 120-128 [PMID: 28914862 DOI: 10.17116/terarkh2017898120-128]
75 Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2592-2603 [PMID: 20629986 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x]
76 Kuhn KA, Pedraza I, Demoruelle MK. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 711-725 [PMID: 25437287 DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.013]
77 Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res* 2015; 2015: 489821 [PMID: 26090491 DOI: 10.1155/2015/489821]
78 Bonnert TP, Garka KE, Parnet P, Sonoda G, Testa JR, Sims JE. The cloning and characterization of human MyD88: a member of an IL-1 receptor related family. *FEBS Lett* 1997; 402: 81-84 [PMID: 9013863]
79 Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 240365 [PMID: 21197425 DOI: 10.1155/2010/240365]
80 Tseng PH, Matsuzawa A, Zhang W, Mino T, Vignali DA, Karin M. Different modes of ubiquitination of the adaptor TRAF3 selectively activate the expression of type I interferons and proinflammatory cytokines. *Nat Immunol* 2010; 11: 70-75 [PMID: 19898473 DOI: 10.1038/ni.1819]
81 Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors and acquired immunity. *Semin Immunol* 2004; 16: 23-26 [PMID: 14751760]
82 Seki E, Tsutsui H, Nakano H, Tsuji N, Hoshino K, Adachi O, Adachi K, Futatsugi S, Kuida K, Takeuchi O, Okamura H, Fujimoto J, Akira S, Nakanishi K. Lipopolysaccharide-induced IL-18 secretion from murine Kupffer cells independently of myeloid differentiation factor 88 that is critically involved in induction of production of IL-12 and IL-1beta. *J Immunol* 2001; 166: 2651-2657 [PMID: 11160328]
83 Wu J, Meng Z, Jiang M, Zhang E, Trippler M, Broering R, Bucchi A, Krux F, Dittmer U, Yang D, Roggendorf M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology* 2010; 129: 363-374 [PMID: 19922426 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03179.x]
84 Tan TG, Sefik E, Geva-Zatorsky N, Kua L, Naskar D, Teng F, Pasman L, Ortiz-Lopez A, Jupp R, Wu HJ, Kasper DL, Benoist C, Mathis D. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proc Natl Acad Sci* USA 2016; 113: E8141-E8150 [PMID: 27911839 DOI: 10.1073/pnas.1617460113]
85 Dillon S, Agrawal A, Van Dyke T, Landreth G, McCauley L, Koh A, Maliszewski C, Akira S, Pulendran B. A Toll-

like receptor 2 ligand stimulates Th2 responses in vivo, via induction of extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and c-Fos in dendritic cells. *J Immunol* 2004; 172: 4733-4743 [PMID: 15067049]
86 Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 10689-10692 [PMID: 10196138]
87 Kabelitz D. Expression and function of Toll-like receptors in T lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 39-45 [PMID: 17129718 DOI: 10.1016/j.coi.2006.11.007]
88 Seki E, De Minicis S, Gwak GY, Kluwe J, Inokuchi S, Bursill CA, Llovet JM, Brenner DA, Schwabe RF. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 1858-1870 [PMID: 19603542]
89 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
90 Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF. *J Immunol* 2012; 188: 4506-4515 [PMID: 22474023 DOI: 10.4049/jimmunol.1200202]
91 Mueller T, Beutler C, Picó AH, Shibolet O, Pratt DS, Pascher A, Neuhaus P, Wiedenmann B, Berg T, Podolsky DK. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011; 31: 1574-1588 [PMID: 22093333 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02635.x]
92 Gao B, Seki E, Brenner DA, Friedman S, Cohen JI, Nagy L, Szabo G, Zakhari S. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G516-G525 [PMID: 21252049 DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2010]
93 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
94 Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 707-735 [PMID: 21219188 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405]
95 Boaru SG, Borkham-Kamphorst E, Tihaa L, Haas U, Weiskirchen R. Expression analysis of inflammasomes in experimental models of inflammatory and fibrotic liver disease. *J Inflamm* (Lond) 2012; 9: 49 [PMID: 23192004 DOI: 10.1186/1476-9255-9-49]
96 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]
97 Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, Flavell RA. Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nat Immunol* 2012; 13: 321-324 [PMID: 22430784 DOI: 10.1038/ni.2257]
98 Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 229-265 [PMID: 19302040]
99 Gurung P, Li B, Subbarao Malireddi RK, Lamkanfi M, Geiger TL, Kanneganti TD. Chronic TLR Stimulation Controls NLRP3 Inflammasome Activation through IL-10 Mediated Regulation of NLRP3 Expression and Caspase-8 Activation. *Sci Rep* 2015; 5: 14488 [PMID: 26412089]
100 Chuang SY, Yang CH, Chou CC, Chiang YP, Chuang TH, Hsu LC. TLR-induced PAI-2 expression suppresses IL-1β processing via increasing autophagy and NLRP3 degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16079-16084 [PMID: 24043792 DOI: 10.1073/pnas.1306556110]
101 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
102 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
103 Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, Ottman N, Belzer C, Huhtinen H, de Vos WM, Satokari R. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81: 3655-3662 [PMID: 25795669 DOI: 10.1128/AEM.04050-14]
104 赵凡, 李春保. 肠道菌Akkermansia muciniphila的特性及其与机体健康的关系. 微生物学通报 2017; 6: 1458-1463 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.160740]
105 Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity* 2015; 42: 28-39 [PMID: 25607457 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.028]
106 Kinnebrew MA, Ubeda C, Zenewicz LA, Smith N, Flavell RA, Pamer EG. Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant Enterococcus infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 534-543 [PMID: 20064069 DOI: 10.1086/650203]
107 Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, Ley R, Wakeland EK, Hooper LV. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science* 2011; 334: 255-258 [PMID: 21998396 DOI: 10.1126/science.1209791]
108 Barreau F, Hugot JP. Intestinal barrier dysfunction triggered by invasive bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2014; 17: 91-98 [PMID: 24440560 DOI: 10.1016/j.mib.2013.12.003]
109 Epstein M, Wright JM. Severe multisystem disease caused by trimethoprim-sulfamethoxazole: possible role of an in vitro lymphocyte assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 416-417 [PMID: 2212414 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219691]
110 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
111 Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm JD, Sherman PM, McKay DM. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1138-1148 [PMID: 20024905 DOI: 10.1002/ibd.21177]
112 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
113 Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128-139 [PMID: 24412617 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007]
114 Bordonaro M, Lazarova DL, Augenlicht LH, Sartorelli AC. Cell type- and promoter-dependent modulation of the Wnt signaling pathway by sodium butyrate. *Int J Cancer* 2002; 97: 42-51 [PMID: 11774242]
115 Zhang J, Yi M, Zha L, Chen S, Li Z, Li C, Gong M, Deng H, Chu X, Chen J, Zhang Z, Mao L, Sun S. Sodium Butyrate Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy

in Colorectal Cells: Implications for Apoptosis. *PLoS One* 2016; 11: e0147218 [PMID: 26784903 DOI: 10.1371/journal.pone.0147218]
116 Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of Liver Metabolism by Autophagy. *Gastroenterology* 2016; 150: 328-339 [PMID: 26453774 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.042]
117 Tang Y, Chen Y, Jiang H, Nie D. Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 2011; 18: 602-618 [PMID: 20930850 DOI: 10.1038/cdd.2010.117]
118 Czaja AJ. Targeting apoptosis in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2890-2904 [PMID: 25038736 DOI: 10.1007/s10620-014-3284-2]
119 Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5810-5817 [PMID: 15466518 DOI: 10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004]
120 Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008; 57: 2555-2562 [PMID: 18820210 DOI: 10.2337/db08-0331]
121 Bourriaud C, Robins RJ, Martin L, Kozlowski F, Tenailleau E, Cherbut C, Michel C. Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J Appl Microbiol* 2005; 99: 201-212 [PMID: 15960680 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02605.x]
122 Hov JR, Karlsen TH. The Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Potential Concepts. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 314-331 [PMID: 29272894 DOI: 10.1055/s-0037-1608801]
123 Korkach VI, Prudnikov VM. Effect of corticotropin and hydrocortisone on the contractility and heat production of skeletal muscles. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1977; 63: 1553-1557 [PMID: 201509 DOI: 10.1155/2010/305879]
124 Li X, Wang C, Nie J, Lv D, Wang T, Xu Y. Toll-like receptor 4 increases intestinal permeability through up-regulation of membrane PKC activity in alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2013; 47: 459-465 [PMID: 23871536 DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.05.004]
125 Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 71-78 [PMID: 22109896 DOI: 10.1007/s12016-011-8291-x]
126 Chan ER, Hester J, Kalady M, Xiao H, Li X, Serre D. A novel method for determining microflora composition using dynamic phylogenetic analysis of 16S ribosomal RNA deep sequencing data. *Genomics* 2011; 98: 253-259 [PMID: 21515358 DOI: 10.1016/j.ygeno.2011.04.002]
127 Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015; 13: 148-158 [PMID: 26184859 DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.005]
128 Ma Y, Shi N, Li M, Chen F, Niu H. Applications of Next-generation Sequencing in Systemic Autoimmune Diseases. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015; 13: 242-249 [PMID: 26432094 DOI: 10.1016/j.gpb.2015.09.004]
129 Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 312-322 [PMID: 22450307 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.44]
130 Tottey W, Denonfoux J, Jaziri F, Parisot N, Missaoui M, Hill D, Borrel G, Peyretaillade E, Alric M, Harris HM, Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Peyret P, Brugère JF. The human gut chip "HuGChip", an explorative phylogenetic microarray for determining gut microbiome diversity at family level. *PLoS One* 2013; 8: e62544 [PMID: 23690942 DOI: 10.1371/journal.pone.0062544]
131 Eisen JA. Environmental shotgun sequencing: its potential and challenges for studying the hidden world of microbes. *PLoS Biol* 2007; 5: e82 [PMID: 17355177 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050082]
132 Scaldaferri F, Lopetuso LR, Petito V, Cufino V, Bilotta M, Arena V, Stigliano E, Maulucci G, Papi M, Emiliana CM, Poscia A, Franceschi F, Delogu G, Sanguinetti M, Spirito MD, Sgambato A, Gasbarrini A. Gelatin tannate ameliorates acute colitis in mice by reinforcing mucus layer and modulating gut microbiota composition: Emerging role for 'gut barrier protectors' in IBD? *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 113-122 [PMID: 24918016 DOI: 10.1177/2050640614520867]
133 Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, Crotty P, Rioux KP, Probert CS, Jayakumar S, Raman M, Reimer RA. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. *Eur J Nutr* 2018 [PMID: 29779170 DOI: 10.1007/s00394-018-1721-2]
134 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
135 Nardone G, Compare D, Liguori E, Di Mauro V, Rocco A, Barone M, Napoli A, Lapi D, Iovene MR, Colantuoni A. Protective effects of Lactobacillus paracasei F19 in a rat model of oxidative and metabolic hepatic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G669-G676 [PMID: 20576921 DOI: 10.1152/ajpgi.00188.2010]
136 Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, Lindor KD. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 604-612 [PMID: 23384404 DOI: 10.1111/apt.12232]
137 Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, ten Kate F, van Deventer SJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 522-526 [PMID: 18344886 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181662426]
138 Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948 [PMID: 15813829 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02407.x]
139 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]
140 Bjøro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 69-79 [PMID: 16496235 DOI: 10.1055/s-2006-933565]
141 Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-536 [PMID: 23827861 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 63-67

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.63

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

CEUS和增强CT对原发性肝癌TACE术后疗效的评估价值比较

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

张心荣, 欧阳骏, 浙江省德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

黄敬垣, 树兰(杭州市)医院超声科 浙江省杭州市 310022

张心荣, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断工作.

作者贡献分布: 此课题由张心荣设计; 研究过程由张心荣、欧阳骏及黄敬垣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄敬垣提供; 数据分析及论文写作由张心荣完成.

通讯作者: 张心荣, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院B超室.
zhangxinrong2018@163.com
电话: 0572-8067530

收稿日期: 2018-11-08
修回日期: 2018-12-08
接受日期: 2018-12-25
在线出版日期: 2019-01-08

Comparison of CEUS and enhanced CT in evaluating efficacy of TACE for hepatocellular carcinoma

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Jing-Yuan Huang

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jing-Yuan Huang, Department of Ultrasonography, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2018-11-08
Revised: 2018-12-08
Accepted: 2018-12-25
Published online: 2019-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and enhanced computed tomography (CT) in evaluating the efficacy of transcatheter artery chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

A total of 96 patients with HCC who underwent TACE at Zhejiang Tumor Hospital were selected as research subjects (a total of 128 lesions). Digital subtraction angiography (DSA), CEUS, and enhanced CT were performed one month after operation, and the results of DSA were used as the "gold standard" to compare the clinical value of CEUS and enhanced CT in evaluating the efficacy of TACE.

RESULTS

The sensitivity (95.18%) and accuracy (95.31%) of CEUS in the diagnosis of residual lesions were higher than those (84.34% and 88.28%, respectively) of enhanced CT ($P < 0.05$). The specificities of CEUS and enhanced CT in the diagnosis of residual lesions were both 95.56%, and there was no significant difference between them ($P > 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can accurately evaluate the residual lesions of HCC after TACE and has appreciated clinical value, thus providing a reliable imaging method for evaluating the efficacy of TACE.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Computed tomography; Transcatheter arterial chemoembolization

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY. Comparison of CEUS and enhanced CT in evaluating efficacy of TACE for hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 63-67
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/63.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.63

摘要

目的

探讨超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)和增强CT对原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemoembolization, TACE)治疗后的疗效评估价值.

方法

选取在我院接受TACE术治疗的96例HCC患者作为研究对象, 共计128个病灶. 均于术后1 mo接受数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、CEUS和增强CT检查, 并以DSA结果作为“金标准”, 比较CEUS和增强CT在评估TACE术后疗效的临床价值.

结果

CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度(95.18%)、准确度(95.31%)分别为高于增强CT的灵敏度(84.34%)、准确度(88.28%), 差异有统计学意义(P<0.05); CEUS和增强CT诊断HCC肿瘤残留的特异度均为95.56%, 两者比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论

运用CEUS能准确地评估HCC经TACE术后的肿瘤残留状态, 具有较高的临床价值, 能为TACE术后疗效评估提供一种可靠的影像学方法.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 超声造影; 计算机断层扫描; 经导管肝动脉化疗栓塞术

核心提要: 超声造影能实时反映肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 从而准确评估原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)术治疗后的残留情况, 可为TACE术后疗效评估提供一种可靠的影像学方法.

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣. CEUS和增强CT对原发性肝癌TACE术后疗效的评估价值比较. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 63-67
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/63.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.63

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种较为常见的肝脏恶性肿瘤, 手术切除是其首选治疗方法, 但因其发病隐匿、进展快速、早期转移等特点, 多数患者经临床确诊时已处于中晚期, 错过手术时机[1-3]. 经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemoembolization, TACE)是一种有效的非手术治疗中晚期HCC的重要方法, 因此准确有效地评估TACE术后疗效有着重要的临床意义. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过实时动态观察超声微泡对比剂在器官组织中的增强过程, 准确反映器官组织微循环灌注的血流动力学状态[4-6]. 本研究运用CEUS评估HCC经TACE术后的疗效, 并与增强CT进行比较, 探讨其应用价值, 以期为临床治疗提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-03/2018-09期间, 在浙江省肿瘤医院接受TACE术治疗的96例HCC患者作为研究对象, 共计128个病灶. 年龄31-68岁, 平均年龄49.23岁±8.23岁, 其中男62例, 女34例. 纳入标准: (1)均符合2009年HCC诊断标准[7]; (2)Child-Pugh分级为A-B级; (3)均接受TACE术治疗; (4)术后1 mo均接受DSA、CEUS以及增强CT检查; (5)具有完整的相关资料. 排除标准: (1)肝肾功能衰竭; (2)凝血功能障碍; (3)合并严重感染及其它恶性肿瘤; (4)影像学图像不清晰者.

1.2 方法

1.2.1 TACE治疗: 患者取平卧位, 对右侧股动脉拟穿刺部位行常规消毒铺巾, 采用5 mL 2%利多卡因行局部浸润麻醉后穿刺, 置入动脉鞘, 将肝导管置于腹腔干、肝总动脉、肝右动脉以及肝左动脉, 造影条件下明确肿瘤位置, 将导管伸至肿瘤供血动脉进行肝动脉灌注化疗以及肿瘤血管栓塞. 上述操作完成后拔出导管、动脉鞘, 并对穿刺部位进行加压包扎. TACE术后1 mo, 行DSA、CEUS以及增强CT检查.

1.2.2 检查方法: 首先行CEUS. 采用西门子S2000超声诊断仪, 配有频率为3-5 MHz低频探头. 首先行常规超声检查, 仔细观察记录TACE术后肿瘤部位、形态、大小、回声、边界以及血流等情况. 然后固定探头于肿瘤图像能清晰显影位置. 启动CEUS模式, 采用磷脂微囊六氟化硫(SF_6)超声造影剂, 经左肘部浅静脉团注, 剂量为2.4 mL, 并同步计时. 观察并记录肿瘤分别在动脉相(0-30 s)、门脉相(31-120 s)以及延迟相(121-360 s)的超声造影特征. CEUS后7 d内行DSA以及增强CT检查(西门子Sensation64排螺旋CT).

1.2.3 诊断标准: CEUS: 动脉相、门脉相肿瘤有造影剂

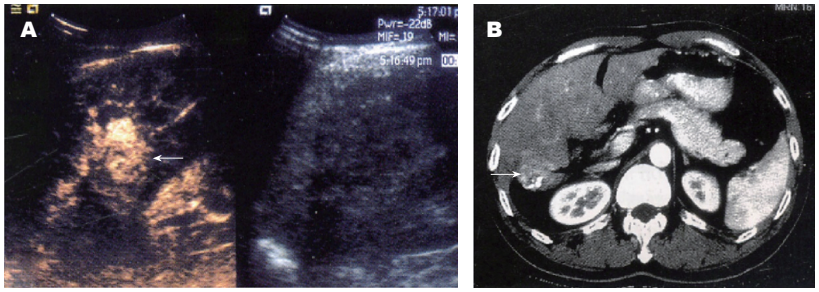


图 1　超声造影和增强CT诊断肿瘤残留. A: 超声造影显示: 导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)术后肿瘤于动脉期呈现团块状不均匀高增强, 提示肿瘤残留; B: 增强CT显示: TACE术后肿瘤内碘油沉积, 部分组织于动脉期呈现不均匀增强, 提示肿瘤残留.

填充, 而延迟相消退, 呈低增强或等增强, 定义为“阳性”(肿瘤残留); 动脉相、门脉相以及延迟相肿瘤内均无造影剂填充, 呈“黑洞征”, 定义为“阴性”(肿瘤彻底灭活). 增强CT: 肿瘤碘油斑片状沉积、稀少, 动脉期肿瘤有可辨增强区, 定义为“阳性”; 反之定义为“阴性”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理. 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 DSA诊断情况 TACE术后1 mo, 经DSA诊断HCC肿瘤残留情况: 83个肿瘤呈阳性, 45个肿瘤呈阴性(图1).

2.2 CEUS诊断情况 TACE术后1 mo, 经CEUS诊断HCC残留情况: 81个肿瘤呈阳性, 表现为不同程度形状各异的增强, 其中52个肿瘤表现为动脉相高增强, 门脉相低增强, 延迟相低增强; 16个肿瘤表现为动脉相等增强, 门脉相低增强, 延迟相低增强; 13个肿瘤表现为动脉相等增强, 门脉相等增强, 延迟相等增强; 47个肿瘤呈阴性, 表现为造影全程肿瘤均无造影剂填充, 肿瘤与其周围肝组织边界清晰, 呈“黑洞征”. CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度 = 95.18%, 特异度 = 95.56%, 准确度 = 95.31%. 见表1.

2.3 增强CT诊断情况 TACE术后1 mo, 增强CT诊断HCC肿瘤残留情况: 72个肿瘤呈阳性, 表现为肿瘤内部碘油沉积稀少、分布呈斑片状, 动脉期肿瘤存在不同程度强化; 56个肿瘤呈阴性, 表现为肿瘤内部碘油沉积分布均匀, 动脉期肿瘤无强化. 增强CT诊断HCC肿瘤残留的灵敏度 = 84.34%, 特异度 = 95.56%, 准确度 = 88.28%. 见表2.

2.4 CEUS与增强CT临床价值比较 CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度、准确度明显高于增强CT, 差异有统计学意义(χ^2 = 5.308,4.202; P = 0.021,0.040); CEUS和增强CT诊断HCC肿瘤残留的特异度与增强CT比较, 差异无明显统计学意义(χ^2 = 0.000, P = 1.000).

3 讨论

TACE术是以肿瘤以及正常肝组织的供血途径作为依据, 向靶血管内灌注化疗药物, 并栓塞肿瘤供血动脉, 以实现杀灭肿瘤细胞的目[8,9]. TACE术具有创伤小、疗效明确、起效快等优点, 已成为不能手术切除HCC治疗的重要手段, 但TACE术仍属于姑息性治疗手段, 难以一次性彻底清除肿瘤组织, 常常需重复多次治疗, 治疗过程中往往以前一次治疗作为后一次治疗的参考[10,11]. 因此, 准确有效地评估TAEC术后疗效, 对制定治疗方案, 指导治疗有着重要意义.

本研究以DSA作为TACE术后疗效评估的“金标准”, DSA可通过消除原有碘油沉积影响, 准确反映肿瘤动脉血供状态, 从而清晰显示TACE术后肿瘤残留情况, 具有极高诊断价值[12]. 因其属于有创性操作, 且费用较高, 使其在临床上应用受限. 目前临床常常采用增强CT扫描肿瘤是否存在强化来判定肿瘤残留状态, 其扫描速度较常规CT快, 且能清晰显示肿瘤内碘油沉积分布情况, 有助于判断TACE术后肿瘤残留情况[13]. 曾春等[14]学者的研究结果显示增强CT在判定TACE术后肿瘤残留时, 具有较高的敏感度、特异度以及准确度分别为84.40%, 88.90%以及85.30%. 本研究结果与之相一致. 而在实际应用中, 碘油沉积可遮挡肿瘤血管, 从而影响增强CT诊断结果的准确性.

CEUS是一种敏感度极高的血流检测技术, 具有无创、无辐射、实时、便捷、短时间内可重复等优点, 目前被广泛应用于临床. 其原理是: 机体组织和微泡对比剂间声学阻抗差异较大, 经微泡对比剂灌注后, 含微泡对比剂组织和无微泡对比剂组织间声学阻抗差异增大, 从而使观察目标的超声图像反差明显增大, 并可同时清楚显示含微泡对比剂的微小血管信号[15-17]. 在肝肿瘤的诊疗应用中, CEUS通过增加肝肿瘤和周围组织的超声图像对比度, 动态观察造影剂在肿瘤组织中的灌

表 1 CEUS诊断HCC肿瘤残留情况(*n*)

CEUS	DSA		总计
	阳性	阴性	
阳性	79	2	81
阴性	4	43	47
总计	83	45	128

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影; HCC: 原发性肝癌.

表 2 增强CT诊断HCC肿瘤残留情况(*n*)

CEUS	DSA		总计
	阳性	阴性	
阳性	70	2	72
阴性	13	43	56
总计	83	45	128

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影; HCC: 原发性肝癌.

注全程, 分析其增强特点及增强参数变化, 能显著提高超声对微小病灶及微小血管的检出率. 本研究结果中, CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度 = 95.18%, 特异度 = 95.56%, 准确度 = 95.31%, 提示CEUS诊断TACE术后肿瘤残留的能力不亚于增强CT, 能有效监测TACE术后疗效, 具有较高的临床应用价值. 本研究结果中, CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度、准确度分别高于增强CT灵敏度、准确度(P<0.05), 提示CEUS在诊断TACE术后疗效方面优于增强CT. 原因可能是: CEUS采用能进入血液循环的微泡对比剂作为血管示踪剂, 不受碘油沉积干扰, 能准确反映肿瘤组织的微循环血流灌注变化以及血管分布情况[4]; HCC内部新生微小血管密集, 其血供较为丰富, 该病理特点有利于CEUS诊断, 且表现出特定的造影增强模式, 呈“快进快出”特征[18,19]; CEUS具有实时性, 超声科医生能通过多切面, 多角度扫查, 实时动态观察分析肿瘤的整个造影过程, 能有效避免误诊漏诊情况的发生, 而增强CT无法进行实时动态观察.

总之, CEUS能准确有效地评估HCC经TACE术后的肿瘤残留状态, 具有较高的临床价值, 能为TACE术后疗效评估提供一种可靠的影像学方法.

文章亮点

实验背景

导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemoembolization, TACE)作为一种有效的非手术治疗原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)重要手段, 准确评估其疗效有利于指导临床制定治疗方案, 有着重要临床意义.

实验动机

本研究运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)评估TACE术对HCC的疗效, 以期为TACE术后疗效评估提供一种有效的全新方法, 从而指导临床治疗.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用CEUS评估HCC经TACE术治疗后的肿瘤残留状态, 结果表明CEUS诊断TACE术后肿瘤残留的能力不亚于增强CT, 能有效监测TACE术后疗效, 具有较高临床价值.

实验方法

本篇论文采用CEUS进行TACE术后疗效评估. CEUS是一种敏感度极高的血流检测技术, 能实时动态反映器官组织的微循环血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示CEUS诊断HCC肿瘤残留的灵敏度 = 95.18%, 特异度 = 95.56%, 准确度 = 95.31%, 且灵敏度、准确度均高于增强CT. 本研究结果说明CEUS能有效监测TACE术后疗效, 临床应用价值较高.

实验结论

本研究发现CEUS能有效监测TACE术对HCC的疗效.

CEUS能为TACE术后疗效评估提供一种可靠有效的影像学方法, 为临床治疗提供参考.

展望前景

TACE术后肿瘤周围炎性充血带的出现可导致误诊. 本研究未来研究的方向是运用CEUS定量分析TACE术后肿瘤组织的血流灌注动力学变化. 本研究未来研究的最佳方法是CEUS联合肿瘤指标评估TACE术后肿瘤组织的残留状态.

4 参考文献

1 Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]

2 Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 Suppl: S2-S6 [PMID: 23632345 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29]

3 Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, Ortega E, Rivero A, Mínguez C, Romero-Palacios A, Padilla S, Márquez-Solero M, Amador C, Ríos-Villegas MJ, Téllez F, Portilla J, Pineda JA. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 143-150 [PMID: 22955438 DOI: 10.1093/cid/cis777]

4 Pregler B, Beyer LP, Wiesinger I, Nießen C, Jung EM, Stroszczynski C, Wiggermann P. Microwave ablation of large HCC lesions: Added value of CEUS examinations for ablation success control. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64: 483-490 [PMID: 27935548 DOI: 10.3233/CH-168113]

5 Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, Amer A, Fouad Fathalah W, Maher R, Musa S. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015; 16: 456-463 [PMID: 25958973 DOI: 10.1111/1751-2980.12259]

6 Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, Mbalisike EC, Beeres M, Nour-Eldin NE. Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1829-1837 [PMID: 25601438 DOI: 10.1007/s00261-015-0355-6]

7 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 295-304 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.06.002]

8 Luz JH, Luz PM, Martin HS, Gouveia HR, Levigard RB, Nogueira FD, Rodrigues BC, de Miranda TN, Mamede MH. DEB TACE for Intermediate and advanced HCC - Initial Experience in a Brazilian Cancer Center. *Cancer Imaging* 2017; 17: 5 [PMID: 28166821 DOI: 10.1186/s40644-017-0108-6]

9 Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, Paik SW, Reig M, Kim DY, Chau GY, Luca A, Del Arbol LR, Leberre MA, Niu W, Nicholson K, Meinhardt G, Bruix J. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64: 1090-1098 [PMID: 26809111 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.012]

10 Sciarra A, Ronot M, Di Tommaso L, Raschioni C, Castera L, Belghiti J, Bedossa P, Vilgrain V, Roncalli M, Paradis V. TRIP: a pathological score for transarterial chemoembolization resistance individualized prediction in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015; 35: 2466-2473 [PMID: 25865109 DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-544]

11 Casadaban LC, Minocha J, Bui JT, Knuttinen MG, Ray CE Jr, Gaba RC. Conventional Ethiodized Oil Transarterial Chemoembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Contemporary Single-Center Review of Clinical Outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 645-654 [PMID: 26901023 DOI: 10.2214/AJR.15.14758]

12 万绪明, 许祖闪, 侯红军. 磁共振表观弥散系数变化率对肝细胞肝癌患者单次TACE术后疗效评价的应用价值. 国际放射医学核医学杂志 2015; 39: 129-135 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.006]

13 黄卫民, 徐辉, 汪继辉. CT增强扫描和DSA检测原发性肝癌TACE术后肿瘤残留及新发病灶. 中国CT和MRI杂志 2016; 14: 77-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.09.025]

14 曾春. DWI联合CT增强扫描在评估TACE治疗肝癌患者的临床价值. 中国CT和MRI杂志 2016; 14: 80-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.04.025]

15 Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, Dietrich CF, Duran C, Franke D, Harkanyi Z, Kosiak W, Miele V, Ntoulia A, Piskunowicz M, Sellars ME, Gilja OH. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med* 2017; 38: 33-43 [PMID: 27414980 DOI: 10.1055/s-0042-110394]

16 Darge K, Papadopoulou F, Ntoulia A, Bulas DI, Coley BD, Fordham LA, Paltiel HJ, McCarville B, Volberg FM, Cosgrove DO, Goldberg BB, Wilson SR, Feinstein SB. Safety of contrast-enhanced ultrasound in children for non-cardiac applications: a review by the Society for Pediatric Radiology (SPR) and the International Contrast Ultrasound Society (ICUS). *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1063-1073 [PMID: 23843130 DOI: 10.1007/s00247-013-2746-6]

17 Cantisani V, Rubini A, Miniagio G. CEUS and strain elastography in gastric carcinoma. *J Ultrasound* 2013; 16: 123-125 [PMID: 24432162 DOI: 10.1007/s40477-013-0024-y]

18 Schellhaas B, Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS, Hagel A, Neurath MF, Strobel D. LI-RADS-CEUS - Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithm for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Populations. *Ultraschall Med* 2016; 37: 627-634 [PMID: 27486793 DOI: 10.1007/s11901-016-0324-8]

19 时静祥, 王毅军, 经翔, 王凤梅, 丁建民, 张翔, 张勤. 超声造影与增强螺旋CT诊断肝细胞癌的对比研究. 天津医药 2017; 45: 643-647 [DOI: 10.11958/20170410]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): 68-72

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i1.68

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

溃疡性结肠炎患者粪菌移植后胃肠道功能及肠道菌群的影响分析

章科清, 江 琴, 张海兵

章科清, 江琴, 杭州市老年病医院检验科 浙江省杭州市 310000

张海兵, 杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310000

章科清, 检验技师, 主要从事微生物研究.

作者贡献分布: 本课题由章科清、江琴与张海兵共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理及数据收集由江琴和张海兵共同完成; 数据分析、论文撰写由章科清完成.

通讯作者: 章科清, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区沈半路469号, 杭州市老年病医院检验科. shu44844@163.com

收稿日期: 2018-11-09
修回日期: 2018-12-16
接受日期: 2018-12-25
在线出版日期: 2019-01-08

Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Hai-Bing Zhang

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatrics Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Hai-Bing Zhang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ke-Qing Zhang, Attending Physician, Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatrics Hospital, 469 Shenban Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shu44844@163.com

Received: 2018-11-09
Revised: 2018-12-16
Accepted: 2018-12-25
Published online: 2019-01-08

Abstract

AIM

To analyze the gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis (UC) after fecal microbiota transplantation.

METHODS

From April 2016 to May 2018, 100 patients with UC were randomly divided into either a control group or an observation group, with 50 cases in each group. The control group was given sulfasalazine tablets orally according to the condition of the disease, while the observation group underwent fecal microbiota transplantation. The therapeutic effects of the two groups were compared, and the related inflammatory factors [C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α)] were measured before and after treatment. The gastrointestinal function and intestinal bacteria of the two groups were compared by Sutherland index score, intestinal flora score, and enteroscopic score.

RESULTS

The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (96.00% *vs* 70.00%, $P < 0.05$). The levels of TNF-α, IL-6, and CRP in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The intestinal flora, enteroscopic score, and Surtherland index in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were significant differences in intestinal flora, colonoscopic score, and Surtherland index between the two groups after treatment.

CONCLUSION

Fecal microbiota transplantation can significantly

improve gastrointestinal function and intestinal flora score in patients with UC.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Fecal microbiota transplantation; Gastrointestinal function; Intestinal flora

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(1): 68-72
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/68.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.68

摘要

目的

分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)后胃肠道功能及肠道菌群的影响.

方法

选取从2016-04/2018-05在杭州市老年病医院就诊的UC的患者共100例, 按入组顺序随机均分为两组, 每组50例. 对照组依病情口服柳氮磺吡啶片; 观察组在此基础上加以FMT进行治疗. 比较两组疗效, 分别于治疗前后测定两组患者相关炎症因子[C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)]. 采用Sutherland指数评分、肠道菌群评分和肠镜评分对两组患者的胃肠道功能及肠道菌进行比较.

结果

观察组总有效率96.00%显著高于对照组的70.00% (P<0.05), 两组经治疗后TNF-α、IL-6、CRP水平明显降低(P<0.05), 观察组明显低于对照组(P<0.05)观察组肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数治疗后明显降低(P<0.05); 明显低于对照组水平(P<0.05). 两组治疗后肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数有显著差异.

结论

采用FMT治疗UC患者, 能明显改善患者胃肠道功能及肠道菌群评分.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 粪菌移植; 胃肠道功能; 肠道菌群

核心提要: 粪便移植是通过提取健康人的粪便, 对功能菌群进行分离, 并移植到患者肠道、重组正常肠道菌群的治疗方法. 粪群移植方式为患者提供了肠道内丢失的有益菌, 能够帮助重建肠道黏膜屏障.

章科清, 江琴, 张海兵. 溃疡性结肠炎患者粪菌移植后胃肠道功能及肠道菌群的影响分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 68-72
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/68.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.68

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在临床流行病学中有较高的发病率, 可在各年龄段人群中发病. 临床表现为一系列的消化道症状, 具有病程缠绵、反复发作等特点. 目前临床对于UC的发病原因尚未明确. 针对UC的治疗主要为药物治疗粪便移植是通过提取健康人的粪便, 对功能菌群进行分离, 并移植到患者肠道、重组正常肠道菌群的治疗方法.

UC发生于乙状结肠和直肠的黏膜或黏膜下层部位, 属于一种炎性病变. 该病在临床流行病学中有较高的发病率, 可在各年龄段人群中发病[1]. 该病临床表现为一系列的消化道症状, 如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便血及体重减轻等, 具有病程缠绵、反复发作等特点, 极大的影响了患者的生活质量[2,3]. 目前临床对于UC的发病原因尚未明确, 临该病的发生可能与环境、遗传、免疫功能异常、肠道菌群失调等因素相关[4]. 目前临床针对UC的治疗主要为药物治疗, 包括抗菌药、糖皮质激素、免疫抑制剂等. 但是药物治疗后患者症状虽然明显缓解, 但仍有部分患者难以获得较好的疗效. 粪便移植是通过提取健康人的粪便, 对功能菌群进行分离, 并移植到患者肠道、重组正常肠道菌群的治疗方法[5]. 本文分析UC患者粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)后胃肠道功能及肠道菌群的影响, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取从2016-04/2018-05在杭州市老年病医院就诊的UC的患者共100例, 按入组顺序随机均分为两组, 每组50例. 对照组年龄27-66岁, 平均年龄37.78岁±5.62岁; 观察组年龄25-65岁, 平均年龄37.69岁±5.56岁. 两组患者的一般资料经分析无显著差异, 具有可比性. 纳入标准: (1)符合全国炎症性肠病学术研讨会拟定的炎症病诊断治疗规范进行的诊断确诊[6]; (2)有腹泻腹痛、黏液脓血便等临床症状; (3)结肠镜检查, 可见黏膜血管纹理模糊紊乱、充血水肿、出血及脓性分泌物附着, 病理检查可见固有膜内有炎症细胞浸润; (4)参与本研究前未进行其他治疗; (5)自愿签署知情同意书. 排除

标准: (1)细菌性、感染性、缺血性及放射性结肠炎; (2)结肠癌、直肠癌等并发其他肠道疾病的患者; (3)对本研究所使用药物过敏者; (4)合并其他系统严重病变.

1.2 方法 对照组依病情口服柳氮磺吡啶片(上海福达制药有限公司, 批准文号: 国药准字H31020840, 产品编号: B14200002793, 0.25 g/12 s/5板), 5片/次, 4次/d. 观察组在此基础上加以FMT进行治疗: 选择患者家属中的一位健康者作为FMT供体, 要求近期无相关疾病、感染史、胃肠道慢性病史、抗生素使用史. 分离供体粪便中的粪菌, 制成细菌悬液. 患者取左侧卧位4-6 h , 将细菌悬液输注入患者盲肠内, 1次/2 wk.

比较两组疗效, 分别于治疗前后测定两组患者相关炎症因子[C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)]、疗效判定标准参照中华医学会消化分会《炎症病诊断治疗规范的建议》进行判定[7]. 显效: 临床症状基本消失, 结肠镜检查显示黏膜基本正常, 粪便检查显示患者结肠炎症消失; 有效: 临床症状有所消失, 结肠镜复查见黏膜充血水肿等现象减轻; 无效: 临床症状、结肠镜及病理检查无改善. 临床总有效率 = 显效率+有效率. 并于清晨抽取两组患者5 mL静脉血, 离心取血清, 采用ELISA试剂盒(芬兰SBA公司)进行细胞因子水平测定. 采用Sutherland指数(疾病活动性指数)评分对两组患者治疗前后的肠黏膜状态、直肠出血及腹泻频率等疾病活动情况进行评分, 该评分总分12分, 分值越高, 患者症状越严重. 采用肠道菌群评分对两组患者治疗前后的肠道菌群状态进行评分比较, 总分5分, 得分越高, 患者的菌群失调越严重. 采用肠镜评分对两组患者的肠黏膜状态进行评分比较, 总分4分, 得分越高, 肠黏膜症状越严重. 并于治疗前后检测两组患者的炎症因子指标水平, 采集患者空腹静脉血3 mL, 离心分离血清后, 采用酶联免疫吸附试验检测患者的CRP、IL-6、TNF-α水平, 试剂盒购置于南京建成生物科技工程有限公司, 检测过程严格按照说明书操作规程进行.

统计学处理 选择SPSS 18.0进行数据统计, 数据采用mean±SD来表示, 计量资料的比较采用t检验, 计数资料的比较采用χ^2检验, 等级资料的比较采用秩和检验进行, 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 观察组总有效率96.00%显著高于对照组的70.00%(P<0.05), 见表1.

2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 两组经治疗后TNF-α、IL-6、CRP水平明显降低(P<0.05), 观察组明显低于对照组(P<0.05), 见表2.

2.3 两组治疗前后肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数比较 观察组肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数治疗后明显降低(P<0.05); 明显低于对照组水平(P<0.05). 两组治疗后肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数有显著差异, 见表3.

2.4 不良反应观察 观察组50例患者均顺利完成FMT治疗, 无严重不良反应发生. 其中5例出现恶心、4例出现发热, 未作处理, 经严密观察后, 患者症状逐渐消失.

3 讨论

UC发生在结肠黏膜层的非特异性炎症病变, 其发病与遗传、感染、免疫等多种因素有关[8]. UC的病因尚未完全清楚, 以溃疡性糜烂为主, 临床表现为腹痛腹泻、脓血便等. 目前多认为该病病因为为感染、环境及免疫因素相互作用激活了黏膜免疫活性细胞, 促进炎症细胞因子和炎症介质的产生, 进而导致肠黏膜组织发生炎性病变[3,4]. UC作为一种慢性炎症, 尚未确定的发病机制[9]. 临床上患者严重的腹泻症状, 且伴有腹痛、发热、心率加快等症状会严重影响患者的生活质量. 加之UC治疗过程漫长, 病情缠绵反复, 过往临床医生多使用西药灌肠治疗法, 但只能控制患者急性期的症状, 具有较高的复发率和副作用[10]. 因此临床上合理有效的溃疡结肠炎治疗方案一直是临床医生关注的重点. UC患者多以慢性复发型和持续型为主, 且年龄相对较大或者较小的患者病情往往预后较差. 对于部分患者来说, 长期使用美沙拉嗪治疗, 具有疗程长, 费用高的问题. 且重度、激素依赖或耐药患者使用美沙拉嗪的治疗效果欠佳. 因此临床新的治疗方法, 用以缩短UC的疗程, 提高疗效是很有必要的.

流行病学研究显示, 人类肠道中存在的1000多种细菌, 这些菌群形成的庞大的基因团体具有包括消化复杂碳水化合物、免疫功能、保护机体免受病原体的入侵、储存能量等多种功能[11]. 肠道菌群能够起到保护供体、防止病菌入侵作用, 这种作用通过竞争营养的过程, 对肠道益生菌产生的抗菌素和免疫调节分子起到了强化作用[12]. 有研究表明, UC发病过程中, 肠道菌群起着重要的作用, 而肠道菌群的紊乱可能与抗生素的滥用等因素相关[13,14]. UC患者的肠道菌群紊乱, 具体表现为肠杆菌科增加; 硬壁菌门和拟杆菌门数量减少, 而类分节丝状杆菌能够诱导肠道T细胞的分化, 从而影响免疫反应促进UC的发生[15].

FMT通过重建患者肠道菌群来达到治疗疾病的作用[16]. 具体操作为, 将经过处理的健康人的粪便液灌入患者肠道[17]. 肠道菌群的种类、数量及比例可受多方面的影响, 而当肠道内病原菌超过一定数量时, 就会打破菌群平衡, 引起疾病[18]. 有研究证实结肠炎患者肠道内拟杆菌门及厚壁菌门组成减少, 而变形杆菌、放线菌等

表 1　两组治疗效果比较(n = 50, n (%))

分组	显效	有效	无效	有效率
观察组	29 (58.00)	19 (38.00)	2 (4.00)	48 (96.00)
对照组	15 (30.00)	27 (54.00)	8 (16.00)	35 (70.00)
χ^2		3.0440		11.9773
P		0.0023		0.0005

表 2　两组患者治疗前后炎症因子水平比较(n = 50, mean ± SD)

分组	TNF-α (μg/L)		IL-6 (ng/L)		CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.82 ± 0.87	2.85 ± 0.60[a]	311.42 ± 32.38	190.51 ± 20.17[a]	15.03 ± 4.51	5.67 ± 1.25[a]
对照组	3.83 ± 0.85	3.39 ± 0.66[a]	311.48 ± 31.45	267.83 ± 25.21[a]	14.84 ± 4.42	8.28 ± 2.14[a]
t	0.0581	4.2809	0.0094	16.9342	0.2128	7.4468
P	0.9538	0.0000	0.9925	0.0000	0.8320	0.0000

[a]P<0.05, 与治疗前对比. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CRP: C 反应蛋白; IL-6: 白介素-6.

表 3　两组患者治疗前后肠道菌群肠镜评分及Surtherland指数比较(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	肠道菌群评分		肠镜评分		Surtherland指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.22 ± 0.37	1.75 ± 0.40[a]	3.12 ± 0.61	1.21 ± 0.37[a]	8.03 ± 1.81	3.37 ± 0.45[a]
对照组	3.15 ± 0.39	2.49 ± 0.56[a]	3.18 ± 0.55	1.83 ± 0.41[a]	7.94 ± 1.72	4.48 ± 0.64[a]
t	0.9207	7.7960	0.5166	7.9383	0.2549	10.0322
P	0.3595	0.0000	0.6066	0.0000	0.7994	0.0000

[a]P<0.05, 与治疗前对比.

有所增加[19]. 上述肠道菌群的失调, 使肠道免疫平衡打乱, 会损伤肠道清除细菌的功能, 导致致病菌的侵袭力加强, 局部炎症反应加剧[20]. 研究表明FMT能够对患者的肠道环境进行一个快速的改变, 改善肠道过度免疫的状态, 使得患者脓血、腹泻、腹痛等临床症状迅速得到缓解[21]. FMT治疗对于初治及新诊断的UC患者、激素依赖性UC患者及对生物或免疫抑制治疗无效的UC患者均有显著的治疗效果, 且临床未见严重不良反应[22]. 粪群移植是增加患者肠道有益菌、改变紊乱的肠道菌群结构、重建肠道内环境最直接的方式. 粪群移植方式可增加UC患者肠道菌群的多样性, 提供了患者肠道内丢失的有益菌, 重建肠道黏膜屏障[23-25]. 但粪群移植的来源确定, 给药途径和用量, 如何根据患者实际情况调整肠道菌的比例和数量等问题仍需临床进一步探讨研究.

文章亮点

实验背景

临床上患者严重的症状会严重影响患者的生活质量, 且溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)具有治疗过程漫长, 病情缠绵反复等特点. 以往临床医生多使用西药灌肠治疗法, 但只能控制患者急性期的症状, 具有较高的复发率和副作用. 因此临床上合理有效的溃疡结肠炎治疗方案一直是临床医生关注的重点.

实验动机

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗对于初治及新诊断的UC患者、激素依赖性UC患者及对生物或免疫抑制治疗无效的UC患者均有显著的治疗效果, 且临床未见严重不良反应. 临床新的治疗方法, 用以缩

短UC的疗程, 提高疗效是很有必要的.

实验目标

本文分析UC患者FMT后胃肠道功能及肠道菌群的影响.

实验方法

分别于治疗前后测定两组患者相关炎症因子(TNF-α、IL-6、CRP). 采用Sutherland 指数评分、肠道菌群评分和肠镜评分对两组患者的胃肠道功能及肠道菌进行比较. 选择spss 18.0进行数据统计, 数据采用mean±SD来表示, 计量资料的比较采用*t*检验, 计数资料的比较采用χ^2检验, 等级资料的比较采用秩和检验进行.

实验结果

观察组总有效率96.00%显著高于对照组的70.00%(*P*<0.05), 两组经治疗后TNF-α、IL-6、CRP水平明显降低(*P*<0.05), 观察组明显低于对照组(*P*<0.05)观察组肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数治疗后明显降低(*P*<0.05); 明显低于对照组水平(*P*<0.05). 两组治疗后肠道菌群、肠镜评分及Surtherland指数有显著差异.

实验结论

采用FMT治疗UC患者, 能明显改善患者胃肠道功能及肠道菌群评分. 粪群移植方式为患者提供了肠道内丢失的有益菌, 能够帮助重建肠道黏膜屏障.

展望前景

但在今后的研究中, 还需要具体确定粪群移植的来源、给药途径和用量, 并根据患者实际情况调整肠道菌的比例和数量, 因此对上述问题仍需临床进一步探讨研究.

4 参考文献

1 李静, 陈卫刚. 肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 实用医学杂志 2017; 33: 4189-4192 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.24.043]
2 张德平, 蒋彩华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎患者的疗效分析. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 7284; 7286 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.37.118]
3 张玲, 李昌平, 姜政, 张秉强, 罗玲. 双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床观察. 中国药房 2017; 28: 629-632 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.14]
4 银东智, 沈世强, 袁又能, 左燕妮, 左健, 张险峰, 汪燕舞, 王珍. 溃疡性结肠炎相关结直肠癌的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2018; 17: 637-639 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.018]
5 欧阳满照, 唐立, 姚学清, 陆岩, 伍锦浩, 张伟杰, 廖天佑, 罗振涛. Twist1蛋白在溃疡性结肠炎及其相关性结直肠癌的表达及意义. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2018; 39: 256-261 [DOI: 10.11778/j.jdxb.2018.03.011]
6 罗丹, 仝战旗. 中医药治疗溃疡性结肠炎的临床研究进展. 医学综述 2017; 23: 336-339; 343 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.02.029]
7 刘鑫, 闵敏, 刘岩, 沈伟. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的临床进展. 中国医刊 2017; 52: 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.01.009]
8 骆洋, 俞旻皓, 陈建军, 秦骏, 黄轶洲, 钟鸣. 腹腔镜与开腹全结直肠切除回肠储袋肛管吻合术治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 中华消化外科杂志 2018; 17: 929-934 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.011]
9 施煜燕, 周建波. 老年溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子、T淋巴细胞亚群和凝血功能变化. 中国老年学杂志 2018; 38: 382-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.02.054]
10 张腾辉, 朱维铭. 重症溃疡性结肠炎的手术时机. 中华消化外科杂志 2018; 17: 901-904 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.005]
11 陈浩, 徐速, 颜帅, 陈丙学, 张波, 卢芩, 孙晖, 周星鑫, 曾莉. 基于IL-6/STAT3信号通路研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 南京中医药大学学报 2017; 33: 627-632 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0627]
12 杨先礼, 徐明婧. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠炎症因子及结肠组织丝裂原p38活化蛋白激酶和核因子-κBp65蛋白表达的影响. 中国临床药理学杂志 2018; 34: 975-978 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.08.017]
13 苗鲁杰, 严淑, 王扬, 庄耘, 陈建平. 溃疡性结肠炎合并血液系统病变7例临床分析并文献复习. 中国现代医学杂志 2017; 27: 135-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.04.028]
14 毛堂友, 史瑞, 谢添弘, 郭一, 陈晨, 石磊, 贾博宜, 刘佳丽, 谭祥, 韩亚飞, 丁庞华, 李军祥. 清肠温中方对溃疡性结肠炎大鼠干扰素γ诱导蛋白10的影响. 世界科学技术—中医药现代化 2017; 19: 1836-1840 [DOI: 10.11842/wst.2017.11.012]
15 吕飞, 田书芳, 卢光新. 溃疡性结肠炎患者中神经肽Y的检测意义分析. 中国实验诊断学 2017; 21: 967-970
16 倪杰明. 肠黏膜屏障损伤在溃疡性结肠炎的作用研究进展. 安徽医科大学学报 2018; 53: 815-818 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.034]
17 王龙, 胡翠, 王晶, 丁少桢, 许建明, 梅俏. 溃疡性结肠炎患者尿sCD14水平的检测及临床分析. 安徽医科大学学报 2017; 52: 1258-1260 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.08.036]
18 张卿, 魏引廷, 陈允旺. 清溃愈疡方保留灌肠治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的临床疗效研究. 中国中西医结合急救杂志 2018; 25: 511-514 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.015]
19 王梅英, 邓丽华. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌危险因素分析及延伸网络护理效果评价. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 68-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.01.024]
20 张祺嘉钰 ,张恩户, 朱星枚, 孙毅. 黄芪多糖与苦参碱不同配比对溃疡性结肠炎模型大鼠的治疗作用及机制研究. 中国药科大学学报 2018; 49: 632-636 [DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20180517]
21 薛丹, 蔡敬宙, 韩棉梅, 张丽华, 李立平. 俞募配穴温针灸疗法在治疗溃疡性结肠炎中的应用. 广东医学 2018; 39: 2377-2380
22 王慧, 毛晶磊, 吴艳敏, 王琪, 罗晓庆, 官杰. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的保护作用. 中国病理生理杂志 2017; 33: 2053-2059 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.021]
23 张汉超, 王朋川, 刘衡, 耿福能, 马秀英, 何苗, 张成桂, 李玥. 康复新液缓解三硝基苯磺酸致大鼠溃疡性结肠炎及其机制研究. 中国药理学通报 2018; 34: 496-501 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.04.012]
24 文艺, 翁湘涛, 胡月, 陈新林, 刘凤斌. 参苓白术散方联合西药治疗溃疡性结肠炎的系统评价和Meta分析. 广州中医药大学学报 2017; 34: 274-281 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.02.030]
25 殷银霞, 刘永华, 刘香玉, 李海龙, 蔺兴遥, 程小丽, 梁建庆, 吴玉泓. 久泻灵颗粒对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠IL-2、IL-4、IL-10表达的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 5766-5768 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.009]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年1月8日; 27(1): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 1 月 28 日　　第 27 卷　　第 2 期　　(Volume 27 Number 2)



2/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
02>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年一月二十八日 第二十七卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年1月28日 第27卷 第2期 (总第622期)

述评

73 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

基础研究

80 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝

87 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究

孔梦梦, 黄平, 贾彩华

临床研究

94 嗜酸性胃肠炎的临床分析

于政洋, 李东颖, 李建生

101 早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响

毛青青, 刘莹

文献综述

107 肝假性淋巴瘤的诊断及治疗

于宽勇, 江春平

112 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇

117 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

125 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

临床实践

131 MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生

消　　息

106 《世界华人消化杂志》参考文献要求
111 《世界华人消化杂志》栏目设置
124 《世界华人消化杂志》正文要求
138 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

范一宏, 主任医师, 教授, 硕士生导师. 浙江中医药大学附属第一医院消化科. 长期从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究. 现任北京医学奖励基金会“炎症性肠病专家委员会”委员、中华消化心身联盟浙江省委员会首届副主任委员、中华医学会浙江省分会炎症性肠病学组副组长等. 担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 主持国自然1项, 省基金2项, 获浙江省科技进步三等奖一项, 厅局级奖项三项; 发表学术论文100余篇, 发表著作一部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

EDITORIAL

73 Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease

Zhang SS, Wang LY

BASIC RESEARCH

80 Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells

Xuan P, Li ZF, Zhou L, Li JB

87 Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum

Kong MM, Huang P, Jia CH

CLINICAL RESEARCH

94 Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis

Yu ZY, Li DY, Li JS

101 Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy

Mao QQ, Liu Y

REVIEW

107 Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma

Yu KY, Jiang CP

112 Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis

Song YX, Zhu HY, Du YQ

117 Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases

Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD

125 Purinergic signaling in inflammatory bowel disease

Hu WS, Li SH, Wu QF

CLINICAL PRACTICE

131 Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation

Zeng GZ, Rao BQ, Lei YM, Le SL, Zhou QX, Pan ZH, Sun MS

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 73-79

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.73

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

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

张姗姗, 王来友, 广东药科大学药学院临床药学与药事管理系 广东省 广州市 510006

张姗姗, 在读硕士研究生, 目前主要从事中西医结合临床肝脏药理学研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81673689.

作者贡献分布: 张姗姗根据导师指导完成论文的初稿与综述; 王来友进行了审校与补充修改完善.

通讯作者: 王来友, 教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药科大学药学院临床药学与药事管理系. wanglaiyou@gdpu.edu.cn
电话: 020-39352123

收稿日期: 2018-09-28
修回日期: 2018-11-05
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-01-28

Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease

Shan-Shan Zhang, Lai-You Wang

Shan-Shan Zhang, Lai-You Wang, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673689.

Corresponding author: Lai-You Wang, Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China. wanglaiyou@gdpu.edu.cn

Received: 2018-09-28
Revised: 2018-11-05
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-01-28

Abstract

Although the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing in recent years, acknowledged pharmacological intervention with obvious effectiveness specifically for NAFLD is still absent clinically. Currently, the mainstay treatment for patients suffering from NAFLD is life style modification including weight reduction and dietary regimen. However, sometimes these modalities do not work well, especially for patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Several medications, mainly targeting disease pathogenesis of NAFLD, have been investigated in clinical trials for treatment of NASH with promising results. At present, only pioglitazone acting as an insulin sensitizing agent and vitamin E as an anti-oxidant have been recommended for treatment of NASH by the American Association for the study of liver disease and European Association for study of the Liver. Lipid lowering agents including statins and fibrates, pentoxifylline, angiotensin receptor blockers, ursodeoxycholic acid, probiotics and synbiotics are current agents with beneficial effects for treatment of NASH but have not been approved yet due to the lack of strong evidence from available RCT trials in small populations. Several emerging medications aiming to treat NASH, such as obeticholic acid, liraglutide, elafibranor, cenicriviroc, aramchol, fibroblast growth factor (FGF)-21 or FGF-19 analogues, IMM-124e, orlistat, solithromycin, simtuzumab, GR-MD-02, remogliflozin etabonate, lipaglyn, SHP626 and PXS4728A, have been tested in clinical trials or are completing trials. Herein, current and upcoming pharmacotherapies targeting four main pathogenesis pathways including hepatic fat accumulation and the resultant metabolic stress, oxidative stress, involved gut microbiome disorders, and

fibrotic process are reviewed.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Pharmacotherapy; New Drug development; Mechanism of action

Zhang SS, Wang LY. Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.73

摘要

尽管近年来非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率在不断增加, 但是临床上仍缺乏公认的对NAFLD具有明显疗效的药物干预. 目前治疗NAFLD的主要方法是改变生活方式, 包括减肥和饮食调整. 然而, 这些治疗方法有时效果不佳, 尤其是对于非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的患者. 针对NAFLD的发病机制, 多种药物已被用于治疗NASH的临床试验, 部分展示了一定的临床价值. 目前, 欧美一些指南只推荐作为胰岛素增敏剂的吡格列酮和作为抗氧化剂的维生素E用于治疗NASH. 包括他汀类药物和贝特类药物的降脂药、己酮可可碱、血管紧张素受体阻断剂、熊去氧胆酸、益生菌和合生素是目前潜在治疗NASH的有益药物, 但来源于小样本量的随机双盲对照临床试验所获得的证据强度尚不足以至得到监管部门的批准. 一些新兴的药物正在开发用于治疗NASH, 例如奥贝胆酸、利拉鲁肽、elafibranor、cenicriviroc、aramchol、成纤维细胞生长因子(FGF)-21或FGF-19类似物、IMM-124e、奥利司他、solithromycin, simtuzumab和GR-MD-02、remogliflozin etabonate、lipaglyn、SHP626、PXS4728A等已在临床试验中测试或正在完成试验. 因此, 本文主要针对NAFLD的肝脏脂肪蓄积和由此产生的代谢应激、氧化应激、肠道微生物紊乱、纤维化进程等药物治疗学前沿进展进行综述.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 药物治疗; 新药开发; 作用机制

核心提要: 目前已经被应用于治疗非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的药物在临床疗效方面仍存在较多的争议, 需要更多规范、大样本的临床实验以及真实世界研究探索其治疗NAFLD的可靠性, 从而改变新的适应症获得批准. 新兴的药物大多从机制靶点入手, 虽有很多令人兴奋的动物实验结果, 但部分在临床上难以重现, 或虽已获一些临床实验数据支持, 但仍需要更进一步的有效性和安全性研究以支撑其最终上市应用于NAFLD的治疗.

张姗姗, 王来友. 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.73

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD), 简称为脂肪肝, 是近年来被人们逐渐认识的一种多因素导致的肝细胞内脂肪蓄积过多的慢性进展性病变, 包括单纯性脂肪肝和由其演变发生的脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌, 临床上根据有无过量饮酒史分为酒精性脂肪肝和(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 而后者占到FLD的70%-90%[1,2]. NAFLD不但是肝硬化等的重要前期病变, 而且是代谢紊乱动脉硬化性心脑血管疾病的独立高危因素[3]. 随着社会发展和生活方式的变化, 环境污染、药物滥用以及酗酒问题的广泛存在, 脂肪肝现已成为世界上最普遍的疾病之一, 我国人群中发生率已达15%-20%, 并且逐年升高[3-5]. 目前, 随着肥胖患病率的不断增加, 以及2型糖尿病、血脂异常及相关代谢综合征的相继增多, NAFLD正成为中国继慢性乙型肝炎病毒感染后的又一个新的重大课题, 也已成为当代医学领域的新挑战.

鉴于NAFLD为代谢综合征的重要组分并且大多数患者肝组织学改变处于NAFL阶段, 治疗NAFLD的首要目标是改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 防治代谢综合征及其相关终末期器官病变, 从而改善患者生活质量和延长存活时间; 次要目标为减少肝脏脂肪沉积并避免因“二次打击”而导致NASH和肝功能失代偿, NASH患者则需阻止肝病进展, 减少或防止肝硬化、肝癌及其并发症的发生[6,7].

1 NAFLD的发病机制

NAFLD是遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 与IR及其相关代谢综合征和遗传易感性密切相关. “二次打击”学说基础上NAFLD发病的“四部模型”似可解释其复杂的发病机制. 初次打击主要为IR, 原发性NAFLD几乎普遍存在IR现象, 后者通过促使外周脂解增加和高胰岛素血症引起肝细胞脂肪蓄积, 并诱致对内、外源性损害因子敏感性增高; 二次打击主要为增多的反应性氧化代谢产物、脂肪细胞因子、肠应激和肠细菌内毒素等各种损害因子诱导活化UCP-2、Fas配体等, 进而引起脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死, 炎症的持续存在启动肝

脏损伤的修复效应, 导致肝纤维化的发生和发展. 继发的微循环障碍和慢性间隙性缺氧可进一步加剧肝损伤, 并影响肝小叶结构, 从而最终发生肝硬化. 伴随的肝细胞增生、异型变和凋亡不足则可能与肝癌的发生有关. 肠道菌群改变、小肠细菌过度生长、肠源性内毒素血症、肝毒药物、肝脏CYP2E1表达增强, 以及肝组织铁负荷过重和遗传易感因素, 均可作为二次或三次打击促进NASH的发生和发展.

在“二次打击”学说基础上, Wanless等通过大量活检病理研究, 提出NAFLD发病的“四步模型”. 第一步: 由于IR引起脂肪变性; 第二步: 由于细胞内脂质毒性或脂质过氧化导致的炎症坏死; 第三步: 大量脂质从坏死的肝细胞释放到间质组织, 引起对肝静脉直接损伤和炎症损伤; 第四步: 是静脉堵塞并伴随实质的塌陷、纤维分割的形成和硬化[6,8].

在“二次打击”学说基础上的NAFLD发病“四步模型”曾是NASH发病机制的经典阐释, 而如今这种观点被多数学者认为已经过时, 目前有很多分子通路阐释NAFLD的发展. 近年来PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor)、FXRs (Farnesoid X receptor)、LXRs (Liver X recpetor)、PXR (Pregnane X receptor)等[9]代谢性核受体的发现与功能研究为阐释NAFLD的发病机制提供了新的可能. 另外, NAFLD的发生发展的多个易感基因也被引起重视. 比如, PNPLA3(Patatin-like phospholipase domain containing-3)和跨膜转运蛋白编码基因TM6SF2(Trans-membrane 6 superfamily member 2), 它们的功能丧失性突变会导致肝细胞损伤或脂肪性肝炎[10,11], 是NAFLD的重要易感基因. 还有研究表明甲状腺激素水平异常和维生素D缺乏也可能是引发NAFLD的病因[12]. 通过肠道菌群操控NAFLD的预防与治疗也正在蓬勃开展, 但尚未形成对NAFLD病理机制的确切阐释.

2 NAFLD的非药物治疗

强化改变生活方式的非药物治疗, 可降低NAFLD儿童的血清转氨酶水平并改善其肝组织学改变, 为此一般推荐作为NAFLD儿童的一线治疗措施. 伴或不伴体育锻炼的低热量饮食减轻体重, 通常可以减少肝脏脂肪沉积. 有证据表明, 体重降低7%-10%, NAFLD的活动分数(NAFLD activity score, NAS)可以得到明显改善[13]. 通过健康宣教纠正不良生活方式和行为, 参照代谢综合征的治疗意见, 推荐中等强度的热量限制, 肥胖成人每日热量摄入需减少2092-4184 KJ(500-1000千卡); 改变饮食组分, 建议低糖低脂的平衡饮食, 减少含蔗糖饮料以及饱和脂肪和反式脂肪的摄入并增加膳食纤维含量; 中等量有氧运动, 每周四次以上, 累计锻炼时间至少150 min. 通常需要有一定程度的体重下降才能有益于包括NAFLD在内的代谢综合征组分的康复.

值得注意的是, NAFLD患者特别是NASH患者应避免体重急剧下降, 禁用极低热卡饮食和空-回场短路手术减肥, 避免小肠细菌过度生长, 避免接触肝毒物质, 慎重使用可能有肝毒性的中西药物和保健品, 严禁过量饮酒.

3 NAFLD的药物治疗

对于控制饮食和增强体育锻炼难以改善的NASH或者肝硬化等NAFLD患者, 则需要药物治疗, 如二甲双胍、胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物, 降血脂药, 维生素E及熊去氧胆酸(UDCA)等.

美国肝病研究协会(American Association for the study of liver disease, AASLD)指南显示NAFLD患者发生心血管类疾病的风险较高. 因此, 他汀被用于治疗NAFLD合并高血脂症, 他汀类药物也可用于非失代偿性肝硬化的NASH患者. 吡格列酮和维生素E可用于经活检确诊的NASH并可改善肝脏组织学. 维生素E不应该用于患有糖尿病的NASH, NASH肝硬化或者基因型肝硬化[14].

二甲双胍通过减少肝糖异生和甘油三酯的产生来治疗2型糖尿[15]. 但一些动物实验、儿科和成人实验结果显示二甲双胍并不能改善NAFLD的组织学指标[16]. 目前AASLD和欧洲肝脏研究协会(European Association for study of the Liver, EASL)指南不建议使用二甲双胍治疗NAFLD[17,18].

UDCA有抗炎和抗凋亡特性, 其阻止NAFLD进展的效应已经被一些研究证实[19]. 一项随机安慰剂对照试验结果显示, 高剂量UDCA能有效改善经肝活检确诊的NASH患者血清转氨酶及肝纤维化标志水平[20]. 一个系统回顾实验显示UDCA能有效的改善NASH患者的症状[21]. 然而, 由于缺乏设计较好的大型随机试验对照试验和缺乏关于组织学的证据, UDCA对NAFLD有效性并未得到国际上的认可.

总的来说, 目前尚未证实任何药物对NAFLD是有益的, 所以也没有任何药物获得FDA或EMEA批准. 抗氧化剂和细胞保护剂虽然曾经试用于治疗NAFLD, 包括维生素E、维生素C、谷胱甘肽、甜菜碱、乙酰半胱氨酸、S-腺苷-L-甲硫胺酸和UDCA等, 但近期循证医学分析表明这些药物在确切的随机研究中没有一个显示出明显的益处[22,23]. 因此, 寻求NAFLD的防治靶点从而发现新药迫在眉睫. 靶点的确认工作除要证实其与疾病的相关性外, 还有一个标准是发现特异作用于该靶点的

化学分子或抗体分子[24], NAFLD尤其是NASH的新药研发是近几年兴起的热点, 生物医药的研究同仁和制药工业界近年来在这方面做了大量卓有成效的工作, 涌现了一些新兴的极具前景的治疗药物.

4 新兴的化学实体治疗

4.1 奥贝胆酸 在治疗NAFLD的新兴化学实体中, 奥贝胆酸(obeticholic acid ,OCA)较其他正在研发的药物有更多的临床实验依据支持. FXR在肝脏中表达并且参与胆汁酸的合成. 胆汁酸与FXR的结合可导致胆汁酸合成的下调, 肝脂肪生成、肝糖异生和改善外周血胰岛素敏感性[25]. FXR激活可防止大鼠体重增加, 减少肝脏/肌肉脂肪沉积和肝脏脂肪变性[26]. FXR激动剂OCA是一种合成的亲脂性胆汁酸, 已被证明能够减少小鼠的肝脂肪变性[27]. 并且在RDBPCT FLINT 研究中, 有283个经活检确诊的不带有肝硬化的NAFLD患者, 随机接受长达72 wk的OCA(25 mg/d)或安慰剂治疗[28]. 研究的主要终点是组织学改善, 定义为NAS减少2个点, 纤维变性没有恶化. 在接受OCA治疗的患者中, 有45%的患者组织学得到改善, 相比之下接受安慰剂治疗的人中有21%的患者组织学得到改善. 随机对照实验的结果显示实验组较对照组NAS评分和纤维化水平都有所下降. 但OCA也会带来总胆固醇升高、低密度胆固醇升高、高密度胆固醇降低以及瘙痒的不良反应.

4.2 利拉鲁肽 利拉鲁肽(liraglutide)是一种内分泌模拟物, 它作为胰高血糖素样肽-1受体的激动剂主要用于II型糖尿病的治疗[29]. 在动物实验中, 利拉鲁肽可改善高脂饲料诱导的小鼠NAFLD模型组织学病变. 在Wistar大鼠模型中, 利拉鲁肽可通过激活蛋白激酶改善胰岛素抵抗和肝脂肪变性[30]. 但在一项临床随机试验中, NASH患者同服利拉鲁肽和胰岛素改善血糖和肝脂肪变性的作用较单独服用胰岛素没有统计学上的差异[31].

4.3 Aramchol Aramchol是由胆酸和花生四烯酸两个组分组成的共轭分子, 主要用于治疗胆固醇结石[32]. Aramchol是硬脂酰辅酶A去饱和酶(Stearoyl CoA desaturase , SCD1)抑制剂, 与脂质代谢和肝胰岛素抵抗密切有关[32,33]. NAFLD患者口服100或300毫克aramchol治疗3 mo后, 肝脂肪含量虽有所降低, 但肝酶却没有明显改善[34].

4.4 Elafibranor PPAR有三个亚型, α, β/γ和δ. PPARα表达于脂肪组织、肝脏、骨骼肌、心脏并参与调节脂质和葡萄糖代谢[35]. Elafibranor是一个双重的 PPAR α/δ激动剂, 经过动物研究验证可以调节脂质平衡和减少肝脂肪生成[36]. 在随机交叉临床试验中, 肥胖患者每天服用80毫克Elafibranor, 结果显示可以改善肝脏和外周胰岛素抵抗[37]. 最近的一项随机临床试验表明, 与安慰剂相比, 每天口服120 mg Elafibranor可改善NASH患者的肝脂肪变性和纤维化, 也可改善全身炎症、糖脂代谢紊乱及血清肝转氨酶水平[38]. Elafibranor可能将成为NASH患者治疗极有前途的候选药物, 目前正在进行III期临床试验.

4.5 Emricasan 靶向凋亡和TNFα通路也是NAFLD药物开发热点. Emricasan是不可逆pan-caspase抑制剂, 这使其成为治疗与细胞凋亡相关肝病的潜在药物[39]. Emricasan已经被证明可以降低慢性丙型肝炎患者的转氨酶水平, 能显著改善高脂饮食小鼠的炎症、肝细胞损伤和纤维化, 但不影响肝脏脂肪蓄积或代谢综合征特征[40-42]. 在一个28 d的II期RDBPCT临床试验中, 38个非肝硬化性NAFLD患者随机分成Emricasa实验组(每日两次每次25 mg)和安慰剂对照组, Emricasa组较安慰剂组显著降低了血清转氨酶, 且肝脏组织学病变也得到了改善[43].

4.6 Cenicriviroc NASH患者通常过度表达炎性趋化因子CCL2(MCP-1)和CCL5(RANTES), 而这通常进一步导致其肝脏炎症和纤维性恶化[44]. Cenicriviroc是可口服的CCL2和CCL5的受体拮抗剂. cenicriviroc的抗纤维化作用已经在硫代乙酰胺诱导的小鼠模型中得到验证[45]. 目前正在进行用于NASH成人患者的临床试验疗效评估[46], 在香港等地区已进入III期临床试验阶段.

4.7 其它药物 其它尚有靶向激素信号通路的成纤维细胞生长因子(FGF)-21或FGF-19类似物BMS-986036与NGM-282, 从脂多糖免疫过的牛初乳提取出的富含IgG的提取物并作用于肠道微生物的IMM-124e、奥利司他、第四代大环内酯类抗生素solithromycin, 免疫调节剂simtuzumab和半乳糖凝结素抑制剂GR-MD-02、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂remogliflozin etabonate、用于他汀类药物无法控制的II型糖尿病血脂异常或高甘油三脂血症的Glitazar类药物lipaglyn、顶膜钠依赖性胆汁酸运转体(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter, ASBT)的抑制剂SHP626、选择性的VAP-1(vascular adhesion protein 1)不可逆抑制剂PXS-4728A等正在开展临床Ⅰ-III期实验, 部分治疗NASH的药物有望成为重磅药物[47](表1).

5 结论

目前已经被应用于治疗NAFLD的药物在临床疗效方面仍存在较多的争议, 需要更多规范、大样本的临床实验以及真实世界研究探索其治疗NAFLD的可靠性, 从而改变新的适应症获得批准. 新兴的药物大多从机制靶点入手, 虽有很多令人兴奋的动物实验结果, 但部分在临床上难以重现, 或虽已获一些临床实验数据支持, 但仍需要更进一步的有效性和安全性研究以支撑其最终上市应用于NAFLD的治疗.

表 1 非酒精性脂肪肝病的药物治疗

药物	作用机制	效应	当前状态
吡格列酮	PPARγ 激动剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀	AASLD/EASL推荐
维生素E	抗氧化剂	改善肝细胞气球样肿胀	AASLD/EASL推荐
二甲双胍	缓解胰岛素抵抗	无明显组织学获益	证据不充分, 尚不推荐
己酮可可碱	抑制TNFα和抗氧化	改善炎症和气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
熊去氧胆酸	预防凋亡和炎症	缺乏质量较高的临床研究数据	超适应症证据不充分, 尚不推荐
洛沙坦	血管紧张素 II 受体抑制剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀及纤维化	超适应症证据不充分, 尚不推荐
贝特类	PPARα激动剂	改善肝细胞气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
他汀类	HMG-CoA还原酶抑制剂	无明显肝组织学获益	超适应症证据不充分, 尚不推荐
依泽麦布	抑制胆固醇吸收	改善肝细胞气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
奥贝胆酸	FXR激动剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀及纤维化	超适应症临床实验补充中, 暂未获推荐
Orlistat	肠脂酶抑制剂	改善肝组织学病变	超适应症应用 II 期临床试验证据不充分, 尚不推荐
利拉鲁肽	GLP-1激动剂	改善脂肪变性和肝细胞气球样肿胀	超适应症临床试验中
Saroglitazar	PPARα/γ激动剂	改善肝脏组织学病变	超适应症临床试验中
remogliflozin etabonate	SGLT2抑制剂	有效临床数据缺乏	超适应症临床试验中
Aramchol	SCD1抑制剂	缺乏临床实验数据	已获积极临床 II b期数据
Elafibranor	PPARα/δ激动剂	脂肪变性和纤维化	临床III期试验中
Emricasan	Caspase 抑制剂	降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	已获积极临床 II 期数据
Cenicriviroc	CCR2/CCR5拮抗剂	改善IR, 降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	临床III期试验中
Selonsertib	ASK1抑制剂	改善肝脏组织学病变	已获积极临床 II 期数据
NGM282	FGF-19类似物	降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	已完成临床 II 期试验中
Simtuzumab	LOXL2抗体	对肝组织学病变无改善	临床 II 期试验已完成
GR-MD-02	Galectin-3抑制剂	对肝脏炎症指标与纤维化无改善	临床 II 期试验已完成
Volixibat	ASBT抑制剂	临床数据缺乏	临床 II 期试验中
PXS-4728A	VAP-1抑制剂	临床数据缺乏	临床 II 期试验中

AASLD: 美国肝病研究协会; EASL: 欧洲肝脏研究协会.

虽然近几年NAFLD药物治疗学以及以药探索发病机制的研究取得了一定的进展, 但仍有诸多关键科学问题尚未解决. 比如, 确定相关发病诱导因素如何引发炎症, 如何加速单纯脂肪性肝病转化为NASH; 肝脏炎症反应是疾病发展的驱动因素还是结果反应; 尽管肝脏炎症促使肝纤维化得到研究结果验证, 肝病疾病死亡率与肝脏炎症的关系还有待进一步确认. 目前研究成果依然没有可行的方法在临床上逆转疾病进程. 由于NAFLD的复杂性, 每个患者都可能携带不同的诱发因素(饮食、代谢表型、基因等), 如何针对不通人群(伴有超重、肥胖、糖尿病或其他代谢病)进行不同程度的区分是将来的研究关键, 而这种关键需要系统性研究方法(整合代谢组学、蛋白组学、表型组学等)去揭示NAFLD的分子特征谱, 这些方法可以促进生物标记物发现并有助于提供更精准的药物治疗学方法, 并有助于改进目前的药物疗效评价的临床终点检测指标. 另外, 研发初期积极探索有效合理联合用药也应该引起重视.

6 参考文献

1 Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 2012; 61: 141-152 [PMID: 22372457 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04145.x]
2 Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30: 158-162 [PMID: 22722431 DOI: 10.1159/000336669]
3 Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 233-248 [PMID: 24274877 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.014]
4 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
5 Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol*

Hepatol 2013; 10: 307-318 [PMID: 23458891 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.34]
6 Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 221-235 [PMID: 26378640 DOI: 10.1055/s-0035-1562943]
7 Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 656-665 [PMID: 24080776 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.183]
8 Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904 [PMID: 22278337 DOI: 10.1007/s00125-011-2446]
9 Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Lonardo A. The Role of Nuclear Receptors in the Pathophysiology, Natural Course, and Drug Treatment of NAFLD in Humans. *Adv Ther* 2016; 33: 291-319 [PMID: 26921205 DOI: 10.1007/s12325-016-0306-9]
10 Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
11 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkelä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
12 Eshraghian A, Nikeghbalian S, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. Serum magnesium concentration is independently associated with non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 97-103 [PMID: 29435319 DOI: 10.1177/2050640617707863]
13 Eshraghian A. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the middle east: Lifestyle and dietary habits. *Hepatology* 2017; 65: 1077 [PMID: 27859430 DOI: 10.1002/hep.28937]
14 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
15 Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143-156 [PMID: 24393785 DOI: 10.1038/nrendo.2013.256]
16 Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjøro K, Haaland T, Løberg EM, Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853-860 [PMID: 19811343 DOI: 10.1080/003655209028]
17 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterologyh. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
18 European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004]
19 Steinacher D, Claudel T, Trauner M. Therapeutic Mechanisms of Bile Acids and Nor-Ursodeoxycholic Acid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2017; 35: 282-287 [PMID: 28249257 DOI: 10.1159/000454853]
20 Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019 [PMID: 21145828 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030]
21 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 [PMID: 24053454 DOI: 10.1186/1471-230X-13-140]
22 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病, 人民卫生出版社, 第二版, 2013
23 Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-1668 [PMID: 21521847 DOI: 10.1001/jama.2011.520]
24 Schenone M, Dančík V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol* 2013; 9: 232-240 [PMID: 23508189 DOI: 10.1038/nchembio.1199]
25 De Magalhaes Filho CD, Downes M, Evans RM. Farnesoid X Receptor an Emerging Target to Combat Obesity. *Dig Dis* 2017; 35: 185-190 [PMID: 28249279 DOI: 10.1159/000450909]
26 Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res* 2010; 51: 771-784 [PMID: 19783811 DOI: 10.1194/jlr.M001602]
27 Kunne C, Acco A, Duijst S, de Waart DR, Paulusma CC, Gaemers I, Oude Elferink RP. FXR-dependent reduction of hepatic steatosis in a bile salt deficient mouse model. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 739-746 [PMID: 24548803 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.02.004]
28 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
29 Mells JE, Fu PP, Sharma S, Olson D, Cheng L, Handy JA, Saxena NK, Sorescu D, Anania FA. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G225-G235 [PMID: 22038829 DOI: 10.1152/ajpgi.00274.2011]

30 Yamazaki S, Satoh H, Watanabe T. Liraglutide enhances insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male Wistar rats. *Endocrinology* 2014; 155: 3288-3301 [PMID: 24949659 DOI: 10.1210/en.2013-2157]

31 Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, Wartelle-Bladou C, Gilbert G, Massicotte-Tisluck K, Chartrand G, Olivié D, Julien AS, de Guise J, Soulez G, Chiasson JL. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1339-1346 [PMID: 25813773 DOI: 10.2337/dc14-2548]

32 Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1398-1405 [PMID: 27003143 DOI: 10.1007/s10620-016-4128-z]

33 Gutiérrez-Juárez R, Pocai A, Mulas C, Ono H, Bhanot S, Monia BP, Rossetti L. Critical role of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1686-1695 [PMID: 16741579 DOI: 10.1172/JCI26991]

34 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R; FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]

35 Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsen P, Van Gaal L, Staels B. PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 164-173 [PMID: 25703085 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.019]

36 Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratziu V, Cariou B, Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58: 1941-1952 [PMID: 23703580 DOI: 10.1002/hep.26461]

37 Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zaïr Y, Sauvinet V, Noël B, Flet L, Vidal H, Staels B, Laville M. Dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 2013; 36: 2923-2930 [PMID: 23715754 DOI: 10.2337/dc12-2012]

38 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]

39 Linton SD, Aja T, Armstrong RA, Bai X, Chen LS, Chen N, Ching B, Contreras P, Diaz JL, Fisher CD, Fritz LC, Gladstone P, Groessl T, Gu X, Herrmann J, Hirakawa BP, Hoglen NC, Jahangiri KG, Kalish VJ, Karanewsky DS, Kodandapani L, Krebs J, McQuiston J, Meduna SP, Nalley K, Robinson ED, Sayers RO, Sebring K, Spada AP, Ternansky RJ, Tomaselli KJ, Ullman BR, Valentino KL, Weeks S, Winn D, Wu JC, Yeo P, Zhang CZ. First-in-class pan caspase inhibitor developed for the treatment of liver disease. *J Med Chem* 2005; 48: 6779-6782 [PMID: 16250635 DOI: 10.1021/jm050307e]

40 Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, Makhviladze M, Huyghe M, Hecht D, Oltersdorf T, Shapiro DA. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 324-329 [PMID: 17654603 DOI: 10.1002/hep.21664]

41 Shiffman ML, Pockros P, McHutchison JG, Schiff ER, Morris M, Burgess G. Clinical trial: the efficacy and safety of oral PF-03491390, a pancaspase inhibitor - a randomized placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 969-978 [PMID: 20163376 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04264.x]

42 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]

43 Mehta G, Rousell S, Burgess G, Morris M, Wright G, McPherson S, Frenette C, Cave M, Hagerty DT, Spada A, Jalan R. A Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Phase 2 Randomized Trial of thePan-Caspase Inhibitor Emricasan in Patients with Acutely Decompensated Cirrhosis. *J Clin Experim Hepatol* 2017; 496:1-11 [DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.006]

44 Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Iannelli A, Gugenheim J, Barr J, Mato JM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One* 2010; 5: e13577 [PMID: 21042596 DOI: 10.1371/journal.pone.0013577]

45 Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, Chou HL, Hashiguchi T, Plato C, Poulin D, Richards T, Yoneyama H, Jenkins H, Wolfgang G, Friedman SL. Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0158156 [PMID: 27347680 DOI: 10.1371/journal.pone.0158156]

46 Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, Ratziu V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356-365 [PMID: 26944023 DOI: 10.1016/j.cct.2016.02.012]

47 Gawrieh S, Chalasani N. Emerging Treatments for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 189-199 [PMID: 29128056 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 80-86

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.80

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

基础研究 BASIC RESEARCH

槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

宣 平, 李子芳, 周 亮, 李厥宝

宣平, 李子芳, 义乌市中心医院康复医学科 浙江省义乌市 322000

周亮, 李厥宝, 浙江省人民医院康复医学科 浙江省杭州市 310000

宣平, 住院医师, 研究方向为神经康复以及骨关节康复.

作者贡献分布: 宣平与李子芳对此文所作贡献两均等; 此课题由李厥宝与李子芳设计; 研究过程由宣平、李子芳及李厥宝操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周亮提供; 数据分析由宣平与李子芳完成; 本论文写作由宣平与李子芳完成.

通讯作者: 宣平, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市南门街519号, 义乌市中心医院 康复医学科. xuqqxing@sina.com

收稿日期: 2018-10-26
修回日期: 2018-12-24
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-01-28

Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells

Ping Xuan, Zi-Fang Li, Liang Zhou, Jue-Bao Li

Ping Xuan, Zi-Fang Li, Department of Rehabilitation Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Liang Zhou, Jue-Bao Li, Department of Rehabilitation Medicine, Zhejiang People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ping Xuan, Resident Physician, Department of Rehabilitation Medicine, Yiwu Central Hospital, 519 Nanmen Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. xuqqxing@sina.com

Received: 2018-10-26
Revised: 2018-12-24
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-01-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer globally and the third leading cause of cancer death. Traditional Chinese medicine treatment can alleviate patients' pain and improve postoperative recurrence. *Viscum coloratum* polysaccharide is one of the main anti-tumor active components of *Viscum coloratum* and can inhibit proliferation and induce apoptosis of cancer cells.

AIM

To investigate the effect of *Viscum coloratum* polysaccharide on the proliferation, migration, and invasion of human gastric cancer cells (SGC-7901) and the underlying mechanism.

METHODS

Viability of SGC-7901 cells treated with *Viscum coloratum* polysaccharide at 20 μg/mL, 40 μg/mL, 60 μg/mL, 80 μg/mL, and 100 μg/mL for 48 h was detected by MTT assay. Cell migration and invasion were detected by Transwell assays, and the protein expression of cyclin-dependent kinases 4 (CDK4), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), and nuclear factor κB (NF-κB) p65 in SGC-7901 cells was detected by Western blot.

RESULTS

Different concentrations of *Viscum coloratum* polysaccharide could inhibit the viability of SGC-7901 cells in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). The results of Western blot indicted that the protein expression of CDK4, MMP-2, MMP-9, and NF-κB p65 in SGC-7901 cells treated with 100 μg/mL *Viscum coloratum* polysaccharide was down-regulated ($P < 0.05$), and Transwell assays showed that the numbers of migratory and invaded cells in the visual field were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Viscum coloratum polysaccharide may inhibit the proliferation, migration, and invasion of SGC-7901 cells by regulating the NF-κB signaling pathway and the expression of CDK4, MMP-2, and MMP-9 proteins.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Viscum coloratum* polysaccharide; Gastric cancer; Migration; Invasion

Xuan P, Li ZF, Zhou L, Li JB. Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 80-86
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/80.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.80

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是严重危害人体健康的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别占世界恶性肿瘤的第5位和第3位. 中医药治疗能够减轻患者病痛, 改善术后复发, 槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)是槲寄生抗肿瘤的主要活性成分之一, 能够抑制癌细胞增殖并诱导凋亡.

目的

观察VCP对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响并探讨其潜在作用机制.

方法

以不同浓度(20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL、80 μg/mL、100 μg/mL)VCP干预SGC-7901人GC细胞48 h, MTT法检测细胞活力. 以100 μg/mLVCP干预SGC-7901细胞, Western blot、Transwell小室分别检测细胞中周期蛋白依赖性蛋白激酶4(cyclin-dependent protein kinases 4, CDK4)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和核转录因子κB p65蛋白表达及细胞迁移和侵袭能力变化.

结果

不同浓度VCP均可抑制SGC-7901细胞活力(P<0.05), 呈浓度依赖性. Western blot和Transwell实验结果表明: 与对照组相比, 100 μg/mL VCP处理的SGC-7901细胞中CDK4、MMP-2、MMP-9、核转录因子-κB (nuclear factor kappa beta, NF-κB)p65蛋白表达下调(P<0.05), 同时视野内迁移和侵袭细胞数明显减少(P<0.05).

结论

VCP对SGC-7901人GC细胞增殖、迁移和侵袭具有抑制作用, 其机制可能与NF-κB信号通路及CDK4、MMP-2和MMP-9蛋白有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 槲寄生多糖; 胃癌; 迁移; 侵袭

核心提要: 核转录因子-κB(nuclear factor kappa beta, NF-κB)的信号传导可能与胃癌(gastric cancer, GC)发展及预后有关, 槲寄生多糖可能通过抑制NF-κB信号通路, 调节相关基因表达, 抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

宣平, 李子芳, 周亮, 李欣宝. 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 80-86
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/80.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.80

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是严重危害人体健康的一种消化道恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别占世界恶性肿瘤的第5位和第3位[1]. 据我国国家癌症中心统计, 2015年约有66.7万GC新发病例, 是我国癌症患者死亡的主要原因[2]. 吸烟、高盐饮食、幽门螺杆菌感染等环境因素是GC的主要危险因素, 预防和早期诊断有助于降低GC发病率[3,4]. GC发病早期无明显症状, 多数患者就诊时已为晚期, 化疗是晚期GC患者的主要治疗方式, 但治疗效果欠佳[5]; 即使使用根治切除术, 但术后易出现远处转移、局部复发, 5年患者生存率仍难以提升[6].

中医药治疗是我国传统的疾病治疗方式, 研究认为, 传统中草药的使用能够提高GC患者机体免疫力, 延长患者生存期[7]. 槲寄生是一种具有多种生物学活性的药用植物, 其分离物中包含黄酮类、生物碱、萜类、糖类等高分子化合物, 其中生物碱、糖类被证明具有抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、抗氧化和抗感染等作用[8,9]. 为探讨槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)在GC细胞增殖、迁移和侵袭中的作用, 本文以不同浓度VCP干预SGC-7901人GC细胞, 检测细胞增殖、迁移、侵袭和相关蛋白的表达, 以期改善GC的早期预防及治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 SGC-7901人GC细胞(批号: SGC-7901)购自ATCC; 槲寄生购自亳州市润元堂药业有限公司; 胎牛血清(批号: SH41288)、RPMI1640培养液(批号: SH30807)、胰蛋白酶(批号: 25200056)购自美国Gibco-BRL公司; MTT(批号: M2129)购自美国Sigma公司; BCA试剂盒(批号: PC0020)、二甲基亚砜(DMSO)(批号: D8370)、ECL发光液(批号: PE0030)、结晶紫(批号: C8470)、4%多聚甲醛(批号: P1110)、PVDF膜(批号: BSP0161)、RIPA裂解液(批号: R0020)购自北京Solarbio公司; 兔抗人周期蛋白依赖性蛋白激酶

4(cyclin-dependent protein kinases 4, CDK4)多克隆抗体(批号: 11026-1-AP)、兔抗人MMP-2多克隆抗体(批号: 10373-2-AP)购自美国Proteintech公司; 兔抗人核转录因子-κB(nuclear factor kappa beta, NF-κB)p65多克隆抗体(批号: ABP51955)购自武汉艾美捷科技有限公司; 兔抗人MMP-9多克隆抗体(批号: PAB0982)、兔抗人GAPDH多克隆抗体(批号: LS-C108027)购自上海煊翎生物科技有限公司; 酶标仪购自德国AID公司; 细胞培养箱购自上海复昌科技有限公司; 荧光显微镜购自上海炳宇光学仪器有限公司.

1.2 方法

1.2.1 VCP的提取: 参照文献[10]的方法, 取2 kg槲寄生粉末, 加入2 L 95%乙醇溶解24 h后过滤, 去除脂类杂质. 滤渣风干后加入适量蒸馏水, 95 ℃浸提2 h, 重复3次. 收集滤液, 采用聚乙二醇透析浓缩, 8000 g离心5 min去除杂质, Sevag法[11]脱蛋白. 向上清液中加入无水乙醇, 调整溶液终浓度为80%, 4 ℃过夜, 3000 g离心15 min, 弃上清. 分别使用无水乙醇、丙酮、乙醚润洗3次, 冷冻干燥后得到VCP.

1.2.2 细胞培养与分组: 使用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液于37 ℃、5% CO_2饱和湿度的细胞培养箱中培养SGC-7901细胞, 1-2 d换液一次, 每隔3-4 d传代一次. 取生长对数期的SGC-7901细胞, 胰酶消化并重悬, 调整浓度为1×10^{6}个/mL并接种至96孔板. 将细胞分为对照(Control)组和VCP处理组. 处理方法: Control组: 常规培养; VCP处理组: 培养液中加入VCP并调整其终浓度分别为20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL、80 μg/mL、100 μg/mL, 一次标记为20 μg/mL VCP组、40 μg/mL VCP组、60 μg/mL VCP组、80 μg/mL VCP组、100 μg/mL VCP组用于细胞活力检测. 后续实验中, 以含终浓度为100 μg/mL VCP的培养液培养SGC-7901细胞, 记为VCP组. 每组6个复孔, 实验重复5次.

1.2.3 MTT法检测细胞活力: Control组、20 μg/mL VCP组、40 μg/mL VCP组、60 μg/mL VCP组、80 μg/mL VCP组和100 μg/mL VCP组细胞在37 ℃、5% CO_2饱和湿度条件下培养48 h, 每孔加入20 μL浓度为5 mg/mL的MTT, 继续孵育4 h; 去除多余培养基, 加入150 μL二甲基亚砜, 振荡反应10 min, 酶标仪检测490 nm处吸光度(A)值.

1.2.4 克隆形成实验: 取对数生长期的Control组和VCP组细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后吹打成单个细胞, 悬浮于新鲜含10%胎牛血清的培养液中; 梯度稀释后接种于培养皿, 轻轻转动使细胞分散均匀, 继续培养至肉眼可见克隆形成, 吸除培养液. PBS洗涤后加入适量甲醇固定20 min, 0.2%结晶紫染色10 min, 计数≥50个细胞的克隆数. 克隆形成率(%)=(克隆数/接种细胞数)×100%;

1.2.5 Western blot: 收集Control组和VCP组细胞, 使用含蛋白酶抑制剂的RIPA细胞裂解液于冰上裂解30 min, 4 ℃, 12000 g离心15 min取上清液. BCA试剂盒测定蛋白样品浓度, 取50 μg蛋白样品进行SDS-PAGE电泳后电转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液液室温封闭1 h; 分别加入兔抗人CDK4多克隆抗体(1:1000)、兔抗人MMP-2多克隆抗体(1:500)、兔抗人MMP-9多克隆抗体(1:500)、兔抗人NF-κB p65多克隆抗体(1:500)、兔抗人GAPDH多克隆抗体(1:1000), 4 ℃孵育过夜; 洗膜后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:5000)室温孵育2 h, TBST洗膜3次, 每次10 min. ECL曝光显影, 实验重复3次.

1.2.6 Transwell小室检测细胞迁移和侵袭: 取Control组和VCP组细胞, 胰酶消化后用无血清培养基重悬细胞, 调整浓度为5×10^{4}个/mL, 取200 μL接种于包被和未包被基质胶的小室. 将小室放于含完全培养基的下室中常规培养24 h, 弃去多余培养基, PBS洗涤后加入4%多聚甲醛固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 显微镜观察并随机选取6个视野拍照, 计数.

统计学处理 实验数据均以mean±SD表示, 使用SPSS 19.0软件进行统计学分析, Graphpad prism 7作图. 两组间数据比较采用t检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 VCP抑制SGC-7901细胞增殖 使用不同浓度VCP干预SGC-7901细胞48 h后检测细胞活力, 结果如图1所示: 对比Control组, 20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL、80 μg/mL、100 μg/mL的VCP能明显抑制SGC-7901细胞活力(P<0.05), 呈浓度依赖性. 浓度100 μg/mLVCP对SGC-7901细胞活力的抑制作用较大, 用于后续实验.

2.2 VCP抑制SGC-7901细胞的克隆形成 由图2可知, 经100 μg/mLVCP处理的SGC-7901细胞克隆形成数明显少于Control组(P<0.05).

2.3 VCP抑制SGC-7901细胞中CDK4蛋白表达 以100 μg/mLVCP干预SGC-7901细胞48 h, Western blot实验检测CDK4蛋白表达. 结果(图3)表明: 对比Control组, 100 μg/mLVCP能下调CDK4蛋白表达(P<0.05), 差异具有统计学意义.

2.4 VCP抑制SGC-7901细胞迁移和侵袭 以100 μg/mL VCP干预SGC-7901细胞, 使用Transwell小室检测细胞迁移和侵袭数变化. 显微镜下观察发现, 视野内VCP组迁移和侵袭细胞数明显少于Control组(P<0.05), 差异具有统计学意义(图4).

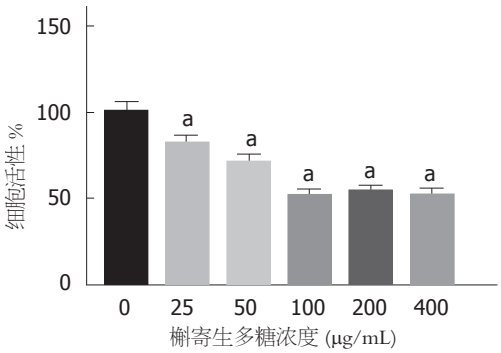


图 1　槲寄生多糖抑制SGC-7901细胞存活率. $^{a}P<0.05$, 与control组相比. VCP: 槲寄生多糖.

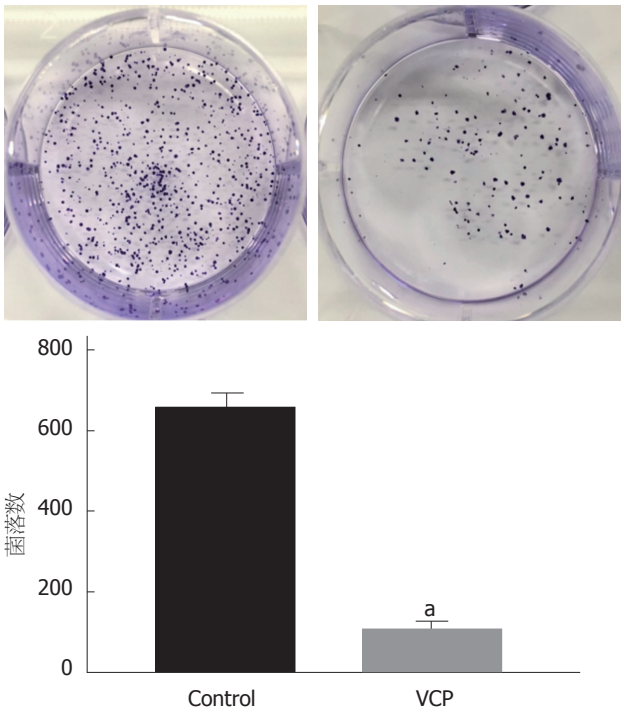


图 2　槲寄生多糖抑制SGC-7901细胞克隆形成能力. $^{a}P<0.05$, 与Control组相比.

2.5 VCP抑制SGC-7901细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达 100 μg/mL VCP干预SGC-7901细胞48 h后, Western blot实验检测细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达. 检测结果如图5所示: VCP组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平低于Control组($P<0.05$), 差异具有统计学意义.

2.6 VCP对NF-κB信号通路的影响 Control组和VCP组SGC-7901细胞培养48 h后, 提取各组细胞总蛋白并采用Western blot法检测蛋白样品中NF-κB p65蛋白表达. 检测结果如图6所示: 与Control组相比, VCP组细胞中NF-κB p65蛋白表达明显下调($P<0.05$), 差异具有统计学意义.

3 讨论

GC的临床表现多为食欲不振、腹部疼痛、吞咽困难、

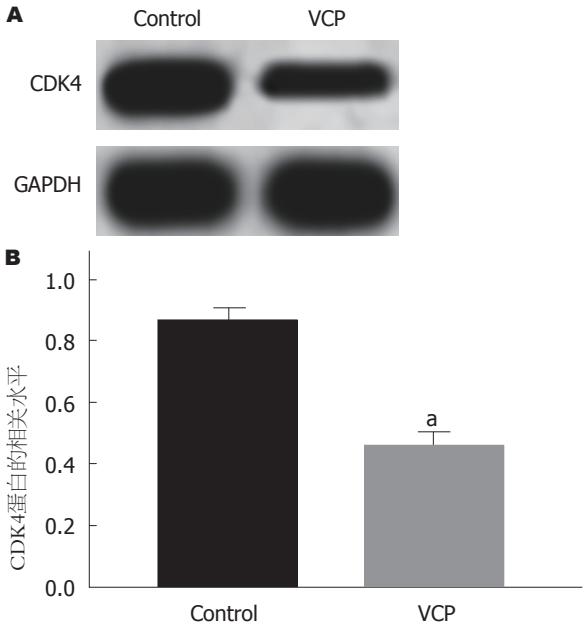


图 3　槲寄生多糖抑制SGC-7901细胞中CDK4蛋白表达. A: Control组和槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)组细胞中CDK4蛋白电泳图; B: Control组和VCP组细胞中CDK4蛋白表达水平. $^{a}P<0.05$, 与Control组相比.

恶心呕吐、淋巴结肿大等, 在中医范畴中属“反胃”“噎膈”“积聚”等, 脾虚气亏、血瘀痰阻是GC的基本病机, 应用中医药活血化痰、理气养血、补益脾胃为基本疗法[7,12]. 中药已广泛应用于肿瘤的临川治疗, 在提高肿瘤患者免疫力、减轻放化疗副作用、改善患者预后方面取得了一定的效果. 已有研究[13,14]表明, 白花蛇舌草、小柴胡汤、大黄等中药制剂在肝细胞癌的临床治疗中取得了显著的效果; 传统中草药半枝莲可抑制致癌物处理的小鼠乳腺癌癌前病变的发展, 已被用作抗肿瘤药物.

槲寄生常寄生于桦、柳、榆树、梨树、枫树等树木的分支和主干上, 其药理作用广泛, 可用于关节炎、病毒感染、脂肪肝、癌症等多种疾病的治疗[15,16]. 夏超等[17]从槲寄生中分离提取了多种生物碱, 并发现不同生物碱对乳腺癌细胞增殖均有抑制作用; 其黄酮提取物同样具有肝癌、膀胱癌等抗肿瘤活性[18]. 而VCP作为槲寄生的有效活性成分之一, 能够调节细胞免疫和体液免疫, 同时还能抑制肿瘤细胞增殖[19]. 王鹏雁等[20]研究发现, VCP通过调节肝癌细胞周期, 抑制细胞增殖, 并且促进肝癌细胞凋亡; 但其在GC中的作用尚无相关报道. 本研究中, 以不同浓度(20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL、80 μg/mL、100 μg/mL VCP, 干预SGC-7901细胞48 h并检测细胞活力, 结果发现不同浓度VCP均能抑制SGC-7901细胞活力($P<0.05$), 且呈浓度依赖性. 100 μg/mL VCP干预SGC-7901细胞, 视野内迁移和侵袭细胞数减少($P<0.05$).

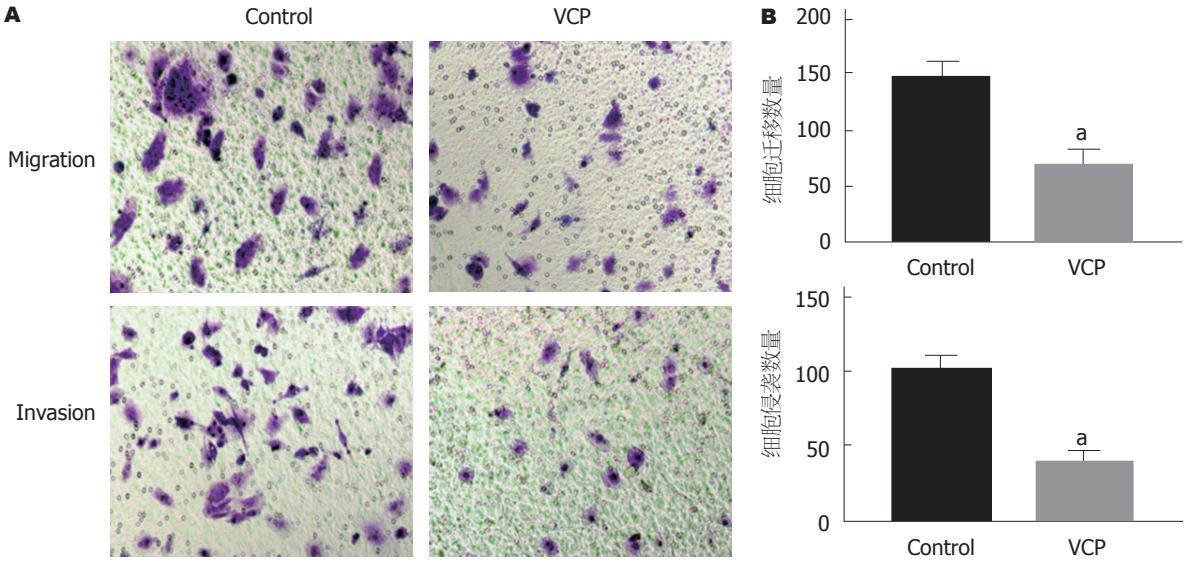


图 4　槲寄生多糖抑制SGC-7901细胞迁移和侵袭. A: Control组和槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)组细胞迁移数统计; B: Control组和VCP组细胞侵袭数统计. $^{a}P<0.05$, 与Control组相比.

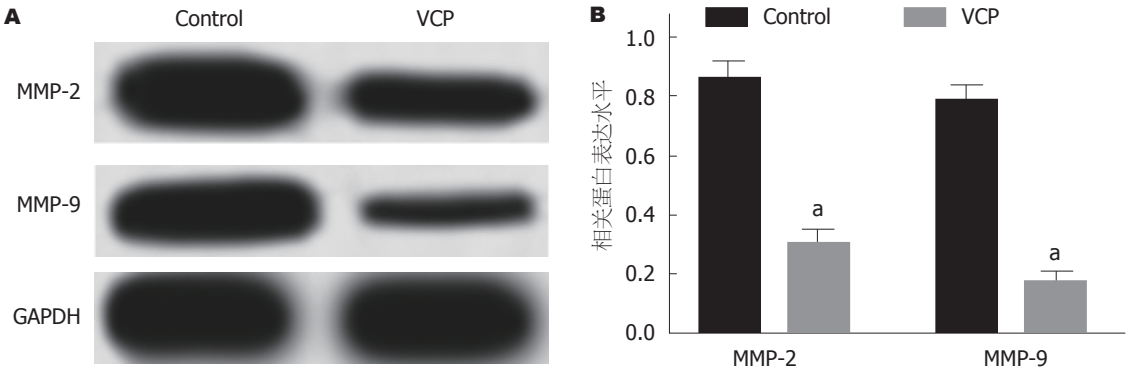


图 5　槲寄生多糖抑制SGC-7901细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达. A: Control组和槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白电泳图; B: Control组和VCP组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平. $^{a}P<0.05$, 与Control组相比.

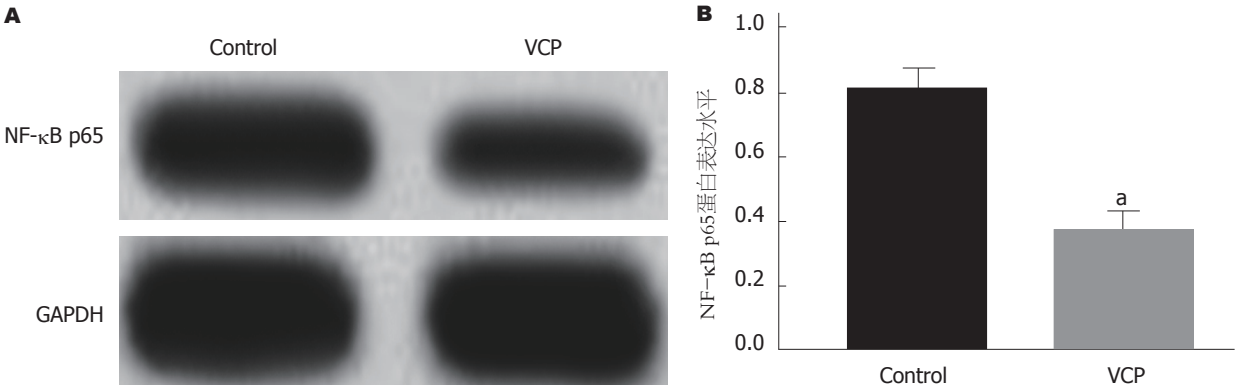


图 6　槲寄生多糖对NF-κB信号通路的影响. A: Control组和槲寄生多糖(*viscum coloratum* polysaccharide, VCP)组细胞中NF-κB蛋白电泳图; B: Control组和VCP组细胞中NF-κB蛋白表达水平. $^{a}P<0.05$, 与Control组相比.

NF-κB是细胞中重要的转录调节因子, 能与免疫球蛋白κ轻链特异性结合, 是NF-κB信号通路的核心; 细胞黏附因子、细胞趋化因子等均可刺激NF-κB从抑制状态转化为活化状态, 激活NF-κB信号通路[21]. NF-κB信号通路是重要的细胞信号传导途径, 参与细胞增殖、分化、凋亡等生物过程[22]. p65/p50二聚体是NF-κB的主要存在形式, 当细菌、病毒等因素刺激使IκB激酶复合体活化, p65/p50二聚体移位至细胞核, 从而诱导下游靶基因进行转录[23]. 毛俊[24]研究发现: 在乳腺干细胞癌变的过程中, NF-κB信号通路的激活促进了CDK4表达, 周期蛋白依赖性蛋白激酶可与cyclin结合形成复合物, 从而调节细胞周期. 此外, Lin等[25]研究发现, p65和磷酸化p105的表达水平可能与非小细胞肺癌患者预后有关. 本文研究结果表明, 100 μg/mL VCP可下调SGC-7901细胞中CDK4、MMP-2、MMP-9和NF-κB p65蛋白表达(P<0.05), 抑制细胞迁移和侵袭.

总之, VCP对SGC-7901人GC细胞增殖、迁移和侵袭有抑制作用, 其机制可能是通过NF-κB信号通路调节CDK4、MMP-2、MMP-9蛋白表达来完成; 为VCP应用于GC的早期预防及临床治疗提供实验依据.

文章亮点

实验背景

槲寄生多糖(Viscum coloratum polysaccharide, VCP)能够调节机体免疫功能, 对肝癌细胞增殖具有抑制作用, 同时诱导细胞凋亡; 但VCP影响胃癌(gastric cancer, GC)细胞的相关研究较少.

实验动机

本研究旨在研究VCP对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期望为解决GC治疗过程中的问题提供线索.

实验目标

探讨VCP对GC细胞增殖、迁移和侵袭能力的作用机制, 以期为GC的治疗提供新方向.

实验方法

将用100 μg/mL的VCP处理的SGC-7901细胞, 用MTT法、Transwell小室分析GC细胞对VCP的治疗作用, Western blot检测GC细胞中CDK4、MMP-2、MMP-9及核转录因子κB p65蛋白表达.

实验结果

本研究成功筛选出对GC细胞具有最佳作用效果的VCP浓度为100 μg/mL并发现, VCP治疗的GC细胞的增殖、迁移、侵袭能力均减弱, 同时, 失活核转录因子-κB(Nuclear factor kappa beta, NF-κB)信号通路.

实验结论

VCP可抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭, 这与失活NF-κB信号通路有关, 可为GC的治疗提供新药.

展望前景

本研究仅在体外研究VCP对GC细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用, 并未在动物体内研究其对GC生长转移是否具有抑制作用, 后期实验会进行该部分研究, 以更清晰的展示VCP对GC细胞的治疗价值, 也为VCP更广泛的临床应用提供更充分的理论依据.

4 参考文献

1 Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3 [PMID: 26073375 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Wang T, Cai H, Zheng W, Michel A, Pawlita M, Milne G, Xiang YB, Gao YT, Li HL, Rothman N, Lan Q, Shu XO, Epplein M. A Prospective Study of Urinary Prostaglandin E2 Metabolite, Helicobacter pylori Antibodies, and Gastric Cancer Risk. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1380-1386 [PMID: 28402440 DOI: 10.1093/cid/cix106]

4 Lee YC, Lin JT. Screening and treating Helicobacter pylori infection for gastric cancer prevention on the population level. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1160-1169 [PMID: 28087975 DOI: 10.1111/jgh.13726]

5 Harada K, Mizrak Kaya D, Shimodaira Y, Ajani JA. Global chemotherapy development for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017; 20: 92-101 [PMID: 27718136 DOI: 10.1007/s10120-016-0655-8]

6 Özer İ, Bostancı EB, Ulaş M, Özoğul Y, Akoğlu M. Changing Trends in Gastric Cancer Surgery. *Balkan Med J* 2017; 34: 10-20 [PMID: 28251018 DOI: 10.4274/balkanmedj.2015.1461]

7 Hung KF, Hsu CP, Chiang JH, Lin HJ, Kuo YT, Sun MF, Yen HR. Complementary Chinese herbal medicine therapy improves survival of patients with gastric cancer in Taiwan: A nationwide retrospective matched-cohort study. *J Ethnopharmacol* 2017; 199: 168-174 [PMID: 28163114 DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.004]

8 Amer B, Juvik O J, Dupont F. Novel aminoalkaloids from European mistletoe (Viscum album, L.) *Phytochem Lett* 2012; 5: 677-681 [DOI: 10.1016/j.phytol.2012.07.005]

9 关玥, 孙长波, 李慧萍, 张晶. 槲寄生的化学成分及药理作用研究进展 上海中医药杂志 2016; 50: 102-105 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2016.05.029]

10 柴洋洋. 槲寄生多糖分离纯化及对人肝癌细胞HepG2增殖和凋亡的影响. 东北林业大学, 2016

11 徐丹鸿, 王爽, 林道鹏. 酶–Sevag法除酸浆果实多糖蛋白工艺的研究. 安徽农业科学 2016; 4: 113-115 [DOI: 10.13989/j.cnki.0517-6611.2016.04.038]

12 冯颖, 吴成亚, 李杰. 中医药治疗胃癌的优势及可能机制研究进展. 辽宁中医杂志 2017; 1: 200-203 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1

719.2017.01.068]
13 Ting CT, Kuo CJ, Hu HY, Lee YL, Tsai TH. Prescription frequency and patterns of Chinese herbal medicine for liver cancer patients in Taiwan: a cross-sectional analysis of the National Health Insurance Research Database. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 118 [PMID: 28219357 DOI: 10.1186/s12906-017-1628-0]
14 Cheng CS, Chen J, Tan HY, Wang N, Chen Z, Feng Y. Scutellaria baicalensis and Cancer Treatment: Recent Progress and Perspectives in Biomedical and Clinical Studies. *Am J Chin Med* 2018; 46: 25-54 [PMID: 29316796 DOI: 10.1142/S0192415X18500027]
15 Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of Viscum album L. *Nat Prod Res* 2016; 30: 373-385 [PMID: 25813519 DOI: 10.1080/14786419.2015.1022776]
16 Patel BP, Singh PK. Viscum articulatum Burm. f.: a review on its phytochemistry, pharmacology and traditional uses. *J Pharm Pharmacol* 2018; 70: 159-177 [PMID: 29034952 DOI: 10.1111/jphp.12837]
17 夏超, 郑马庆, 刘媛, 陈群英, 陈妍, 黄新恩, 许潇月, 沈波. 槲寄生抗肿瘤有效成份提取及其对乳腺癌细胞的抑制作用. 南京医科大学学报(自然科学版) 2016; 36: 1313-1315 [DOI: 10.7655.NYDXBNS20161106]
18 Zhao YL, Wang XY, Sun LX, Fan RH, Bi KS, Yu ZG. Cytotoxic constituents of Viscum coloratum. *Z Naturforsch C* 2012; 67: 129-134 [PMID: 22624328 DOI: 10.1515/znc-2012-3-404]
19 Zhang Z, Wang F, Wang M, Ma L, Ye H, Zeng X. A comparative study of the neutral and acidic polysaccharides from Allium macrostemon Bunge. *Carbohydr Polym* 2015; 117: 980-987 [PMID: 25498725 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.10.019]
20 王鹏雁, 安建多, 王池, 王学从, 武鑫瑞, 王学江. 槲芪散及槲寄生提取物对肝癌细胞内游离钙离子浓度的影响. 首都医科大学学报 2012; 33: 291-296 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2012.03.002]
21 Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF-κB: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell* 2017; 168: 37-57 [PMID: 28086098 DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.012]
22 Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-κB Signaling in Health and Disease. *Trends Mol Med* 2016; 22: 414-429 [PMID: 27068135 DOI: 10.1016/j.molmed.2016.03.002]
23 Xiang N, He M, Ishaq M, Gao Y, Song F, Guo L, Ma L, Sun G, Liu D, Guo D, Chen Y. The DEAD-Box RNA Helicase DDX3 Interacts with NF-κB Subunit p65 and Suppresses p65-Mediated Transcription. *PLoS One* 2016; 11: e0164471 [PMID: 27736973 DOI: 10.1371/journal.pone.0164471]
24 毛俊. CK19与cyclinD1/CDK4、NF-κB在乳腺干细胞及其病变中的表达和相关性研究. 大连医科大学, 2009
25 Lin G, Li C, Huang C, Zhuang W, Huang Y, Xu H, Miao Q, Hu D. Co-expression of NF-κB-p65 and phosphorylated NF-κB-p105 is associated with poor prognosis in surgically resectable non-small cell lung cancer. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 1923-1930 [PMID: 29363879 DOI: 10.1111/jcmm.13476]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 87-93

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.87

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

基础研究 BASIC RESEARCH

黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF–Kit信号途径的影响研究

孔梦梦, 黄 平, 贾彩华

孔梦梦, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

孔梦梦, 浙江省宁波市海曙区鼓楼街道社区卫生服务中心 浙江省宁波市 315000

黄平, 浙江中医药大学附属二院 浙江省杭州市 310053

贾彩华, 天津市宁河区医院儿科 天津市 301500

黄平, 主任医师, 主要研究方向为中西医结合治疗内分泌疾病研究.

作者贡献分布: 孔梦梦负责课题设计及主导课题研究并撰写文章; 黄平负责课题指导及实验材料提供; 贾彩华整理资料.

通讯作者: 黄平, 主任医师, 310053, 浙江省宁波市海曙区鼓楼街道呼童街108号, 宁波市海曙区鼓楼街道社区卫生服务中心内分泌科. uyyttya284073@163.com
电话: 0571–86613520

收稿日期: 2018–10–26
修回日期: 2018–12–10
接受日期: 2018–12–31
在线出版日期: 2019–01–28

Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum

Meng-Meng Kong, Ping Huang, Cai-Hua Jia

Kong Mengmeng, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang Province, China

Kong Mengmeng, Community Health Service Center, Gulou Street, Haishu District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Huang Ping, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jia Caihua, Department of Pediatrics, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Corresponding author: Ping Huang, Chief Physician, Department of Endocrinology, Gulou Street Community Health Service Center of Haishu District, 108 Hutong Street of Gulou, Haishu District, Ningbo 310053, Zhejiang Province, China. uyyttya284073@163.com

Received: 2018-10-26
Revised: 2018-12-10
Accepted: 2018-12-31
Published online: 2019-01-28

Abstract

AIM

To analyze the therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis (DGP) in rats and its impact on the stem cell factor (SCF)-Kit signaling pathway in the gastric antrum.

METHODS

Seventy-five male Wistar rats of SPF grade were randomly divided into five groups: model group, normal group, positive control group, low-dose Huangqi Jianzhong decoction group, and high-dose Huangqi Jianzhong decoction group (15 rats in each group). Except the normal group, DGP was induced in other groups. After DGP was induced, the rats in the positive control group were intra-gastrically administered with 0.78 g/mL of morphine suspension, and the two Huangqi Jianzhong decoction groups were intra-gastrically administered with 0.78 g/mL and 3.12 g/mL of Huangqi Jianzhong decoction. The normal group and the model group were given normal saline. The dose of each group was 10 mL/kg. After continuous administration for 6 wk, the general condition, body weight, gastric emptying rate, serum soluble SCF (sSCF), gastrin (GAS), motilin (MLT), and interstitial cells of Cajal (ICC) in the gastric

antrum were observed. C-kit and membrane-bound SCF (mSCF) protein expression was detected.

RESULTS

Compared with the normal group, the blood glucose, GAS, and MLT levels in the model group increased, and the sSCF content and gastric emptying rate decreased. Compared with the model group, positive control group, and low dose Huangqi Jianzhong decoction group, the contents of blood glucose, GAS, and MLT significantly decreased, and the sSCF content and gastric emptying rate significantly increased in the high-dose group ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the expression of c-kit and mSCF proteins in the gastric antrum decreased in the model group. Compared with the model group, the expression of c-Kit and mSCF proteins in the positive control group, low-dose and high-dose Huangqi Jianzhong decoction groups significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the positive control group, the expression of c-Kit and mSCF proteins in the low-dose and high-dose Huangqi Jianzhong decoction groups increased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Huangqi Jianzhong decoction enhances the expression of mSCF protein and up-regulates the SCF-Kit signaling pathway, which increases the number of ICC in the gastric antrum of DGP rats, improves gastric pacing function, and enhances gastric motility.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastroparesis; SCF-Kit signal pathway; Interstitial cells of Cajal; Gastric emptying rate

Kong MM, Huang P, Jia CH. Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 87-93
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/87.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.87

摘要

目的

分析黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)大鼠的疗效及其对胃窦干细胞因子(stem cell factor, SCF)-Kit信号途径的影响.

方法

选取SPF级Wistar雄性大鼠75只, 随机数字表法降低大鼠分成5组, 模型组、正常组、阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组, 各15只, 除正常组外, 其他各组大鼠制备DGP模型, 造模后阳性对照组大鼠灌胃0.78 g/mL的吗丁啉混悬液, 黄芪建中汤加味低剂量组、黄芪建中汤加味高剂量组分别灌胃0.78 g/mL、3.12 g/mL的黄芪建中汤加味药液, 正常组和模型组灌胃生理盐水, 各组大鼠给药体积为10 mL/kg, 持续灌胃6 wk; 观察各组大鼠一般状况、体重、胃拍空率、血清可溶型SCF(soluble SCF, sSCF)、胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MLT)含量及胃窦组织内Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)含量、c-kit、膜结合型SCF(membrane-bound SCF, mSCF)蛋白表达量.

结果

和正常组相比, 模型组大鼠血糖、GAS及MLT含量上升, 可溶型SCF(soluble SCF, sSCF)含量、胃排空率下降; 和模型组相比, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠血糖、GAS及MLT含量下降, sSCF含量、胃排空率上升, 差异有统计学意义($P<0.05$); 和正常组相比, 模型组大鼠胃窦组织内c-kit、mSCF蛋白表达下降; 和模型组相比, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 差异有统计学意义($P<0.05$); 和阳性对照组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 但差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

黄芪建中汤加味经过提升mSCF蛋白表达, 上调SCF-Kit信号途径, 使DGP大鼠胃窦组织内ICC含量增大, 改善其胃起搏功能, 胃动力增强.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病胃轻瘫; SCF-Kit信号路径; Cajal间质细胞; 胃排空率

核心提要: 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)为临床多见疾病, 是糖尿病所造成慢性并发症, 黄芪建中汤加味经过提升膜结合型干细胞因子(stem cell factor, SCF)蛋白表达, 上调SCF-Kit信号途径, 使DGP大鼠胃窦组织内Cajal间质细胞含量增大, 改善其胃起搏功能, 胃动力增强.

孔梦梦, 黄平, 贾彩华. 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 87-93
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/87.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.87

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)为临床多见疾病, 是糖尿病(diabetes mellitus, DM)所造成慢性并发症, 临床患者胃动力及胃张力下降、排空延迟、节律紊乱, 临床症状多表征为呕吐、腹胀、恶心、嗳气及早饱等[1]. 当前关于DGP发病因素尚未完全明确, 可能和感染幽门螺旋杆菌、神经病变、胃肠平滑肌及微血管病变、胃肠道激素改变、高血糖等有联系[2]. 相关研究显示, 在DGP发病中Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)病变有重要影响, 它为机体内胃肠道运动起搏细胞, 对胃肠道的自主节律运动有调控影响, 同时对传递神经信号与传播消化道电活动也很重要[3]. ICC的特异性标志物酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, Kit)天然配体是干细胞因子(stem cell factor, SCF), 上述两者可产生SCF-Kit信号路径, 该路径对ICC发育及保持ICC功能与形态非常重要. 当前, 西医对DGP治疗为胃电起搏、促进胃动力及控制血糖等, 患者疗效不太理想且副作用较大, 而中医在辩证治疗基础上, 对DGP患者预防复发和缓解症状方面疗效显著[4]. 因此, 本研究经过分析黄芪建中汤加味对DGP大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响, 为临床患者治疗提供一些思路.

1 材料和方法

1.1 材料 选取SPF级Wistar雄性大鼠75只, 六周龄, 购自北京维通利华实验动物公司, 许可证号: SCXK(京): 2018-28, 体重在180-200 g间, 平均体重191.24 g±5.27 g. 常规饲养一周后开始实验, 大鼠分笼饲养, 每个笼内5只, 室温维持在22 ℃-26 ℃, 相对湿度在55%-65%间, 昼夜循环, 保持12 h光照, 大鼠灌胃、添加饲料及换水等都有专人进行.

药物: 黄芪建中汤加味(炙甘草15 g, 黄芪60 g, 炒麦芽15 g, 桂枝15 g, 茯苓20 g, 白芍15 g, 党参30 g, 干姜15 g, 白术15 g, 枳壳20 g及大枣30 g), 加入清水煎熬取汁; 吗丁啉(西安杨森制药公司, 规格: 10 mg/片, 批号: H22133067). 试剂: 可溶型SCF(soluble SCF, sSCF)试剂盒(购自美国RD公司), 胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MLT)购自昆明腾昆科技公司, 链脲佐菌素(STZ)(购自美国Sigma公司), 兔抗大鼠SCF多克隆抗体(一抗)及兔抗c-kit多克隆抗体(一抗)(购自武汉博士德生物公司). 仪器: 病理组织漂烘仪(型号: PHY-Ⅲ, 由常州中威电子仪器厂生产), 转轮式切片机(型号: 莱卡-2016, 由德国莱卡公司生产), 全波长扫描型酶标仪(型号: Mutiskan Go型, 由美国赛默飞世尔公司生产), 全自动封闭式组织脱水机(型号: TSJ-Ⅱ, 由常州中威电子仪器厂生产), 包埋机(型号: BMJ-Ⅲ, 由常州中威电子仪器厂生产), 电泳仪(型号: DYY-2C, 由北京六一仪器厂生产), BH-2生物显微镜(由日本OLYMPLUS公司生产), 天能GIS凝胶图像处理系统(由上海天能科技公司生产).

1.2 方法 随机数字表法降低大鼠分成5组, 模型组、正常组、阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组, 各15只. STZ内加入0.1 mmol/L的柠檬酸钠缓冲液, 制备为含量1.0%溶液, 除正常组外, 其他各组大鼠均在腹腔内一次性注入剂量为45 mg/kg溶液, 注射后72 h取大鼠尾静脉血液行空腹血糖检测, 若其血糖含量≥16.8 mmol/L则说明成功造模, 各组大鼠均造模成功.

造模后阳性对照组大鼠灌胃0.78 g/mL的吗丁啉混悬液, 黄芪建中汤加味低剂量组、黄芪建中汤加味高剂量组分别灌胃0.78 g/mL(相当临床成人等效剂量)、3.12 g/mL(相关临床成人量4倍)的黄芪建中汤加味药液, 正常组和模型组灌胃生理盐水, 各组大鼠给药体积为10 mL/kg, 持续灌胃6 wk.

1.2.1 大鼠一般活动状况及体重改变情况: 观察给药期间大鼠饮食、活动及毛发情况, 记录各组大鼠在给药1、3、6 wk时体重状况.

1.2.2 各组大鼠血清指标及胃排空率状况: 胃排空率: 末次给药后大鼠禁食12 h, 灌胃2 mL的5%酚红, 30 min后大鼠麻醉剖腹, 将幽门与贲门结扎, 全胃取出放置在培养皿内, 沿着胃大弯将胃体剪开, 胃内容物充分清洗, 定容10 mL, 在加入5 mL剂量为1 mol/L的NaOH, 混匀, 室温内放置1 h后选取上清液5 mL, 加入0.5 mL的20%三氯乙酸去蛋白, 离心后取上清液, 检测吸光度A值, 胃拍空率 = (1-实测酚红残留量/酚红灌胃量)×100%.

末次给药后, 大鼠腹腔注射剂量为0.8 mL/100 g的2.4%水合氯醛麻醉, 断颈处死, 取腹主动脉血液6 mL, 血糖仪检测其血糖状况, ELISA法检测血清sSCF、GAS、MLT含量, 标准品稀释后加入至酶标板标准品孔内, 样品加入到样品孔内, 每个孔内10 mL, 胶纸将反应孔封住, 37 ℃下孵育2 h, 洗板五次, 在加入10 mL生物素化抗体工作液, 37 ℃下孵育1 h, 洗板五次, 加入10 mL酶结合物工作液, 37 ℃下避光孵育30 min, 洗板五次, 每孔加入10 mL显色液, 37 ℃下避光孵育20 min, 最后加入终止液, 混匀后检测OD450数值.

1.2.3 胃窦ICC数量状况: 各组大鼠胃排空率检测完后, 取距离幽门0.5 cm位置的胃窦组织, 免疫检测大鼠胃窦组织内ICC数量状况, 石蜡切片脱蜡后将内源性过氧化物酶灭活, 热修复暴露抗原位点, 置入孵育盒内, 使用PBS溶液冲洗三次, 每次3 min, 加入山羊血清, 孵育10 min, 在加入一抗兔多克隆抗体, 在4 ℃下过夜. PBS溶液冲洗三次, 每次5 min, 滴入二抗在室温下孵育

10 min, 使用PBS溶液冲洗三次, 每次3 min, 在滴入辣根酶标记链酶卵白素, 采用DAB显色, 中性树胶封片. 棕黄色为染色阳性, 使用Image-Pro Plus6.0图片分析检测检测图像光密度.

1.2.4 Western-blot检测大鼠胃窦组织内c-kit、膜结合型SCF蛋白表达量: 选取大鼠胃窦组织研磨, 经过组织裂解后上样电泳, 起始电压80 V, 溴酚蓝染料前缘进入到分离胶上缘后电压提升到100 V, 溴酚蓝泳出分离胶下缘后电泳结束. 半干电转移仪于PVDF膜内行蛋白质电转移, 恒流为30 mA, 连续90 min. PVDF膜取出后采用5%TBST脱脂奶粉封闭, 震荡60 min. 结束封闭后采用TNS-T漂洗液洗膜10 min, 3次, 把膜转移到杂交袋内, 加入适量漂洗液稀释抗体, 封口后在4 ℃下孵育过夜; TBST漂洗液洗膜10 min, 3次, 在加入漂洗液稀释的辣根过氧化物酶标记二抗, 震荡60 min. PVDF膜放置在ECL显色液内震荡温育5 min, 暗室下曝光、显影及定影. 清水冲洗以后, 晾干扫描, IPP软件对扫描图像目的条带行灰度分析.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量资料mean±SD表示, *t*检验, 计数资料χ^2检验, *P*<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠一般活动及体重改变状况 正常组大鼠饮水、进食正常, 活动敏捷, 毛色光滑, 粪便为棕褐色, 尿量正常; 模型组大鼠表征为多尿、多食及多饮, 活动迟缓, 毛色干枯无光泽, 大便不成形, 精神倦怠; 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠饮食量较模型组减少, 趋于正常, 毛发有光泽, 活跃喜动, 大便成形.

和正常组相比, 给药后1、3、6 wk模型组大鼠体重降低; 和模型组相比, 给药后1、3、6 wk阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠体重上升, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 和阳性对照组相比, 给药后1、3、6 wk黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠体重上升, 但差异无统计学意义(*P*>0.05), 详见表1.

2.2 各组大鼠血糖、sSCF、GAS、MLT含量及胃排空率状况 和正常组相比, 模型组大鼠血糖、GAS及MLT含量上升, sSCF含量、胃排空率下降; 和模型组相比, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠血糖、GAS及MLT含量下降, sSCF含量、胃排空率上升, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 详见表2.

2.3 各组大鼠胃窦组织内ICC特征及含量状况 在光镜下免疫组化染色的c-kit阳性的ICC细胞核与细胞质为棕黄色颗粒(图中箭头所示), 在胃窦黏膜肌层肌间的神经丛内分布, 其中正常组着色较深, 颜色明显, c-kit高表达, 模型组阳性细胞分布少, c-kit表达变弱, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组内可看到c-kit阳性细胞着色较深, 详见图1.

和正常组相比, 模型组大鼠c-kit阳性ICC含量下降; 和模型组相比, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit阳性ICC含量上升, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 和阳性对照组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit阳性ICC含量上升, 但差异无统计学意义(*P*>0.05), 详见表3.

2.4 各组大鼠胃窦组织内c-kit、膜结合型SCF蛋白表达状况 正常组相比, 模型组大鼠胃窦组织内c-kit、膜结合型SCF(membrane-bound SCF, mSCF)蛋白表达下降; 和模型组相比, 阳性对照组、黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 和阳性对照组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 但差异无统计学意义(*P*>0.05), 详见表4和图2.

3 讨论

中医学古籍中虽然没有关于DGP专名, 但依据其临床表征可归于“呕吐”、“胃痛”等范畴内, 以消渴病为基础疾病脾胃病证, 由于消渴病耗气伤阴, 燥热灼津, 再加上降糖类西药对脾胃功能的损伤, 造成患者胃阴亏乏, 机体脾胃失去濡养, 则运化失司, 胃需则无法受盛水谷, 脾虚则无法化生精微, 在胃内停积, 机体气机升降失常, 中焦内气滞, 进而发生湿阻、食滞、痰浊等病理影响. 针对其病机本研究对DGP大鼠采用黄芪建中汤加减, 黄芪建中汤源自《金匮要略》, 方中黄芪拖毒生肌、利尿消肿、益卫固表, 为方中君药; 党参生津、补血、补脾肺气, 桂枝温助阳气、温通经脉、发汗解表, 为方中臣药; 白芍平抑肝阳、柔肝止痛、养血敛阴, 大枣养血安神、补气健脾, 干姜温肺化饮、回阳通脉, 枳壳宽中除胀、行气宽胸, 白术止汗、利尿、补气健脾, 茯苓宁心安神、渗湿利水, 炒麦芽健脾开胃, 行气消食, 为方中佐药; 炙甘草为使, 益脾气、补心气, 调和上述诸药, 全方配伍共起健脾温中益气功效.

ICC为在肠胃道内分布间质细胞, 为胃肠道慢波起搏细胞, 参加到胃肠神经递质的信号传递与基本电节律调控[5,6], 相关研究显示, 在机体胃肠道电与动力出现、运动障碍的机制内ICC有重要影响[7]. 当前多数学者认

表 1　各组大鼠体重改变状况对比(n = 15)

分组	体重(g)		
	给药1 wk	给药3 wk	给药6 wk
正常组	251.27 ± 6.29	286.31 ± 6.57	320.16 ± 6.47
模型组	168.24 ± 6.30[a]	172.86 ± 6.51[a]	176.31 ± 6.81[a]
阳性对照组	210.35 ± 6.58[c]	236.75 ± 6.09[c]	270.19 ± 6.90[c]
黄芪建中汤加味低剂量组	212.57 ± 6.41[c]	240.30 ± 6.58[c]	273.85 ± 6.32[c]
黄芪建中汤加味高剂量组	213.96 ± 6.20[c]	241.06 ± 6.13[c]	275.51 ± 6.58[c]

[a]P<0.05, 与正常组对比; [c]P<0.05, 与模型组对比.

表 2　各组大鼠血糖、sSCF、GAS、MLT含量及胃排空率状况对比(n = 15)

分组	血糖(mmol/L)	sSCF(pg/mL)	GAS(pg/mL)	MLT(pg/mL)	胃排空率(%)
正常组	8.73 ± 2.64	170.02 ± 6.37	232.21 ± 9.83	141.35 ± 12.76	52.79 ± 3.14
模型组	25.26 ± 2.73[a]	134.35 ± 6.29[a]	313.07 ± 9.81[a]	201.69 ± 12.08[a]	41.01 ± 3.26[a]
阳性对照组	19.83 ± 2.59[c]	155.79 ± 6.28[c]	261.20 ± 9.53[c]	157.49 ± 12.26[c]	47.83 ± 3.15[c]
黄芪建中汤加味低剂量组	19.14 ± 2.45[c]	153.27 ± 6.57[c]	260.07 ± 9.42[c]	155.79 ± 12.04[c]	48.21 ± 3.55[c]
黄芪建中汤加味高剂量组	18.80 ± 2.31[c]	151.94 ± 6.42[c]	258.73 ± 9.34[c]	154.07 ± 12.13[c]	48.76 ± 3.39[c]

[a]P<0.05, 与正常组对比; [c]P<0.05, 与模型组对比. sSCF: 可溶型干细胞因子; GAS: 胃泌素; MLT: 胃动素.

表 3　各组大鼠胃窦组织内c-kit阳性ICC含量状况对比(n = 15)

分组	ICC(%)
正常组	48.60 ± 3.64
模型组	9.05 ± 3.57[a]
阳性对照组	36.54 ± 3.21[c]
黄芪建中汤加味低剂量组	36.97 ± 3.28[c]
黄芪建中汤加味高剂量组	38.02 ± 3.16[c]

[a]P<0.05, 与正常组对比; [c]P<0.05, 与模型组对比. ICC: Cajal间质细胞.

表 4　各组大鼠胃窦组织内c-kit、mSCF蛋白表达状况对比(n = 15)

分组	mSCF蛋白表达	c-kit蛋白表达
正常组	1.49 ± 0.05	1.43 ± 0.06
模型组	0.98 ± 0.05[a]	0.93 ± 0.04[a]
阳性对照组	1.25 ± 0.06[c]	1.18 ± 0.05[c]
黄芪建中汤加味低剂量组	1.28 ± 0.04[c]	1.20 ± 0.06[c]
黄芪建中汤加味高剂量组	1.31 ± 0.06[c]	1.21 ± 0.05[c]

[a]P<0.05, 与正常组对比; [c]P<0.05, 与模型组对比. mSCF: 膜结合型干细胞因子.

为临床多种胃肠动力障碍性疾病其关键病理学因素和ICC网络缺失、发育分化障碍及分布或者结构异常有紧密联系, 这也是目前临床对DGP治疗的研究方向之一[8-10]. SCF为具有多种功能的细胞因子, 由于其mRNA酶切和拼接方式不同而形成了mSCF与sSCF两种形式, 它们都有生物活性. c-kit为有酪氨酸激酶活性跨膜蛋白, SCF可经过结合特定受体c-kit而产生配基受体二聚体复合物, 使对应信号转导路径开启, 对细胞不同生物

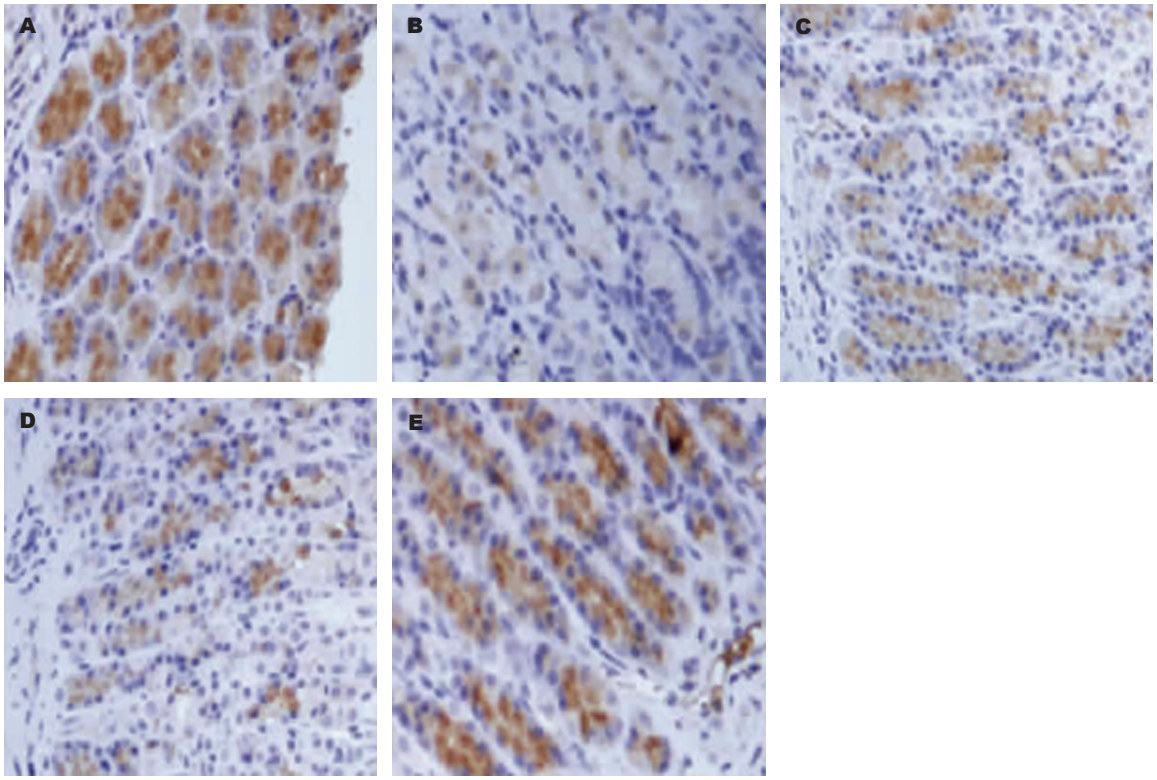


图 1　各组大鼠胃窦组织内Cajal间质细胞分布着色状况(免疫组化 × 200). A: 正常组; B: 模型组; C: 阳性对照组; D: 黄芪建中汤加味低剂量组; E: 黄芪建中汤加味高剂量组.

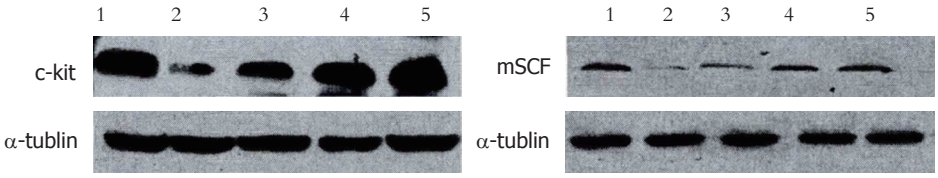


图 2　各组大鼠胃窦组织内c-kit、膜结合型干细胞因子蛋白表达状况. 1为正常组; 2为模型组; 3为黄芪建中汤加味低剂量组; 4为黄芪建中汤加味高剂量组; 5为阳性对照组.

学行为进行调控, 发挥影响[11-13]. c-kit受体和SCF所产生SCF-Kit信号路径, 对于胃肠道内ICC生长、发育、分化及表型的保持有重要作用, 对其结构与数量完整有影响[14]. 龙庆林等[15]人研究显示, DM大鼠的胃排空会显著延迟, 胃窦组织内ICC数量降低, 超微机构受损, 其他细胞和ICC之间缝隙连接松散、结构损坏, 而进一步探究显示DM大鼠胃窦平滑肌组织内c-kit蛋白和SCF mRNA表达量较正常大鼠下降, 说明SCF-Kit信号路径和DM大鼠的ICC变性、网络结构被损和数量下降有联系, 造成其胃运动障碍. 本文研究显示, 和正常组相比, 模型组大鼠c-kit阳性ICC含量下降; 和模型组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit阳性ICC含量上升; 和正常组相比, 模型组大鼠胃窦组织内c-kit、mSCF蛋白表达下降; 和模型组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤可使SCF-Kit信号路径上调, 保持ICC功能, 从而对DGP起到治疗作用.

总之, 黄芪建中汤加味经过提升mSCF蛋白表达, 上调SCF-Kit信号途径, 使DGP大鼠胃窦组织内ICC含量增大, 改善其胃起搏功能, 胃动力增强.

文章亮点

实验背景

近些年来, 糖尿病胃轻瘫患者发病率逐年升高, 近半糖尿病患者有胃动力障碍紊乱表征. 胃动力障碍不但会导致患者出现一系列胃肠不适症状, 还会影响到血糖控制, 改变口服药物吸收.

实验动机

西医对于糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)治疗主要为胃电起博治疗、促进胃动力和控制血糖等,

存在疗效不持久、有一定副作用等问题. 中医采用辨证治疗, 在预防复发、改善症状等方面疗效确切, 有一定优势.

实验目标

分析黄芪建中汤加味对DGP胃动力指标、胃排空率等疗效影响和对胃窦干细胞因子(stem cell factor, SCF)-Kit信号途径的影响.

实验方法

制备DGP大鼠模型, 灌胃黄芪建中汤加味, 观察大鼠血糖、可溶型SCF(soluble SCF, sSCF)、胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MLT)含量及胃排空率, 胃窦组织内c-kit阳性Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)含量和胃窦组织内c-kit、mSCF蛋白表达状况.

实验结果

模型组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠血糖、GAS及MLT含量下降, sSCF含量、胃排空率上升, 差异有统计学意义; 和模型组相比, 黄芪建中汤加味低剂量组及黄芪建中汤加味高剂量组大鼠c-kit、mSCF蛋白表达上升, 差异有统计学意义.

实验结论

黄芪建中汤加味可使DGP大鼠胃窦组织内mSCF蛋白表达量提升, 上调SCF-Kit信号途径, 提高胃窦组织内ICC含量, 增强其胃动力.

展望前景

由于时间和人力等条件限制, 本研究部分数据难免存在纰漏, 今后还需进一步学习相关的理论知识, 进行临床研究.

4 参考文献

1 高金亮, 赵楠, 宋展. 外源性干细胞因子对糖尿病胃轻瘫模型大鼠胃电及胃阻抗的影响. 中国组织工程研究 2017; 21: 128-132 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.01.023]

2 Zhang CC, Lin YP, Peng Y, Yue ZH, Chen HJ, Yang JW, Liu WW, Liu L. Effects of Electroacupuncture on Ultrastructure of Interstitial Cells of Cajal and Stem Cell Factor-kit Signal Pathway of Gastric Antrum in Diabetic Gastroparesis Rats. *Zhen Ci Yan Jiu* 2017; 42: 482-488 [PMID: 29318852 DOI: 10.13702/j.1000-0607.2017.06.003]

3 Li H, Chen Y, Liu S, Hou XH. Long-pulse gastric electrical stimulation protects interstitial cells of Cajal in diabetic rats via IGF-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5353-5363 [PMID: 27340351 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5353]

4 李慧. 养阴和胃方对糖尿病胃轻瘫大鼠SCF/c-kit系统的影响. 西部中医药 2017; 30: 9-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2017.12.003]

5 许瑾瑾. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. 医学综述 2017; 23: 3680-3684 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.18.031]

6 Ward SM. Hyperplasia of Interstitial Cells of Cajal Leads to Rapid Gastric Emptying in Diabetes. *Gastroenterology* 2017; 153: 350-352 [PMID: 28655507 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.039]

7 黄伟. 大黄素致小鼠泻剂结肠形成过程中Cajal间质细胞及SCF/c-Kit的动态变化. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 406-410 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160109]

8 李亚勤. 针刺单穴及腧穴配伍对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦Cajal间质细胞影响. 世界中医药 2016; 11: 214-218 [DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.007]

9 Bharucha AE, Daley SL, Low PA, Gibbons SJ, Choi KM, Camilleri M, Saw JJ, Farrugia G, Zinsmeister AR. Effects of hemin on heme oxygenase-1, gastric emptying, and symptoms in diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1731-1740 [PMID: 27283929 DOI: 10.1111/nmo.12874]

10 Cipriani G, Gibbons SJ, Verhulst PJ, Choi KM, Eisenman ST, Hein SS, Ordog T, Linden DR, Szurszewski JH, Farrugia G. Diabetic Csf1 mice lacking macrophages are protected against the development of delayed gastric emptying. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 40-47 [PMID: 26771000 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.001]

11 Yang S, Wu B, Sun H, Sun T, Han K, Li D, Ji F, Zhang G, Zhou D. Impaired insulin/IGF-1 is responsible for diabetic gastroparesis by damaging myenteric cholinergic neurones and interstitial cells of Cajal. *Biosci Rep* 2017; 37 [PMID: 28931726 DOI: 10.1042/BSR20170776]

12 Lin G, Zhang J, Li L, Zou Z, Chen C, Xue L, Zhao L. Effect of electroacupuncture on gastric interstitial cells of Cajal in a rat model of diabetic gastroparesis. *Exp Ther Med* 2016; 11: 2489-2494 [PMID: 27284337 DOI: 10.3892/etm.2016.3185]

13 Choi KM, Gibbons SJ, Sha L, Beyder A, Verhulst PJ, Cipriani G, Phillips JE, Bauer AJ, Ordog T, Camp JJ, Ge X, Bharucha AE, Linden DR, Szurszewski JH, Kashyap PC, Farrugia G. Interleukin 10 Restores Gastric Emptying, Electrical Activity, and Interstitial Cells of Cajal Networks in Diabetic Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 454-467 [PMID: 27795979 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.006]

14 Zhang CM, Huang X, Lu HL, Meng XM, Liu DH, Kim YC, Xu WX. Up-regulation of the Ang II/AT1 receptor may compensate for the loss of gastric antrum ICC via the PI3k/Akt signaling pathway in STZ-induced diabetic mice. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 423: 77-86 [PMID: 26773730 DOI: 10.1016/j.mce.2016.01.002]

15 龙庆林. 胃Cajal间质细胞在糖尿病胃轻瘫中的作用. 重庆医学 2005; 34: 1159-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2005.08.021]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 94-100

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.94

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

嗜酸性胃肠炎的临床分析

于政洋, 李东颖, 李建生

于政洋, 李东颖, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省 郑州市 450000

于政洋, 在读硕士, 主要研究方向为胃肠道疾病的诊治.

作者贡献分布: 数据分析与论文书写由于政洋完成; 课题设计与指导由李建生与李东颖完成.

通讯作者: 李建生, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. 524730499@qq.com

收稿日期: 2018-11-02
修回日期: 2018-12-21
接受日期: 2018-12-30
在线出版日期: 2019-01-28

Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis

Zheng-Yang Yu, Dong-Ying Li, Jian-Sheng Li

Zheng-Yang Yu, Dong-Ying Li, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Jian-Sheng Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshedong Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. 524730499@qq.com

Received: 2018-11-02
Revised: 2018-12-21
Accepted: 2018-12-30
Published online: 2019-01-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical features, diagnosis, and prognosis of eosinophilic gastroenteritis (EG).

METHODS

A retrospective analysis was performed of clinical data of 88 cases with EG at our hospital between June 2013 and August 2018.

RESULTS

Eighty-eight patients were included, with a male to female ratio of 1.2:1. The patients ranged in age from 14 to 73 years, with a mean age 45.1 years. Abdominal pain was the most common symptom, 73.3% of patients had positive allergen screening results, and some patients had negative endoscopic findings. Common endoscopic abnormalities were mainly congestion, erosion, ulcers, polyps and so on, and pathological examination revealed a large number of eosinophils infiltrated in the gastrointestinal tract, with the highest average value detected in the cecum. Treatment with proton pump inhibitors was effective. Glucocorticoid therapy was useful, but the disease could recur.

CONCLUSION

The pathogenesis of EG is still unclear, although it is known that allergens play an important role in it. The clinical manifestations are atypical. An increase of eosinophilic granulocytes in peripheral blood and bone marrow smear can support the diagnosis. Imaging and endoscopic manifestations are not specific. Pathology is the key to diagnosis. Glucocorticoid therapy can obtain good results, but there have been no unified criteria on the specific dosage and course of treatment .

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Eosinophilic gastroenteritis; Eosinophilic granulocytes; Allergen; Glucocorticoids; Food elimination diet

Yu ZY, Li DY, Li JS. Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 94-100
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/94.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.94

摘要

目的

分析嗜酸性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床特点、诊断要点、治疗预后.

方法

回顾性分析2013-06/2018-08郑州大学第一附属医院最终诊断为88例EG患者的临床资料.

结果

88例患者中男:女 = 1.2:1, 年龄14-73岁, 平均年龄45.1岁. 腹痛为最多见症状, 73.3%患者过敏原筛查阳性, 部分患者内镜阴性, 常见内镜异常主要有充血、糜烂、溃疡、息肉等, 病理可见胃肠道内大量嗜酸性粒细胞(eosinophilic granulocyte, EoS)浸润, 其中盲肠平均值最高, 质子泵抑制剂治疗有效, 激素治疗起效快, 但易反复.

结论

EG发病机制仍不明确, 过敏原在其中发挥重要作用, 临床表现不典型, 外周血以及骨髓涂片EoS增高可支持诊断, 影像学及内镜不特异, 病理是诊断关键, 激素治疗可以获得良好效果, 但具体剂量及疗程尚无统一意见.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 嗜酸性胃肠炎; 嗜酸性粒细胞; 变应原; 糖皮质激素; 食物剔除

核心提要: 嗜酸性胃肠道疾病发病率日渐增多, 各国共识、指南近期也得到了更新. 本文参照最新指南, 结合最新研究成果, 总结我院过去5年嗜酸性胃肠炎患者的诊治及预后, 探讨新观念下嗜酸性胃肠道炎的临床特点, 以指导临床治疗.

于政洋, 李东颖, 李建生. 嗜酸性胃肠炎的临床分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 94-100
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/94.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.94

0 引言

嗜酸性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是嗜酸性胃肠道疾病(eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID)中的一类, 是以大量嗜酸性粒细胞(eosinophilic granulocyte, EoS)浸润消化道管壁为特征的一类少见消化道疾病. 目前该病的病因及发病机制尚不明确. 临床表现、实验室检查、影像学表现及内镜表现均不具有特异性. 根据近年资料, 该病的发病率逐年增多[1,2]. 本研究通过对我院过去5年诊断为EG的患者进行回顾性研究, 分析该病的临床特征、治疗以及预后.

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学第一附属医院2013-06/2018-08确诊EG的88名患者. 诊断标准[3,4]: (1)存在消化道受累的症状. (2)内镜下活检发现一处或多处EoS大量浸润(本研究纳入标准: EoS浸润食管≥15/HPF, 胃肠≥20/HPF). (3)排除寄生虫、炎症性肠病、消化道恶性肿瘤、血液疾病等其他可能导致消化道内EoS增多的疾病.

1.2 方法 对纳入患者的临床资料进行分析: 年龄、性别、过敏情况(过敏史及血清学检查)、临床表现、实验室检查、影像学检查、内镜表现、病理、治疗及其预后等.

统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行数据分析, 计量资料以mean±SD表示.

2 结果

2.1 一般情况 本研究共收集到于郑州大学第一附属医院2013-06/2018-08确诊EG的患者共88名, 男48人, 女40人, 男:女 = 1.2:1, 男性比例略高于女性. 年龄14-73岁, 平均年龄45.1 岁±14.0 岁, 30-50岁患者共计45人, 占51.1%. 既往有过敏史者15人, 占17.0%, 主要为抗菌药物(头孢类、青霉素类、磺胺类等)、中药或中成药、海鲜等. 明确的合并有其他变应性疾病者3人(哮喘1人, 荨麻疹2人). 本研究纳入患者已排除消化道原发肿瘤及转移肿瘤, 另有3人合并有其他系统肿瘤: 膀胱乳头状尿路上皮癌1人, 甲状腺癌术后2人.

2.2 临床症状 腹痛为最多见症状, 共78人, 占88.6%, 常见为上腹部间断隐痛不适, 多与进食、排便无关, 就诊前腹痛急性加重, 合并有消化性溃疡的患者会出现规律性上腹痛. 其余常见症状有: 腹胀, 恶心, 腹泻, 便血(粪便隐血阳性), 呕吐(图1). 其他伴随症状有反酸、上腹烧灼感、纳差、嗳气、消瘦、发热等. 1例患者最突出临床表现胸痛, 首诊于心内科. 1例患者十二指肠水平段梗阻致严重恶心、呕吐, 就诊于外科行胃空肠吻合术. 另外, 有1例患者有黏液血便, 最初诊断为炎症性肠病.

2.3 实验室检查 血常规: 血红蛋白及血小板正常, 多数患者白细胞升高, 以EoS为主, 最大29.66×10^9/L, 将(0.02-0.52)×10^9/L作为EoS计数的参考值范围, 88例患者中EoS计数升高的有70人, 占总数79.5%, 平均值(4.72±6.27)×10^9/L. IgE定量: 共有51人行免疫球蛋白检查, 将(0-240) IU/mL作为IgE的参考值范围, 有11人IgE升高, 占比21.6%, 范围248.7-2500 IU/mL(我院IgE检查最大可达到2500 IU/mL), 中位数为704.9 IU/mL. 过敏原: 共有

表 1 食物过敏原结果

过敏原	阳性(%)
鸡蛋	35.00
大豆	13.33
西红柿	13.33
牛奶	11.67
花生	11.67
小麦	11.67
蟹	8.33

表 2 呼吸道过敏原结果

过敏原	阳性(%)
点青霉	36.67
梧桐	25.00
榆树	20.00
尘螨	18.33
狗上皮	15.00
蟑螂	13.33
艾蒿	8.33
猫毛	6.67
豚草	6.67

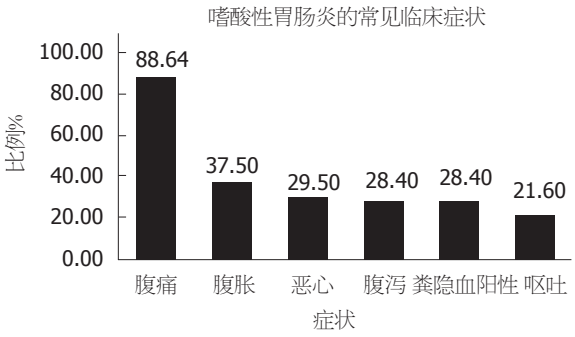


图 1 嗜酸性胃肠炎的常见临床症状.

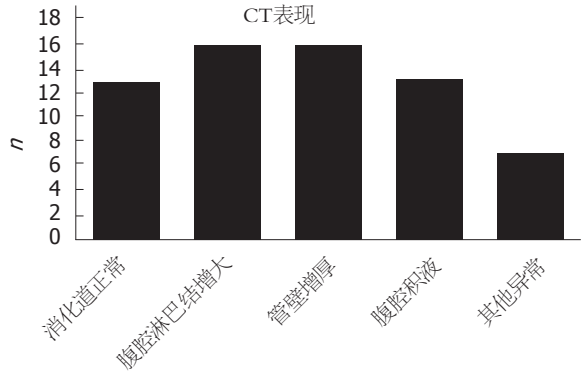


图 2 腹部CT常见表现.

60人行过敏原筛查, 44人发现异常, 占73.3%, 部分患者有多个过敏原, (表1和2)食物过敏原中最多为鸡蛋, 其次有大豆、西红柿、小麦、花生、牛奶、蟹, 其他有榛子/开心果、虾等; 呼吸道过敏原中最多见为青霉, 其次有梧桐、榆树、尘螨、狗上皮, 其他阳性过敏原有蟑螂、艾蒿、猫毛、蒲公英、蚊子、烟草屑等. 寄生虫检查仅4例患者异常, 并且均为IgG阳性: 旋毛虫抗体IgG、肺吸虫抗体IgG、弓形虫抗体IgG、囊虫抗体IgG. 共40人行骨髓涂片检查, EoS比例多表现为不同程度升高, 按骨髓涂片中EoS比例4.0%为参考值范围上限, 有37例患者EoS比例增高, 占92.5%, 范围4.8%-72.4%, 涂片均显示EoS形态正常, 分叶核升高为主, 请示血液科会诊后均不考虑血液系统疾病.

2.4 影像学检查 共62人行腹部CT检查, 16例患者存在腹腔淋巴结增大, 肠系膜淋巴结增大最常见(14例), 部分患者腹膜后淋巴结、腹股沟淋巴结、肝胃间及肝门部淋巴结肿大; 16例患者消化道管壁增厚; 发现腹腔积液13人(其中1人合并有右侧少量胸腔积液, 5人提示腹腔大量积液)(图2).其他少见异常有: 肠腔狭窄2人(均位于小肠); 肠管积液/积气1人; 乙状结肠肠腔扩张1人, 直肠末端高密度影1人; 1例CTE提示降结肠、乙状结肠黏膜密度增高; 1例提示右腹部炎性高密度影. 消化道正常共13人(其中8人发现肝囊肿/肝小血管瘤, 脂肪肝1人, 肾囊肿1人, 宫腔积液1人).

2.5 内镜检查 行胃镜检查有82人: 胃镜检查阴性有21人, 占25.6%. 胃镜检查发现异常共61人, 最常见异常为充血/红斑样变(共33人, 主要集中在胃、十二指肠); 发现糜烂共30人, 溃疡7人, 胃壁/肠壁水肿6人, 隆起/息肉样变9人, 其中1例表现为痘疮样隆起、顶端糜烂, 另有1例患者胃壁表现为串珠样结节样隆起, 表面糜烂, 十二指肠壁为小结节样隆起. 其他少见胃镜表现有: 黏膜粗糙、颗粒样变等. 另有1例患者内镜提示十二指肠狭窄. 行结肠镜检查有70人, 其中结肠镜正常者43人, 占61.4%. 结肠镜异常共27人: 最常见异常为隆起/息肉样变, 共13人, 其次为糜烂9人, 充血7人, 少见结肠镜表现为: 溃疡、水肿、颗粒样变等.

病理: 88例患者中病理检查行EoS计数的共85人. 胃镜取病理共76人, 结肠镜取病理共61人: 具体分布见表3.

2.6 治疗

2.6.1 食物剔除: 过敏原检查异常共44例, 嘱患者避免再次进食或接触过敏原. 其中采用食物剔除配合对症治疗(黏膜保护剂、促动力药、消化酶及益生菌)共11人, 治疗后症状改善不明显6人, 转为其他方案治疗, 其余5人症状改善, 其中有1例患者进食鸡蛋后症状再发.

2.6.2 质子泵抑制剂: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗有效者15人(病变仅累及上消化道).

表 3　活检部位与嗜酸性粒细胞浸润情况

部位	活检例数(例)	平均值(/HPF)	最大值(/HPF)	大量浸润[1](/)	大量浸润所占比例(%)
食管	12	11.9	100	3	25.0
贲门/胃底	4	15	20	0	0.0
胃体	9	11.1	25	2	22.2
胃窦	50	17.1	60	22	44.0
十二指肠球部	32	26.2	100	22	68.8
十二指肠降部	50	26.6	100	38	76.0
回肠末端	30	30	100	23	76.7
回盲部	31	28.7	100	28	90.3
升结肠	19	25.9	100	15	78.9
横结肠	14	23.4	100	9	64.3
降结肠	12	21.1	100	5	41.7
乙状结肠	6	16.2	25	3	50.0
直肠	23	17	100	6	26.1

[1]大量浸润: 食管浸润≥15/HPF, 胃肠≥20/HPF.

予以静脉应用标准剂量PPI, 连续7-10 d, 症状改善, 外周血EoS计数减低. 1例合并有十二指肠溃疡致呕血的患者应用PPI合并生长抑素治疗后溃疡愈合, EoS浸润数量减少.

2.6.3 *激素治疗*: (1)应用静脉激素者14人, 甲强龙针30-80 mg/d, 连用3-8 d症状缓解后改为等量口服激素治疗, 静脉激素治疗后复查1例大量腹腔积液的患者腹水明显减少, 1例患者右腹部炎性高密度影消失, 1例不完全肠梗阻的患者恢复正常排气排便, 复查发现肠梗阻消失. (2)初始应用甲泼尼龙片口服治疗者10人, 均表现出良好反应, 剂量20-48 mg/d, 每5-10 d减量4 mg, 或者维持初始剂量1 mo后开始减量, 1例患者治疗1月后复查病理提示胃肠道内EoS浸润较前减少. (3)初始应用强的松片口服治疗者41人, 剂量20-40 mg/d, 每5-12 d减量5 mg, 效果良好, 1例大量嗜酸性腹水合并胸水的患者治疗后胸腹水均明显减少. 另有1例患者激素反应良好, 遵医嘱规律服药, 因进食银耳后症状再发, 继续激素治疗得到缓解. 本研究中1例72岁男性患者激素治疗效果良好, 停药后疾病复发再次予以激素治疗, 仍能获得良好反应, 但该患者病情反复发作, 长期反复应用激素治疗, 最终出现严重感染合并感染性休克.

2.6.4 *其他治疗方案*: 3例患者应用氯雷他定治疗, 症状无明显改善, 转为其他治疗方案.

3 讨论

EG的概念最早是由Kaijser[5]在1937年提出的. 该病最初报道主要来自北美及欧洲, 近年来亚非拉地区开始有越来越多的病例报道, 统计数据来看该病发病率逐渐增多, 并且是发病人数真正的增加, 而非是认识普及导致的报道增多[1,2,6,7]. 根据EoS浸润的深度, 可以分为黏膜型、肌型及浆膜型[8], 称为Klein分型, 常规内镜检查难以对肌层、浆膜层行活检, 因此该病实际发病人数可能更多. 我院资料来看, 2014年诊断EG共15人, 2015年21人, 2016年18人, 2017年18人, 数量变化不大. 该病各年龄段均有发病, 年龄主要集中于30-50岁, 男性发病率高于女性, 比例约为1.5:1[9-11]. 本组研究资料的发病年龄14-73岁, 30-50岁患者占半数以上, 男女比例1.2:1, 与文献报道有一定差异. 有文献显示38%-45%的患者同时合并有其他过敏性疾病, 特别是女性或儿童[11]. 本研究统计的88例患者中3例明确合并有其他过敏性疾病, 比例明显低于文献报道水平, 可能与回顾性研究部分资料不完整有关.

目前该病真正的病因及机制不明, 普遍认为该病是在过敏原刺激下, 经局部免疫介导促使EoS在消化道管壁不同程度浸润并引起消化道症状[1]. 过敏原通过激活T细胞, 后者分化为Th2细胞并释放多种细胞介质: IL-3、IL-5、IL-13和GM-CSF等, 可以促使EoS聚集[12-14]. 过敏原还可以通过刺激B细胞产生IgE, 后者与肥大细胞表面的Fc受体结合, 诱导肥大细胞脱颗粒, 也可促进EoS聚集[15-17]. 本研究中17.0%的患者既往有明确的食物或药物过敏史, 在过敏原检测中有高达73.3%的患者发现异常, 去除过敏原可以缓解症状, 再次接触致敏食物会复发, 可以认为过敏原在该病的发生、再发过程中起到重要作用. 提示明确过敏原, 并彻底避免其接触是治疗该病的有效手段. 本研究中仍有16人过敏原筛查阴性, 根据文献报道可能是罕见的过敏原或者已经

产生耐受[18].

该病的临床表现及EoS浸润部位及深度有关, 累及食管常见症状有吞咽困难[19], 累及胃、小肠时最常见症状为腹痛, 其他有恶心、呕吐、腹泻、梗阻[20,21]、消化道出血、低蛋白血症及营养不良等, 累及结肠时可出现腹痛、腹泻、便血[3,22]等. 黏膜型主要为腹痛、腹泻、消化道出血、营养不良、低蛋白血症及贫血; 肌型表现为食管狭窄、胃肠道梗阻; 浆膜型主要表现为腹膜炎及特征性腹水. 从本研究来看, 最常见表现为腹痛, 其次有腹胀、恶心、腹泻、便血、呕吐等, 临床症状不典型. 少见的有以胸痛为首发症状的患者, 临床工作中应当与心脏、肺部疾病相鉴别.

从实验室检查来看, 有统计发现70%-80%的患者外周血EoS比例及数量增多[1]. 本研究统计数据显示79.5%的患者外周血EoS计数升高, 与报道相符, 并且部分患者治疗后外周血EoS计数减低, 提示外周血EoS水平可以用于辅助诊断及评估治疗效果. 根据目前推测的发病机制来看, 该病与IgE密切相关, 但本研究显示仅21.6%的患者血清IgE升高, 大部分患者IgE正常, 一方面提示IgE并非该病的血清标志物, 另一方面提示该病的发生可能存在其他机制. 本研究发现, 多数患者骨髓涂片可见EoS比值增高, 细胞形态及大小正常, 不存在异型性, 骨髓液涂片可以作为支持诊断及鉴别诊断的依据. 特别应注意与高EoS综合征相鉴别, 该病可导致多系统损害, 累及消化道表现可出现类似EG的症状及病理学表现, 区别在于该病病情进展快、病死率高、预后差[23,24], 临床工作应当注意.

尽管内镜表现缺乏特异性, 内镜检查仍是诊断该病的重要一步. 根据本研究来看有大约1/4的患者胃镜正常, 半数以上的患者结肠镜正常. 常见内镜异常主要有充血、糜烂、溃疡、息肉等. 诊断主要依赖病理学检查. 活检组织内大量EoS浸润是诊断的主要条件, 因而确定消化道内正常存在的EoS数量十分必要. 一项纳入33例健康志愿者的研究显示, 正常食管未发现EoS, 自胃至盲肠, 数量逐渐增多, 盲肠至直肠数量逐渐减低[25]. 一项在亚洲健康人群中的研究结论基本一致: 食管(0.07±0.43)/HPF, 胃(12.18±11.39)/HPF, 右结肠(36.59±15.50)/HPF, 左结肠(8.53±7.83)/HPF[26]. 目前诊断标准为食管黏膜中最密集部位应≥15/HPF[1], 胃肠道无统一标准, 目前最常使用的诊断标准为≥20/HPF, 也有学者认为将标准定为>30/HPF或者高于正常值的2倍, 甚至更高, 或者根据消化道不同区域制定不同的界值[27]. 本研究发现胃镜活检十二指肠球部及降部EoS平均值高, 结肠镜下回肠末端及回盲部EoS平均值高, 一方面可以认为该病更易累及上述部位, 活检发现EoS大量浸润的可能性更高, 另一方面可能是受到人体消化道正常EoS分布的影响. 本研究认为在当前诊断标准下, 在上述部位活检不容易漏诊, 但分区域设定病理诊断界值会更有意义.

治疗方面, 有报道称3/4的患者通过6种食物剔除(奶、豆类、小麦、蛋、坚果、鱼)可以诱发组织学缓解, 4种食物剔除(奶、豆类、小麦、蛋)可以让半数患者缓解[1]. 尽管经验性食物剔除治疗可能是一种治疗的有效手段, 往往患者依从性差, 合并营养成分缺乏, 一旦再次接触致敏食物后很快再次复发, 饮食治疗的最终目的应该确定具体何种成分会诱发该病, 并单纯针对这类食物进行剔除[28]. 本研究根据患者过敏史及过敏原检查结果, 制定个体化的食物剔除方案, 仍然有一定效果, 可作为轻症患者的首选方案. PPI反应性食管EoS增多症(PPI-REE)在免疫及分子生物学特征方面与EG相似, 目前认为这是嗜酸性食管炎的一个亚类. 根据本研究结果, PPI对累及食管、胃的患者有效, 可以缓解症状, 部分患者可以达到组织学缓解. 但有研究报道长期应用可以维持缓解, 但停药会出现组织学或者症状学的复发[29,30]. 目前糖皮质激素是治疗该病的主要药物, 本研究显示激素应用后患者症状迅速改善, 同时也发现部分患者病情易反复. 目前激素用量尚无统一意见. 长期大量全身激素应用可以带来多种不良后果: 骨质疏松、股骨头坏死、感染等, 本研究有1例患者因病情反复, 长期应用大量激素, 最终出现严重感染、感染性休克. 在治疗过程中, 应警惕激素可能带来的副作用.

科学发展带来了很多新型治疗方案, 有文献报道单克隆抗体[Benralizumab、Mepolizumab(美泊利单抗)、Reslizumab、Vedolizumab(维多珠单抗)等][31,32], 粪菌移植[33]等对该病也有效果.

总之, EG是一种以消化道内EoS浸润为主要特征的消化道疾病, 腹痛为最常见临床表现, 多数患者实验室检查可发现外周血EoS计数、骨髓涂片中的EoS比例升高, 这可以辅助诊断. 该病内镜表现不特异, 部分患者内镜表现正常. 病理发现EoS大量浸润为主要诊断依据(食管≥15/HPF, 胃肠≥20/HPF), 十二指肠球部降部、回肠末端及回盲部活检更易得到阳性结果. 该病主要呈慢性病程, 易反复发作, 全身应用糖皮质激素治疗快速、有效, 但长期不良反应多. PPI和食物剔除对部分患者有效. 相信随着基础研究的深入和临床医师的重视, EGID患者会得到更好的诊治.

文章亮点

实验背景

嗜酸性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的概念已

有80余年的历史, 近几年来随着该病发病人数的增多及临床医师意识的提高, 相关病例报道也逐年增多. 然而该病病因及发病机制, 诊断标准和治疗方法仍有很多争议. 尽管有食物剔除、糖皮质激素治疗、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗等多种治疗方案, 该病易反复发作的特性严重影响患者的日常生活及治疗依从性. 大样本的病例分析可以更好的总结该病的临床特点, 从而为该病的诊治提供有价值的临床资料.

实验动机

本文主要研究EG的临床特点及治疗方案, 拟探讨该病的发病因素、总结临床表现的特点、归纳检验检查结果的共同点, 以协助明确该病的发病机制, 确立该病的诊治标准.

实验目标

本研究主要目标: 总结嗜酸性胃肠道疾病患者的临床特点, 包括性别、年龄、过敏史、其他变应性疾病合并情况、临床症状、外周血嗜酸性粒细胞(eosinophilic granulocyte, EoS)计数、血清IgE水平、骨髓涂片结果、腹部CT、内镜表现、病理结果、治疗手段及预后. 通过回顾性研究, 基本完成了上述目标, 对该病的临床诊治起到一定的指导作用.

实验方法

本研究搜集过去5年于郑州大学第一附属医院确诊为EG的患者, 共计88例, 通过回顾性分析, 总结患者的临床特点. 数据处理采用SPSS 17.0软件.

实验结果

本研究达到预期目标. EG患者男性略多于女性, 比例1.2:1, 平均年龄45.1 岁±14.0 岁, 30-50岁患者占半数以上. 腹痛为最常见临床症状. 约80%的患者外周血EoS计数升高. 20%左右的患者血清IgE水平升高. 过敏原检测有70%以上存在异常, 鸡蛋为最常见食物过敏原. 90%以上的患者骨髓涂片可见EoS比例升高, 但形态正常. 腹部影像学检查发现腹腔淋巴结增大、消化道管壁增厚以及腹腔积液最常见. 内镜表现无特异性, 部分患者内镜阴性发现. 病理检查可见EoS可累及消化道各处, 胃镜下十二指肠活检发现异常的可能性大, 结肠镜下回盲部活检发现异常的可能性大. 食物剔除、PPI应用及口服激素都是该病的有效治疗手段.

实验结论

EG临床症状、影像学及内镜检查均无特异性, 病理活检意义最大. 该病可累及胃肠道各处, 本研究发现十二指肠及回盲部取活检发现异常的比例更高, 提示对于临床上高度怀疑EG的患者在上述部位留取活检可能阳性率更高. PPI反应性食管EoS增多症现已成为EG的一个亚类, PPI可以用于嗜酸性胃炎的患者, 根据我院数据, PPI对于大约17%的患者有效. 经验性食物剔除或目标性食物剔除有一定应用价值, 就我院数据来看, 效果不佳. 口服激素治疗最普遍, 可以快速有效的控制病情, 但病情易反复, 长期激素治疗会带来严重不良后果.

展望前景

本研究属于回顾性研究, 统计结果可能存在偏倚. 未来可以采用前瞻性的研究方法, 获得更详实的数据, 并且在治疗方面采用安慰剂做对照以及盲法, 可以更有效的评估治疗效果. 目前有文献报道部分单克隆抗体对治疗EG有效, 粪菌移植也有一定价值, 未来会有更丰富、更有效的治疗方案可供临床医师选择.

4 参考文献

1 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-358 [PMID: 28507746 DOI: 10.1177/2050640616689525]

2 Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM; Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1349-1350.e5 [PMID: 22019091 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.013]

3 Steinbach EC, Hernandez M, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1483-1495 [PMID: 30201096 DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012]

4 Ishihara S, Kinoshita Y, Schoepfer A. Eosinophilic Esophagitis, Eosinophilic Gastroenteritis, and Eosinophilic Colitis: Common Mechanisms and Differences between East and West. *Inflamm Intest Dis* 2016; 1: 63-69 [PMID: 29922659 DOI: 10.1159/000445131]

5 Tien FM, Wu JF, Jeng YM, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Lin DT, Chen HL. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Neonatol* 2011; 52: 272-278 [PMID: 22036223 DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.06.006]

6 Ballou S, Taft T, Keefer L. Disease-specific self-efficacy in the eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Health Psychol* 2015; 20: 1027-1036 [PMID: 24157935 DOI: 10.1177/1359105313506028]

7 Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chehade M. Eosinophilic esophagitis-Where are we today? *J Pediatr* (Rio J) 2018 [PMID: 30075121 DOI: 10.1016/j.jped.2018.06.012]

8 Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* (Baltimore) 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746]

9 Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 300-306 [PMID: 21057327 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f]
10 Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 58 [PMID: 26233430 DOI: 10.1007/s11882-015-0558-5]
11 Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 36-42 [PMID: 25988554 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000865]
12 Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 17-24 [PMID: 19115464]
13 Shukla A, Mishra A, Venkateshaiah SU, Manohar M, Mahadevappa CP, Mishra A. Elements Involved In Promoting Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *J Genet Syndr Gene Ther* 2015; 6 [PMID: 27840774 DOI: 10.4172/2157-7412.1000265]
14 Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, Collins MH, Putnam PE, Wells SI, Rothenberg ME. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1292-1300 [PMID: 18073124 DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.024]
15 Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 954-961 [PMID: 11742273 DOI: 10.1067/mai.2001.119917]
16 Nanagas VC, Kovalszki A. Gastrointestinal Manifestations of Hypereosinophilic Syndromes and Mast Cell Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 [PMID: 30003499 DOI: 10.1007/s12016-018-8695-y]
17 Mishra A. Significance of Mouse Models in Dissecting the Mechanism of Human Eosinophilic Gastrointestinal Diseases (EGID). *J Gastroenterol Hepatol Res* 2013; 2: 845-853 [PMID: 25866707 DOI: 10.6051/j.issn2224-3992.2013.02.343]
18 Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1306-1313 [PMID: 23489221 DOI: 10.1111/jgh.12197]
19 赵威, 王邦茂. 嗜酸性粒细胞性食管炎的食管动力异常. 中华内科杂志 2016; 55: 555-557 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.017]
20 王志勇, 吴建良, 孙丽伟, 郭赟, 付金龙. 以幽门梗阻为首发表现的嗜酸粒细胞性胃炎1例并文献复习. 第二十四届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集 2012: 420-420
21 张剑, 洪丽华. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎合并肠梗阻1例. 浙江中西医结合杂志 2010; 20: 239-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2010.04.024]
22 Hirano I. How to Approach a Patient With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 601-606 [PMID: 30080994 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.001]
23 Kim HP, Dellon ES. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2018; 14: 358-366 [PMID: 30166949]
24 王礼建, 朱峰, 钱家鸣. 嗜酸细胞性胃肠炎与高嗜酸性粒细胞综合征. 中华消化杂志 2003; 23: 455-457 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2003.08.002]
25 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432]
26 Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 413-437 [PMID: 26209893 DOI: 10.1016/j.iac.2015.04.003]
27 Baek MS, Mok YM, Han WC, Kim YS. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis and ascites. *Gut Liver* 2014; 8: 224-227 [PMID: 24672666 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.224]
28 Lucendo AJ, Arias A. Treatment of adult eosinophilic esophagitis with diet. *Dig Dis* 2014; 32: 120-125 [PMID: 24603394 DOI: 10.1159/000357088]
29 Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, Dueñas C, Fernandez-Gonzalez N, Quintana EM, Gonzalez-Nuñez MA. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110-117 [PMID: 20920599 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.019]
30 Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Román E. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Front Pediatr* 2018; 6: 119 [PMID: 29868522 DOI: 10.3389/fped.2018.00119]
31 Wechsler JB, Hirano I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 24-31.e2 [PMID: 29859203 DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.018]
32 Kim HP, Reed CC, Herfarth HH, Dellon ES. Vedolizumab Treatment May Reduce Steroid Burden and Improve Histology in Patients With Eosinophilic Gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1992-1994 [PMID: 29596982 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.024]
33 Dai YX, Shi CB, Cui BT, Wang M, Ji GZ, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16368-16371 [PMID: 25473198 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16368]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 101-106

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.101

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响

毛青青, 刘 莹

毛青青, 中国人民解放军第903医院消化科 浙江省杭州市 310013

刘莹, 中国人民解放军第903医院肿瘤科 浙江省杭州市 310013

毛青青, 住院医师, 研究方向为消化内科的治疗.

作者贡献分布: 毛青青与刘莹对本文所作贡献均等. 课题由毛青青与刘莹两人共同设计; 两人都均参与研究过程; 毛青青主要负责论文写作; 刘莹主要负责数据分析.

通讯作者: 刘莹, 住院医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路14号, 中国人民解放军第903医院肿瘤科. tanqing89669936@163.com
电话: 0571-87348500

收稿日期: 2018-10-26
修回日期: 2018-12-03
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-01-28

Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy

Qing-Qing Mao, Ying Liu

Qing-Qing Mao, Department of Gastroenterology, The 903rd Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Ying Liu, Department of Oncology, The 903rd Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Liu, Resident Physician, Department of Oncology, The 903rd Hospital of Chinese People's Liberation Army, 14 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. tanqing89669936@163.com

Received: 2018-10-26
Revised: 2018-12-03
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy.

METHODS

Ninety-two advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy from July 2015 to October 2016 were divided into an intervention group and a control group. The control group was given routine diet or intravenous nutrition support, and the intervention group was given early enteral nutrition support. One month after treatment, intestinal mucosal barrier, serum nutrition indexes, and short-term efficacy were compared between the two groups.

RESULTS

Serum endotoxin, diamine oxidase, and D-lactic acid were significantly lower in the intervention group than in the control group (10.24 ± 2.12 EU/L *vs* 15.45 ± 3.21 EU/L, 5.65 ± 0.82 U/L *vs* 8.05 ± 1.35 U/L, 0.29 ± 0.07 μmol/L *vs* 0.35 ± 0.08 μmol/L; t = 9.186, 10.306, 3.828; P < 0.05 or 0.01). Serum albumin, prealbumin, and transferrin were significantly higher in the intervention group than in the control group (32.41 ± 4.35 g/L *vs* 28.45 ± 4.32 g/L, 0.26 ± 0.0 g/L *vs* 0.19 ± 0.06 g/L, 1.82 ± 0.36 *vs* 1.45 ± 0.32; t = 4.381, 4.748, 5.210; P < 0.05). Remission rate and control rate were significantly higher in the intervention group than in the control group (80.43% *vs* 60.87%, 91.30% *vs* 76.09%; χ^2 = 4.246, 3.903; P < 0.05).

CONCLUSION

Early enteral nutrition support can help improve the short-term efficacy in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy, which may be related to protecting intestinal mucosal barrier function and improving the nutritional status.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced esophageal cancer; Synchronous chemoradiotherapy; Early enteral nutrition; Intestinal mucosal barrier; Nutrition status

Mao QQ, Liu Y. Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 101-106
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/101.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.101

摘要

目的

探讨早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状态的影响.

方法

选择2015-07/2016-10收治的晚期食管癌同步放化疗患者92例为研究对象, 采用前瞻性研究的方法随机分为干预组和对照组各46例. 对照组给予常规饮食或静脉营养支持, 干预组给予早期肠内营养支持. 治疗后1 mo, 比较两组患者肠黏膜屏障功能、血清营养学指标、近期疗效.

结果

干预组患者血清内毒素、二胺氧化酶、D-乳酸含量明显低于对照组(10.24±2.12 EU/L *vs* 15.45±3.21 EU/L, 5.65±0.82 U/L *vs* 8.05±1.35 U/L, 0.29±0.07 μmol/L *vs* 0.35±0.08 μmol/L)(t = 9.186, 10.306, 3.828, P<0.05, P<0.01); 血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白含量明显高于对照组(32.41±4.35 g/L *vs* 28.45±4.32 g/L, 0.26±0.0 g/L *vs* 0.19±0.06 g/L, 1.82±0.36 *vs* 1.45±0.32)(t = 4.381, 4.748, 5.210, P<0.05); 晚期食管癌患者缓解率、控制率均明显高于对照组(80.43% *vs* 60.87%, 91.30% *vs* 76.09%)(χ^2 = 4.246, 3.903, P<0.05).

结论

早期肠内营养支持有助于提高晚期食管癌同步放化疗患者近期疗效, 可能与保护患者肠黏膜屏障功能、改善营养状况有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 晚期食管癌; 同步放化疗; 早期肠内营养; 肠黏膜屏障功能; 血清营养学指标

核心提要: 我国是食管癌高发地区之一, 同步放化疗是治疗晚期食管癌的主要方法, 但会加剧患者营养不良状况, 影响治疗效果. 早期肠内营养通过补充机体能量与营养素, 有助于改善患者营养状况, 提高放化疗精确性与敏感性. 但目前文献报道多集中于免疫功能、营养状况、近期疗效等方面, 少有从肠黏膜屏障功能进行比较的文献报道. 本文以肠黏膜屏障功能、血清营养学指标为切入点, 分析早期肠内营养干预在晚期食管癌同步放化疗患者中的应用效果.

毛青青, 刘莹. 早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 101-106
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/101.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.101

0 引言

食管癌是临床常见消化道恶性肿瘤之一, 世界范围内每年新增病例超过45万, 我国发病率排在全部恶性肿瘤的第5位[1]. 对于中晚期食管癌患者, 放化疗是治疗的主要方式, 可有效杀灭肿瘤细胞, 抑制或延缓肿瘤进展. 消化道肿瘤大多伴有不同程度的营养不良状况, 放射性损伤、化疗毒副反应均会破坏患者免疫功能及肠黏膜屏障功能, 加剧患者营养不良状况[2]. 营养不良又会直接影响同步放化疗的精准性与敏感性及治疗效果[3]. 早期肠内营养通过补充机体能量与营养素, 有助于改善患者营养状况, 提高放化疗治疗效果[4]. 目前国内外学者多从免疫功能、营养状况展开研究, 少有从肠黏膜屏障功能进行比较的文献报道. 本文以此为背景, 以肠黏膜屏障功能、血清营养学指标为切入点, 分析早期肠内营养干预在晚期食管癌同步放化疗患者中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-07/2016-10收治的晚期食管癌同步放化疗患者92例为研究对象, 男65例, 女27例; 年龄43-72岁, 平均62.09岁±8.10岁; 肿瘤位置: 中段77例, 下段15例; 病理类型: 鳞癌66例, 腺癌21例, 腺鳞癌5例; TNM分期: Ⅲ期79例, Ⅳ期13例. 采用前瞻性研究的方法随机分为干预组和对照组各46例.

纳入标准: (1)均符合食管癌诊断标准, 且经病理确诊; (2)TNM分期Ⅲ期-Ⅳ期; (3)未接受手术治疗及放化疗者; (4)符合《食管癌放疗患者肠内营养专家共识》[5]相关肠内营养适应证; (5)卡氏(KPS)评分≥70分; (6)经医院伦理委员会批准, 患者或家属均签署知情同意书.

排除标准: (1)严重心肝肾功能障碍者; (2)合并重度营养不良者; (3)伴有消化道疾病或胃肠功能障碍者; (4)中途退出或随访脱落者.

1.2 方法

1.2.1 同步放化疗: (1)化疗: 采用顺铂+氟尿嘧啶+亚叶酸化疗方案. 顺铂, 1-2 d, 30 mg/m^2, 静脉滴注; 氟尿嘧啶1-5 d, 400 mg/m^2, 静脉泵入; 亚叶酸钙1-5 d, 200 mg/d, 静脉滴注. 4 wk为1个周期, 化疗2个周期. (2)放疗: 使用调强适形放射治疗, 取患者仰卧位, 计算机断层扫描定位(层厚5 mm), 扫描范围包括全部肺组织、纵隔、心脏、胸部椎体等. 放疗医师根据扫描影像资料勾勒靶区. 临床靶区体积为大体肿瘤体积前后左右外扩0.5 cm, 上下外扩2.0 cm; 计划靶区体积为临床靶区体积前后左右外扩0.5 cm, 上下外扩1.0 cm. 处方剂量60-66 Gy/(30-33) f, 单次剂量2 Gy, 1次/d, 5次/wk. 要求: 95%计划靶区体积接受超过100%处方剂量照射, 脊髓<40 Gy, 心脏<30 Gy, 全肺V_{20}≤25%, V_{30}≤18%.

1.2.2 营养治疗: 对照组给予常规营养干预, 能经口进食患者给予常规饮食, 不能经口进食者给予静脉营养干预, 包括氨基酸、葡萄糖、脂肪乳、微量元素. 干预组同步放化疗时给予早期肠内营养干预: 对患者进行营养风险评估后制定营养干预方案, 目标能量30-35 kcal/kg•d, 蛋白质1.2-2.0 g/kg. 如患者自然饮食达不到目标能量与蛋白量时, 采用肠内营养泵输注肠内营养制剂(能全素, 纽迪希亚公司)补充至目标能量值.

1.2.3 观察指标: (1)肠黏膜屏障功能: 治疗前, 治疗后1 mo, 采集患者空腹静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清内毒素(Endotoxin, ET)、二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D- lactic acid, DLA)含量. 检测方法: ET采用酶联免疫吸附法, DAO、DLA采用分光光度法, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司. (2)血清营养学指标: 同上取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)含量. 检测方法: 酶联免疫法, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司. (3)近期疗效: 参照世界卫生组织“实体瘤疗效评价标准”(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)[6], 完全缓解(complete remission, CR): 病变完全消失且维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤病灶最大径与最大垂直径乘积减少>50%, 维持时间≥4 wk; 稳定(stable disease, SD): 肿瘤病灶两径乘积减少<25%或增大<25%; 病变进展(progressive disease, PD):肿瘤病灶两径乘积增大>25%或出现新病灶. 缓解率 = (完全缓解+部分缓解)总例数×100%; 疾病控制率 = (完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数×100%.

统计学处理 采用双盲法将数据录入SPSS 21.0软件并进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料用频数或率表示, 采用卡方检验或秩和检验, P<0.05, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者性别、年龄、肿瘤位置、病理类型、TNM分期比较, 差异无统计学意义(t/χ^2 = 1.311, 0.444, 0.717, 0.308, 0.806, P>0.05)(表1).

2.2 肠黏膜屏障功能比较 治疗前, 两组患者血清ET、DAO、DLA含量比较, 差异无统计学意义(t = 0.164, 0.134. 0.736, P>0.05); 治疗后1 mo, 两组患者血清ET、DAO、DLA含量明显高于同组治疗前(t = 9.444, 8.117, 5.886, 17.329, 16.826, 9.570, P<0.05, P<0.01), 干预组患者血清ET、DAO、DLA明显低于对照组(t = 9.186, 10.306, 3.828, P<0.05, P<0.01)(表2).

2.3 营养学指标比较 治疗前, 两组患者血清ALB、PA、TF含量比较, 差异无统计学意义(t = 0.364, 0.868, 0.385, P>0.05); 治疗后1 mo, 两组患者血清ALB、PA、TF均明显低于同组治疗前(t = 2.659, 3.178, 2.330, 7.013, 7.583, 8.842, P<0.05, P<0.01), 干预组患者血清ALB、PA、TF含量明显高于对照组(t = 4.381, 4.748, 5.210, P<0.05)(表3).

2.4 近期疗效比较 干预组晚期食管癌患者缓解率、控制率均明显高于对照组(80.43% *vs* 60.87%, 91.30% *vs* 76.09%)(χ^2 = 4.246, 3.903, P<0.05)(表4).

3 讨论

我国是世界范围内食管癌高发地区之一, 每年新增病例约26万, 每年死亡人数约15万. 相关研究表明, 食管癌肿瘤患者60%-85%存在不同程度的营养不良, 高居所有肿瘤患者首位[7]. 同步放化疗是治疗Ⅲ-Ⅳ期食管癌的主要方法, 放射治疗可能会损伤患者咽部、食管黏膜、胃黏膜, 化疗药物毒副反应会引起消化道症状, 两者直接或间接地会加重患者食物摄入, 加重营养不良程度. 营养不良也会增加放化疗毒副反应, 导致患者治疗耐受性下降; 也会降低放化疗精准度与敏感性, 进而影响放化疗效果[8].

正常情况下, 人体具有多重防御机能, 能阻断肠道致病菌群的侵袭, 保护肠道黏膜免疫防御系统. 放化疗直接或间接地损伤肠黏膜物理性屏障, 导致肠道菌群移位发生. ET、DLA、DAO是反应肠黏膜通透性的有效指标, 可特异反应肠道黏膜屏障功能受损程度[9]. 营养支持在调节患者胃肠功能的价值已有文献报道, 相对于

表 1　两组晚期食管癌同步放化疗患者一般资料比较(n = 46)

一般资料	干预组	对照组	t/χ^2	P值
性别			1.311	0.075
男	30	35		
女	16	11		
年龄(岁)	62.45 ± 8.12	61.72 ± 7.65	0.444	0.486
肿瘤位置			0.717	0.205
中段	37	40		
下段	9	6		
病理类型			0.308	0.614
鳞癌	32	34		
腺癌	11	10		
腺鳞癌	3	2		
TNM分期			0.806	0.123
III期	38	41		
IV期	8	5		

表 2　两组晚期食管癌同步放化疗患者治疗前后肠黏膜指标比较(mean ± SD, n = 46)

分组	时间	ET(EU/L)	DAO(U/L)	DLA(μmol/L)
干预组	治疗前	6.82 ± 1.24	4.32 ± 0.75	0.21 ± 0.06
	治疗后1 mo	10.24 ± 2.12[bd]	5.65 ± 0.82[ad]	0.29 ± 0.07[ac]
对照组	治疗前	6.78 ± 1.10	4.30 ± 0.68	0.20 ± 0.07
	治疗后1 mo	15.45 ± 3.21[b]	8.05 ± 1.35[b]	0.35 ± 0.08[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 干预组与治疗后1 mo比较; [c]P<0.05, [d]P<0.01; 两组治疗后1 mo比较. ET: 内毒素; DAO: 二胺氧化酶; DLA : D-乳酸.

表 3　两组晚期食管癌同步放化疗患者治疗前后血清营养学指标比较(mean ± SD, n = 46)

分组	时间	ALB(g/L)	PA(g/L)	TF(g/L)
干预组	治疗前	35.12 ± 5.24	0.32 ± 0.10	2.01 ± 0.42
	治疗后1 mo	32.41 ± 4.35[ae]	0.26 ± 0.08[ae]	1.82 ± 0.36[ae]
对照组	治疗前	35.52 ± 5.30	0.34 ± 0.12	2.04 ± 0.50
	治疗后1 mo	28.45 ± 4.32[c]	0.19 ± 0.06[c]	1.45 ± 0.32[d]

[a]P<0.05, 干预组治疗前、治疗后1 mo比较; [c]P<0.05, [d]P<0.01, 对照组治疗前、治疗后1 mo比较; [e]P<0.05, 两组治疗后1 mo比较. ALB: 血清白蛋白; PA: 前白蛋白; TF: 转铁蛋白.

表 4　两组晚期食管癌患者近期疗效比较(n = 46, n [%])

分组	CR	PR	SD	PD	缓解率	控制率
干预组	1 (2.17)	36 (78.26)	5 (10.87)	4 (8.70)	37 (80.43)	42 (91.30)
对照组	0 (0.00)	28 (60.87)	7 (15.22)	11 (23.91)	28 (60.87)	35 (76.09)
Z/χ^2	5.600	4.246	3.903			
P	0.011	0.020	0.025			

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 病变进展.

肠外营养而言, 肠内营养可通过肠内营养管将营养物质送至十二指肠与空肠, 更加符合肠道消化的生理过程, 保护肠道生理功能[10,11]. 不仅能够补充足够的能量与营养物质, 也能抑制炎症因子释放, 缓解应激反应; 而且能够刺激胃肠激素的合成与释放, 维持肠道内外分泌功能, 有利于营养物质的吸收[12,13]. 虞桂平等[14]研究认为, 早期肠内营养支持可有效抑制食管癌术后患者血清DLA、DAO释放, 维护肠道屏障功能. 本文通过比较两组患者血清ET、DAO、DLA含量变化, 所得结论也支持上述文献观点.

营养不良是晚期食管放化疗患者普遍存在的现象, 也决定了放化疗治疗效果及患者预后[15]. 肠内营养在改善食管癌放化疗患者肠黏膜屏障功能的同时, 也有利于内脏蛋白质合成与代谢[16]. 血清ALB是反映肝脏合成与机体代谢的营养学指标, 与食管癌患者生存状况有关[17]; PA、TF是反应机体营养状态的敏感性指标[18]. 相关研究表明, 手术或放化疗均不可避免地会导致血清ALB、PA、TF含量降低, 且降低程度与手术创伤、放化疗毒副反应明显相关[19]. 本文研究中, 两组患者术后血清ALB、PA、TF均明显低于同组治疗前, 说明同步放化疗会抑制患者血清ALB、PA、TF分泌, 干预组患者血清ALB、PA、TF含量明显高于对照组, 李宁等[20]也有类似的文献报道, 这也可能是干预组患者近期疗效明显优于对照组的主要原因.

本文研究结果表明, 早期肠内营养干预有助于保护晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能, 改善营养状况, 提高近期疗效. 需要指出的是, 本文缺乏对肠黏膜屏障功能、血清营养学指标的动态观察, 且未对营养干预可能出现的不良反应进行分析, 需要后续研究中不断完善.

文章亮点

实验背景

晚期食管癌多伴有营养不良状况, 同步放化疗会损伤肠黏膜物理性屏障, 导致肠道菌群移位发生, 引起消化道症状, 加重营养不良程度. 营养不良会影响患者治疗耐受性, 降低放化疗精准度与敏感性, 进而影响放化疗效果. 肠内营养通过肠内营养管将营养物质送至十二指肠与空肠, 更加符合肠道消化的生理过程, 保护肠道生理功能, 改善患者营养状况. 目前国内外学者多从免疫功能、营养学指标、近期疗效展开, 尚缺乏从肠黏膜屏障功能进行比较的文献报道, 一定程度上影响到研究的深度与广度.

实验动机

本文以肠黏膜屏障功能、营养学指标等为切入点, 分析早期肠内营养在晚期食管癌同步放化疗患者中的应用效果及可能作用机制.

实验目标

探讨早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗治疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响, 旨在从肠黏膜屏障功能变化方面分析早期肠内营养应用于晚期食管癌同步放化疗患者可能作用机制.

实验方法

采用前瞻性随机对照研究的方法, 将92例晚期食管癌同步放化疗患者干预组和对照组各46例. 对照组给予常规饮食或静脉营养支持, 干预组给予早期肠内营养支持. 治疗后1 mo, 比较两组患者肠黏膜屏障功能、血清营养学指标、近期疗效.

实验结果

本文研究目的已经达到: 干预组患者血清内毒素、二胺氧化酶、D-乳酸明显低于对照(P<0.05, P<0.01); 血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白含量明显高于对照(P<0.05); 晚期食管癌患者缓解率80.43%(37/46)、控制率91.30%(42/46)明显高于对照组60.87%(28/46)、76.09%(35/46)(P<0.05).

实验结论

早期肠内营养干预有助于提高晚期食管同步放化疗患者近期疗效, 可能与保护患者肠黏膜屏障功能、改善营养状况等因素有关.

展望前景

本文研究创新性在于从肠黏膜屏障功能这个角度, 分析早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者营养状况及近期疗效的影响, 不足之处在于缺乏对肠黏膜屏障功能、血清营养学指标的动态观察, 也缺乏近期疗效与肠黏膜屏障功能、血清学指标的相关性分析. 未来将扩大样本、拓宽肠黏膜屏障功能指标、延长随访时间, 采用动态观察的方法, 展开更深入的研究.

4 参考文献

1 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 武瑞仙, 孟群. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中华流行病学杂志 2018; 39: 32-34 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01-006]

2 李德育, 陈喜军, 郑建萍, 钟江鸣, 郑艳, 刘振华, 崔同建. 不同肠内营养对结肠癌化疗患者肠黏膜屏障保护作用的影响. 慢性病学杂志 2016; 17: 1091-1094 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2016.10.007]

3 Clavier JB, Antoni D, Atlani D, Ben Abdelghani M, Schumacher C, Dufour P, Kurtz JE, Noel G. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2014; 27: 560-567 [PMID: 23106980 DOI: 10.1111/

j.1442-2050.2012.01441.x]
4 吕家华, 李涛, 朱广迎, 李杰, 赵二, 祝淑钗, 邢力刚, 杨道科, 谢丛华, 申良方, 张海霖, 石安辉, 王菁, 潘闻燕, 李昉, 王奇峰, 郎锦义, 石汉平. 肠内营养对食管癌同步放化疗患者营养状况、不良反应和近期疗效的影响-前瞻性、多中心、随访对照临床研究(NCT02399306). 中华放射肿瘤学杂志 2018; 27: 44-48 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.01.009]
5 吕家华, 李涛, 谢丛华, 李杰, 邢力刚, 张晓智, 申良方, 赵快乐, 赵仁, 杨道科, 李霞, 祝淑钗, 孙伟, 石汉平. 食管癌放疗患者肠内营养专家共识. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 2: 29-32
6 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
7 Mak M, Bell K, Ng W, Lee M. Nutritional status, management and clinical outcomes in patients with esophageal and gastro-oesophageal cancers: A descriptive study. *Nutr Diet* 2017; 74: 229-235 [PMID: 28731604 DOI: 10.1111/1747-0080.12306]
8 徐桂琼, 李民英, 雷凤, 叶奕菁, 白玉海, 欧阳玉秀, 周嘉雄. 经鼻肠管肠内营养支持在食管癌放疗患者中的应用. 中国基层医药 2017; 24: 228-231 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.02.018]
9 Li HC, Fan XJ, Chen YF, Tu JM, Pan LY, Chen T, Yin PH, Peng W, Feng DX. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis. *Panceatology* 2016; 16: 211-217 [DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.177]
10 苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗下急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2720-2725 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2720]
11 姜雯雯, 杨大刚, 孙晓红, 王惠群. 早期肠内营养对食管癌患者放化疗后营养状况及胰岛素抵抗的影响. 国际老年医学杂志 2016; 37: 216-219; 231 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2016.05.007]
12 王舜尧, 柴滨. 谷氨酰胺联合膳食纤维强化肠内营养对重症医学科患者的支持效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2626-2631 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i18.2626]
13 Takesue T, Takeuchi H, Ogura M. Erratum to: A prospective randomized trial of enteral nutrition after troracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1060-1061 [DOI: 10.1245/s10434-016-5480-0]
14 虞桂平, 陈国强, 黄斌. 老年食管癌患者术后早期肠内营养对营养状况及免疫功能的影响. 中华胸心血管外科杂志 2016; 32: 569-573 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2016.09.017]
15 王倩, 王军, 王祎, 景绍武, 刘青, 曹峰, 焦文鹏, 杨从容, 程云杰, 武亚晶. 营养状况与炎症指标对食管癌同期放化疗急性不良反应的影响. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 1012-1018 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.007]
16 赵桂彬, 曹守强, 张凯, 辛衍忠, 韩敬泉, 董庆, 崔键. 早期肠内营养对食管癌患者术后免疫功能和临床结局的影响. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 356-360 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.04.014]
17 Zhang Z, Li H. Yan C, Xu C, Hu R, Ma M, Wei H, Meng Y. A comparative study on the efficacy of fast-track surgery in the treatment of esophageal cancer patients combined with metabolic syndrome. *Oncol Lett* 2017; 14: 4812-4816 [DOI: 10.3892/ol.2017.6759]
18 Chan KT, Choi MY, Lai KK, Tan W, Tung LN, Lam HY, Tong DK, Lee NP, Law S. Overexpression of transferrin receptor CD71 and its tumorigenic properties in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 31: 1296-1304 [PMID: 24435655 DOI: 10.3892/or.2014.2981]
19 Peng J, Cai J, Niu ZX, Chen LQ. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 333-341 [PMID: 25721689 DOI: 10.1111/dote.12337]
20 李宁, 高岭, 孟丹丹, 弋振营, 张红蕊, 徐志巧. 营养治疗在晚期食管癌同步放化疗过程中早期介入的作用研究. 癌症进展 2018; 16: 963-966 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.08.11]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 107-111

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.107

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

文献综述 REVIEW

肝假性淋巴瘤的诊断及治疗

于宽勇, 江春平

于宽勇, 江春平, 南京医科大学鼓楼临床医学院(南京鼓楼医院)肝胆外科 江苏省南京市 210008

于宽勇, 在读硕士, 主要从事肿瘤(肝癌)的分子机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572393, 81602093; 江苏省自然科学基金青年基金资助项目, No. BK20160118.

作者贡献分布: 本文综述由于宽勇完成; 江春平修订审校.

通讯作者: 江春平, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京医科大学鼓楼临床医学院(南京鼓楼医院)肝胆外科. chunpingjiang@163.com
电话: 025-83106666-60921

收稿日期: 2018-11-13
修回日期: 2018-12-20
接受日期: 2018-12-30
在线出版日期: 2019-01-28

Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma

Kuan-Yong Yu, Chun-Ping Jiang

Kuan-Yong Yu, Chun-Ping Jiang, Department of Hepatobiliary Surgery, Drum Tower Clinical Medical College, Nanjing Medical University (Nanjing Drum Tower Hospital), Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572393 and No. 81602093; Jiangsu Natural Science Foundation Youth Fund, No. BK20160118.

Corresponding author: Chun-Ping Jiang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University (Nanjing Drum Tower Hospital), 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. chunpingjiang@163.com

Received: 2018-11-13
Revised: 2018-12-20
Accepted: 2018-12-30
Published online: 2019-01-28

Abstract

Pseudolymphoma, also known as reactive lymphoid hyperplasia or nodular lymphoid lesion, can occur in the gastrointestinal tract, pancreas, eyelids, skin, *etc.*; however, pseudolymphoma of the liver rarely occurs. Because of the small number of individual case reports of hepatic pseudolymphoma in most institutions, there is a lack of information available regarding its pathogenesis, optimal treatment, and prognosis. Patients with hepatic pseudolymphoma often present non-specific clinical and imaging features, without specific tumor markers. The diagnosis of this disease mainly depends on postoperative pathological and immunohistochemical evaluations and genetic examination; timely and complete surgical resection is currently the most important treatment.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pathology; Imaging; Clinical; Diagnosis; Treatment; Prognosis

Yu KY, Jiang CP. Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 107-111
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/107.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.107

摘要

假性淋巴瘤又称反应性淋巴组织增生或结节性淋巴组织样增生, 可发生于胃肠道, 胰腺, 眼眶, 皮肤等. 而肝脏的假性淋巴瘤极少发生, 目前文献多为个案报道, 对其发病机制、诊断及治疗预后等多方面缺乏系统性认识. 肝假性淋巴瘤的临床表现缺乏特异性, 影像学检查及肿瘤标志物常无明显特征. 该病确诊

主要依赖术后病理与免疫组化染色及基因学检查, 及时完整的手术切除是目前首选的治疗方法.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝假性淋巴瘤; 病理学; 影像; 临床; 诊断; 治疗; 预后

核心提要: 肝假性淋巴瘤是临床上罕见的疾病, 目前被认为是一种良性病变. 该病的诊断极其困难, 易与肝脏其他肿瘤相混淆. 本文从发病原因、临床特征、诊断及治疗等方面对该病进行了系统的综述, 以提高临床医生对该病的认识.

于宽勇, 江春平. 肝假性淋巴瘤的诊断及治疗. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 107-111
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/107.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.107

0 引言

假性淋巴瘤又称反应性淋巴组织增生或结节性淋巴组织样增生, 首先在肺中发现, 由Saltzstein于1963年报道[1], 而肝脏的假性淋巴瘤是由Snover[2]于1981年首次报道. 假性淋巴瘤可发生于胃肠道, 胰腺, 眼眶, 皮肤等, 肝脏的假性淋巴瘤极少发生, 其性质属于良性, 但其有恶变可能性[3]. 生长速度缓慢, 临床多无症状, 肿瘤指标常为阴性, 多因体检或其他疾病就诊时发现. 而随着免疫组化技术及病理诊断水平的提高, 近年来有关肝脏的假性淋巴瘤的报道明显增多, 目前国内外文献未见大宗病例报道, 因此对其病因病理, 临床表现, 辅助检查, 诊断治疗及预后方面尚缺乏系统性认识, 本文就近年有关报道归纳总结如下.

1 发病原因

肝假性淋巴瘤的发病机制目前尚不完全清楚, 但可能与下列疾病相关. (1)免疫系统疾病: 12.8%的患者伴有免疫系统疾病, 如自身免疫性甲状腺炎、抗磷脂综合征、干燥综合征等, 这反映了其发生可能与自身免疫功能失调有关. (2)合并慢性肝脏疾病: 35.1%的病人合并慢性肝脏疾病, 如原发性胆汁性肝硬化、病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝等. (3)伴有恶性肿瘤: 27.7%的患者伴发恶性肿瘤, 如结肠癌、胃癌、卵巢癌等, 有人认为, 可能是机体对抗肿瘤的免疫反应过程促进了肝假性淋巴瘤的发生[4-6]. 国外文献报道了一例在干扰素治疗乙型肝炎后发生肝假性淋巴瘤的病例[7]. 这些都体现了肝假性淋巴瘤的炎性本质[8]. 另有文献报道[9,10], IgG4相关性硬化性疾病可以表现为皮肤病灶, 并且被认为是皮肤假性淋巴瘤的潜在发病机制. 而肝假性淋巴瘤与IgG4相关疾病是否有关, 文献中鲜有报道. Calvo等[11]报道了两例原发性胆汁性肝硬化的病人发生肝假性淋巴瘤, 且肿瘤中含有大量IgG4阳性浆细胞, 然而他们认为这未必是IgG4相关疾病的一种临床表现, 由于两者的发病机制目前都尚不清楚, 因此需大量的病例资料确定两者的发病机制及是否存在关联.

2 临床特征

肝假性淋巴瘤可发生于肝脏任何部位, 根据已有报道[9], 肝右叶较多发生, 主要发生在女性, 男女比例约1:8, 大多发生在50-70岁年龄之间, 平均年龄56.4岁, 多为单发, 多发者仅占13.2%, 一般小于20 mm, 平均直径为19 mm(4-105 mm). 临床表现及实验室检查常无特异性, 肝假性淋巴瘤绝大多数见于女性, 尤其是中老年. 这可能是由于女性绝经后雌激素水平的降低, 更易导致免疫系统功能紊乱, 从而促进了肿瘤的发生.

3 影像学检查

彩超、CT、MRI是常用的影像学检查方法, 与肝癌相比, 肝假性淋巴瘤的影像学检查缺乏特异性, 易与肝脏恶性肿瘤混淆. B超常常表现为低回声病灶, 有或无明确的边缘, 密度均匀[12]. CT: 平扫常为均匀的低密度病灶, 增强后动脉期表现为轻度强化, 门静脉期及延迟期呈现为强化减退, 低于正常肝实质[13]. MRI: 肝假性淋巴瘤病灶在T1WI上均表现为低信号影, 在T2WI上呈高或稍高信号影(图1), 大部分病变增强扫描后有轻度强化, 以周边强化更明显, 且延迟后周边持续强化, 病变信号均匀, 无出血及坏死、囊变(图2), 这种强化特点可能与其炎症细胞浸润和淋巴组织增生有关, 提示肝假性淋巴瘤血供并不丰富[14]. 然而有时仍与原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及肝脏转移瘤难以鉴别, 它们之间仅仅存在细微差别, HCC增强程度比肝假性淋巴瘤更明显, 且门静脉期及延迟期廓清更明显, 呈低信号, 有时可见包膜, 另外, HCC常伴随肝炎病毒感染及甲胎蛋白升高[15]. 有文献报道[16]: HCC的表观扩散系数明显高于肝脏假性淋巴瘤, 并且认为其可能在区分肝假性淋巴瘤与HCC中发挥重要的作用, 肝脏转移瘤及肝假性淋巴瘤都可存在强化, 然而肝假性淋巴瘤的动态对比增强磁共振通常表现为均匀的, 而肝脏转移瘤由于常常存在中心坏死表现为不均匀[17,18]. 且肝脏转移瘤存在原发肿瘤及其它部位转移病灶[19]. FDG-PET在肝脏假性淋巴瘤的诊断存在一定价值, Suzumura等[20]对9例以往病例报道中应用FDG-PET检查方法的肝假性淋巴瘤患者进

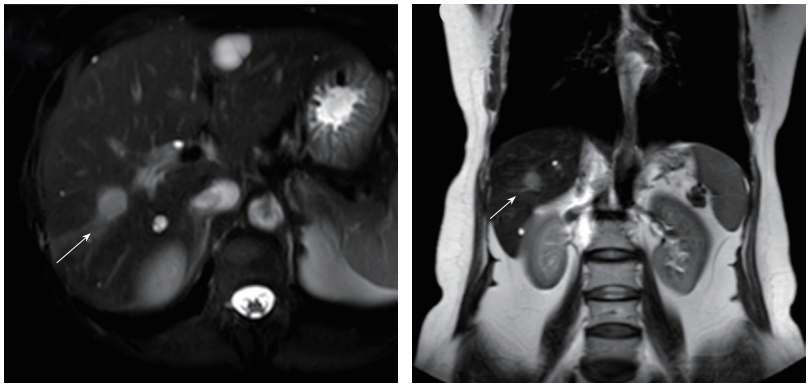


图 1　肝假性淋巴瘤病灶在T1WI上均表现为低信号影, 在T2WI上呈高或稍高信号影. 箭头所指为肝假性淋巴瘤在MRI的T2WI像呈高信号影.

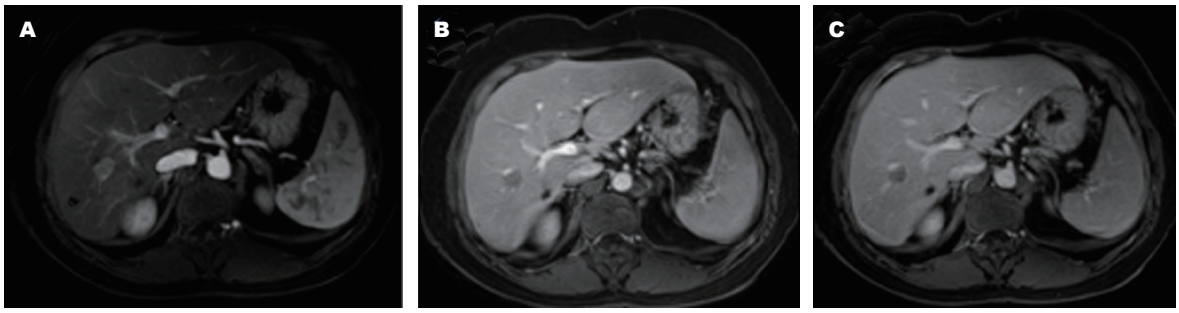


图 2　肝假性淋巴瘤的MRI表现. A: 动脉期 B: 静脉期 C: 延迟期.

行分析, 其中7例(78%)在肿瘤中显示出FDG摄取, 中位数最大标准摄取值为4.3(范围: 3.4-7.2). HCC为2.64, 胆管癌为5.20, 转移性肝癌为4.38[21]. 然而PET是否可区分肝假性淋巴瘤和其它恶性肝脏肿瘤需要积累更多的案例信息来进一步确定. 近些年, 随着肝脏超声造影的应用, 可能对诊断有一定帮助, 有文献报道[22], 肝假性淋巴瘤应用肝脏超声造影在Kupffer期呈现出缺损.

组织病理、免疫组化及基因学检查: 假性淋巴瘤在组织学上主要由多克隆的淋巴细胞组成, 另有数量不等的成熟的浆细胞、巨噬细胞等炎性细胞. 淋巴细胞形状和大小可存在一定异质性, 细胞分布呈弥漫性, 团片状或多灶性, 常伴有淋巴滤泡形成, 中央为活性生发中心. 组织中可见残留的肝细胞索与小胆管, 由于淋巴细胞浸润, 常出现淋巴上皮病样改变. 病灶周边无包膜, 淋巴细胞和周围肝窦或门管区呈交错分布[23]. 免疫组化染色显示: T细胞与B细胞群体数量比例相似, 表明淋巴细胞为多克隆性. 生发中心主要为B细胞, T细胞围绕在外周. 表明为增生性淋巴滤泡. 然而, 生发中心内的淋巴细胞Bcl-2呈阴性, 表明肿瘤的反应性和非肿瘤性病变性质IGH和TCR-γ基因重排分析显示无单克隆重排表型, 呈多克隆性[23,24].

诊断及鉴别诊断, 肝假性淋巴瘤的诊断非常具有挑战性. 仅仅凭借影像学检查去诊断或鉴别极其困难, 术前针刺活检组织学结合免疫组化、原位杂交和基因重排等可帮助确诊, 但因取材的局限性, 且存在导致恶性肿瘤种植播散的风险, 应谨慎诊断及应用. 并且确诊时需与下列疾病相鉴别: (1)MALT淋巴瘤: 呈低度恶性, 可以转化为B细胞性淋巴瘤, 主要特点是淋巴细胞有一定异型性、特征性淋巴上皮病变, 常出现肿瘤周肝门管区及肝窦浸润, B细胞标记阳性, 并且IgL原位杂交、IgH及TCR-γ基因重排多为单克隆性生长[25-27]. (2)炎症性肌纤维母细胞瘤: 是一种间叶性肿瘤, 由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成, 可伴有大量炎细胞和淋巴细胞. 好发于儿童和青少年, 可有右上腹疼痛, 发热等症状, 常为局限性或多灶性的实质性肿块或息肉样肿物. 镜检主要为梭形细胞, 伴有数量不等的淋巴细胞、浆细胞. 免疫组化常表达vimentin、平滑肌激动蛋白及肌特异性激动蛋白阳性[28,29]. 而假性淋巴瘤无明显肌纤维母细胞, 通过免疫组化也可区分. (3)肝滤泡树突细胞肉瘤: 部分类似于假性淋巴瘤, 具有侵袭性, 可复发或转移. 表现为肿瘤细胞边界不清楚, 肿瘤细胞为梭形或卵圆形, 常弥漫排列或形成束状、席纹状结构. 瘤细胞有不同程度的异型, 且可见R-S样细胞, CD21、CD35及CD23阳性. 电镜下: 肿瘤细胞常呈卵圆形、梭形, 并且含有曲折细长的细胞突起, 与邻近肿瘤细胞相互交错镶嵌在一起, 胞间由桥粒连接, 核膜不规则, 胞质内细胞器较少, 主要为溶

酶体[30].

治疗及预后: 肝假性淋巴瘤的自然病程尚不完全清楚. 针对肝假性淋巴瘤的穿刺活检取材局限, 可能因未能准确穿刺获得肿瘤灶而导致假阴性. 因此, 大多数肝假性淋巴瘤均系手术切除后病理确诊, 这也成为其目前治疗的主要手段. 由于其良性特征, 这也使得腹腔镜手术成为良好的选择[31]. 也有行经皮无水乙醇注入术治疗肝假性淋巴瘤的报道, 且术后1年肿瘤完全消失, 术后随访3年未见复发[12]. 肝假性淋巴瘤目前被认为是一种良性肿瘤, 预后较好, 明显优于淋巴瘤及恶性肿瘤. 有研究报道, 假性淋巴瘤具有自限性, 无需治疗即可出现自发性缩小[32]. 这进一步证实了其良性特征. 文献中其他部位的假性淋巴瘤如肺脏、胃、皮肤, 均有转化为恶性淋巴瘤的报道[33]. 且有1例肝假性淋巴瘤患者经保守治疗, 随访2年后转变成低度恶性的B细胞来源的混合型小和大细胞非霍奇金淋巴瘤, 最后手术切除的报道[34]. 表明尽管假性淋巴瘤为良性病变, 但它有转变为恶性淋巴瘤的可能, 需定期随访.

4 结论

肝假性淋巴瘤是临床上罕见的疾病, 目前被认为是一种良性病变, 此病好发于中老年女性. 可伴有免疫系统疾病、慢性肝脏疾病、恶性肿瘤等疾病, 增强CT及MRI扫描常表现为轻度强化, 易与肝脏恶性肿瘤混淆, 确诊依靠病理、免疫组化及基因学检查. 细针穿刺活检术虽可获取病理, 但由于取材局限性及有造成恶性肿瘤种植转移的可能, 应用是需慎重考虑. 作为诊断及治疗的方式, 目前以手术完整切除为主, 该病预后较好, 因其有恶变可能, 应定期随访.

5 参考文献

1 Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-955 [PMID: 14043765 DOI: 10.1002/1097-0142(196307)16:73.0.CO;2-H]

2 Snover DC, Filipovich AH, Dehner LP, Krivit W. 'Pseudolymphoma'. A case associated with primary immunodeficiency disease and polyglandular failure syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 46-49 [PMID: 6893912]

3 褚薛慧, 陈骏, 李强, 尹卫民, 孙凯, 孙喜太. 肝假性淋巴瘤一例报道并文献复习. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.04.002]

4 Yang CT, Liu KL, Lin MC, Yuan RH. Pseudolymphoma of the liver: Report of a case and review of the literature. *Asian J Surg* 2017; 40: 74-80 [PMID: 23978426 DOI: 10.1016/j.asjsur.2013.07.013]

5 Zen Y, Fujii T, Nakanuma Y. Hepatic pseudolymphoma: a clinicopathological study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2010; 23: 244-250 [PMID: 19915525 DOI: 10.1038/modpathol.2009.165]

6 Tanizawa T, Eishi Y, Kamiyama R, Nakahara M, Abo Y, Sumita T, Kawano N. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver characterized by an angiofollicular pattern mimicking Castleman's disease. *Pathol Int* 1996; 46: 782-786 [PMID: 8916149 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03549.x]

7 Ohtsu T, Sasaki Y, Tanizaki H, Kawano N, Ryu M, Satake M, Hasebe T, Mukai K, Fujikura M, Tamai M. Development of pseudolymphoma of liver following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *Intern Med* 1994; 33: 18-22 [PMID: 7514058 DOI: 10.2169/internalmedicine.33.18]

8 Sato K, Ueda Y, Yokoi M, Hayashi K, Kosaka T, Katsuda S. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver in a patient with multiple carcinomas: a case report and brief review. *J Clin Pathol* 2006; 59: 990-992 [PMID: 16935975 DOI: 10.1136/jcp.2005.028886]

9 刘佳玮, 刘薇, 马东来. Igg4相关性疾病的皮肤表现.临床皮肤科杂志 2017; 10: 733-735 [DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2017.10.020]

10 Cheuk W, Lee KC, Chong LY, Yuen ST, Chan JK. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1713-1719 [PMID: 19701072 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181b201de]

11 Calvo J, Carbonell N, Scatton O, Marzac C, Ganne-Carrie N, Wendum D. Hepatic nodular lymphoid lesion with increased IgG4-positive plasma cells associated with primary biliary cirrhosis: a report of two cases. *Virchows Arch* 2015; 467: 613-617 [PMID: 26358058 DOI: 10.1007/s00428-015-1841-5]

12 Matsumoto N, Ogawa M, Kawabata M, Tohne R, Hiroi Y, Furuta T, Yamamoto T, Gotoh I, Ishiwata H, Ono Y, Arakawa Y, Kinukawa N. Pseudolymphoma of the liver: Sonographic findings and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 284-288 [PMID: 17436320 DOI: 10.1002/jcu.20244]

13 陈玉芳, 杨永波, 程红岩, 田海英. 肝脏假性淋巴瘤的影像表现. 中华放射学杂志 2012; 46: 1034-1036 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.11.018]

14 王叶, 王鑫坤, 叶慧义. 肝脏假性淋巴瘤的MRI特征及文献回顾. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 427-430 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.06.007]

15 钟洪波, 彭飞. 肝脏反应性淋巴样组织增生MRI表现一例. 中华放射学杂志 2015; 8: 633-634 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.08.022]

16 Zhou Y, Wang X, Xu C, Zhou G, Zeng M, Xu P. Hepatic pseudolymphoma: imaging features on dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging. *Abdom Radiol* (NY) 2018; 43: 2288-2294 [PMID: 29392361 DOI: 10.1007/s00261-018-1468-5]

17 Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 691-698 [PMID: 10701611 DOI: 10.2214/ajr.174.3.1740691]

18 Xu LH, Cai SJ, Cai GX, Peng WJ. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4654-4659 [PMID: 22180707 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4654]

19 Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* 2007; 7: 2-9 [PMID: 17293303 DOI: 10.1102/1470-7330.2007.0002]

20 Suzumura K, Hatano E, Okada T, Asano Y, Uyama N, Hai S, Kurimoto A, Nonaka K, Tsujimura T, Fujimoto J. Hepatic Pseudolymphoma with Fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 10: 826-835 [PMID: 29928184 DOI: 10.1159/000481936]

21 Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S, Kawabe J, Ochi H. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 121-126 [PMID: 10830530 DOI: 10.1007/BF02988591]

22 Taguchi K, Kuroda S, Kobayashi T, Tashiro H, Ishiyama K, Ide K, Ohira M, Tahara H, Arihiro K, Ohdan H.

Pseudolymphoma of the liver: a case report and literature review. *Surg Case Rep* 2015; 1: 107 [PMID: 26943431 DOI: 10.1186/s40792-015-0110-9]
23 丛文铭. 肝脏淋巴增生性病变的外科病理学特点及临床意义. 肝胆外科杂志 2011; 19: 10-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2011.01.005]
24 Marchetti C, Manci N, Di Maurizio M, Di Tucci C, Burratti M, Iuliano M, Giorgini M, Salerno L, Benedetti Panici P. Reactive lymphoid hyperplasia of liver mimicking late ovarian cancer recurrence: case report and literature review. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 714-717 [PMID: 21365363 DOI: 10.1007/s10147-011-0191-9]
25 Isaacson PG, Banks PM, Best PV, McLure SP, Muller-Hermelink HK, Wyatt JI. Primary low-grade hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 571-575 [PMID: 7726367 DOI: 10.1097/00000478-199505000-00009]
26 Hayashi M, Yonetani N, Hirokawa F, Asakuma M, Miyaji K, Takeshita A, Yamamoto K, Haga H, Takubo T, Tanigawa N. An operative case of hepatic pseudolymphoma difficult to differentiate from primary hepatic marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 3 [PMID: 21232116 DOI: 10.1186/1477-7819-9-3]
27 刘宏艳. MALT淋巴瘤的分子遗传学进展及其在诊断中的价值. 诊断病理学杂志 2011; 18: 380-383 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2011.05.018]
28 付雪琼, 林军. 肝脏炎性肌纤维母细胞瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1257-1260 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.11.015]
29 徐孙旺, 王坚. 肝炎性肌纤维母细胞瘤一例. 肝胆胰外科杂志 2016; 28: 145-147 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2016.02.017]
30 肖晓岚, 朱芳恒, 王辅林. 肝脏滤泡树突状细胞肉瘤的临床病理分析. 中国现代医学杂志 2010; 20: 1656-1660
31 Takahashi Y, Seki H, Sekino Y. Pseudolymphoma with atrophic parenchyma of the liver: Report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2018; 49: 136-139 [PMID: 30005366 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.06.033]
32 Ota H, Isoda N, Sunada F, Kita H, Higashisawa T, Ono K, Sato S, Ido K, Sugano K. A case of hepatic pseudolymphoma observed without surgical intervention. *Hepatol Res* 2006; 35: 296-301 [PMID: 16762590 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.04.012]
33 Kwon YK, Jha RC, Etesami K, Fishbein TM, Ozdemirli M, Desai CS. Pseudolymphoma (reactive lymphoid hyperplasia) of the liver: A clinical challenge. *World J Hepatol* 2015; 7: 2696-2702 [PMID: 26609347 DOI: 10.4254/wjh.v7.i26.2696]
34 Okubo H, Maekawa H, Ogawa K, Wada R, Sekigawa I, Iida N, Maekawa T, Hashimoto H, Sato N. Pseudolymphoma of the liver associated with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 117-119 [PMID: 11324789 DOI: 10.1080/03009740151095466]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 112-116

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.112

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

文献综述 REVIEW

高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇, 海军军医大学附属长海医院消化内科 上海市 200433

宋英晓, 在读研究生, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由宋英晓与朱惠云完成; 杜奕奇审校.

通讯作者: 杜奕奇, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 海军军医大学长海医院消化内科. duyiqi@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2018-10-26
修回日期: 2018-11-19
接受日期: 2018-12-17
在线出版日期: 2019-01-28

Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis

Ying-Xiao Song, Hui-Yun Zhu, Yi-Qi Du

Ying-Xiao Song, Hui-Yun Zhu, Yi-Qi Du, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Yi-Qi Du, Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. duyiqi@hotmail.com

Received: 2018-10-26
Revised: 2018-11-19
Accepted: 2018-12-17
Published online: 2019-01-28

Abstract

In recent years, the incidence of hyperlipidemic acute pancreatitis has increased year by year. At present, the exact pathogenesis is still unclear. It may be related to the increase of free fatty acids due to increased triglyceride (TG), which leads to toxicity to the pancreas, pancreatic microcirculation disorder, and calcium overload. The key to treatment is to reduce TG rapidly. Lifestyle changes and weight loss are the key to preventing recurrence.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemic acute pancreatitis; Triglyceride; Pathogenesis; Treatment

Song YX, Zhu HY, Du YQ. Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 112-116
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/112.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.112

摘要

近年来, 高脂血症性急性胰腺炎的发病率逐年上升. 目前其确切的发病机制尚不清楚, 可能与甘油三酯升高分解产生游离脂肪酸增多导致对胰腺本身的毒性作用和胰腺微循环障碍以及钙超载等有关. 治疗的关键是迅速降低血脂, 后期生活方式的改变以及减轻体重是预防复发的关键.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高脂血症性急性胰腺炎; 甘油三酯; 发病机制; 治疗

核心提要: 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病机制可能与游离脂肪酸的毒性作用、微循环障碍及钙超载等有关, 其治疗的关键是迅速降低血脂, 后期生活方式的改变以及减轻体重是预防复发的关键, 本文就HLAP的发病机制及其临床治疗进展作一综述.

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 112-116
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/112.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.112

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是各种病因导致的胰酶异常激活的胰腺常见炎性疾病. 胆道结石和酒精是AP最常见的病因, 高脂血症是第三大常见病因, 4%-10%的AP由高脂血症引起[1]. 但国内最新一项Meta分析显示高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发生率已超过酒精性胰腺炎的发生率, 成为AP第二大常见病因[2]. 随着HLAP的发病率逐年增高, 临床上对HLAP的认识也越来越多, 本文就HLAP的发病机制及其临床治疗进展作一综述.

1 HLAP发病机制

近年来有关HLAP发病机制的研究逐渐增多, 然而其具体发病机制尚未明确, 目前较为认可的有如下假设:

1.1 游离脂肪酸的毒性作用 胰脂肪酶将体内的甘油三酯(triglyceride, TG)分解为甘油和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 当TG代谢产生的FFA超过了体内清蛋白的结合能力, 将造成FFA过剩, 过多的FFA可直接损伤胰腺的腺泡和血管内皮细胞, 导致胰腺的局部缺血和酸性环境的形成, 引发进一步的FFA的毒性作用, 酸性环境的形成进一步加速胰脂肪酶的释放及活化, 加重胰腺炎的病理损害[3].

1.2 微循环障碍 与人体高血脂形成相关的脂蛋白是乳糜微粒和极低密度脂蛋白[1], 研究表明高血脂患者体内乳糜微粒增多、TG代谢产生大量FFA, 此时胰腺毛细血管床内大量沉积的FFA和乳糜微粒可致毛细血管堵塞, 一方面使胰腺处于缺血状态, 另一方面可引起血液动力学改变, 血液黏度增加, 更易于形成血栓, 加重胰腺微循环障碍, 使胰腺组织缺血坏死[4].

1.3 钙超载与内质网应激 经过大量的基础实验研究, 钙超载机制在AP的作用越来越得到广泛的认可. 高脂血症可诱发细胞膜及细胞器膜的脂质过氧化, 使膜受体介导的信号转导通路出现异常, 引起细胞内Ca^{2+}浓度增加, 而细胞内的钙浓度可影响胰蛋白酶活化[5], 钙离子浓度增高, 可加速胰蛋白酶原的活化, 加剧胰腺的自我消化, 加重胰腺的损伤. 当胞浆内钙超载时, 内质网腔内的钙稳态发生改变, 产生内质网应激, 内质网应激可诱导细胞死亡和自身炎症反应, Szmola等[6]的一项研究表明, 内质网中错误折叠的蛋白酶, 例如胰凝乳蛋白酶原C(chymotrypsinogen C, CTRC)积累可导致腺泡细胞内的内质网应激和细胞死亡, 内质网应激目前被认为是AP尤其是酒精性胰腺炎的重要致病机制[7].

1.4 基因多态性 国内学者研究发现囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator, CFTR)突变/变异/单体型和肿瘤坏死因子启动子多态性可作为预测HLAP的独立危险因素, 在HLAP患者中CFTR基因突变率为26.1%, 而在只有高脂血症而无AP发生的患者中CFTR基因突变率仅为1.3%[8]. 另有研究发现载脂蛋白E(apolipo protein E, APOE)基因的e-4等位基因在HLAP患者中存在率更高[9]. 因此HLAP的发生可能与影响脂代谢相关的基因多态性、基因突变有关.

以上这些机制表明HLAP是一种复杂的疾病, 它可能受基因、代谢、环境及个体差异的影响, 确切的发病机制仍需进一步深入研究.

2 HLAP的治疗

目前对HLAP没有确切的治疗规范, HLAP的治疗以内科综合治疗为主, 包括常规治疗和特异性治疗, 常规治疗主要有禁食水、早期液体复苏、胃肠减压、营养支持、抑制胰酶分泌及芒硝外敷等, 对于合并休克的患者应该积极抗休克、纠正水电解质紊乱, 需要注意的是对这类患者的营养支持, 起病72 h内禁止输入任何脂肪乳剂, 当患者症状缓解、血清TG降至5.65 mmol/L以下, 可谨慎输入短、中链脂肪乳剂, 在应用过程中还应定期检测体内血脂水平[10]. 最新研究发现高脂血症可影响胰腺炎大鼠和病人的胰腺再生, 影响AP患者预后, 并且当降低血脂浓度时, 可减轻高脂对胰腺再生的影响, 有助于胰腺功能的恢复[11]. 因此针对HLAP的特异性治疗主要是降低血TG水平, 有研究显示控制HLAP患者TG<5.65 mmol/L, 可以阻止胰腺炎患者病情的进展[12], 目前临床上降低HLAP患者的血TG水平及阻止全身炎症反应的主要措施如下.

2.1 肝素和胰岛素 肝素可以通过释放附着于内皮细胞的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL), 增加乳糜微粒的降解, 从而短暂的降低血清TG水平. 但需要注意的是在严重的高血脂导致的胰腺炎中, 长期应用肝素可清除内皮细胞表面的LPL, 从而导致血清TG水平再次升高. Watts等[13]曾报道了一例孕妇因长期使用肝素后, 因LPL缺乏而发生HLAP的病例. 此外肝素可增加坏死性胰腺炎出血的风险. 因此肝素的临床应用还有待进一步证实. 胰岛素通过促进脂肪和肌肉细胞的LPL的合成和活化, 从而加速乳糜微粒的降解, 有文献报道连续静脉输注胰岛素(0.1-0.4 kg/h)对于患有和未患有2型糖尿病的重度HLAP患者均有效[14]. 目前临床上有文献建议肝素

联合胰岛素可作为重度HTGP的一线治疗措施[15]. 但两者联合治疗的有效性还需随机对照大样本量的试验进行进一步的验证. 并且目前临床上还没有研究确切的给出应用肝素和胰岛素治疗HLAP的最佳途径(静脉注射或者皮下注射)[15]. 这些问题都有待于进一步研究明确.

2.2 血液净化治疗 对于重症HLAP患者可考虑行血液净化治疗, 目前临床上常用的血液净化治疗主要包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液灌流(hemoperfusion, HP)、血液透析(hemodialysis, HD)等.

2.2.1 血浆置换: 血浆置换不仅能快速降低TG水平, 同时也能清除促炎症因子, 例如IL-1、TNF-α等, 从而避免胰腺的进一步损伤, 促进各器官功能障碍恢复, 缩短病程, 减少住院时间[16]. 据统计少部分患者需要2次或多次PE才能将血脂降到较低水平, 大部分患者1次PE即可降低49%-80%血TG水平[17]. 但目前对何时开始PE仍存在争议, 有研究认为越早开始PE不仅能快速降低TG水平, 还可以迅速控制全身炎症反应[17], 但也有研究发现早期或晚期进行PE在发病率和病死率上无明显差别[18]. 此外PE一般单次治疗需要输注2500 mL血浆, 大量输注异体血浆可致发热、过敏、传播疾病等风险. 目前临床上有医师用白蛋白代替血浆, 白蛋白一方面避免了输入血浆引起过敏及肺损伤的风险, 另一方面白蛋白不需要血型相同及解冻, 减少操作时间, 最重要的是白蛋白的价格远远低于血浆[19]. 考虑以上因素美国血液净化协会将HLAP作为PE治疗的三类适应症[20]. 此外研究发现在接受PE和未接受PE患者中, 临床预后、发病率、死亡率并没有显著差异[21]. 因此, PE的安全性和治疗时机尚需进一步研究.

2.2.2 血液滤过: 血液滤过以类似肾小球滤过重吸收原理, 通过自身血压或人工泵形成的压力, 使血液流经体外特制滤器. 一方面通过滤过膜滤出大量液体和溶质, 另一方面需补充与滤过物质等量的电解质溶液作交换, 达到血液净化的目的. 一项研究显示双重血液滤过可缩短住院时间, 减少重症AP的复发率, 双重血液滤过可快速清除富含TG的脂蛋白, 理论上可减少代谢产生的过多的FFA, 减轻乳糜微粒导致的血液高黏度, 并且血液滤过也可去除促炎症细胞因子, 减少氧化应激[22]. 2-3 h的双重血液滤过可降低60%-70%的血TG水平, 1-2次的双重血液滤过可降血TG水平从5000 mg/dL降至1000 mg/dL, 并且尚未发现与双重血液滤过相关的并发症. 相比于PE, 双重血液滤过避免了使用新鲜冰冻血浆导致的过敏反应. 双重血液滤过唯一的缺点就是它昂贵的价格, 考虑到它可以缩短住院时间及减少胰腺炎相关的并发症, 这些花费是相对可以接受的[22].

2.2.3 血液灌流: HP是指通过特制吸附器装置, 清除血液中的内、外源性致病物质达到血液净化的目的, 其吸附器特点包括具有特异性配体或具有广谱解毒效应. 连续的静脉-静脉血液滤过(continuous venous-venous hemofiltration, CVVH), 尤其是高流量的血液滤过(high-volume hemofiltration, HVHF)可有效地清除炎症介质并维持血流动力学的稳定, 但是CVVH并不能有效的吸附TG这样的大分子. HP是另一种血液净化方式, 可吸附循环中大的致病分子, HP相对于CVVH更能有效清除与蛋白质结合的中大分子和毒素[23]. 2011年Tang等[24]通过CVVH和HP成功治疗一名怀孕妇女的高脂性胰腺炎. 近年来研究发现HVHF联合HP能够有效的清除患者体内血脂及血清炎症因子, 维持机体电解质平衡[23].

2.2.4 血液透析: HD主要通过将体内血液引流至体外, 通过弥漫、对流或吸附的方式进行物质交换, 最终将净化后的血液有效回输. HD的目的是清除体内多余代谢产物, 同时清除体内过多的水分, 维持内环境稳定. 有研究显示HP联合HD治疗高血脂性AP, 能够有效快速清除、下调TG水平, 能够快速清除炎症介质、肌酐、钾等物质, 改善胰腺微循环, 控制SIRS, 维持机体内环境稳定, 从而缩短了患者住院时间[25].

综上, HLAP病理机制复杂, 关于血液净化治疗开始与结束的时机、选择何种方式或哪几种方式联合治疗等问题还需要进一步研究.

2.3 基因治疗 HLAP的基因治疗越来越受到重视, 家族性LPL缺乏症也称家族性乳糜微粒血症, 它是由于8号染色体短臂上编码LPL基因的功能性缺失导致的, 患有家族性乳糜微粒血症的患者在儿童期就易导致胰腺炎的反复发作[26]. 其中对于14位S447X基因突变的家族性高乳糜微粒血症患者, 基因治疗后50%患者血清TG下降40%[27]. 然而研究发现其效果短暂, 治疗12 wk后TG浓度又恢复到治疗前的浓度. 虽然这项治疗已获得欧盟委员会的批准, 但其高昂的治疗费用限制了它在临床上的应用.

2.4 后期管理及预防复发 研究显示HLAP患者将TG水平控制在500 mg/dL以下可有效防止HLAP的复发[28]. 为了防止HLAP的复发, 生活方式的改变、减轻体重、避免饮酒以及控制糖尿病和限制碳水化合物等二次触发因素是预防复发的关键[12]. 但有一部分人群除改变生活方式外还需服用抗高血脂药物来控制血TG水平, 抗高血脂的药物主要有贝特类、烟酸、他汀及ω-3脂肪酸, 其中烟酸因其多重的副作用而受到限制. 在一项前瞻性双盲的临床试验中显示每日3-4 g剂量的ω-3脂肪酸可降低HLAP患者30%-50%的TG水平[29]. 此外有研究显示高脂血症患者的双重药物治疗优于单药治疗, 在一项随

机、双盲的对照试验中发现与非诺贝特单药治疗相比, ω-3脂肪酸和非诺贝特的双重治疗使中位TG浓度降低了60.8%, 相比于单药的53.8%, 但两者并没有统计学意义[30]. 他汀类的作用也存在争议, 一些研究表明它具有保护作用, 而另一些研究报道了他汀类药物可导致胰腺炎的发生[31]. 目前在临床上贝特类已被推荐作为一线的药物治疗, 贝特类药物在降低TG的同时, 还具有升高高密度脂蛋白的作用, 此外一部分研究称血浆置换在预防复发性HLAP的复发方面是有效和安全的[32,33].

3 结论

近年来HLAP发病率逐年上升, HLAP的发生和发展是由多种因素共同参与、共同作用的复杂的病理生理过程. 其确切的发病机制尚不清楚, 可能与TG水平增高分解产生的FFA增多引起胰腺自身毒性作用、胰腺微循环障碍、钙超载、内质网应激、基因突变有关. 对HLAP的治疗除了胰腺炎的常规治疗外, 应同时兼顾降脂及阻止全身炎症反应的特异性治疗, 主要包括肝素、胰岛素、血液净化治疗及基因治疗等, 药物及生活方式的改变是预防复发的重要措施, 但HLAP确切的治疗规范仍有待进一步研究.

4 参考文献

1 Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr* 2018; 37: 1810-1822 [PMID: 29056284 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.028]
2 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 2 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2016.02.006]
3 Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4721357 [PMID: 30148167 DOI: 10.1155/2018/4721357]
4 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
5 Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca2+ in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol* 2014; 592: 269-280 [PMID: 23897234 DOI: 10.1113/jphysiol.201]
6 Szmola R, Sahin-Tóth M. Pancreatitis-associated chymotrypsinogen C (CTRC) mutant elicits endoplasmic reticulum stress in pancreatic acinar cells. *Gut* 2010; 59: 365-372 [PMID: 19951900 DOI: 10.1136/gut.2009.198903]
7 Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 153-166 [PMID: 27206712 DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y]
8 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
9 Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Hyperlipidemic Acute Pancreatitis and the Apolipoprotein E4 Allele. *Pancreas* 2017; 46: e3-e4 [PMID: 27977632 DOI: 10.1097/MPA.0000000000]
10 余锋尤, 杨普云, 吴全忠. 肠内与肠外营养对急性重症胰腺炎促炎因子及肠屏障功能的影响. 现代临床医学 2016; 42: 2 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2016.02.018]
11 Yang N, Li B, Pan Y, Tu J, Liu G, Lu G, Li W. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients. *Gut* 2018 [PMID: 29549096 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315560]
12 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
13 Watts GF, Cameron J, Henderson A, Richmond W. Lipoprotein lipase deficiency due to long-term heparinization presenting as severe hypertriglyceridaemia in pregnancy. *Postgrad Med J* 1991; 67: 1062-1064 [PMID: 1800965]
14 Khan R, Jehangir W, Regeti K, Yousif A. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. *Gastroenterology Res* 2015; 8: 234-236 [PMID: 27785302 DOI: 10.14740/gr662e]
15 Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 198-201 [PMID: 28225998 DOI: 10.1590/2359-3997000000244]
16 Gavva C, Sarode R, Agrawal D, Burner J. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A rapid and practical approach. *Transfus Apher Sci* 2016; 54: 99-102 [PMID: 26947356 DOI: 10.1016/j.transci.2016.02.001]
17 Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 689-694 [PMID: 25269432 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008]
18 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
19 McLeod BC. Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 157-167 [PMID: 16377548 DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.004]
20 Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284 [PMID: 23868759 DOI: 10.1002/jca.21276]
21 Miyamoto K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sugiyama D, Kato S, Yamashita T, Goto T, Iwasaki E, Shirai K, Oe K, Sawano H, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Oshima T, Yamamoto T, Nagata K, Mine T, Saito K, Sekino M, Furuya T, Matsuda N, Hayakawa M, Kanai T, Mayumi T. Plasmapheresis therapy has no triglyceride-lowering effect in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 949-951 [PMID: 28233051 DOI: 10.1007/s00134-017-4722-3]
22 Chang CT, Tsai TY, Liao HY, Chang CM, Jheng JS, Huang WH, Chou CY, Chen CJ. Double Filtration Plasma Apheresis Shortens Hospital Admission Duration of Patients With Severe Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis.

Pancreas 2016; 45: 606-612 [PMID: 26491906 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000507]
23 Sun S, He L, Bai M, Liu H, Li Y, Li L, Yu Y, Shou M, Jing R, Zhao L, Huang C, Wang H. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 352-358 [PMID: 26506968 DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352]
24 Tang Y, Zhang L, Fu P, Kang Y, Liu F. Hemoperfusion plus continuous veno-venous hemofiltration in a pregnant woman with severe acute pancreatitis: a case report. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 987-990 [PMID: 21424372 DOI: 10.1007/s11255-011-9936-7]
25 冯晓东, 张世杨, 向容, 张贵良, 邓飞, 张敏. 血液灌流联合血液透析滤过治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察. 四川医学 2017; 38: 3 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2017.03.019]
26 Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, Geary RS, Baker BF, Graham MJ, Crooke RM, Witztum JL. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2200-2206 [PMID: 25470695 DOI: 10.1056/NEJM]
27 Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013; 20: 361-369 [PMID: 22717743 DOI: 10.1038/gt.2012.43]
28 Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol* 2018 [PMID: 29923163 DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1]
29 Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-760 [PMID: 16565093 DOI: 10.1136/bmj.38755.366331.2F]
30 Roth EM, Bays HE, Forker AD, Maki KC, Carter R, Doyle RT, Stein EA. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 196-203 [PMID: 19597368 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181b0cf71]
31 Kuoppala J, Pulkkinen J, Kastarinen H, Kiviniemi V, Jyrkkä J, Enlund H, Happonen P, Paajanen H. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 1085-1092 [PMID: 26300102 DOI: 10.1002/pds.3858]
32 Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003; 18: 181-185 [PMID: 14699594 DOI: 10.1002/jca.10063]
33 Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apher* 2003; 18: 32-36 [PMID: 12717791 DOI: 10.1002/jca.10047]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 117-124

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.117

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

文献综述 REVIEW

肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 李利生, 徐敬东, 北京市首都医科大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王跃秀, 北京市首都医科大学国际学院 北京市 100069

朱敏佳, 本科, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金Nos. 81274173、81673671、81270443; 首都医科大学创新基金No. XSKY2018008、CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由朱敏佳、王跃秀、李利生及徐敬东完成; 图片由朱敏佳与徐敬东绘制; 杨泽俊、王菲菲及狄治杉负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学生理学系. xu_jdd@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2018-10-26
修回日期: 2018-11-23
接受日期: 2018-12-25
在线出版日期: 2019-01-28

Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases

Min-Jia Zhu, Ze-Jun Yang, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Yue-Xiu Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Min-Jia Zhu, Ze-Jun Yang, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xiu Wang, International College, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671 and No. 81270443; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutou, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2018-10-26
Revised: 2018-11-23
Accepted: 2018-12-25
Published online: 2019-01-28

Abstract

Enterochromaffin cells (ECs), known for their special histochemical characteristics, originate from enteroblasts. For their important role in physiological and pathophysiological conditions, ECs in the gut could synthesize and secrete about 95% of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the body, which is an important humoral factor. As a chemosensor, ECs can regulate nutrition absorption and satiety through the sensory neural pathways. In addition, ECs participate in immune regulation. What's more, ECs and 5-HT are closely related to many kinds of gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enterochromaffin cells; 5-hydroxytryptamine; Immune regulation; Physiological function; Intestinal disease

Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD. Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 117-124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/117.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.117

摘要

肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)由肠上皮基底干细胞分化而来, 由于其特殊的组织化学染色特性而得名. EC主要分泌5-羟色胺, 并产生机体95%的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT). EC作为化学感受器通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道摄入的食物以及相关化学因子, 并以此调控胃肠道吸收营养物质. 另外, EC还参与肠道免疫调节功能. 值得注意的是EC数量以及其分泌的5-HT浓度的变化与多种肠道疾病密切相关. 总之,

EC对胃肠道健康的作用不容小觑.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠嗜铬细胞; 5–HT; 生理功能; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)由肠基底干细胞分化而来, 其分泌的5-羟色胺可促进促进肠道运动、上皮的分泌. EC可通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道各种化学因子, 并以此调控胃肠道功能. EC对胃肠道健康具有非常重要的作用.

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东. 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 117–124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/117.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.117

0 引言

肠嗜铬细胞[Enterochromaffin cell(EC), 又名嗜银细胞Kulchitsky]是一种肠上皮内分泌细胞, 尽管其散布于肠上皮细胞中, 占其总量的不到1%, 却在肠道内扮演了重要的角色. EC主要分泌5-羟色胺[5-hydroxytryptamine(5-HT)或serotonin, 血清素][1], 产生机体95%的5-HT; P物质等[2]. EC作为化学感受器通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道摄入的食物以及相关化学因子, 调控胃肠道吸收营养物质. 除此之外, EC还参与肠道免疫调节功能, EC功能紊乱可导致多种肠道疾病. 基于此, 本文对EC结构、功能以及对肠道功能的调节角色重要性予以综述.

1 EC的分化和形态学研究

近150年以前, 研究[3]发现一种能够与铬盐结合的胃肠内分泌细胞, Ciaccio等给这种细胞起名为EC. 消化道EC散在分布于上皮及腺体细胞中, 位于肠绒毛间隐窝的小多角形(polygonal)细胞, 数量仅占肠上皮细胞的1%. 然而, EC却是肠内分泌细胞EEC中最常见的内分泌细胞. 尽管EC具有神经内分泌特性, 且在形态组织组成方面与肾上腺髓质细胞相似, 然而肾上腺髓质EC起源于神经嵴(neural crest), 而胃肠道EC起源于内胚层的胃肠腔干细胞(intestinal stem cells, ISCs)[4]. 嗜铬细胞的分化比较复杂, 通常分为两部分, 并且受到多种因素的调节. 上游通路通常由起源于内胚层的ISCs[4]在抑制Notch通路的情况下, 向内分泌细胞祖系的细胞分化, 即ISCs分化为肠内分泌细胞EEC的通路目前研究比较清楚, 主要是通过抑制Notch通路中的转录抑制因子Ttk69的BTB结构域等途径进行分化的(图1).

不同的ISCs由于其Notch信号通路的调控, Δ号通路的基因表达量不同而分化成不同的前体细胞肠上皮基底干细胞(Enteroblasts, EB)即EB^{AECs}和EB^{SEE}. 如果抑制TtK69基因, 则吸收型肠上皮细胞AECs的前体EB细胞会转化分化为SEE.

研究发现[5]ISC分化的前体细胞EB是个二元诱导分化的系统, 与Δ(Dl)基因表达有关. EB通过Notch通路的调控分化为吸收型肠上皮细胞(absorptive enterocytes, AECs), 而Notch通路受阻, 则分化为分泌型肠上皮细胞(secretory enteroendocrine, SEE)如EEC, 杯状细胞(goblet cell), 帕内特细胞(Paneth cell), M细胞(M cell)和簇细胞(tuft cell)等组成上皮隐窝-绒毛单元细胞. 除了Notch信号通路以外, 位于N端的BTB结构域, 由TtK基因座编码的转录抑制因子Ttk69也可调控EEC的分化. 研究发现[6], TtK69基因敲除鼠小肠中EEC细胞含量以及比例远大于野生型小鼠. 然而, 与以往认为Notch通路为EEC分化的最上游总通路的观点不同的是Ttk69在调控ISC的二元分化选择方面与Notch信号通路为平行关系, 即Ttk69基因的缺失并不影响Notch信号的激活, 而当Notch信号中断时, Ttk69蛋白的表达水平也基本不受影响, 且Ttk69基因缺失鼠即使过度激活Notch通路, 也不会降低EEC的分化. 虽然其下游通路, 即由EEC谱系定向分化为EC的研究报道较少, 目前少量研究仍旧认为这主要取决于胚胎中的bHLH蛋白神经源素3(Neurogenin3, Ngn3)的过度表达. Ngn3下游转录因子如Arx, Foxa1/2, Isl1, Insm1, Neurod1, Pax4和Pax6等可调控EEC的谱系亚群分化. 而$Ngn3^{-/-}$敲除后动物缺乏有内分泌功能的EEC[7], 其中对十二指肠和结肠分泌Ghrelin细胞系和5-HT的EC细胞系影响最大. 同样$Nkx2.2^{-/-}$后在小鼠胚胎水平上抑制$Ngn3^{+}$祖细胞向EC分化. 有研究表明[8], Nkx2.2下游转录因子Lmx1a与EC的分化和功能具有密切联系, 这是由于Lmx1a缺陷小鼠体内TPH1蛋白的表达下降, 十二指肠和结肠5-HT的分泌减少.

EC具有嗜铬反应的特性[9,10], 除被重铬酸钾染成棕黄色鉴别, 亦可通过其他多种方法鉴定[11-14]EC在肠道中分布广泛, 在胃到直肠中均可以检测出来. 然而, EC在胃肠道不同位置甚至同一位置的不同区域的形态、受体以及相关转运体SERT均具有显著差异, 同时不同种属之间相比较, 各种不同特性EC比例也有显著性差别[11]. 十二指肠EC可以高表达TH-1, GLUT2(十二指肠含量富集后可高达结肠EC的400倍)、GLUT5和游离脂肪酸受体1、3(Free fatty acid receptor, FFAR1和FFAR3); 结肠EC则可以高表达GLUT1、FFAR2和FFAR4(结肠含量富集后可达十二指肠EC的4倍)[12,13], 可见EC的分布与胃肠道相关代谢功能息息相关[14]. 5-HT与缩胆囊素

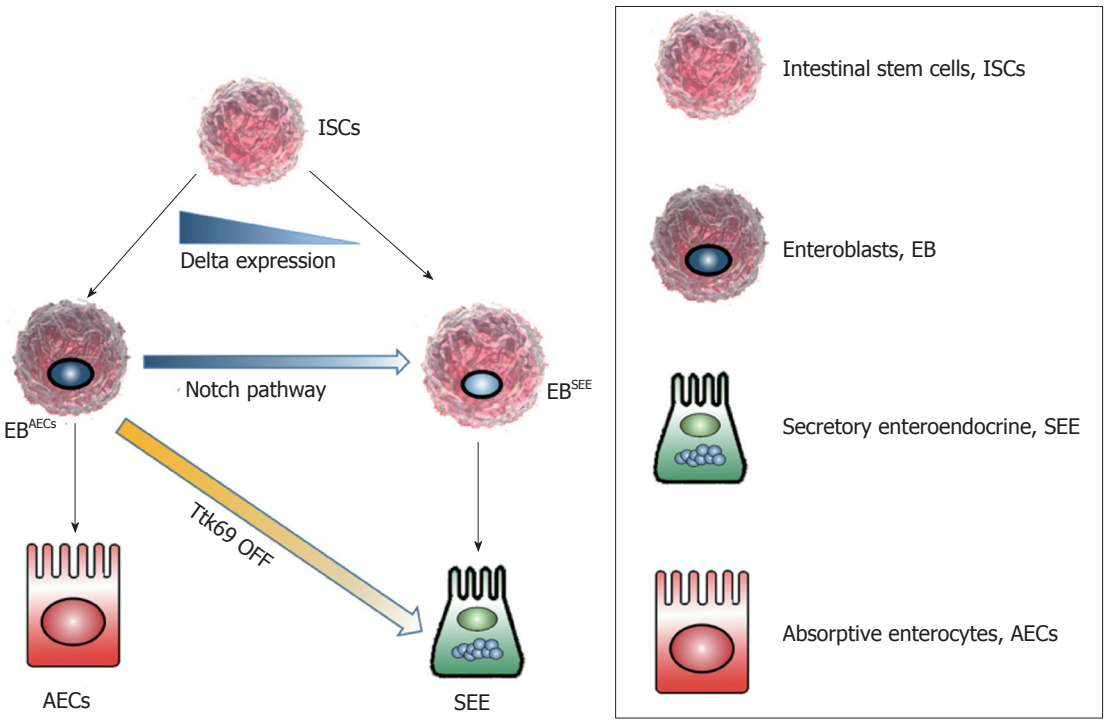


图 1　胃肠腔干细胞分化途径示意图[5].

(cholecystokinin, CCK)的共区域化(colocalization)亦使得EC在十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠中的重叠区域从结肠(15%)到盲肠(50%)呈现逐步上升的趋势, 而此趋势在结肠中断(结肠内无共区域化的重叠区域)[15]; 在肛管内EC也可以与分泌PYY和GLP-1的EEC共表达[16]. 同时, 不同种属之间EC的分布状态及其含量也不相同. 小鼠十二指肠内高达90%的内分泌细胞均为EC[17]; 在牛、猫和豚鼠中, EC主要存在于十二指肠和空肠; 而猪体内几乎不存在EC[18].

2　5-HT发挥功能与介导蛋白

超过95%的5-HT由胃肠道中EC分泌产生, 5-HT的合成速率、释放量、释放速率、酶分解速率、细胞外扩散速率和再摄取速率可以由不同功能的蛋白质控制并实现相关调控[19], 其中最重要的介导蛋白为其合成相关限速酶, 具有多样性的受体, 迄今共发现14种5-HT受体亚型, 分为7个亚科, 而根据受体信号激活级联反应的细胞传导方式分为两类: 配体门控离子通道(ligand gated ion channel, LGIC)型和G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)型, 其中通过LGIC进行第二信使激活的受体仅有一种(5-HT3 receptor)[20], 多富集在中枢和周围神经系统, 可以参与炎症反应[21]. 而其余均属于具有7个跨膜区段, 3个胞浆环和3个细胞外环的GPCR型[22], 主要包括: 5-HT1(5-HT1A、5-HT1B、5-HT1D、5-HT1E、5-HT1F)、5-HT2(5-HT2A、5-HT2B, 5-HT2C)、5-HT4、5-HT5(5-HT5A、5-HT5B)、5-HT6、5-HT7. 多富集在其他分泌型EEC如GC以及感觉神经元上. 除以上哺乳动物常见5-HTR外, 还在马醉木属菜粉蝶的幼虫中发现新型无脊椎特异性受体Pr5-HT8(在蜜蜂和蚊子等昆虫的cDNA中同时存在)[23]. 不同的5-HT受体调节不同的机体功能, 由于其受体的多样性, 提示其作用具有复杂性. 而5-HT需要通过EC膜以及感觉神经元上的SERT介导细胞对5-HT的再摄取, 即从EC细胞周围以及突触间隙中去除5-HT, 使其重新进入突触小体回收、利用或者灭活, 以达到终止5-HT作用, 使突触前神经元再次使用的功能[24]. SERT是由SLC6A4基因[25]编码的蛋白质, SERT属于单胺转运蛋白(MATs), 通常以单体状态存在并发挥转运5-HT的功能, 然而最新研究表明[26], 在体外hSERT膜微环境中运用粗粒分子动力学研究方法, 通过测定基于自组装模型中二聚体的轨迹重构的平均力势(PMF)发现SERT的二聚体状态对其跨膜运输的功能具有特殊作用. 这个研究成果提示, 机体为提高5-HT通过EC膜的转运效率, 可以运用整合蛋白的低聚作用这一动态过程机制[27], 通过分子动力学模拟人类SERT(hSERT)二聚体, 发现在hSERT二聚体界面对称、涉及跨膜螺旋12(TM12)并存在类似于细菌同系物LeuT的晶体结构的情况下是最稳定的. 这一发现为神经递质再摄取相关的疾病提供了治疗的方向.

3　EC功能

胃肠道通过肠神经系统自主、协调地完成蠕动、分泌反射. 肠嗜铬细胞释放5-HT, 激活黏膜下传入神经纤维,

通过肠神经系统调节局部的兴奋和抑制. 同时, 神经-体液-免疫调节系统发挥维持内环境稳态, 并发挥EC功能的作用.

3.1 5-HT的分泌多途径调控 5-HT的分泌有两条不同的通路, 即Ca^{2+}依赖型和Ca^{2+}非依赖型. Ca^{2+}依赖型的胞外分泌依赖于电压门控钙通道的激活. 有研究表明[28], L-型钙通道(L-type calcium channel, LTCC)的选择性拮抗剂Amlodipine和Nifedipine能够有效抑制5-HT的分泌, 说明Ca^{2+}依赖型分泌途径的存在. 然而, 阻断Ca^{2+}依赖型通路后, EC的5-HT分泌功能也并没有完全消失, 提示还有可能有另外的途径存在. 研究表明[29]由Scn3a编码的钠通道NaV1.3可以通过Ca^{2+}非依赖型通路影响EC的兴奋性和5-HT的释放. 在Tph1-CFP小鼠转基因模型, 即TPH阳性且表达CFP的小鼠小肠原代培养中发现, 通过膜片钳技术检测到EC有自发性锋电位爆发, 且伴随5-HT的释放, 即细胞去极化能够促进结肠EC大量释放5-HT. 人和小鼠结肠和小肠EC均表达电压门控钠通道, 给NaV1.3 ICA-121431(NaV1.3通道抑制剂)后5-HT的分泌减少; 但是使用NaV1.3通道激动剂BDS-1后5-HT分泌增加, 证明了Ca^{2+}非依赖型通路的存在. 综上所述, 人体内同时存在这两种5-HT的分泌途径. 在EC发挥其分泌功能时, 由于细胞、组织、器官的特异性可能有所不同, 这两条通路所占的比例不同, 因此印证了EC纷繁复杂功能的特殊性. 在今后精准医疗的临床应用中, 由于EC分泌作用、机制的复杂性, 个体用药疗效可能会千差万别.

当然, 也有研究发现还有其他途径参与EC的分泌调节, 即5-HT的分泌也与多种因素的内环境稳态调控有关. 由于5-HT受体亚型多, 起作用复杂, 且相互之间甚至出现拮抗(主要为5-HT4受体)的现象, 由此引起了广大科学家的关注, 同时也是引起了临床医生用药治疗方面的高度重视. 5-HT分泌受多机制所控制[30], 5-HT与5-HTR3结合促进释放, 而5-HT4R抑制释放, 如药物5-HT4R激动剂替加色罗[31,32]和莫沙必利[33]抑制胃肠道分泌; 5-HT4R还可以通过胆碱能神经释放乙酰胆碱促进5-HT释放. 因此, 5-HT的调节作用是双向的, 体现了受体亚型之间调控的复杂性.

3.2 EC作为肠道中化学感受器 目前EC在肠道中的不可或缺的“第二感受器”的作用引起了广泛关注. 肠内分泌细胞存在一套特殊的细胞质系统, 即“肠道感受器”, 能够使神经-上皮组织与神经系统建立直接突触联系. EECs可以直接与神经支配的神经细胞进行信息交换, 从而启动相应的功能性反应[34]. 为证实这种直接联系的存在, 在Cck-GFP, Pyy-GFP和Pyy-Cre小鼠的体内实验中, 将单向突触狂犬病病毒注入小鼠的结肠内腔, 实验结果发现这种嗜神经病毒通过感染肠内分泌细胞, 从而感染黏膜神经, 进而传递到小鼠的肠道、中枢神经系统, 构成神经-肠上皮回路[35,36]. EC是EEC感觉细胞中的重要组成部分, EC是一种感觉细胞, 它能够偶联营养物质、肠神经系统和肠道菌群[37]. 最新研究通过利用组织化培养EC, 显示其与神经感觉有直接联系[38]. 该项研究揭示了位于肠道上皮的EC可以作为直接感知来自体内和体外多种刺激的化学感受器, 并且可以与传入神经元建立突触连接从而进行信息传递, 从而实现对环境、代谢和稳态信息的检测和转导. 同时肠道微代谢产物可调节5-HT生物合成的[39], 并与某些病理生理状态有关[40]. 以上这些结果表明EC细胞确实可以作为有害化学刺激或其他影响胃肠道的损伤的前哨细胞. 然而, 目前对EC能够发挥传感器的功能有报道, 但它们对有些营养物质反应灵敏性的不同, 以及在胃肠道不同部位的变化情况的具体机制仍然不清, 且有关于对于其发挥功能的相关机制也有待于科研工作者揭开这一重要“第二感受器”神秘的面纱, 为今后与之相关的疾病提供理论基础.

3.3 EC参与肠道免疫 目前肠道免疫与疾病的相关性研究已经成为医学热点. 而5-HT更是引起了关注. 有研究报道[41], 许多淋巴细胞上有5-HT受体的存在, 提示5-HT的分泌及其调节与肠道免疫功能息息相关. 5-HT可增强树突状细胞介导的T淋巴细胞活化[42,43]使其发挥增强免疫作用; 同时, 5-HT还可以提高巨噬细胞(macrophage, MM)的吞噬作用来提高肠道免疫功能等[44]. 更有趣的是, ENS与ECs之间神经-免疫的相互作用可体现在胆碱能抗炎通路中类似神经模式影响胃肠道内5-HT的水平, 说明胃肠道内复杂的神经免疫相互作用[45].

在肠道的炎症中, 急性炎症和慢性炎症对于5-HT水平与ECs数量的影响表现出不同的特点, 引起了科研工作者的广泛关注, 在UC患者中, 黏膜中EC减少, 5-HT含量减少, 但是每个EC分泌5-HT的功能并没有降低, 反而有所代偿性增加; 在活动性腹腔疾病的患者黏膜活检中发现EC细胞数和5-HT含量均有所升高; 在憩室炎患者中, 5-HT含量、EC数均未检出明显变化. 在这些不同的炎症性疾病中, EC分泌和再摄取对5-HT浓度的信号通路上游端变化各不相同, 上述所有情况均与上皮SERT表达水平降低有关. 但是, 尚未在炎症性疾病的儿童患者样本中检测到SERT的下降[46]. 然而, 与人类疾病相反的是在许多动物肠道炎症模型中[47-49], 包括豚鼠的TNBS结肠炎和回肠炎、小鼠的TNBS结肠炎、DSS结肠炎、柠檬酸杆菌肠炎和旋毛虫肠炎, 5-HT水平和ECs都有所增加, 5-HT的释放水平也相应增加. 同时, 其上皮SERT的表达减少. 虽然炎症反应的免疫调节与EC的

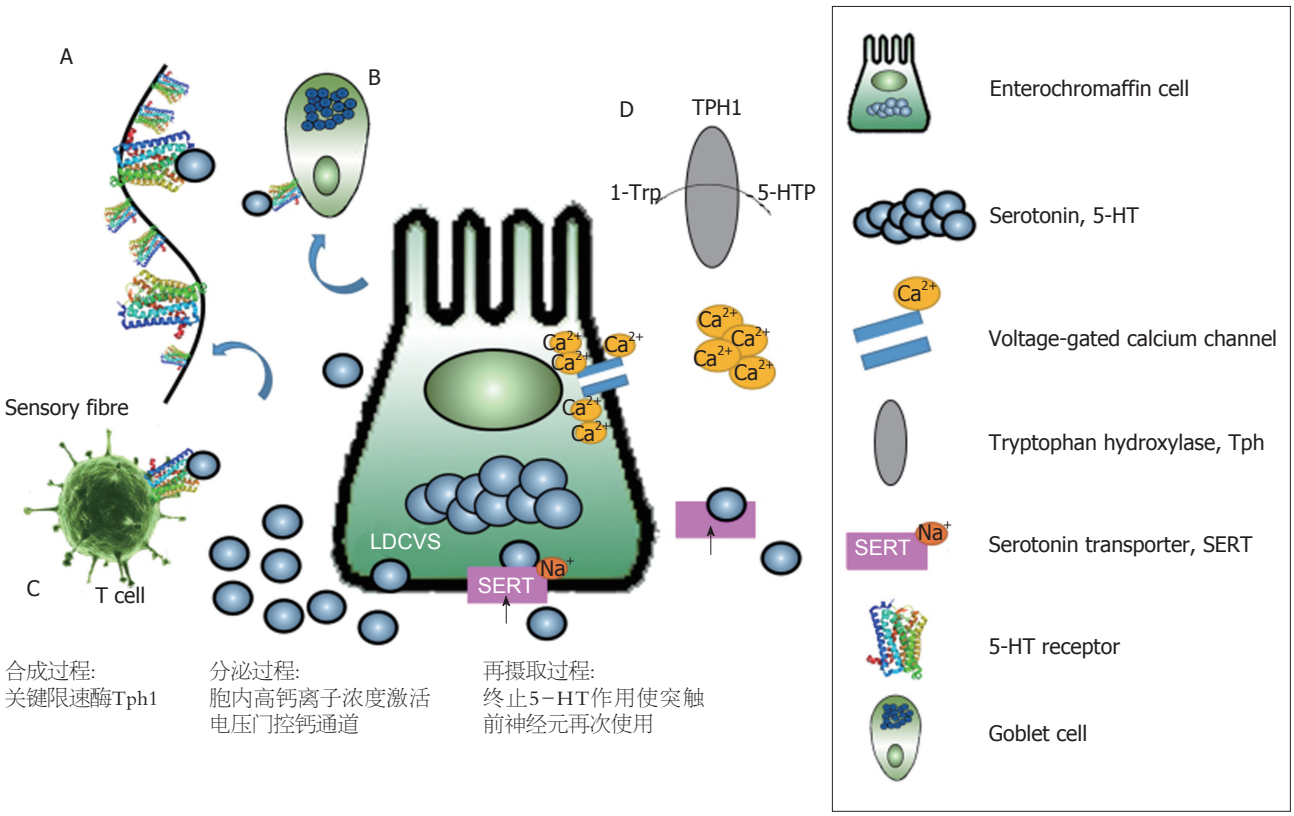


图 2　肠嗜铬细胞功能示意图[45]. A: 肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)分泌5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)激活感觉神经元, 即EC的肠道化学感受器功能; B: EC分泌5-HT激活其他肠内分泌细胞(如杯状细胞); C: EC分泌5-HT调节树突状细胞介导的T细胞, 参与免疫调节; D: 5-HT在EC的合成、分泌和再摄取过程.

5-HT信号通路机理尚不清楚, 但是人类疾病与动物模型的5-HT水平及EC数量上升下降趋势的不同可能与相应疾病的持续时间有关, 前者慢性疾病居多, 后者模型的建立则是人为诱导的急性炎症为主[46]. 这可能提示我们, 在不同的炎症阶段, 可启动不同的机体神经-体液调节的自我保护机制.

4 EC与肠道疾病

由于ECs在消化道具有重要的功能, EC功能失调, 例如5-HT信号系统异常可导致胃肠道动力及分泌功能异常、内脏高敏感性, 这些因素与功能性便秘、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性腹泻及功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)等胃肠道功能性疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)的发生密切相关. 相关临床研究[50]也发现功能性胃肠病患者的心理和精神状态异常远高于一般患者. 内脏高敏感和中枢感觉异常是IBS等FBD可能的潜在发病机制, 通过对SERT基因多态性的研究, 有可能揭示这些现象之间的内在联系并进一步阐明某些FBD的发病机制. 目前临床普遍认为肠道功能紊乱与EC数量及其分布的改变互为因果, 然而对于孰为起始因素, 孰为后续改变看法不一.

4.1 EC与肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种与慢性肠道不适和腹痛相关的疾病, 与胃肠道蠕动和分泌相关, 严重的IBS通常表现为慢性便秘或慢性腹泻. 研究表明[51], IBS患者常表现有5-HT浓度的异常和EC数量的异常. 腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)患者体内5-HT水平升高, 反之在便秘型IBS(constipation-predominant IBS, IBS-C)患者体内5-HT水平降低. IBS患者的SERT表达水平和活性均表现为降低, TPH在基因层面的改变可以影响IBS患者体内5-HT水平, 进而调控其体内的排便习惯、炎症反应程度等.

虽然上述改变已成为经典治疗IBS的靶点的理论依据, 然而令人惊奇的是, 最新研究表明[52], TPH1基因表达的遗传变异如TPH1近端启动子变异体-347C/A; rs7130929可通过改变胃肠道中5-HT生物利用度而影响IBS患者的排便习惯倾向. 通过测定凝胶电泳迁移率判断-347C/A等位基因判断上游通路DNA核因子的结合, 发现早期生长响应因子1(EGR-1)可与高亲和力的位点如单核苷酸多态性(SNP)-347C/A的小A等位基因结合. 结果提示, TPH1启动子SNP-347 C/A与EGR-1的特殊亲和力与IBS患者排便习惯倾向以及结肠TPH1表达水平调控肠道5-HT信号通路相关. 在化学诱导的实验性结肠炎模型中, 缺乏TPH1的肠道炎症的严重程度均有所

降低. 在小鼠肠道炎症模型中使用TPH抑制剂Telotristat etiprate(LX1032/LX1606)阻断由于5-HT合成引起肠道炎症IBS. 更有研究发现LX1606显著降低肠道5-HT水平, 延缓DSS诱导的急性和慢性结肠炎的发病及其严重程度[53]. 而经典治疗IBS的药物疗效可能出现反复发作等副作用. 目前最新研究有望成为治疗IBS的新模式, 新靶点的开发应用为临床新疗法的建立和提出打开了曙光.

4.2 EC与乳糜泻 乳糜泻(celiac disease, CD)是一种长期的自身免疫性疾病, 可诱发小肠的炎症反应, 导致小肠内绒毛缩短进而影响营养素的吸收, 故而CD患者常伴有贫血. CD是一种临床常见疾病, 给患者带来了长期慢性的痛苦, 尚无有效的治疗方法. 目前有研究表明[54], 尽管CD会造成绒毛萎缩, 而ECs数量却达到正常值的两倍及以上, 血浆5-HT水平的变化与消化不良症状显著相关, 且可能与类癌综合征和顺铂诱导的呕吐水平相当. 顽固性CD患者的十二指肠样本中TPH1基因表达量显著增加, 这为新药开发及治疗提供了新的思路, 值得科研及医务工作者关注.

当然, 除了替加色罗和莫沙必利等可以治疗IBS-C的药物外, 新一代高选择性5HT4受体激动剂普鲁卡必利和雷莫司琼被证实对于IBS治疗更具有特异性; 最新研究[55,56]发现5-HT受体药物也可以用于靶点治疗肺动脉高压(PAH)等呼吸系统疾病; 亦对消化系统肿瘤的靶向免疫疗法有所展望.

5 结论

ECs不是一种简单的内分泌细胞, 其分泌的5-HT是肠道中重要的单胺类物质. 5-HT的合成、分泌以及再摄取过程(图2)与胃肠道的功能息息相关. 当5-HT与其他EEC以及感觉神经元上的5-HT受体结合并激活其下游调控功能, 同时EC的免疫调节功能可以与相关炎症反应疾病的组织形态学改变相互印证. 如果其数量、结构以及分泌功能呈现病理性改变, 则胃肠道的整体内环境稳态平衡会被打破. 由此可见, EC是实现肠-脑轴相关结构和功能的重要“调控者”, 是形成相关反应回路的感受器以及效应器. 然而, EC分泌的5-HT具体的下游调控通路, 以及SERT再摄取对于后遗效应功能的改变等更多细节问题还有待进一步发现、研究和探讨.

6 参考文献

1 Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952; 169: 800-801 [PMID: 14941051]

2 Heitz P, Polak JM, Kasper M, Timson CM, Pearse AG. Immunoelectron cytochemical localization of motilin and substance P in rabbit bile duct enterochromaffin (EC) cells. *Histochemistry* 1977; 50: 319-325 [PMID: 319087]

3 de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3-17 [PMID: 26971840 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.004]

4 Thompson M, Fleming KA, Evans DJ, Fundele R, Surani MA, Wright NA. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. *Development* 1990; 110: 477-481 [PMID: 2133551]

5 Wang C, Xi R. Keeping intestinal stem cell differentiation on the Tramtrack. *Fly* (Austin) 2015; 9: 110-114 [PMID: 26655207 DOI: 10.1080/19336934.2015.1119947]

6 Wang C, Guo X, Dou K, Chen H, Xi R. Ttk69 acts as a master repressor of enteroendocrine cell specification in Drosophila intestinal stem cell lineages. *Development* 2015; 142: 3321-3331 [PMID: 26293304 DOI: 10.1242/dev.123208]

7 Jenny M, Uhl C, Roche C, Duluc I, Guillermin V, Guillemot F, Jensen J, Kedinger M, Gradwohl G. Neurogenin3 is differentially required for endocrine cell fate specification in the intestinal and gastric epithelium. *EMBO J* 2002; 21: 6338-6347 [PMID: 12456641]

8 Gross S, Garofalo DC, Balderes DA, Mastracci TL, Dias JM, Perlmann T, Ericson J, Sussel L. The novel enterochromaffin marker Lmx1a regulates serotonin biosynthesis in enteroendocrine cell lineages downstream of Nkx2.2. *Development* 2016; 143: 2616-2628 [PMID: 27287799 DOI: 10.1242/dev.130682]

9 Carmichael SW. The adrenal chromaffin vesicle: an historical perspective. *J Auton Nerv Syst* 1983; 7: 7-12 [PMID: 6341438]

10 Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. Max Schottelius: Pioneer in Pheochromocytoma. *J Endocr Soc* 2017; 1: 957-964 [PMID: 29264546 DOI: 10.1210/js.2017-00208]

11 Diwakarla S, Fothergill LJ, Fakhry J, Callaghan B, Furness JB. Heterogeneity of enterochromaffin cells within the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28485065 DOI: 10.1111/nmo.13101]

12 Martin AM, Lumsden AL, Young RL, Jessup CF, Spencer NJ, Keating DJ. Regional differences in nutrient-induced secretion of gut serotonin. *Physiol Rep* 2017; 5 [PMID: 28320893 DOI: 10.14814/phy2.13199]

13 Martin AM, Lumsden AL, Young RL, Jessup CF, Spencer NJ, Keating DJ. The nutrient-sensing repertoires of mouse enterochromaffin cells differ between duodenum and colon. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28251760 DOI: 10.1111/nmo.13046]

14 Philipsen A, Jørgensen ME, Vistisen D, Sandbaek A, Almdal TP, Christiansen JS, Lauritzen T, Witte DR. Associations between ultrasound measures of abdominal fat distribution and indices of glucose metabolism in a population at high risk of type 2 diabetes: the ADDITION-PRO study. *PLoS One* 2015; 10: e0123062 [PMID: 25849815 DOI: 10.1371/journal.pone.0123062]

15 Fakhry J, Wang J, Martins P, Fothergill LJ, Hunne B, Prieur P, Shulkes A, Rehfeld JF, Callaghan B, Furness JB. Distribution and characterisation of CCK containing enteroendocrine cells of the mouse small and large intestine. *Cell Tissue Res* 2017; 369: 245-253 [PMID: 28413860 DOI: 10.1007/s00441-017-2612-1]

16 Martins P, Fakhry J, de Oliveira EC, Hunne B, Fothergill LJ, Ringuet M, Reis DD, Rehfeld JF, Callaghan B, Furness JB. Analysis of enteroendocrine cell populations in the human colon. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 161-168 [PMID: 27844204 DOI: 10.1007/s00441-016-2530-7]

17 Roth KA, Gordon JI. Spatial differentiation of the intestinal epithelium: analysis of enteroendocrine cells containing immunoreactive serotonin, secretin, and substance P in

normal and transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6408-6412 [PMID: 1696730]
18 Cetin Y. Secretin-cells of the mammalian intestine contain serotonin. *Histochemistry* 1990; 93: 601-606 [PMID: 2329057]
19 Daws LC, Gould GG. Ontogeny and regulation of the serotonin transporter: providing insights into human disorders. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 61-79 [PMID: 21447358 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.013]
20 Ito C, Isobe Y, Tsuchida K, Higuchi S. 5-Hydroxytryptamine3 receptor and regulation of gastric emptying in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1996; 331: 203-218 [PMID: 8937630]
21 Kato S. Role of serotonin 5-HT receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650]
22 Borroto-Escuela DO, Carlsson J, Ambrogini P, Narváez M, Wydra K, Tarakanov AO, Li X, Millón C, Ferraro L, Cuppini R, Tanganelli S, Liu F, Filip M, Diaz-Cabiale Z, Fuxe K. Understanding the Role of GPCR Heteroreceptor Complexes in Modulating the Brain Networks in Health and Disease. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 37 [PMID: 28270751 DOI: 10.3389/fncel.2017.00037]
23 Qi YX, Xia RY, Wu YS, Stanley D, Huang J, Ye GY. Larvae of the small white butterfly, Pieris rapae, express a novel serotonin receptor. *J Neurochem* 2014; 131: 767-777 [PMID: 25187179 DOI: 10.1111/jnc.12940]
24 Worrall DM, Williams DC. Sodium ion-dependent transporters for neurotransmitters: a review of recent developments. *Biochem J* 1994; 29 (Pt 3): 425-436 [PMID: 7906513]
25 Okaty BW, Freret ME, Rood BD, Brust RD, Hennessy ML, deBairos D, Kim JC, Cook MN, Dymecki SM. Multi-Scale Molecular Deconstruction of the Serotonin Neuron System. *Neuron* 2015; 88: 774-791 [PMID: 26549332 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.10.007]
26 Periole X, Zeppelin T, Schiøtt B. Dimer Interface of the Human Serotonin Transporter and Effect of the Membrane Composition. *Sci Rep* 2018; 8: 5080 [PMID: 29572541 DOI: 10.1038/s41598-018-22912-7]
27 Collingridge GL, Isaac JT, Wang YT. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 952-962 [PMID: 15550950 DOI: 10.1038/nrn1556]
28 Hutchinson TE, Zhong W, Chebolu S, Wilson SM, Darmani NA. L-type calcium channels contribute to 5-HT3-receptor-evoked CaMKIIα and ERK activation and induction of emesis in the least shrew (Cryptotis parva). *Eur J Pharmacol* 2015; 755: 110-118 [PMID: 25748600 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.02.042]
29 Strege PR, Knutson K, Eggers SJ, Li JH, Wang F, Linden D, Szurszewski JH, Milescu L, Leiter AB, Farrugia G, Beyder A. Sodium channel NaV 1.3 is important for enterochromaffin cell excitability and serotonin release. *Sci Rep* 2017; 7: 15650 [PMID: 29142310 DOI: 10.1038/s41598-017-15834-3]
30 Hagena H, Manahan-Vaughan D. The serotonergic 5-HT4 receptor: A unique modulator of hippocampal synaptic information processing and cognition. *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 145-153 [PMID: 27317942 DOI: 10.1016/j.nlm.2016.06.014]
31 Lyubashina OA, Busygina II, Panteleev SS, Nozdrachev AD. The 5HT4 receptor agonist prucalopride suppresses abdominal nociception. *Dokl Biol Sci* 2015; 461: 76-79 [PMID: 25937326 DOI: 10.1134/S001249661502009X]
32 Mine Y, Itakura T, Oku S, Asada R, Shimizu I. DSP-6952, a novel 5-HT4 receptor partial agonist, inhibits visceral hypersensitivity and ameliorates gastrointestinal dysfunction in experimental animals. *Eur J Pharmacol* 2018; 826: 123-132 [PMID: 29428470 DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.005]
33 Li DY, Dai YK, Zhang YZ, Huang MX, Li RL, Ou-Yang J, Chen WJ, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0189491 [PMID: 29253850 DOI: 10.1371/journal.pone.0189491]
34 Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 620-630 [PMID: 26691223 DOI: 10.1111/nmo.12754]
35 Shimko MJ, Zaccone EJ, Thompson JA, Schwegler-Berry D, Kashon ML, Fedan JS. Nerve growth factor reduces amiloride-sensitive Na+ transport in human airway epithelial cells. *Physiol Rep* 2014; 2 [PMID: 25347857 DOI: 10.14814/phy2.12073]
36 Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, Calakos N, Wang F, Liddle RA. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 782-786 [PMID: 25555217 DOI: 10.1172/JCI78361]
37 Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, Keating DJ. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology* 2017; 158: 1049-1063 [PMID: 28323941 DOI: 10.1210/en.2016-1839]
38 Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 2017; 170: 185-198.e16 [PMID: 28648659 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.034]
39 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
40 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
41 Stefulj J, Jernej B, Cicin-Sain L, Rinner I, Schauenstein K. mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. *Brain Behav Immun* 2000; 14: 219-224 [PMID: 10970681 DOI: 10.1006/brbi.1999.0579]
42 O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern GP. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood* 2006; 107: 1010-1017 [PMID: 16223770 DOI: 10.1182/blood-2005-07-2903]
43 León-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood* 2007; 109: 3139-3146 [PMID: 17158224 DOI: 10.1182/blood-2006-10-052787]
44 Csaba G, Kapa E, Cserhalmi M. Hormone receptor studies on frog macrophage cells by means of histamine, serotonin and indoleacetic acid. *Endokrinologie* 1975; 65: 219-223 [PMID: 179801]
45 Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity* 2017; 46: 910-926 [PMID: 28636959 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.05.011]
46 Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 249-258 [PMID: 20303355 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.032]
47 Linden DR, Foley KF, McQuoid C, Simpson J, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin transporter function and expression are reduced in mice with TNBS-induced colitis. *Neurogastroenterol*

Motil 2005; 17: 565-574 [PMID: 16078946 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00673.x]
48 O'Hara JR, Lomax AE, Mawe GM, Sharkey KA. Ileitis alters neuronal and enteroendocrine signalling in guinea pig distal colon. *Gut* 2007; 56: 186-194 [PMID: 16931576 DOI: 10.1136/gut.2006.102780]
49 Bertrand PP, Barajas-Espinosa A, Neshat S, Bertrand RL, Lomax AE. Analysis of real-time serotonin (5-HT) availability during experimental colitis in mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G446-G455 [PMID: 20019165 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2009]
50 El-Gabalawy R, Mackenzie CS, Sareen J. Mental health service use among older Canadians with anxiety and comorbid physical conditions. *Aging Ment Health* 2016; 20: 627-636 [PMID: 25897560 DOI: 10.1080/13607863.2015.1033678]
51 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
52 Grasberger H, Chang L, Shih W, Presson AP, Sayuk GS, Newberry RD, Karagiannides I, Pothoulakis C, Mayer E, Merchant JL. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1766-1774 [PMID: 24060757 DOI: 10.1038/ajg.2013.304]
53 Kim JJ, Wang H, Terc JD, Zambrowicz B, Yang QM, Khan WI. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristat etiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection-induced intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G455-G465 [PMID: 26206858 DOI: 10.1152/ajpgi.00299.2014]
54 Di Sabatino A, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, Manca R, Biancheri P, Bergamaschi G, Alvisi C, Pasini A, Salvatore C, Biagi F, Solcia E, Corazza GR. Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 258-269 [PMID: 24394748 DOI: 10.1038/ajg.2013.426]
55 Kloza M, Baranowska-Kuczko M, Pędzińska-Betiuk A, Jackowski K, Kozłowska H. Serotonin hypothesis and pulmonary artery hypertension. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2014; 68: 738-748 [PMID: 24934532]
56 MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018759125 [PMID: 29468941 DOI: 10.1177/2045894018759125]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 125-130

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.125

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

文献综述 REVIEW

嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

胡伟尚, 本科, 研究方向为炎症性肠病.

基金项目: 国家自然基金, Nos. 81873386, 81330087; 四川省科技厅课题, No. 2018JY0095; 四川省教育厅课题, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文综述由胡伟尚与李思慧完成; 吴巧凤审校.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 20052023@cdutcm.edu.cn
电话:028-61800121

收稿日期: 2018-10-05
修回日期: 2018-10-30
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-01-28

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、炎症性肠道疾病. 近年来其发病率持续上升, 到目前为止, IBD的确切发病原因仍未知. 嘌呤能信号广泛参与机体的炎症免疫反应, 与疼痛的发生也密切相关. 越来越多的证据显示, 嘌呤信号及其受体系统在IBD中占有重要地位, 广泛参与了IBD的发生发展, 也为其治疗提供了新的思路. 本文就嘌呤能信号在IBD中的作用及相关靶向治疗药物发展进行了综述, 以期为相关研究提供线索.

Purinergic signaling in inflammatory bowel disease

Wei-Shang Hu, Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu

Wei-Shang Hu, Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81873386 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2018JY0095; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Corresponding author: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. 20052023@cdutcm.edu.cn

Received: 2018-10-05
Revised: 2018-10-30
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-01-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, relapsing, inflammatory disease of the gut. In recent years, its incidence has continued to rise. So far, the exact cause of IBD is still unknown. Prinergic signaling is widely involved in the body's inflammatory immune response and is closely related to the occurrence of pain. A growing body of evidence indicates that purinergic signaling and its receptor system play an important role in IBD, and are widely involved in the development of IBD, which provides a new idea for its treatment. This article reviews the role of purinergic signaling in IBD.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Purinergic signaling; Purinergic receptor; Immune inflammation; Pain

Hu WS, Li SH, Wu QF. Purinergic signaling in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.125

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠炎; 嘌呤能信号; 嘌呤能受体; 免疫炎症; 疼痛

核心提要: 近年来, 嘌呤能信号在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用越来越受到研究人员的重视. 本文通过综述嘌呤能信号在免疫、疼痛等机制参与IBD的病理过程及以嘌呤能受体为靶点的药物研究进展, 为IBD发病机理及治疗研究提供线索.

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤. 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.125

0 引言

嘌呤能信号是指三磷酸腺苷等内源性核苷、核苷酸及其作用受体所构成的嘌呤能信号转导系统, 该系统参与机体组织器官多种功能的调节, 涉及机体各系统多种疾病的病理过程[1]. 嘌呤能信号通过嘌呤受体触发的信号通路可完成各种功能-从作为神经递质, 到自体分泌和旁分泌信号传导, 甚至细胞激活和参与免疫反应. 其中由腺苷激活的嘌呤能受体家族为P1受体, 该家族包含4个受体亚型: A1、A2A、A2B和A3受体; 由ATP激活的嘌呤能受体家族为P2受体家族, 包含两个受体亚型: P2X和P2Y受体. 嘌呤能信号及其受体在肠道神经元系统和上皮细胞中广泛分布和和表达, 并通过免疫、疼痛等机制参与炎症性肠炎的病理过程, 在炎症性肠炎的发病机制中发挥了重要作用. 研究嘌呤能受体在炎症性肠炎中的具体作用机制, 将为其治疗提供新的思路和途径. 本文就嘌呤能信号在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用进行了综述.

1 嘌呤能受体在肠道中的分布

1.1 嘌呤能受体在肠道神经元中的分布 肠道神经元系统的功能异常与IBD症状中长期的肠道功能障碍密切相关. 据研究显示, 肠炎的严重程度与肠道神经元的密度相关, 且肠道神经系统的异常发育可能会导致IBD 的发生. 具体来说, A1受体主要分布于肠肌间神经节的胞体上, 可调控末梢释放乙酰胆碱. 通过A1受体在肠肌间神经节上的表达可对肠收缩功能产生调节, 且A1受体主要在肠神经元水平上参与抑制肠道运动功能的过程. A2B受体肠肌间神经丛上有广泛表达, 并与肠神经胶质细胞的标志性物质-胶质纤维酸性蛋白有相类似的分布. A2A受体在肠神经元系统中有广泛表达, 并抑制肠道神经肌肉的收缩运动. P2X3、P2X7和P2Y1、P2Y2、P2Y6受体在肠道中也有广泛分布和表达, 其中P2X3可促进肠道蠕动运动. P2X7受体通过促进一氧化氮合酶活性抑制兴奋性胆碱能神经元的活动进而抑制肠道神经肌肉的收缩运动[2]. P2Y1和P2Y2受体也都参与抑制肠道神经肌肉的收缩运动, 此外, P2Y6受体也促进肠道神经肌肉收缩运动.

1.2 嘌呤能受体在肠道上皮细胞的分布 肠道物理屏障的主要构成结构为肠道上皮细胞, 其对维持正常的肠道功能和稳态起着非常重要的作用. 肠道上皮细胞的屏障功能的减弱可增加肠道通透性, 导致肠道免疫细胞与肠道上皮细胞的“交互”异常, 进而引起肠道免疫紊乱, 导致IBD的发生[3].

经研究表明, 腺苷依赖A2B受体来调节肠道上皮细胞中的IL-10水平, 进而影响相应肠道组织损伤及炎性细胞的浸润. A3受体在肠道上皮细胞以及肠肌间神经节中均有不同程度的表达, 但A3水平的高表达有可能是炎症作用的结果. 在肠道上皮细胞中, P2X3、P2X7和P2Y1、P2Y2受体都有广泛表达. P2X3、P2Y1、P2Y2受体能分别促进上皮细胞氯离子、钠离子、碳酸氢离子及氯离子的释放. P2X7在肠道葡萄糖的吸收起促进作用, 且经ATP激活可诱导肠上皮细胞对中性粒细胞的反应迁移. 另外, Annabelle等[4]研究证明上皮细胞P2X7受体参与IEC诱导IL-1释放, 介导炎症反应(表1).

2 嘌呤能信号系统广泛参与肠道免疫炎症

免疫炎症在IBD的发病机制中起着重要作用, 已有的研究表明免疫缺陷或免疫异常均可导致IBD发病率增高, 且会加重已有病情. 嘌呤能受体广泛分布在肠道神经元系统和肠道上皮细胞中, 在炎症过程中, 免疫细胞激活或肠道上皮细胞受到伤害或死亡时, 细胞能很快释放内源性多种核苷酸分子如ATP、ADP等, 激活相应的嘌呤受体, 进而调节效应免疫细胞迁移和吞噬作用, 调控了IBD的免疫应答过程.

2.1 嘌呤能信号与T淋巴细胞 在IBD的病理过程中, T细胞尤其是CD4+T细胞明显增多, 激活的T细胞会分泌和释放大量的炎症因子, 从而加重肠道炎症反应. T细胞及Treg细胞在IBD的病理过程中发挥着重要的作用. 炎症环境下, 腺苷信号大量释放, 激活A2A受体, 达到减少炎症细胞的浸润、减少T细胞相关炎症因子的分泌的作用. 同时, 局部堆积的ATP会激活P2X7受体, 从而影响T细胞的分化以及功能, 越成熟的T细胞表达P2X7受体水平越高, 对ATP或NAD^+的敏感性越强. 故ATP或NAD^+在不同类型的T细胞中可通过P2X7受体介导不同的效应, 从而影响肠道炎症反应. 另外, 大量相关炎症因子如

表 1 嘌呤能受体在肠道神经元和肠上皮细胞的主要作用[5]

分布区域	受体类型							
	P1 受体			P2 受体				
	A1	A2A	A2B	P2X3	P2X7	P2Y1	P2Y2	P2Y6
肠神经元	抑制收缩	抑制收缩	抑制收缩	促进蠕动	抑制收缩	抑制收缩	抑制收缩	促进收缩
肠上皮细胞	–	–	–	促进Cl^-释放	促葡萄糖吸收	促进Na+释放	促进Cl^-/$Hco3^-$释放	–

IL-6的释放, 导致P2X7受体介导的信号传导的增加, 有利于T淋巴细胞体内分化为Th17细胞[6,7], 进而影响肠道炎症反应. 另一方面, 炎症环境下, 激活的A2A受体可增强Treg细胞的功能, Treg细胞具有免疫抑制功能, 参与多种免疫性疾病的发生、发展过程[8], 可维持免疫耐受以及保护肠道黏膜. Deaglio等[9]认为小鼠Treg细胞表达高水平的胞外酶, 如CD39和CD73, 在降低促炎ATP浓度的同时还会增加局部微环境中抗炎腺苷的浓度. Schenk等[6]认为, ATP可激活Treg细胞上的P2X7, 使Treg细胞的抗炎能力降低并促进其凋亡. Figliuolo等[10]的研究也证明细胞外ATP-P2X7通路引发Treg细胞的死亡, 从而加重肠道炎症.

2.2 嘌呤能信号与巨噬细胞及中性粒细胞 在IBD的急性期, 巨噬细胞和中性粒细胞的数量明显增多, 由于巨噬细胞在肠道内作为主要的吞噬细胞, 故在IBD的发病中具有重要作用[11]. A1受体对中性粒细胞和单核细胞的激活上调可能作为炎症级联的初始通道, 促进免疫细胞迁移和激活. A2A受体减少黏膜炎症细胞的浸润, 运用高选择性A2A受体激动剂可以减少中性粒细胞的浸润. A3受体在巨噬细胞及其他免疫细胞中都有表达, 并且A3受体激动剂被认为通过影响AKt和NF-KB通路达到抑制免疫反应的作用. 在UC以及CD鼠模型中可发现P2X7受体的巨噬细胞会明显增多, 进而导致相应炎性因子的增多, 参与IBD的病理反应. Layhadi等[12]研究表明, 细胞外ATP通过激活P2X4受体, 促进巨噬细胞分泌CXCL5, 与CXCR2选择性表达的中性粒细胞结合. P2X4受体与P2X7受体相互作用仍然是一个有争议的问题[13]. 然而, 这两种P2X受体都被认为是各种炎症性疾病的潜在药物靶点.

2.3 嘌呤能信号与树突细胞 树突状细胞在肠道免疫反应的起始和调节中非常重要[14]. A1受体在未成熟的树突状细胞上高度表达, 这可能是初始树突状细胞聚集到炎症部位的原因. 活化的成熟树突状细胞也高度表达A2A受体, 刺激多种抗炎途径. 在肠道炎症环境下, 树突细胞的P2X7受体被激活, 通过NLRP3/Caspase-1炎性小体的途径促进IL-1β的成熟及释放, 进而加重病情. Ben Addi等[15]用P2Y12基因敲除小鼠模型, 观察到ADP-P2Y12受体通路能显著促进树突状细胞对OVA抗原的吞噬和呈递作用, 并激活OVA特异性的体液免疫和细胞免疫应答. 在浆细胞样树状突细胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)中还观察到, ATP等胞外核苷酸分子能显著上调CD86、CD83和CD62L等分子的表达; 进一步分析表明, PDCs高表达多种P2Y嘌呤受体, 暗示ATP等胞外核苷酸通过激活P2Y受体调节了PDCs的成熟分化[16].

2.4 嘌呤能信号与细胞因子 细胞因子通过结合相应受体, 调节细胞生长、分化和效应, 调控免疫应答. 在肠道中, 嘌呤能信号与细胞因子水平密切相关. A2A受体的激活可以减少中性粒细胞黏附分子的表达, 从而达到减少黏膜炎症细胞聚集的作用, TNF-α、MAO和IL-1β等的产生也会明显减少, 对肠道炎症起保护作用. A2B受体从上皮源性旁分泌中向中性粒细胞发出信号, 是调节肠道上皮的炎症反应的一种手段. 一方面, A2B受体在IBD的病理过程中发挥着促炎的作用, 基因敲除A2B受体或使用其高度拮抗剂均显示促炎因子TNF MRNA水平的降低. 另一方面, A2B受体可介导IL-6分泌, 而IL-6已经被证明可以增加中性粒细胞的细胞内钙含量, 与中性粒细胞脱颗粒相关[17]. 因此, 而A3受体激动剂IB-MECA可减少炎症因子、趋化因子的浸润, 并且A3受体可刺激磷脂酶C和细胞内Ca^{2+}离子, 特别是在空肠和近端结肠. Kurashima等[18]研究表明ATP作用于P2X7受体激活肥大细胞不仅能诱导脱颗粒和炎性细胞因子, 还能诱导趋化因子白三烯B4(LTB4)用于招募炎症细胞(如中性粒细胞)并随后使其恶化肠道炎症. 因此, 以ATP介导的肥大细胞激活为目标可能是一种很有前途的预防和治疗肠道炎症的新策略. Seiffert等[19]研究表明不同的P2Y受体对细胞表达黏附分子、分泌炎症因子或调节效应细胞的招募作用, 促进了炎症反应. 比如P2Y6受体可调节多种炎性因子的表达, 如TNF-α、MCP-1、MIP-1α/β和IL-6等[20], 并在体内促进单核/巨噬细胞等招募作用, 提高小鼠清除入侵细菌的能力[21].

3 嘌呤能信号参与 IBD疼痛机制

大量研究发现, 嘌呤能信号在IBD中除了具有强大的炎症和免疫调节作用, 在疼痛信号传导中也扮演着重要角

色. 嘌呤能信号可作用于疼痛机制的外周感觉系统以及中枢系统. 目前认为内脏高敏感是引起IBD疼痛的主要病理生理机制. 内脏感觉通过胞体位于脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的脊髓内脏传入神经传递到次级感觉神经元, 进而投射到中枢神经系统[22].

3.1 嘌呤能信号在外周系统的作用机制 嘌呤能信号在外周系统中参与疼痛主要涉及ATP、嘌呤能受体亚型、初级感觉神经元等. 初级感觉神经元除含有相关神经肽外, 也表达特异性ATP受体通道如P2X3, 介导相关电生理和生物反应, 共同参与痛觉的神经传递和调制. 在疼痛信号的传递过程中, 大量研究发现,参与IBD疼痛信号的产生和传导的受体主要是P2X3受体以及P2X2/3亚型受体表达于脊髓背根神经节. 研究发现, 在结肠炎模型中, ATP的释放以及介导伤害性感觉神经反应的P2X3及P2X2/3受体得到加强; 表达于结肠肌间神经丛的P2X3受体在肠易激综合征内脏疼痛大鼠模型中有异常的升高[23]. 这说明P2X3受体的确参与了IBD疼痛及功能障碍的过程. P2X3在疼痛信号传递的具体过程中的参与原理和机制如下: 在炎症环境中, 周围细胞由于受到损伤、内脏牵拉或交感神经兴奋等刺激, 会释放大量ATP及其降解产物, 导致其在局部高浓度并向邻近区域扩散[24], 作用于初级传入神经的P2X3受体或者异源性P2X2/3受体, 受体去极化产生动作电位导致疼痛. 从黏膜上皮细胞释放的ATP在低阈值肠道感觉神经纤维中激活P2X3受体进而调节肠道反射(包括肠蠕动)引起IBD症状中的腹胀; 同时在高阈值外在感觉神经纤维激活P2X3受体可介导通过感觉神经节到中枢神经系统疼痛中枢的伤害性信息的传导[23], 进而引发内脏高敏感和疼痛.

除P2X3受体外, 其它嘌呤受体可能也参与了IBD疼痛机制, 如研究[25]阐明了P2X7受体的激活可促进IBD炎症和细胞死亡. 在P2X7受体敲除的动物模型中, 都未观察到相应炎症、疼痛等表现的进展[26]. 通过应用P2X7受体拮抗剂发现,其可抑制痛觉信息传递, 降低腹腔注射乙酸致内脏痛大鼠内脏痛指数, 说明P2X7在IBD中存在易化作用. 其机制为: 胞外ATP受刺激后与P2X7受体结合, 离子通道开放, Na^+、$Ca2^+$内流、K^+外流产生动作电位, P2X7 MRNA以及蛋白表达增多, 脊髓背根神经节GFAP异常表达, 产生伤害性信息传递以及内脏痛效应[27].

3.2 嘌呤能信号在中枢系统的作用机制 神经胶质细胞在整个痛觉信息传导和外周神经损伤中扮演重要角色, ATP通过结合嘌呤受体, 激活相关的小神经胶质细胞, 小胶质细胞对周围组织损伤反应迅速, 首先表现为吞噬细胞表型, 其次会释放大量炎性介质, 这种促炎细胞外环境有助于IBD慢性炎性疼痛的形成. 大量的研究发现, 疼痛等感觉信息的传导与痛觉敏化的形成过程中, 小胶质细胞表面P2X4、P2X7、P2Y12 受体的活化起到了重要作用[24,26-29]. 小胶质细胞表面的P2X4、P2X7、P2Y12 受体等被激活均可使磷酸化p38MAPK表达增强[30]. P2X4、P2X7、P2Y12三种不同类型的受体激活后的嘌呤信号通路, 可被细胞内的p38MAPK整合成共同的路径, 进一步引导下游信号分子、细胞因子等的合成与释放而致内脏痛.

4 嘌呤能信号及其受体为靶点的药物

目前, 嘌呤能信号及其受体被认为是治疗炎症性肠炎的潜在靶点. 但在相关药物的研制方面, 目前大部分研究局限于动物实验阶段.

4.1 P1受体靶向药物 大多数的实验模型研究认为A2A受体激动剂对肠道炎症具有显著有益作用. A2A受体激动剂ATL-146[31]和ATL-313[32]显著降低了结肠黏膜炎症、促炎细胞因子水平和白细胞浸润, 并提高了抗炎细胞因子水平. 最近, Pallio等[33]证实了了A2A受体激动剂刺激脱氧核糖核苷酸在两种实验性结肠炎模型中可对抗出血性腹泻, 恢复受损上皮和黏膜完整性.

Kolachala等[34]发现A2B受体拮抗剂ATL-801对实验性结肠炎小鼠炎症参数有一定的改善作用, 对疾病进展有益. 但Frick等[35]报道了A2B受体拮抗剂PSB1115在dss诱导结肠炎急性期产生的有害影响, 因此质疑A2B受体拮抗剂在IBD治疗中的疗效.

另一种有希望的治疗肠道炎症疾病的方法是A3A受体激动剂的药理刺激. Ren等[36]的一项研究说明A3A受体激动剂的药理刺激具有抑制DSS结肠炎小鼠的结肠内上皮细胞NF-kB通路d 作用, NF-kB的抑制激活和IkBa磷酸化可引起结肠上皮促炎细胞因子的炎症表达减少.

4.2 P2受体靶向药物 P2X7受体拮抗剂AZD9056是唯一在临床实验中展现良好疗效的嘌呤能受体靶向药. Eser等[37]进行了一项研究对象为34名患者(24例AZD9056例, 10例安慰剂)进行了一项临床双盲随机对照IIa期研究, 以评估口服P2X7受体拮抗剂AZD9056在中度至重度CD患者中的疗效和安全性. 结果显示AZD9056耐受性良好, 无严重不良事件报告. AZD9056有潜力改善中度至重度CD患者的症状, 特别是腹痛较为明显的炎症性肠炎患者.

另外, 在大鼠三硝基苯磺酸结肠炎模型中, 使用P2X7受体抑制剂A740003可降低*t*细胞和巨噬细胞在固有层的浸润, 随后降低组织TNF和IL-1b浓度, 从而减轻炎症程度[38].

5 结论

随着对嘌呤能信号在IBD中的作用研究的深入, 越来越多的研究开始关注这一领域, 以期找到新的靶向治疗药物. 但是, 目前嘌呤能信号在IBD中的确切作用机制仍不清楚, 除了参与免疫、疼痛等病理环节, 嘌呤信号系统是否还通过神经-内分泌-免疫网络或脑肠轴等参与IBD? 肠道菌群等新兴领域是否与嘌呤信号系统密切相关? 这些问题都有待进一步研究. 总之, 随着相关领域的深入探索, 作为机体内广泛存在的物质和信号基础, 嘌呤信号在IBD发病及治疗中的作用将越来越明晰.

6 参考文献

1 Fountain SJ. Primitive ATP-activated P2X receptors: discovery, function and pharmacology. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 247 [PMID: 24367292 DOI: 10.3389/fncel.2013.00247]

2 Antonioli L, Giron MC, Colucci R, Pellegrini C, Sacco D, Caputi V, Orso G, Tuccori M, Scarpignato C, Blandizzi C, Fornai M. Involvement of the P2X7 purinergic receptor in colonic motor dysfunction associated with bowel inflammation in rats. *PLoS One* 2014; 9: e116253 [PMID: 25549098 DOI: 10.1371/journal.pone.0116253]

3 Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med* (Lausanne) 2014; 1: 24

4 Cesaro A, Brest P, Hofman V, Hébuterne X, Wildman S, Ferrua B, Marchetti S, Doglio A, Vouret-Craviari V, Galland F, Naquet P, Mograbi B, Unwin R, Hofman P. Amplification loop of the inflammatory process is induced by P2X7R activation in intestinal epithelial cells in response to neutrophil transepithelial migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G32-G42 [PMID: 20185692 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2009]

5 Dal Ben D, Antonioli L, Lambertucci C, Fornai M, Blandizzi C, Volpini R. Purinergic Ligands as Potential Therapeutic Tools for the Treatment of Inflammation-Related Intestinal Diseases. *Front Pharmacol* 2018; 9: 212 [PMID: 29593540 DOI: 10.3389/fphar.2018.00212]

6 Schenk U, Frascoli M, Proietti M, Geffers R, Traggiai E, Buer J, Ricordi C, Westendorf AM, Grassi F. ATP inhibits the generation and function of regulatory T cells through the activation of purinergic P2X receptors. *Sci Signal* 2011; 4: ra12 [PMID: 21364186 DOI: 10.1126/scisignal.2001270]

7 Piconese S, Gri G, Tripodo C, Musio S, Gorzanelli A, Frossi B, Pedotti R, Pucillo CE, Colombo MP. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood* 2009; 114: 2639-2648 [PMID: 19643985 DOI: 10.1182/blood-2009-05-220004]

8 Haskó G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 759-770 [PMID: 18758473 DOI: 10.1038/nrd2638]

9 Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, Chen JF, Enjyoji K, Linden J, Oukka M, Kuchroo VK, Strom TB, Robson SC. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 2007; 204: 1257-1265 [PMID: 17502665 DOI: 10.1084/jem.20062512]

10 Figliuolo VR, Savio LEB, Safya H, Nanini H, Bernardazzi C, Abalo A, de Souza HSP, Kanellopoulos J, Bobé P, Coutinho CMLM, Coutinho-Silva R. P2X7 receptor promotes intestinal inflammation in chemically induced colitis and triggers death of mucosal regulatory T cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 1183-1194 [PMID: 28286160 DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.03.004]

11 Granstein RD, Ding W, Huang J, Holzer A, Gallo RL, Di Nardo A, Wagner JA. Augmentation of cutaneous immune responses by ATP gamma S: purinergic agonists define a novel class of immunologic adjuvants. *J Immunol* 2005; 174: 7725-7731 [PMID: 15944274]

12 Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ. ATP Evokes Ca2+ Responses and CXCL5 Secretion via P2X4 Receptor Activation in Human Monocyte-Derived Macrophages. *J Immunol* 2018; 200: 1159-1168 [PMID: 29255078 DOI: 10.4049/jimmunol.1700965]

13 Schneider M, Prudic K, Pippel A, Klapperstück M, Braam U, Müller CE, Schmalzing G, Markwardt F. Interaction of Purinergic P2X4 and P2X7 Receptor Subunits. *Front Pharmacol* 2017; 8: 860 [PMID: 29213241 DOI: 10.3389/fphar.2017.00860]

14 Schnurr M, Toy T, Shin A, Hartmann G, Rothenfusser S, Soellner J, Davis ID, Cebon J, Maraskovsky E. Role of adenosine receptors in regulating chemotaxis and cytokine production of plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2004; 103: 1391-1397 [PMID: 14551144 DOI: 10.1182/blood-2003-06-1959]

15 Ben Addi A, Cammarata D, Conley PB, Boeynaems JM, Robaye B. Role of the P2Y12 receptor in the modulation of murine dendritic cell function by ADP. *J Immunol* 2010; 185: 5900-5906 [PMID: 20952684 DOI: 10.4049/jimmunol.0901799]

16 Shin A, Toy T, Rothenfusser S, Robson N, Vorac J, Dauer M, Stuplich M, Endres S, Cebon J, Maraskovsky E, Schnurr M. P2Y receptor signaling regulates phenotype and IFN-alpha secretion of human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2008; 111: 3062-3069 [PMID: 17993619 DOI: 10.1182/blood-2007-02-071910]

17 Sitaraman SV, Merlin D, Wang L, Wong M, Gewirtz AT, Si-Tahar M, Madara JL. Neutrophil-epithelial crosstalk at the intestinal lumenal surface mediated by reciprocal secretion of adenosine and IL-6. *J Clin Invest* 2001; 107: 861-869 [PMID: 11285305 DOI: 10.1172/JCI11783]

18 Kurashima Y, Amiya T, Nochi T, Fujisawa K, Haraguchi T, Iba H, Tsutsui H, Sato S, Nakajima S, Iijima H, Kubo M, Kunisawa J, Kiyono H. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nat Commun* 2012; 3: 1034 [PMID: 22948816 DOI: 10.1038/ncomms2023]

19 Seiffert K, Ding W, Wagner JA, Granstein RD. ATPgammaS enhances the production of inflammatory mediators by a human dermal endothelial cell line via purinergic receptor signaling. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1017-1027 [PMID: 16410784 DOI: 10.1038/sj.jid.5700135]

20 Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, Lysiak JJ, Harden TK, Leitinger N, Ravichandran KS. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 2009; 461: 282-286 [PMID: 19741708 DOI: 10.1038/nature08296]

21 Zhang Z, Wang Z, Ren H, Yue M, Huang K, Gu H, Liu M, Du B, Qian M. P2Y(6) agonist uridine 5'-diphosphate promotes host defense against bacterial infection via monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocytes/macrophages recruitment. *J Immunol* 2011; 186: 5376-5387 [PMID: 21444765 DOI: 10.4049/jimmunol.1002946]

22 杨静. 肠炎后内脏高敏感分子调控异常的实验研究. 济南: 山东大学 2011; 3-7 [DOI: 10.7666/d.y1939471]

23 Burnstock G. Purinergic Signalling in the Gut. *Adv Exp Med*

Biol 2016; 891: 91-112 [PMID: 27379638 DOI: 10.1007/78-3-319]
24 卢筱潇, 赵征宇, 周奇志. 针刺镇痛时间特征的穴区嘌呤信号响应机理研究. 成都中医药大学, 2015
25 Gulbransen BD, Bashashati M, Hirota SA, Gui X, Roberts JA, MacDonald JA, Muruve DA, McKay DM, Beck PL, Mawe GM, Thompson RJ, Sharkey KA. Activation of neuronal P2X7 receptor-pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis. *Nat Med* 2012; 18: 600-604 [PMID: 22426419 DOI: 10.1038/nm.2679]
26 Hughes JP, Hatcher JP, Chessell IP. The role of P2X in pain and inflammation. *Purinergic Signal* 2007; 3: 163-169 [PMID: 18404430 DOI: 10.1007/s11302-006-9031-1]
27 朱启城. 艾灸“大肠俞”对大鼠背根神经节P2X7受体介导内脏痛敏的作用研究. 南昌大学医学院基础医学院 2013; 18-21
28 Bernier LP, Ase AR, Boué-Grabot É, Séguéla P. Inhibition of P2X4 function by P2Y6 UDP receptors in microglia. *Glia* 2013; 61: 2038-2049 [PMID: 24123515 DOI: 10.1002/glia.22574]
29 Horváth G, Gölöncsér F, Csölle C, Király K, Andó RD, Baranyi M, Koványi B, Máté Z, Hoffmann K, Algaier I, Baqi Y, Müller CE, Von Kügelgen I, Sperlágh B. Central P2Y12 receptor blockade alleviates inflammatory and neuropathic pain and cytokine production in rodents. *Neurobiol Dis* 2014; 70: 162-178 [PMID: 24971933 DOI: 10.1016/j.nbd.2014.06.011]
30 郭鑫, 于天源, 贾文端, 马驰, 陶艳红. 周围神经损伤中P2Y12受体-p38MAPK通路的研究进展. 现代生物医学进展 2016; 31: 6186-6191 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.31.049]
31 Naganuma M, Wiznerowicz EB, Lappas CM, Linden J, Worthington MT, Ernst PB. Cutting edge: Critical role for A2A adenosine receptors in the T cell-mediated regulation of colitis. *J Immunol* 2006; 177: 2765-2769 [PMID: 16920910 DOI: 10.4049/jimmunol.177.5.2765]
32 Odashima M, Bamias G, Rivera-Nieves J, Linden J, Nast CC, Moskaluk CA, Marini M, Sugawara K, Kozaiwa K, Otaka M, Watanabe S, Cominelli F. Activation of A2A adenosine receptor attenuates intestinal inflammation in animal models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 26-33 [PMID: 16012931]
33 Paulino AS, Palombit K, Cavriani G, Tavares-de-Lima W, Mizuno MS, Marosti AR, da Silva MV, Girotti PA, Liberti EA, Castelucci P. Effects of ischemia and reperfusion on P2X2 receptor expressing neurons of the rat ileum enteric nervous system. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2262-2275 [PMID: 21409380 DOI: 10.1007/s10620-011-1588-z]
34 Kolachala V, Asamoah V, Wang L, Obertone TS, Ziegler TR, Merlin D, Sitaraman SV. TNF-alpha upregulates adenosine 2b (A2b) receptor expression and signaling in intestinal epithelial cells: a basis for A2bR overexpression in colitis. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2647-2657 [PMID: 16322943 DOI: 10.1007/s00018-005-5328-4]
35 Frick JS, MacManus CF, Scully M, Glover LE, Eltzschig HK, Colgan SP. Contribution of adenosine A2B receptors to inflammatory parameters of experimental colitis. *J Immunol* 2009; 182: 4957-4964 [PMID: 19342675 DOI: 10.4049/jimmunol.0801324]
36 Ren T, Tian T, Feng X, Ye S, Wang H, Wu W, Qiu Y, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Zhou Y. An adenosine A3 receptor agonist inhibits DSS-induced colitis in mice through modulation of the NF-κB signaling pathway. *Sci Rep* 2015; 5: 9047 [PMID: 25762375 DOI: 10.1038/srep09047]
37 Eser A, Colombel JF, Rutgeerts P, Vermeire S, Vogelsang H, Braddock M, Persson T, Reinisch W. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2247-2253 [PMID: 26197451 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000514]
38 Marques CC, Castelo-Branco MT, Pacheco RG, Buongusto F, do Rosário A Jr, Schanaider A, Coutinho-Silva R, de Souza HS. Prophylactic systemic P2X7 receptor blockade prevents experimental colitis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 65-78 [PMID: 24184714 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 131-138

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.131

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生, 南昌大学第三附属医院普外科 江西省南昌市 330008

孙明生, 主任医师, 研究方向胃肠肛门疾病的手术治疗及诊治临床与基础研究.

基金项目: 江西省卫计委重大攻关计划课题, No. 20167033.

作者贡献分布: 此课题由曾广正、饶本强、雷雨萌、勒世联、周启旭及潘志华设计; 研究过程由饶本强、雷雨萌、勒世联及周启旭操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由饶本强、雷雨萌、勒世联、周启旭及潘志华完成; 本论文写作由曾广正完成; 孙明生指导审核.

通讯作者: 孙明生, 博士研究生, 教授, 主任医师, 330008, 江西省南昌市东湖区象山北路128号, 南昌大学第三附属医院普外科. ncsunms@163.com

收稿日期: 2018-10-16
修回日期: 2018-11-16
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-01-28

Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation

Guang-Zheng Zeng, Ben-Qiang Rao, Yu-Meng Lei, Shi-Lian Le, Qi-Xu Zhou, Zhi-Hua Pan, Ming Sheng Sun

Guang-Zheng Zeng, Ben-Qiang Rao, Yu-Meng Lei, Shi-Lian Le, Qi-Xu Zhou, Zhi-Hua Pan, Ming Sheng Sun, Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Supported by: Key Project of the National Health and Family Planning Commission in Jiangxi Province, No. 20167033.

Corresponding author: Ming-Sheng Sun, PhD, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Third Affiliated Hospital of Jiangxi Southwest Chang University, 128 Xiangshan North Road, Donghu District, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China. ncsunms@163.com

Received: 2018-10-16
Revised: 2018-11-16
Accepted: 2019-01-10

Published online: 2019-01-28

Abstract

AIM

To assess the application value of dynamic magnetic resonance imaging (MRI) defecography in the diagnosis of outlet obstructive constipation (OCC).

METHODS

Forty-eight patients with suspected OOC at Third Affiliated Hospital of Nanchang University from March 2016 to February 2018 were selected, and they underwent dynamic MRI defecography and X-ray defecography. The situations of dynamic MRI defecography and X-ray defecography were recorded. Using X-ray defecography as the standard, the specificity, sensitivity, negative predictive value, and positive predictive value of dynamic MRI defecography were calculated.

RESULTS

There was no statistical difference in the diagnosis of intersigmoid hernia, puborectalis spasm, hernia, or internal hemorrhoid between dynamic MRI defecography and X-ray defecography ($P > 0.05$). The detection rates of dynamic MRI defecography in the diagnosis of rectocele, rectal mucosal prolapse, perinaeum descent, intrarectal invaginate, and sigmoid colon zigzagging were lower than those of X-ray defecography ($P < 0.05$). Dynamic MRI defecography could find lesions that cannot be displayed by X-ray defecography, including muscular rupture, uterine fibroid, cervical accepts cyst, sacral cyst, and mullerian duct cyst. Using X-ray defecography as the gold standard, the specificity and positive predictive value of dynamic MRI defecography in the diagnosis of rectal mucosal prolapse, rectocele, puborectalis spasm, intrarectal invaginate, intersigmoid hernia, hernia,

sigmoid colon zigzagging, and perinaeum descent were all 100.00%; the sensitivity and positive predictive value for different diseases had a significant difference, the positive predictive value was generally higher, and the sensitivity was usually lower.

CONCLUSION

MRI and X-ray defecography have their own advantages in the diagnosis of OOC. Dynamic MRI defecography can provide information on the pelvic organ and pelvic wall, pelvic floor function, and morphological structure, and it is a good supplement to X-ray defecography. Dynamic MRI defecography can provide guidance for overall evaluation and comprehensive diagnosis of OOC with pelvic multiple-organ lesions.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Outlet obstructive constipation; Dynamic magnetic resonance imaging defecography; X-ray defecography

Zeng GZ, Rao BQ, Lei YM, Le SL, Zhou QX, Pan ZH, Sun MS. Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 131-138
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.131

摘要

目的

探讨磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)动态排粪造影在出口梗阻性便秘(outlet obstructive constipation, OOC)诊断中的应用价值.

方法

选择2016-03/2018-02南昌大学第三附属医院接诊的疑似OOC患者48例为研究对象, 均接受动态MRI排粪造影和X线片排粪造影检查, 记录动态MRI排粪造影和X线片排粪造影检查情况, 以X线片排粪造影检查为对照, 评估动态MRI排粪造影检查的特异度、敏感度、阴性预测值和阳性预测值.

结果

动态MRI排粪造影检查对乙状结肠疝、耻骨直肠肌痉挛、小肠疝、内痔诊断与X线片排粪造影比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 动态MRI排粪造影对直肠前突、直肠黏膜脱垂、会阴下降、直肠内套叠、乙状结肠盘曲检出率低于X线片排粪造影, 差异具有统计学意义(P<0.05); 动态MRI排粪造影能发现X线片排粪造影无法显示的病变, 包括肌肉断裂、子宫肌瘤、宫颈纳氏囊肿、骶骨囊肿、苗勒管囊肿; 以X线片排粪造影检查为金标准, 动态MRI排粪造影检查对直肠黏膜脱垂、直肠前突、耻骨直肠肌痉挛、直肠内套叠、乙状结肠疝、小肠疝、乙状结肠盘曲、会阴下降的特异度和阳性预测值均为100%, 不同疾病的敏感度与阳性预测值存在明显差异, 阳性预测值整体较高, 而敏感度相对较低.

结论

MRI与X线片排粪造影对OOC诊断方面各有优势, 动态MRI排粪造影能提供盆腔脏器和盆壁、盆底功能与形态结构信息, 是X线片排粪造影的很好补充, 对OOC伴盆腔多室病变的整体评估与全面诊断具有较好的指导价值.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 出口梗阻性便秘; 动态磁共振成像排粪造影; X线片排粪造影

核心提要: 通过对比磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)排粪造影与X线片排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的差异, 分析MRI排粪造影在今后便秘诊疗中应用的可行性, 从而提高便秘的临床诊断效能.

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生. MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 131-138
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.131

0 引言

出口梗阻性便秘(outlet obstructive constipation, OOC)是指直肠内容物因盆底功能障碍无法有效排出而出现肛门下坠、大便不尽、排便困难等症状的一组临床综合征[1,2]. 目前, X线排粪造影是临床检查OOC的金标准, 但其无法显示直肠周围脏器情况, 且患者会在射线中暴露, 特别对存在活跃生殖能力的年轻女性有极大的危害[3,4]. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有多面成像、软组织分辨率高、无电离辐射、可动态观察等特点, 被广泛应用于临床. 随着MRI扫描仪器的不断改良和不断优化其扫描序列, 可在短时间内采集到高清的直肠、肛和其周围器官、软组织的动态影像[5,6]. 基于此, 本研究中选择我院接诊的48例疑似OOC患者, 分别采用动态MRI排粪造影与线片排粪造影检测, 分析MRI动态排粪造影在OOC诊断中的应用价值. 现将研究结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-03/2018-02南昌大学第三附属医院接诊的疑似OOC患者48例为研究对象, 均经我院伦理委

员会审核批准. 48例患者中男21例, 女27例; 年龄20-75岁, 平均年龄47.31岁±3.62岁; 病程2-23年, 平均病程10.31年±2.34年.

1.2 方法 (1)纳入标准. 主诉排便困难、排便时间延长、肛门坠胀不适、排便不净; 年龄≥18岁; 自愿加入本次研究, 并签署知情同意书者; 认知功能正常; 耐受影像学检查者. (2)排除标准. 心理疾病、精神异常所致的便秘; 肠易激综合征; 慢传输型便秘; 存在直肠、盆底、肛管手术史者; 直肠器质性病变.

所有患者均接受动态MRI排粪造影和X线片排粪造影检查, 两者检查间隔需为10 d内. (1)检查. ①动态MRI排粪造影. 检查前告知患者检查步骤、方式等, 使患者紧张情绪消除, 告知其练习仰卧位的力排、提肛动作. 检查前2 h清洁肠道, 检查前30 min排空膀胱, 训练患者配合做好最大用力排便动作. 灌肠剂: 250-300 mL稀释超声耦合剂(超声耦合剂与60 ℃温水按体积1:3稀释并轻轻搅拌以驱赶气泡). 采用8通道相控阵线圈、GE公司3.0T超导型磁共振扫描仪对患者实施检查, 患者右侧卧经肛管注入冷却至接近体温的稀释超声耦合剂, 以患者产生轻度便意为准, 然后取仰卧位并放置塑料便盆, 盆腹部放置体部线圈, 先进行静态序列扫描, 使用SSFSE-T2WI序列采集轴位、冠状位和矢状位图像. 定位正中矢状位后, 嘱患者做最大用力排便动作, 进行FIESTA序列连续扫描持续约20 s, 可重复扫描. 扫描参数: TE1. 4 ms, 翻转角65°, 矩阵224 × 256, NEX: 1. 0, FOV: 35 cm×35 cm. 层厚4. 0 mm, 连续扫描7 层, 总扫描时间约180 s. ②X线片排粪造影. 检查前2 h给予患者150 mL稀硫酸钡, 口服, 以观察患者是否有小肠疝存在, 其余肠道准备同动态MRI排粪造影. 患者于检查时取左侧卧位, 对比剂为约400 mL的100%(W/V)硫酸钡, 经肛管于透视下灌入结肠肠睥曲. 采用DS-1型坐桶器、岛津多功能数字透视摄影系统实施检查, 叮嘱患者坐在坐便器上, 并对高度进行适当调整, 摄取患者左右股骨重合并显示耻骨联合, 前后位相后左转90°, 分别摄取提肛、静坐、力排、初排、排空后直肠侧位片以及正位片, 录制整个过程. (2)图像分析. 动态MRI排粪造影和X线片排粪造影均分别由有10年以上诊断经验的医生对测量相关数据进行评价. 两种检测方式均测量两次, 两次间隔时间为14 d, 当数据不一致时, 请主任医师进行探讨至意见达成一致. MRI与X线片排粪造影测量内容包括可能存在的直肠黏膜脱垂、直肠前突、耻骨直肠肌痉挛、直肠内套叠、小肠疝、会阴下降、乙状结肠疝等, 动态MRI排粪造影还包括盆腔其他病变, 如子宫脱垂、膀胱脱垂等.

参考卢任华测量标准[7]进行诊断测量, 对排粪造影检查过程中静息像、提肛像、力排像的数据测量. (1)肛直角: 肛管轴线与近似直肠轴线的后开放角, 正常静坐101.9°±16.4°, 力排120.2°±16.7°. 异常分Ⅲ度, Ⅰ度: 增大小于21.27°; Ⅱ度: 不增大; Ⅲ度: 变小. (2)肛上距: 耻尾线为耻骨联合与尾骨尖的连线, 它基本相当于盆底位置, 肛上距为肛管、直肠轴线交点至耻尾线的垂直距离, 正常男: 静坐11.7 mm±9.1 mm, 力排23.0 mm±13.6 mm; 女: 静坐15.00 mm±10.02 mm, 力排32.8 mm±13.3 mm; 肛上距男性大于等于31 mm, 女性大于等于36 mm为会阴下降. (3)直肠前突的深度: 用角度仪90°处对准突出的顶部, 再向后退至突出的起始部划一虚弧线, 再由突出的顶点向该弧线最突出的切点做连线, 该连线即为直肠前突的深度. 大于6 mm为前突. 直肠前突分度: 6-15 mm为轻度, 16-30 mm为中度, 大于31 mm为重度. (4)乙耻距: 乙状结肠最低点到耻尾线的垂直距离, 正常力排时应为负值. 正值为内脏下垂. (5)骶直距: 第3 骶椎到直肠后缘的距离, 正常不超过20 mm, 超过20 mm为骶直分离. (6)直肠内脱垂或套叠深度: 力排像时, 直肠下段前壁或后壁上出现内折, 即增粗和松弛的直肠黏膜向下伸入于直肠或肛管上部致壁缘呈羽毛状凹陷改变, 严重时, 全环增粗和松弛的直肠黏膜脱入使直肠壶腹部变窄, 呈细管状. 内折的最高点至最深点的垂直距离, 诊断标准分Ⅲ度: Ⅰ度小于等于1.5 cm; Ⅱ度1.6-3.0 cm; Ⅲ度大于等于3.1 cm.

记录动态MRI排粪造影和X线片排粪造影检查情况, 以X线片排粪造影检查为对照, 评估动态MRI排粪造影检查的特异度、敏感度、阴性预测值和阳性预测值. 真阳性以a表示, 真阴性以d表示, 假阳性以c表示, 假阴性以b表示. 敏感度 = a/(a+c), 特异度 = d/(b+d), 阳性预测值 = a/(a+b), 阴性预测值 = d/(c+d).

统计学处理 采用SPSS 16.0统计学软件, 计数资料用n(%)表示, 组间比较采用χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检查结果 X线片排粪造影: 48例患者经检查发现直肠黏膜脱垂33例(68.75%), 直肠前突33例(68.75%)(图1A), 耻骨直肠肌痉挛9例(18.75%), 直肠内套叠27例(56.25%)(图1B和C), 小肠疝5例(10.42%)(图1D), 会阴下降27例(56.25%), 乙状结肠盘曲30例(62.50%), 内痔2例(4.17%), 乙状结肠疝6例(12.50%)(图1E). 动态MRI排粪造影: 48例患者经检查发现直肠黏膜脱垂18例(37.50%)(图2A), 直肠前突20例(41.67%)(图2D), 耻

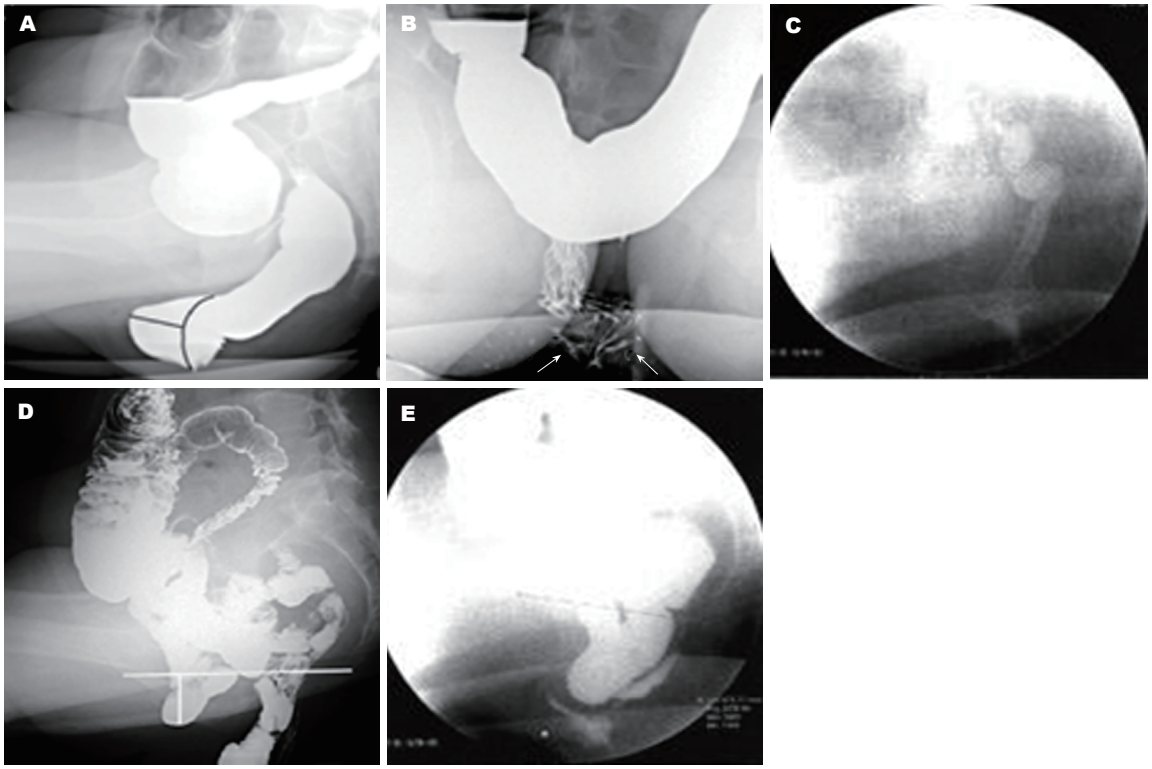


图 1　X线显示结果. A: 直肠前突伴膀胱、子宫脱垂; B: 直肠内套叠; C: 直肠黏膜内套叠; D: 小肠疝; E: 乙状结肠冗长, 盆底疝.

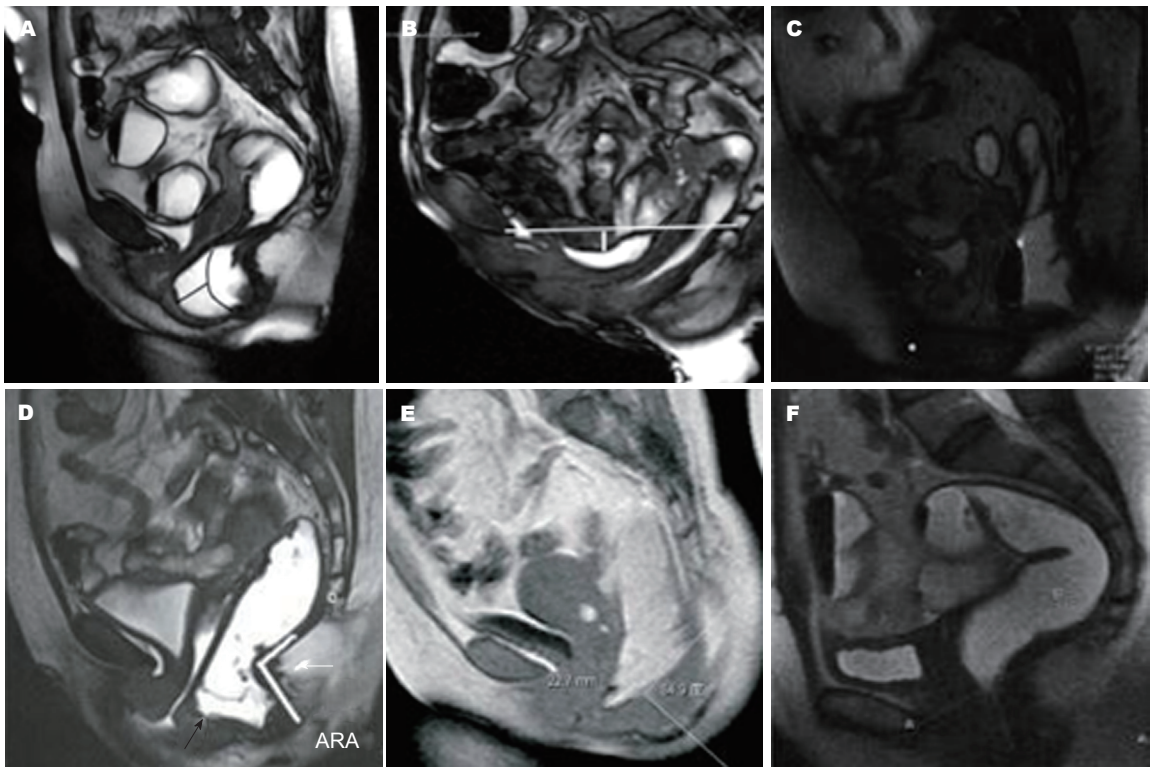


图 2　磁共振成像造影显示结果. A: 直肠前突伴膀胱、子宫脱垂; B: 小肠疝; C: 直肠黏膜内套叠; D: 耻骨直肠肌痉挛, 肛直角ARA 85°(白箭头)直肠前突(黑箭头); E: 盆底痉挛、会阴下降、直肠前突; F: 乙状结肠冗长, 盆底疝.

表 1 以X线片排粪造影检查为金标准评估动态磁共振成像排粪造影检查价值

动态MRI排粪造影		X线片排粪造影		特异度	敏感度	阳性预测值	阴性预测值
		阳性	阴性				
直肠黏膜脱垂	阳性	18	0	100.00% (15/15)	54.55% (13/33)	100.00% (18/18)	50.000 (15/30)
	阴性	15	15				
直肠前突	阳性	20	0	100.00% (15/15)	60.61% (20/33)	100.00% (20/20)	53.57% (15/28)
	阴性	13	15				
耻骨直肠肌痉挛	阳性	8	0	100.00% (39/39)	88.89% (8/9)	100.00% (8/8)	97.50% (39/40)
	阴性	1	39				
直肠内套叠	阳性	5	0	100.00% (21/21)	18.52% (5/27)	100.00% (5/5)	48.84% (21/43)
	阴性	22	21				
乙状结肠疝	阳性	2	0	100.00% (42/42)	33.33% (2/6)	100.00% (2/2)	91.30% (42/46)
	阴性	4	42				
小肠疝	阳性	3	0	100.00% (43/43)	60.00% (3/5)	100.00% (3/3)	95.56% (43/45)
	阴性	2	43				
乙状结肠盘曲	阳性	12	0	100.00% (18/18)	40.00% (12/30)	100.00% (12/12)	50.00% (18/36)
	阴性	18	18				
会阴下降	阳性	12	0	100.00% (21/21)	44.44% (12/27)	100.00% (12/12)	58.33% (21/36)
	阴性	15	21				

MRI: 磁共振成像.

骨直肠肌痉挛8例(16.67%)(图2D), 直肠内套叠5例(10.42%)(图2C), 小肠疝2例(4.17%)(图2B), 会阴下降12例(25.00%)(图2E), 乙状结肠盘曲12例(25.00%), 乙状结肠疝2例(4.17%)(图2F). 27例女性患者均存在OOC相关病变, 动态MRI排粪造影图像上, 病变同时累及中盆腔和前盆腔10例(37.04%), 累及前盆腔17例(62.96%, 图2E). 动态MRI排粪造影能发现X线片排粪造影无法显示的病变, 包括肌肉断裂6例(12.50%), 子宫肌瘤5例(10.42%), 宫颈纳氏囊肿8例(16.67%), 骶骨囊肿3例(6.25%), 苗勒管囊肿2例(4.17%).

动态MRI排粪造影检查对乙状结肠疝、耻骨直肠肌痉挛、小肠疝、内痔诊断与X线片排粪造影比较, 差异无统计学意义(χ^2 = 1.227、0.072、0.616、0.511, P = 0.140、0.789、0.239、0.153); 动态MRI排粪造影对直肠前突、直肠黏膜脱垂、会阴下降、直肠内套叠、乙状结肠盘曲检出率低于X线片排粪造影, 差异具有统计学意义(χ^2 = 7.119、9.412、9.717、22.688、13.714, P = 0.008、0.002、0.002、0.000、0.000).

2.2 动态MRI排粪造影检查价值 以X线片排粪造影检查为金标准, 动态MRI排粪造影检查对直肠黏膜脱垂、直肠前突、耻骨直肠肌痉挛、直肠内套叠、乙状结肠疝、小肠疝、乙状结肠盘曲、会阴下降的特异度和阳性预测值均为100%, 不同疾病的敏感度与阳性预测值存在明显差异(表1).

3 讨论

OOC为临床常见病之一, 表现为大便干结、便后不尽感、排便困难等, 对患者的生活质量造成严重的影响, 病因可能为肛直肠甚至为整个盆腔器质性病变或/和功能性病变[8-10]. 因OOC患者常感觉排便不净, 排便时用力, 可加重病情, 增加排便不尽感, 而排便时更加用力进而形成恶性循环[11-13]. 因盆底结构复杂且位置较深, 临床常规检查无法对盆底情况进行准确评估. 故影像学检查逐渐成为临床诊断盆底功能与结构的主要手段.

X线片排粪造影检查时患者取坐姿, 受生理体位和重力作用, 盆底处于最大程度的松弛与受压状态, 可尽量发现会阴下降和直肠前突等病变[14-16]. 本研究中, 动态MRI排粪造影对直肠前突、直肠黏膜脱垂、会阴下降、直肠内套叠、乙状结肠盘曲检出率低于X线片排粪造影, 提示动态MRI排粪造影在等疾病检查方面仍存在假阴性, 诊断价值不足X线片排粪造影. 动态MRI排粪造影检查对乙状结肠疝、耻骨直肠肌痉挛、小肠疝、内痔诊断与X线片排粪造影比较无明显差异, 提示动态MRI排粪造影检查对上述病变的检查价值与X线片排粪造影相似. X线片排粪造影检查主要侧重对盆底结构、肛直肠的功能检查, 仅可依靠部分间接征象对盆底结构、肛直肠的性病变与周围情况进行推断, 无法显示子宫、盆腔腹膜、阴道、膀胱等情况, 无法了解上述器官与便秘情况下直肠的关系, 对部分便秘原因的诊断造

成困难[17-19].

随着MRI技术的迅速发展, 特别是动态功能成像技术和高时间分辨率形态的实现, 能为临床提供充分的盆底结构与功能信息, 为盆底功能障碍引起的大便失禁、便秘等症状的排便异常患者的临床诊治提供参考依据[20,21]. 动态MRI排粪造影可对肛门、直肠、盆腔器官和盆底肌群形态和功能性正确评价, 探查盆底缺陷、损伤和疾病, 对疾病实施分度和分类[12,22]. 动态MRI排粪造影与X线片排粪造影相比, 存在下述几点优势: (1)可直接观察盆底软组织情况, 如耻骨直肠肌、直肠; (2)对整个盆底结构可一次扫描内成像, 能全面评估盆底情况.

因生活饮食习惯与解剖结构等的差异, 男性以单一病变多见, X线片排粪造影基本能满足诊断需求, 但女性OOC患者常伴有压力性尿失禁和盆腔器官脱垂等中盆腔和前盆腔病变[23-25]. 整体评估和全面诊断整个盆腔器质性与功能性病变有重大意义. 本研究中, 在肌肉断裂、子宫肌瘤、宫颈纳氏囊肿、骶骨囊肿、苗勒管囊肿方面, 动态MRI排粪造影优于X线片排粪造影. 动态动态MRI排粪造影能准确显示盆底疝内部结构、疝内容物的形态大小、疝的空间位置和造成毗邻结构的形态异常等[26,27]. 动态MRI排粪造影检查存在动态成像和静态盆腔扫描, 其中静态扫描可发现盆壁结构和盆腔器官存在的器质性病变, 能为临床提供详细的盆底解剖信息, 这是X线片排粪造影不可比拟的[28,29]. 但动态MRI排粪造影也存在一定的局限性, 如患者在检查时取仰卧位, 并非是正常排便体位, 重力作用缺乏, 结果可能存在误差; 检查费用高, 难以在临床普及. 本研究中, 以X线片排粪造影为金标准分析动态MRI排粪造影检查价值, 结果显示其对各病变的检查特异度虽高达100%, 但对不同疾病的检查敏感度仍存在差异, 提示动态MRI排粪造影仍不能完全取代X线片排粪造影, 可将其作为X线片排粪造影的补充.

总之, MRI与X线片排粪造影对OOC诊断方面各有优势, 动态MRI排粪造影能提供盆腔脏器和盆壁、盆底功能与形态结构信息, 是X线片排粪造影的很好补充, 对OOC伴盆腔多室病变的整体评估与全面诊断具有较好的指导价值.

文章亮点

实验背景

目前, X线排粪造影是出口梗阻性便秘(outlet obstructive constipation, OOC)临床诊断的金标准, 但其无法显示直肠周围脏器情况, 且患者会在射线中暴露, 特别对存在活跃生殖能力的年轻女性有极大的危害. 而近年来磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)不断改良、优化其扫描序列, 可在短时间内采集到高清的直肠、肛和其周围器官、软组织的动态影像. 为进一步提高OOC的临床诊断效果, 选择我院48例疑似OOC患者分别采用动态MRI排粪造影与线片排粪造影, 总结MRI动态排粪造影诊断OOC的临床价值.

实验动机

本研究主要观察MRI动态排粪造影相对于X线排粪造影在OOC诊断中的优势, 重点观察动态MRI排粪造影检查的特异度、敏感度、阴性预测值和阳性预测值, 为MRI在便秘临床诊断中的可行性、应用效果提供理论依据, 对便秘的临床快速诊断与治疗均有重要意义.

实验目标

本研究主要对比观察动态MRI排粪造影和X线片排粪造影检查结果, 以X线片排粪造影检查为对照, 分析动态MRI排粪造影检查的特异度、敏感度、阴性预测值和阳性预测值. 通过比较发现, MRI与X线片排粪造影对OOC诊断方面各有优势, 动态MRI排粪造影能提供盆腔脏器和盆壁、盆底功能与形态结构信息, 是X线片排粪造影的很好补充, 对OOC伴盆腔多室病变的整体评估与全面诊断具有较好的指导价值.

实验方法

采取前瞻性研究方式, 随机抽取48例疑似OOC患者分别应用动态MRI排粪造影与X线排粪造影, 测量排粪造影检查过程中静息像、提肛像、力排像的数据, 并以X线片排粪造影检查为对照, 评估动态MRI排粪造影检查的特异度、敏感度、阴性预测值和阳性预测值, 客观对动态MRI排粪造影检查效果进行评价, 确保了研究结果的准确性.

实验结果

本研究已初步达到了实验目标, 通过研究发现, 动态MRI排粪造影检查对乙状结肠疝、耻骨直肠肌痉挛、小肠疝、内痔诊断与X线片排粪造影比较, 无明显差异; 动态MRI排粪造影对直肠前突、直肠黏膜脱垂、会阴下降、直肠内套叠、乙状结肠盘曲检出率低于X线片排粪造影, 差异显著. 以X线片排粪造影检查为金标准, 动态MRI排粪造影检查对直肠黏膜脱垂、直肠前突、耻骨直肠肌痉挛、直肠内套叠、乙状结肠疝、小肠疝、乙状结肠盘曲、会阴下降的特异度和阳性预测值均为100.00%, 但不同疾病的敏感度与阳性预测值存

在明显差异. 得出以下结论: MRI与X线片排粪造影对OOC诊断方面各有优势, 动态MRI排粪造影能提供盆腔脏器和盆壁、盆底功能与形态结构信息, 是X线片排粪造影的很好补充, 对OOC伴盆腔多室病变的整体评估与全面诊断具有较好的指导价值.

实验结论

本研究在前人研究基础上通过前瞻性研究对比分析动态MRI排粪造影与X线片排粪造影的优劣, 发现动态MRI排粪造影能够更好地补充X线片排粪造影的不足, 两组联合应用临床检查结果更准确, 因此我们认为, 临床对便秘的诊断通过结合动态MRI、X线片两种检查方式能够更准确的评估患者病情, 避免了漏诊、误诊的情况.

展望前景

在今后便秘临床诊疗中, 应注重MRI与X线片或其他先进诊疗手段的联合应用. 而对于其他消化系疾病的临床诊断, 在今后的工作中更应注重多种检查手段的联合应用, 对提高临床诊断效能有积极意义.

4 参考文献

1 刘韦成, 周燕, 江从庆. 出口梗阻型便秘外科治疗进展. 临床外科杂志 2017; 25: 310-313 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.04.023]

2 Qin Z, Pang L, Dai W, Yan W, Zhang J, Zhao Y, Li Q, Wu K, Zhou B. Psychodynamic and biodynamic analysis of treatment of outlet obstructive constipation (OOC) using Procedure for Prolapse and Hemorrhoids (PPH). *Med Hypotheses* 2015; 85: 58-60 [PMID: 25892490 DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.022]

3 侯文华, 王桂娟, 杨其超. 平板数字胃肠下结肠钡灌肠和排粪造影对便秘的诊断价值. 医学影像学杂志 2015; 25: 1400-1403

4 王召龙, 王焕香. 升级后的数字式胃肠机对排粪造影成像质量和参数的影响. 医疗卫生装备 2015; 36: 94-96 [DOI: 10.7687/J.ISSN1003-8868.2015.07.094]

5 贾翔, 吴氢凯. 盆底磁共振成像在女性盆腔器官脱垂中应用的研究进展. 国际妇产科学杂志 2016; 43: 199-202

6 高峥嵘, 荆彦平, 骆宾. MRI排粪电影联合消化道传输试验对便秘诊断价值探讨. 中国CT和MRI杂志 2017; 15: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.02.033]

7 卢任华. 排粪造影的检查方法及临床应用. 中国实用外科杂志 1993; 13: 708-711

8 Lu M, Yang B, Liu Y, Liu Q, Wen H. Procedure for prolapse and hemorrhoids vs traditional surgery for outlet obstructive constipation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8178-8183 [PMID: 26185392 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8178]

9 贺秀红, 徐霞. 经会阴超声对功能性出口梗阻型便秘的诊断. 中国医学影像学杂志 2017; 25: 305-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2017.04.016]

10 Ding W, Jiang J, Feng X, Ni L, Li J, Li N. Clinical and pelvic morphologic correlation after subtotal colectomy with colorectal anastomosis for combined slow-transit constipation and obstructive defecation. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 91-96 [PMID: 25489699 DOI: 0.1097/DCR.0000000000000222]

11 龙舟, 王卫星. 排粪造影对女性出口梗阻型便秘的临床意义. 贵州医科大学学报 2017; 42: 604-606 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.05.025]

12 Heinrich H, Sauter M, Fox M, Weishaupt D, Halama M, Misselwitz B, Buetikofer S, Reiner C, Fried M, Schwizer W, Fruehauf H. Assessment of Obstructive Defecation by High-Resolution Anorectal Manometry Compared With Magnetic Resonance Defecography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1310-1317.e1 [PMID: 25638584 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.017]

13 李敏, 蒋涛, 彭朋. 磁共振排粪造影在女性出口梗阻型便秘中的应用. 实用放射学杂志 2015; 31: 1802-1806 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2015.11.013]

14 薛亮亮, 郭东强. 数字断层融合排粪造影与数字X线排粪造影的对比研究. 中国药物与临床 2016; 16: 986-987 [DOI: 10.11655/zgywylc2016.07.022]

15 郭东强, 薛亮亮. 数字化X线断层融合排粪造影技术在测量直肠前突中的应用价值. 中国药物与临床 2017; 17: 1624-1626 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.11.022]

16 李雪, 王学梅, 姜镔. 经会阴超声与X线排粪造影对直肠前突与盆底失弛缓综合征诊断价值的比较研究. 中国临床医学影像杂志 2017; 28: 817-821

17 芦中庆. 排粪造影X线测量在功能性便秘诊断中的应用价值. 临床军医杂志 2015; 43: 1071-1073 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2015.10.24]

18 Bozkurt MA, Kocataş A, Sürek A, Kankaya B, Kalaycı MU, Alış H. The importance of defecography in the assessment of the etiology of chronic constipation: An analysis of 630 patients. *Ulus Cerrahi Derg* 2014; 30: 183-185 [PMID: 25931925 DOI: 10.5152/UCD.2014.2763]

19 Beer-Gabel M, Carter D. Comparison of dynamic transperineal ultrasound and defecography for the evaluation of pelvic floor disorders. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 835-841 [PMID: 25820786 DOI: 10.1007/s00384-015-2195-9]

20 唐连, 刘萍, 陈春林. 动态MRI检查在盆底功能障碍性疾病诊断和治疗后随访中的应用进展. 中华妇产科杂志 2016; 51: 714-717 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.09.019]

21 Khatri G. Magnetic resonance imaging of pelvic floor disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2014; 23: 259-273 [PMID: 25099563 DOI: 10.1097/RMR.0000000000000030]

22 白小华, 高玲. MRI排粪造影术在出口梗阻型便秘诊断及治疗方式选择中的临床价值. 中国药物与临床 2017; 17: 1480-1483 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.10.026]

23 杨军. TST加消痔灵注射术治疗女性出口梗阻型便秘的临床研究. 中国现代普通外科进展 2015; 18: 459-462 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.06.011]

24 张冰, 刘筠, 甄雨声. 直肠前突与功能性便秘的关系. 天津医科大学学报 2017; 23: 141-142

25 Nikjooy A, Maroufi N, Ebrahimi Takamjani I, Hadizdeh Kharazi H, Mahjoubi B, Azizi R, Haghani H. MR defecography: a diagnostic test for the evaluation of pelvic floor motion in patients with dyssynergic defecation after biofeedback therapy. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 188 [PMID: 26034741 DOI: 10.4172/2167-0846.1000236]

26 唐安军, 蔡关科, 李小燕. 盆底失弛缓型便秘220例动态排粪造影表现及临床意义. 陕西医学杂志 2016; 45: 1323-1324 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2016.10.021]

27 Romagnoli F, Colaiacomo MC, De Milito R, Modini C, Gualdi G, Catani M. The alterations of the sigmoid-rectal junction in diverticular disease of the colon revealed by MR-defecography. *Surg Radiol Anat* 2014; 36: 85-90 [PMID: 23673391 DOI: 10.1007/s00276-013-1133-1]

28 丁克, 崔勇, 李静. 磁共振排粪造影对盆底功能障碍的诊断价值. 中国中西医结合影像学杂志 2013; 11: 152-154 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2013.02.014]

29 Li M, Jiang T, Peng P, Yang XQ, Wang WC. Association of

compartment defects in anorectal and pelvic floor dysfunction with female outlet obstruction constipation (OOC) by dynamic MR defecography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1407-1415 [PMID: 25967716]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 8 日　　第 27 卷　　第 3 期　　(Volume 27 Number 3)



3/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年二月八日 第二十七卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年2月8日 第27卷 第3期 (总第623期)

述评

139 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军

基础研究

146 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰

临床研究

154 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

160 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

167 D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

文献综述

175 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

183 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

190 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

197 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

临床实践

203 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

消　　息

153 《世界华人消化杂志》参考文献要求
174 《世界华人消化杂志》外文字符标准
189 《世界华人消化杂志》正文要求
202 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

李文岗, 临床外科学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属翔安医院肝胆胰-腹膜后肿瘤外科主任. 福建省首批科技创新领军人才, 美国迈阿密大学访问学者, 现任海峡医药交流协会肿瘤专家防治委员会胰腺癌学组副主任委员, 中国医师协会微创外科分会全国委员等. 擅长肝、胆、胰疾病以及腹膜后肿瘤的诊断和治疗, 在临床诊治方面有丰富经验和手术技巧, 主要从事肝胆胰腺及腹膜后肿瘤的临床和基础研究, 发表国内外论文100余篇, SCI收录28篇, 分别在*Hepatology*, *Gastroenterology*, *Journal of Biological Chemistry*等SCI杂志发表论文, 先后主持参与了国家自然科学基金项目3项, 国家重大医学专项子课题1项, 省市课题10余项, 是《中华消化外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《世界华人消化杂志》等杂志编委.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

EDITORIAL

139 A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ

BASIC RESEARCH

146 Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF

CLINICAL RESEARCH

154 Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB

160 Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H

167 Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ

REVIEW

175 Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

Li MK, Zhan HL, Wu LF

183 Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD

190 Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Cao WT, Fan YH, Lv B

197 Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

Zhao YE, Zhu XQ

CLINICAL PRACTICE

203 Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

Peng JH, Ma JY

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Gang Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an district, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 139-145

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.139

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

述评 EDITORIAL

慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白 丽, 陈 煜, 段钟平, 郑素军

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病及人工肝中心(肝衰竭与人工肝治疗研究北京市重点实验室) 北京市 100069

郑素军, 主任医师, 主要从事肝纤维化及重型肝炎的发病机制及治疗研究.

基金项目: "十三五"国家科技重大专项, Nos. 2017ZX10201201, 2017ZX10203201-005, 2017ZX10202203-006-001, 2017ZX10302201-004-002; 北京市医院管理局"登峰"人才培养计划, No. DFL20151601; 国家重点研发计划资助, No. 2017YFA0103000; 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助, No. ZYLX201806; 北京市科技计划课题, Nos. Z151100004015066, Z171100002217070; 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心, No. XXZ0503; 首都医科大学基础—临床合作课题, No. 17JL47; 佑安肝病艾滋病基金, No. YNKTTS201801189.

作者贡献分布: 本文由白丽撰写初稿; 陈煜与段钟平提供修改意见; 郑素军负责最终修订及审校.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病及人工肝中心. zhengsujun003@126.com
电话: 010-83997113

收稿日期: 2018-09-21
修回日期: 2018-10-23
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

Li Bai, Yu Chen, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng

Li Bai, Yu Chen, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng, Difficult Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University (Beijing Municipal Key Laboratory of Liver Failure and Artificial Liver Treatment Research), Beijing 100069, China

Supported by: National Science and Technology Key Project, No. 2017ZX10201201, No. 2017ZX10203201-005, No. 2017ZX10202203-006-001, and No. 2017ZX10302201-004-002; Beijing Municipal Administration of Hospital's Ascent Plan, No. DFL20151601; National Key R&D Program of China, No. 2017YFA0103000; Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support, No. ZYLX201806; Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015066 and No. Z171100002217070; the Digestive Medical Coordinated Development Center of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. XXZ0503; Youan Fund for Liver Diseases and AIDS, No. YNKT20160012 and No. YNKTTS201801189; Basic-Clinical Cooperation Project of Capital Medical University, No. 17JL47.

Corresponding author: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Difficult Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Xitoutiao, Youwai Street, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com

Received: 2018-09-21
Revised: 2018-10-23
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is an increasingly recognized entity encompassing an acute deterioration of liver function in patients with pre-existing chronic liver diseases, which is usually associated with a precipitating event. Compared to acute liver failure, ACLF patients exhibit relatively slow disease progression and prolonged survival. Recent studies show that patients without previous decompensation have higher short-term mortality than those with prior hepatic decompensation. These interesting and important facts motivate clinicians and researchers to dissect the underlying mechanisms of ACLF from a new perspective, namely, the correlation between chronic liver diseases and injury resistance. In this review, we will make a comment on the phenomena as well as cellular and molecular mechanisms behind injury resistance in the setting of hepatic fibrosis (simulating the development of ACLF), in hopes of providing novel insights into the pathogenesis and therapy of ACLF.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Liver fibrosis; Injury resistance; Macrophage activation; Phenotypic switch

Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ. A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 139-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/139.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.139

摘要

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是我国及亚太地区慢性肝病患者常见的危重急症, 其发病机制尚未完全阐明, 且目前缺乏有效的治疗方法. 近年研究显示, 与发生在无慢性肝病基础上的急性肝衰竭患者相比, 有慢性肝病基础的患者抵抗后续急性打击的能力更强. 该发现促使临床专家和基础研究者从慢性肝病基础上损伤抵抗这一新的角度出发来探讨ACLF的发病机制. 本文就肝纤维化基础上损伤抵抗(模拟ACLF)现象及其细胞与分子机制的研究现状作一述评, 以期为阐明ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供理论依据.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢加急性肝衰竭; 肝纤维化; 损伤抵抗; 巨噬细胞活化; 表型转换

核心提要: 纤维化肝脏中M2-样活化的巨噬细胞发挥着抵抗急性打击的有益肝保护效应, 其作用机制主要包括两个方面: (1)促进介导损伤效应的M1-样巨噬细胞凋亡, 抑制肝细胞凋亡; (2)抑制HMGB1的转位和释放及其介导的促炎免疫反应. 调控巨噬细胞的M1/M2活化有望成为控制慢加急性肝衰竭发展及影响疾病转归的重要策略.

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军. 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 139-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/139.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.139

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现肝功能急剧恶化的一种临床综合征. 它是我国及亚太地区慢性肝病患者常见的危重急症, 也是我国肝病患者死亡的重要原因之一. 尽管经过多年来的不断发展进步ACLF的临床治疗水平有所提高, 目前ACLF患者的死亡率依然居高不下, 如果不进行肝移植治疗, 其死亡率可高达50%以上, 给患者生命带来严重威胁, 同时也给家庭、社会造成沉重的经济负担. 迫切的临床和社会需求亟待我们从新的角度、更深层次探讨ACLF的发病机制, 以期获得能够提高临床疗效、延长患者生存时间、降低病死率的治疗新策略.

1 慢性肝病基础上损伤抵抗的研究意义

临床上, 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)无既往肝病史, 因遭受急性打击因素(例如病毒、酒精、药物等)的攻击而发病[1,2]; 而ACLF通常发生在慢性肝病(慢性肝炎、肝纤维化/肝硬化)基础上, 在遭受急性打击后肝病加重[3,4]. 人们很可能认为, 无肝病基础的ALF的病情要比ACLF更轻. 然而, 实际上, ALF起病急剧, 进展迅猛, 从黄疸进展至肝性脑病的间隔可短至2 wk, 死亡率极高[1,5]; 相较ALF, ACLF的肝损伤相对较轻, 疾病进展相对较缓慢, 死亡率也相对较低[6]. 这一有趣的临床现象引起了临床专家和基础研究者的关注. 最新报道显示, 既往有肝病失代偿发作的ACLF患者, 其病情和短期死亡率较既往无失代偿发作患者有所减轻/缓解. 有肝病失代偿既往史的患者在暴露于新的毒性刺激时, 其对肝损伤的抵抗性增强[6,7]. 也就是说, 该情况下的肝病失代偿并非一种有害事件, 而可能是一种有益的保护效应. 此外, ACLF患者在出现脓毒症和器官衰竭之前存在治疗的“黄金窗口期”, 在该时间段给予适当的干预治疗, 患者的病情有可能完全逆转[7,8]. 这就给ACLF患者提供了宝贵的治疗机会. 而研究慢性肝病基础上损伤抵抗这一主题, 对于ACLF发病机制的阐明和治疗策略的制定具有重要的临床意义和研究价值.

2 肝纤维化基础上损伤抵抗(模拟ACLF)的研究现状

鉴于目前还没有公认的ACLF模型, 研究者常采用肝纤维化基础上给予急性打击的动物模型来模拟ACLF的发病. 众所周知, 肝纤维化是各种慢性肝脏疾病的共同终末途径, 可进一步发展为肝硬化. 因此, 肝纤维化常被视为一种有害的病理反应. 然而, 近年来的有力证据使肝纤维化呈现出其作为“双刃剑”的另一面, 即其强大的伤口愈合反应所诱导产生的对后续急性肝损伤的有益保护作用. 肝纤维化可以由四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)等药物或胆管结扎(bile duct ligation, BDL)诱导, 而急性打击因素包括D-氨基半乳糖/脂多糖(D-galactosaminide/lipopolysaccharide, D-GalN/LPS)[9]、对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)[10]、CCl_4[11]、TNF-α/Fas诱导的凋亡[12-14]等. 这些研究均证明, 肝纤维化能够赋予小鼠抵抗后续急性损伤的能力. 临床实践中, 肝酶慢性升高的患者对他汀类药物肝毒性的敏感性低于肝酶正常者[15]. 另外, 有慢性肝病基础的患者对APAP的耐受性较健康

人更高[16]. 这些发现也支持慢性肝病基础上损伤抵抗的存在.

研究者进一步从细胞水平探讨了引起这种有益肝保护作用的机制. 鉴于炎症和免疫是肝衰竭发病的主要特征[7], 而巨噬细胞作为一种重要的天然免疫细胞, 在多种急、慢性肝损伤(包括肝衰竭)的启动、进展和恢复中均发挥着关键作用[17-20], 因而研究者将巨噬细胞作为探讨ACLF发病机制的重要靶细胞. 日本Osawa等[13]的研究显示, 耗竭肝脏驻留巨噬细胞(Kupffer细胞)后, 由胆管结扎所诱导的肝纤维化的肝脏保护效应丧失, 说明巨噬细胞在肝纤维化基础上的损伤抵抗中扮演着重要角色. 该课题组进一步证明, 巨噬细胞介导的这一肝保护效应是通过诱导AKT活化、促进肝细胞生存/肝再生来实现的. 我们的前期研究[11]显示, 敲除正常小鼠的巨噬细胞, 再给予急性攻击, 其肝损害较未敲除组明显减轻; 而耗竭肝纤维化小鼠的巨噬细胞, 再给予急性攻击, 其肝损害则明显加重, 且多种损伤标记的表达显著升高. 由此可见, 巨噬细胞在急慢性肝损伤中发挥着双重效应: 急性肝损伤中的巨噬细胞发挥着促进肝损害的效应, 而肝纤维化中的巨噬细胞发挥着保护小鼠抵抗急性打击的作用.

3 巨噬细胞活化与肝纤维化基础上损伤抵抗的关系

为什么巨噬细胞在急慢性肝损伤中会呈现出截然不同的功能呢? 我们从新的角度, 即从巨噬细胞活化的角度对此进行了探讨. 巨噬细胞具有极强的可塑性和明显的异质性, 其所处微环境信号是决定其表型及功能的关键因素[21-23]. 根据传统分类方法, 巨噬细胞可分为两大类, 经典活化的(M1)巨噬细胞和替代活化的(M2)巨噬细胞. M1活化由脂多糖(LPS)或者Th1细胞因子(如IFN-γ)驱动, 活化的M1巨噬细胞可释放多种细胞因子和毒性介质, 从而引起炎症及组织损害. Th2细胞因子(如IL-4和IL-13)可促使巨噬细胞极化为M2表型. 与M1型巨噬细胞相反, M2极化的巨噬细胞可释放多种免疫调节介质, 从而发挥抗炎以及促进组织修复的功能. 需要注意的是, 巨噬细胞M1/M2极化只是巨噬细胞自身适应微环境的极端情况. 在肝脏疾病中, 巨噬细胞并不会呈现出单一的“促炎”M1或“免疫调节”M2表型. 相反, 体内巨噬细胞能够同时表达M1和M2型分化标志, 其表型为介于M1和M2活化之间的混合表型. 而M1/M2活化的平衡倾向决定了巨噬细胞呈现M1-样或M2-样表型并执行相应的功能[21-25](图1).

我们的前期研究[11]表明: (1)急性损伤时巨噬细胞呈现M1-为主的活化(iNOS、IL-1β等高表达), 而肝纤维化中巨噬细胞呈现M2-为主的活化(CD206、Arg-1、CCL17等高表达). 也就是说, 肝脏巨噬细胞相应于急性肝损伤或者纤维化环境, 分别活化为M1-样或M2-样表型. (2)如前所述, 巨噬细胞敲除的正常小鼠接受急性打击时, 其肝损害减轻, 也就是说, M1-样活化的巨噬细胞很可能介导了肝脏损伤效应; 巨噬细胞耗竭的纤维化小鼠接受急性打击时, 其肝损害明显加重, 这就说明, M2-样活化的巨噬细胞很可能介导了肝脏保护效应. (3)给正常小鼠回输从纤维化肝脏分离的巨噬细胞(M2-样), 然后给予急性攻击, 其损伤较未回输组明显减轻, 进一步证明了M2-样巨噬细胞的肝脏保护效应. 因此, 巨噬细胞的M2-样活化与肝纤维化基础上的损伤抵抗密切相关.

4 M2–样巨噬细胞介导肝损伤保护的可能机制

4.1 M2-样巨噬细胞与肝细胞增殖/凋亡 肝脏稳态的维持依赖于细胞生长、增殖和细胞死亡之间的平衡. 程序性细胞死亡(凋亡)作为一种主要的细胞死亡模式, 已经被证明在多种急慢性肝病中显著增强. Wan及其同事研究了替代活化的M2 Kupffer细胞(KC)对酒精和高脂诱导的肝损伤的影响, 他们揭示了M2 KC抵抗酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的新机制, 即M2 KC促进了介导肝损伤效应的M1 KC的凋亡[27]. Wan等[28]的另一项研究发现, 在体内和体外, M2极化的巨噬细胞可促进肝细胞衰老, 从而使肝细胞对酒精诱导凋亡的抵抗性增强. 我们最近的研究[11]显示, 急性损伤组小鼠的肝组织中存在广泛的凋亡, 这就意味着细胞增殖/凋亡的平衡倾向于细胞死亡; 而对于肝纤维化小鼠, 即使是在急性攻击情况下, 肝细胞的凋亡仍明显受抑, 表明该平衡很可能倾向于肝细胞生长/增殖. 最新体外研究显示[11,29], 源于M2活化巨噬细胞的条件性培养基能够保护人和小鼠肝细胞(原代小鼠肝细胞和人肝细胞系)抵抗TNF-α/D-GalN诱导的凋亡, 而源于M0或M1活化巨噬细胞的条件性培养基则对肝细胞凋亡无明显影响. 因此, M2-样巨噬细胞可促使细胞增殖/凋亡的平衡向细胞增殖倾斜, 而发挥肝保护作用.

4.2 M2-样巨噬细胞与HMGB1转位和释放 高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)是一种进化保守的非组蛋白DNA结合蛋白, 其功能的发挥取决于它在细胞内的定位: 核内的HMGB1作为一种DNA分子伴侣, 参与多种DNA活性相关事件, 如DNA复制、修复、重组、转录和遗传稳定性; 当细胞受到刺激时, HMGBl发生核浆转位, 可由死亡或损伤细胞被动释放或者由炎性免疫细胞主动分泌到胞外. 胞外HMGB1作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)

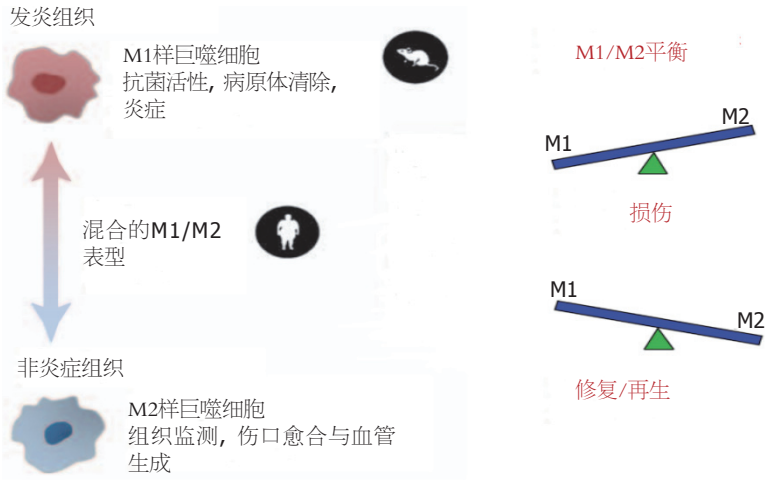


图 1　巨噬细胞的表型与功能[26].

蛋白与多种受体结合, 可以诱导机体固有免疫, 启动炎症反应[30,31]. HMGB1作为一种公认的危险信号分子, 已被证明参与多种肝病的病理过程, 包括肝纤维化和肝衰竭[32,33].

我们的前期研究显示, APAP可触发正常小鼠肝组织中HMGB1的显著高表达及明显的胞质转位; 而在纤维化肝组织中, 即使是在接受APAP攻击的情况下, HMGB1仍低表达, 且大多定位于胞核[10]. 值得注意的是, 停止给予CCl_4后, 随着肝纤维化的消融, HMGB1的转位和释放逐渐增强. 纤维消融第12天时, 由急性打击所触发的HMGB1转位和释放水平与急性肝损伤组相近[34]. 体外研究显示, LPS或者HMGB1肽段可诱使从正常小鼠分离的M0巨噬细胞中HMGB1的广泛转位; 而对于从纤维化小鼠分离的M2-样巨噬细胞, 即使是在LPS或者HMGB1肽段的刺激下, 其HMGB1仍主要定位于胞核[35]. 因此, M2-样巨噬细胞能够抑制HMGB1的转位和释放. 鉴于HMGB1是一种强效促炎因子, M2-样巨噬细胞对HMGB1转位和释放的抑制, 可进一步引起对组织或细胞炎症反应的抑制, 从而减轻肝损害, 改善预后.

5 巨噬细胞的表型转换与损伤抵抗

在体内, 巨噬细胞的表型并不是固定不变的, 而是随着微环境的改变出现促炎M1型和抗炎M2型之间的转换. 因此, 体内M1/M2活化之间微妙的平衡是维持稳态的重要因素. 一旦这种平衡被打破, 也就是说巨噬细胞呈现出M1-为主或M2为主的活化表型, 则可能促进急慢性损伤. 由于巨噬细胞活化的可塑性、动态性, 如何调控其活化及有针对性地改变其活化状态, 对于控制疾病发展和影响疾病转归具有重要意义[36].

巨噬细胞的活化受控于信号通路分子、转录因子及表观遗传学等多种因素[37,38]. 在众多的极化调控分子中, 信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)家族是一类最主要的调控分子. STATs家族有7个成员, 它们结构相似, 但功能不同, 从而维持着巨噬细胞M1/M2极化的平衡. 例如, 干扰素可活化STAT1, 促进M1极化; 而白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)则能通过活化STAT3促使巨噬细胞向M2方向极化. IL-10是一种多效性细胞因子, 在肝衰竭发病中发挥抗炎和免疫抑制作用. IL-10可由巨噬细胞、树突状细胞、T细胞等多种细胞产生. 分泌的IL-10细胞因子与膜表面的IL-10受体1(IL-10R1)结合, 再与IL-10R2二聚化, 进而募集胞浆蛋白Jak1, 随后使STAT3的705位酪氨酸磷酸化. 磷酸化的STAT3形成同聚物, 然后转位至胞核以促进靶基因的转录调节(上调Arg-1、IL-4Rα等, 抑制TNF-α、IL-6、IL-12、IL-1β). IL-10/STAT3信号通路已被证明为巨噬细胞极化至M2表型的决定性因素[39,40]. 我们在前期研究[11]中发现, 替代活化的巨噬细胞培养上清中IL-10表达明显上调. 给正常小鼠回输M2样巨噬细胞再给予急性打击, 其肝损伤较急性损伤组明显减轻, 外周血IL-10水平也明显升高, 提示IL-10信号可能与M2-样巨噬细胞的肝保护作用密切相关. 然而, IL-10/STAT3信号通路在该肝保护中的确切作用尚需进一步研究予以证实.

转录因子也是巨噬细胞极化的关键调控分子. 过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPAR)是一类配体依赖性的核转录因子, 存在3种亚型, 即PPARα、PPARβ/δ和PPARγ. 近年来大量研究表明, PPARγ在许多急慢性炎症性疾病中发挥抗炎或促修复效应[41-43]. 而PPARγ发挥抗炎作用的一个重要环节为拮抗LPS等触发的、HMGB1介导的促炎免疫反应[44,45]. 最近研究报道, PPARγ活化在巨噬细胞的极化中发挥着重要作用, 破坏PPARγ可使巨噬细胞的替代

活化受阻[41]. 另有研究证明, PPARγ在脂肪组织巨噬细胞M2表型的获得和维持中均发挥着关键作用[46]. 因此, PPARγ被视为巨噬细胞M2极化的主要调节子[41,47]. 而HMGB1作为一种DAMP分子也被报道能够促使巨噬细胞的分化倾向于“M1-样”活化状态[48]. 这就使得利用HMGB1/PPARγ来调控巨噬细胞的M1/M2活化以获得想要的表型和功能成为可能. 在下一步研究工作中, 我们将继续探讨ACLF发病过程中巨噬细胞M1/M2活化的动态变化, 以及利用HMGB1/PPARγ调控巨噬细胞的M1/M2活化对ACLF转归的影响.

近年来, 通过表观遗传调控巨噬细胞极化来改造巨噬细胞已成为学者们探索抗感染与炎症治疗策略的新的研究方向. 表观遗传是指DNA序列不存在改变, 而基因表达发生可遗传的改变, 如DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等. 这些表观修饰方式单独或联合作用以影响基因表达与维持[49]. DNA甲基化是最为常见的表观遗传修饰方式, 它在基因表达沉默过程扮演重要角色. 近年研究显示, DNA甲基化与巨噬细胞的M1/M2活化密切相关[50]. 例如, 在四氯化碳诱导的肝纤维化中, PSTPIP2的甲基化促进了巨噬细胞M2活化标记物的表达, 而M1活化标记物的表达则被抑制[51]. 组蛋白的甲基化、乙酰化及磷酸化等修饰方式可组合而成“组蛋白密码”, 通过改变染色质紧密结合或疏松状态导致转录抑制或活化, 从而改变细胞的表型及功能状态. 例如, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是炎症和免疫的重要调节子, 其中HDAC3促进了巨噬细胞的M1活化, 而对于M2巨噬细胞极化来说, 则发挥着“闸”的作用[52]. 另外, H3K27去甲基化酶Jmjd3与巨噬细胞的M2活化密切相关[53]. 虽然非编码RNA对于巨噬细胞极化的调控机制大部分尚未阐明, 到目前为止人们已发现不少非编码RNA, 尤其是miRNA参与巨噬细胞极化调控[54]. 目前已报道的促进M1型巨噬细胞极化的miRNA有miR-155[55]和microRNA-216a[56], 相应的促进M2型的miRNAs有let-7c[57]、miR-125a-5p[58]、miR-223[59]、miR-124[60]等. 表观遗传标记具有长期性, 这已成为靶向巨噬细胞治疗慢性炎症的重要支点. 未来全基因组测序技术的应用及巨噬细胞分离纯度的保证将大大推动巨噬细胞极化的表观遗传调控研究. 目前, 还有许多表观修饰后的基因与巨噬细胞极化的关系仍不明确, 尚需进一步探索.

6 应用方向或应用前景

鉴于巨噬细胞活化的可塑性及功能多样性, 单纯靶向巨噬细胞或者抑制其募集, 很可能会适得其反. 而利用关键介质来促进巨噬细胞功能的早期转换, 以获得促缓解表型(M2), 则有助于减轻肝损伤, 促进肝修复/再生反应以及重要机体功能的恢复.

M1/M2巨噬细胞活化的调控, 已逐渐成为控制急慢性肝脏疾病发生发展及影响疾病转归的重要策略[61]. 加强该领域的研究, 有望为阐明ACLF的发病机制提供新的思路和方向, 也为ACLF的治疗提供新的手段和策略.

7 结论

近年来, 慢性肝病(肝纤维化)基础上损伤抵抗这一主题逐渐获得临床医生和研究者的关注. 巨噬细胞M1/M2活化及其表型调控在ACLF中的关键作用也越来越被认可. 通过调控巨噬细胞的M1/M2活化以获得促缓解表型, 将成为ACLF治疗的重要新策略.

8 参考文献

1 Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525-2534 [PMID: 24369077 DOI: 10.1056/NEJMra1208937]
2 Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112-S120 [PMID: 25920080 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016]
3 Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Kamath PS. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348 [PMID: 22750750 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.026]
4 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; 386: 1576-1587 [PMID: 26423181 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8]
5 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-1081 [PMID: 28417882 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003]
6 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437; 1437.e1-1437.e9 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
7 Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66: 541-553 [PMID: 28053053 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670]
8 Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 131-149 [PMID: 26837712 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.219]
9 Bai L, Kong M, Zheng Q, Zhang X, Liu X, Zu K, Chen Y, Zheng S, Li J, Ren F, Lou J, Liu S, Duan Z. Inhibition of the translocation and extracellular release of high-mobility group box 1 alleviates liver damage in fibrotic mice in response to D-galactosamine/lipopolysaccharide challenge. *Mol Med Rep* 2016; 13: 3835-3841 [PMID: 27035642 DOI: 10.3892/mmr.2016.5003]
10 Bai L, Zu K, Zhang X, Ren F, Zheng S, Chen Y, Duan Z.

Protective effects and possible mechanisms of hepatic fibrosis against APAP-induced lethal injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 161-165 [PMID: 25938825 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.001]
11 Bai L, Liu X, Zheng Q, Kong M, Zhang X, Hu R, Lou J, Ren F, Chen Y, Zheng S, Liu S, Han YP, Duan Z, Pandol SJ. M2-like macrophages in the fibrotic liver protect mice against lethal insults through conferring apoptosis resistance to hepatocytes. *Sci Rep* 2017; 7: 10518 [PMID: 28874845 DOI: 10.1038/s41598-017-11303-z]
12 Osawa Y, Hannun YA, Proia RL, Brenner DA. Roles of AKT and sphingosine kinase in the antiapoptotic effects of bile duct ligation in mouse liver. *Hepatology* 2005; 42: 1320-1328 [PMID: 16317686 DOI: 10.1002/hep.20967]
13 Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245 [PMID: 19821528 DOI: 10.1002/hep.23262]
14 Bourbonnais E, Raymond VA, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S, Bilodeau M. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130-139.e4 [PMID: 21945831 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.033]
15 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292 [PMID: 15131789]
16 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93 [PMID: 16820551 DOI: 10.1001/jama.296.1.87]
17 Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity* 2016; 44: 450-462 [PMID: 26982353 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015]
18 Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 1300-1312 [PMID: 28267621 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.026]
19 Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 316-327 [PMID: 26908374 DOI: 10.1038/cmi.2015.104]
20 Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 567-592 [PMID: 27959619 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034348]
21 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]
22 Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 541-566 [PMID: 27813830 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339]
23 Okabe Y, Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell* 2014; 157: 832-844 [PMID: 24792964 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.016]
24 Sun YY, Li XF, Meng XM, Huang C, Zhang L, Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scand J Immunol* 2017; 85: 166-174 [PMID: 27491503 DOI: 10.1111/sji.12468]
25 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025]
26 Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol* 2011; 32: 307-314 [PMID: 21616718 DOI: 10.1016/j.it.2011.04.008]
27 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]
28 Wan J, Benkdane M, Alons E, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: an IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 1763-1772 [PMID: 24713392 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.014]
29 Bai L, Fu L, Li L, Ren F, Zheng Q, Liu S, Han Y, Zheng S, Chen Y, Duan Z. Cellular Mechanisms of Hepatoprotection Mediated by M2-Like Macrophages. *Med Sci Monit* 2018; 24: 2675-2682 [PMID: 29708961 DOI: 10.12659/MSM.907222]
30 Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331-342 [PMID: 15803152 DOI: 10.1038/nri1594]
31 Tang D, Kang R, Van Houten B, Zeh HJ, Billiar TR, Lotze MT. High mobility group box 1 (HMGB1) phenotypic role revealed with stress. *Mol Med* 2014; 20: 359-362 [PMID: 24937773 DOI: 10.2119/molmed.2014.00063]
32 Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Thanacoody RH, Gray AJ, Webb DJ, Moggs JG, Bateman DN, Goldring CE, Park BK. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013; 58: 777-787 [PMID: 23390034 DOI: 10.1002/hep.26294]
33 Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, Craig DG, Simpson KJ, Jaeschke H, Park BK. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012; 56: 1070-1079 [PMID: 22266604 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.019]
34 Bai L, Jin W, Kong M, Zhang X, Zheng S, Chen Y, Li L, Liu H, Zhu L, Ren F, Li J, Han Y, Duan Z. Injury Resistance in the Setting of Liver Fibrosis Is Accompanied by the Inhibition of High-Mobility Group Box-1 Translocation and Release. *Dig Dis* 2018; 36: 167-176 [PMID: 28903095 DOI: 10.1159/000480426]
35 Zheng QF, Bai L, Duan ZP, Han YP, Zheng SJ, Chen Y, Li JS. M2-like Kupffer cells in fibrotic liver may protect against acute insult. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3655-3663 [PMID: 28611518 DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3655]
36 Possamai LA, Thursz MR, Wendon JA, Antoniades CG. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 439-445 [PMID: 24703954 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.031]
37 Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol* 2013; 34: 216-223 [PMID: 23218730 DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001]
38 Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol* 2014; 5: 614 [PMID: 25506346 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614]
39 Nakamura R, Sene A, Santeford A, Gdoura A, Kubota S, Zapata N, Apte RS. IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 7847 [PMID: 26260587 DOI: 10.1038/ncomms8847]
40 Kwon YC, Meyer K, Peng G, Chatterjee S, Hoft DF, Ray R. Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein induces an immunoregulatory phenotype in macrophages. *Hepatology* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29443378 DOI: 10.1002/

hep.29843]
41 Luo W, Xu Q, Wang Q, Wu H, Hua J. Effect of modulation of PPAR-γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017; 7: 44612 [PMID: 28300213 DOI: 10.1038/srep44612]
42 Scirpo R, Fiorotto R, Villani A, Amenduni M, Spirli C, Strazzabosco M. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-γ limits NF-κB-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology* 2015; 62: 1551-1562 [PMID: 26199136 DOI: 10.1002/hep.28000]
43 Han Q, Yuan Q, Meng X, Huo J, Bao Y, Xie G. 6-Shogaol attenuates LPS-induced inflammation in BV2 microglia cells by activating PPAR-γ. *Oncotarget* 2017; 8: 42001-42006 [PMID: 28410218 DOI: 10.18632/oncotarget.16719]
44 Yuan Z, Luo G, Li X, Chen J, Wu J, Peng Y. PPARγ inhibits HMGB1 expression through upregulation of miR-142-3p in vitro and in vivo. *Cell Signal* 2016; 28: 158-164 [PMID: 26721185 DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.12.013]
45 Hwang JS, Lee WJ, Kang ES, Ham SA, Yoo T, Paek KS, Lim DS, Do JT, Seo HG. Ligand-activated peroxisome proliferator-activated receptor-δ and -γ inhibit lipopolysaccharide-primed release of high mobility group box 1 through upregulation of SIRT1. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1432 [PMID: 25275593 DOI: 10.1038/cddis.2014.406]
46 Mandard S, Patsouris D. Nuclear control of the inflammatory response in mammals by peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res* 2013; 2013: 613864 [PMID: 23577023 DOI: 10.1155/2013/613864]
47 Penas F, Mirkin GA, Vera M, Cevey Á, González CD, Gómez MI, Sales ME, Goren NB. Treatment in vitro with PPARα and PPARγ ligands drives M1-to-M2 polarization of macrophages from T. cruzi-infected mice. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 893-904 [PMID: 25557389 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.019]
48 Su Z, Zhang P, Yu Y, Lu H, Liu Y, Ni P, Su X, Wang D, Liu Y, Wang J, Shen H, Xu W, Xu H. HMGB1 Facilitated Macrophage Reprogramming towards a Proinflammatory M1-like Phenotype in Experimental Autoimmune Myocarditis Development. *Sci Rep* 2016; 6: 21884 [PMID: 26899795 DOI: 10.1038/srep21884]
49 Hoeksema MA, de Winther MP. Epigenetic Regulation of Monocyte and Macrophage Function. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25: 758-774 [PMID: 26983461 DOI: 10.1089/ars.2016.6695]
50 Zhou D, Yang K, Chen L, Zhang W, Xu Z, Zuo J, Jiang H, Luan J. Promising landscape for regulating macrophage polarization: epigenetic viewpoint. *Oncotarget* 2017; 8: 57693-57706 [PMID: 28915705 DOI: 10.18632/oncotarget.17027]
51 Yang Y, Wu XQ, Li WX, Huang HM, Li HD, Pan XY, Li XF, Huang C, Meng XM, Zhang L, Lv XW, Wang H, Li J. PSTPIP2 connects DNA methylation to macrophage polarization in CCL4-induced mouse model of hepatic fibrosis. *Oncogene* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29993036 DOI: 10.1038/s41388-018-0383-0]
52 Chen X, Barozzi I, Termanini A, Prosperini E, Recchiuti A, Dalli J, Mietton F, Matteoli G, Hiebert S, Natoli G. Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages. *Proc Natl Acad Sci* USA 2012; 109: E2865-E2874 [PMID: 22802645 DOI: 10.1073/pnas.1121131109]
53 Hsu AT, Lupancu TJ, Lee MC, Fleetwood AJ, Cook AD, Hamilton JA, Achuthan A. Epigenetic and transcriptional regulation of IL4-induced CCL17 production in human monocytes and murine macrophages. *J Biol Chem* 2018; 293: 11415-11423 [PMID: 29871928 DOI: 10.1074/jbc.RA118.002416]
54 Li H, Jiang T, Li MQ, Zheng XL, Zhao GJ. Transcriptional Regulation of Macrophages Polarization by MicroRNAs. *Front Immunol* 2018; 9: 1175 [PMID: 29892301 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01175]
55 Bala S, Csak T, Saha B, Zatsiorsky J, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 1378-1387 [PMID: 26867493 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.035]
56 Yang S, Li J, Chen Y, Zhang S, Feng C, Hou Z, Cai J, Wang Y, Hui R, Lv B, Zhang W. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF-κB pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29940270]
57 Banerjee S, Xie N, Cui H, Tan Z, Yang S, Icyuz M, Abraham E, Liu G. MicroRNA let-7c regulates macrophage polarization. *J Immunol* 2013; 190: 6542-6549 [PMID: 23667114 DOI: 10.4049/jimmunol.1202496]
58 Banerjee S, Cui H, Xie N, Tan Z, Yang S, Icyuz M, Thannickal VJ, Abraham E, Liu G. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation. *J Biol Chem* 2013; 288: 35428-35436 [PMID: 24151079 DOI: 10.1074/jbc.M112.426866]
59 Yuan X, Berg N, Lee JW, Le TT, Neudecker V, Jing N, Eltzschig H. MicroRNA miR-223 as regulator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 515-524 [PMID: 29969525 DOI: 10.1002/JLB.3MR0218-079R]
60 Sun Y, Qin Z, Li Q, Wan JJ, Cheng MH, Wang PY, Su DF, Yu JG, Liu X. MicroRNA-124 negatively regulates LPS-induced TNF-α production in mouse macrophages by decreasing protein stability. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 889-897 [PMID: 27063215 DOI: 10.1038/aps.2016.16]
61 Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 593-617 [PMID: 27959618 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 146-153

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.146

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

基础研究 BASIC RESEARCH

七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘 宇, 楼群兵, 周振峰

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

周振峰, 浙江省人民医院麻醉科 浙江省杭州市 310014

单晓山, 住院医师, 主要从事麻醉方面的研究方向.

作者贡献分布: 此课题由单晓山与楼群兵设计; 研究过程由单晓山与刘宇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周振峰提供; 数据分析由刘宇与周振峰完成; 本论文写作由单晓山、刘宇及楼群兵完成.

通讯作者: 单晓山, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院麻醉科. sygm163@163.com
电话: 0579-85209661

收稿日期: 2018-11-08
修回日期: 2018-12-24
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

Xiao-Shan Shan, Yu Liu, Qun-Bing Lou, Zhen-Feng Zhou

Xiao-Shan Shan, Yu Liu, Qun-Bing Lou, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhen-Feng Zhou, Department of Anesthesiology, Zhejiang Province People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Shan Shan, Resident Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. sygm163@163.com

Received: 2018-11-08
Revised: 2018-12-24
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of sevoflurane on the migration and invasion of human colorectal cancer HCT116 cells, and to explore the underlying molecular mechanism.

METHODS

The effect of sevoflurane on the proliferation of HCT116 cells was examined by CCK-8 assay. Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of miR-34a in cells. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect the expression levels of MMP-2 and MMP-9 in cells.

RESULTS

The concentration of action of sevoflurane was determined to be 4% by CCK-8 assay. The expression of miR-34a increased by 79% after treatment of HCT116 cells with 4% sevoflurane for 4 h. After transfection with miR-34a inhibitor, the expression level of miR-34a in cells decreased by 81%. After sevoflurane intervention, the number of migrated cells decreased from 97.75 ± 16.10 to 36.60 ± 8.58, the number of invasive cells decreased from 64.22 ± 6.25 to 26.48 ± 3.10, the expression level of MMP-2 protein was down-regulated from 0.68 ± 0.11 to 0.24 ± 0.04, and the expression level of MMP-9 protein was down-regulated from 0.48 ± 0.07 to 0.13 ± 0.02. After inhibiting the expression of miR-34a, the number of migrated cells increased from 40.15 ± 9.02 to 88.65 ± 12.74, the number of invasive cells increased from 26.12 ± 3.02 to 59.24 ± 4.68, the expression level of MMP-2 protein was up-regulated from 0.22 ± 0.03 to 0.61 ± 0.09, and the expression level of MMP-9 protein was up-regulated from 0.14 ± 0.03 to 0.43 ± 0.06.

CONCLUSION

Sevoflurane inhibits the migration and invasion of human colorectal cancer HCT116 cells by up-regulating the expression of miR-34a, which may be related to the inhibition of MMP-2 and MMP-9 protein expression.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sevoflurane; miR-34a; Human colorectal cancer HCT116 cells; Migration; Invasion

Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF. Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 146-153
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.146

摘要

目的

研究七氟醚对人结直肠癌HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响, 并探讨其分子机制.

方法

以细胞计数法(CCK-8)检测七氟醚对HCT116细胞增殖能力的影响; 采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测细胞中miR-34a表达水平, Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力, 蛋白免疫吸附法(Western blot)检测细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotease, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达水平.

结果

通过CCK-8实验筛选出七氟醚的作用浓度为4%. 以4%七氟醚处理HCT116细胞4 h后miR-34a表达水平升高了79%. 转染miR-34a inhibitor后, 细胞中miR-34a的表达水平下降了81%. 七氟醚干预后迁移细胞数由(97.75±16.10)降低到(36.60±8.58), 侵袭细胞数由(64.22±6.25)降低到(26.48±3.10), MMP-2蛋白表达水平由(0.68±0.11)下调到(0.24±0.04), MMP-9蛋白表达水平由(0.48±0.07)下调到(0.13±0.02); 而抑制miR-34a的表达后, 迁移细胞数由(40.15±9.02)提高到(88.65±12.74), 侵袭细胞数由(26.12±3.02)提高到(59.24±4.68), MMP-2蛋白表达水平由(0.22±0.03)上调到(0.61±0.09), MMP-9蛋白表达水平由(0.14±0.03)上调到(0.43±0.06).

结论

七氟醚通过上调miR-34a的表达抑制人结直肠癌HCT116细胞的迁移和侵袭, 可能与下调MMP-2和MMP-9蛋白表达有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七氟醚; miR-34a; 人结直肠癌HCT116细胞; 迁移; 侵袭

核心提要: 七氟醚通过上调miR-34a的表达抑制人结直肠癌HCT116细胞增殖、侵袭和迁移, 而转染miR-34a inhibitor后逆转了七氟醚对HCT116细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用, 该过程可能与调控MMP-2和MMP-9蛋白表达水平有关.

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰. 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 146-153
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.146

0 引言

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, 在西方国家其发病率较高, 是第三大常见癌症[1]. 随着社会环境、饮食习惯和生活方式的改变, 我国结直肠癌的发病率亦呈逐年上升的趋势[2]. 结直肠癌的复发、浸润和转移是导致患者死亡的主要原因[3], 因此深入探究其发病和发展机制对结直肠癌的诊断、治疗和预后具有重要意义. 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)均属于基质金属蛋白酶家族, 可通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分参与肿瘤的浸润与转移. 七氟醚是临床上常用的吸入性麻醉药, 广泛应用于多种肿瘤切除手术的麻醉诱导和维持[4]. 近期研究显示, 七氟醚对胶质瘤、肺癌、骨肉瘤等肿瘤细胞的生长、凋亡、迁移和侵袭具有抑制作用[5-7]. 目前关于七氟醚对结直肠癌细胞生物学特性影响的研究尚无报道. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约为20 nt的非编码RNA, 在细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和迁移等过程中扮演重要角色. 研究显示, miR-34a在食管鳞状细胞癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞中发挥抑制细胞迁移和侵袭的作用[8,9]. 有报道称, 过表达miR-34a能够抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力[10]. 本研究以人结直肠癌HCT116细胞为研究对象, 观察七氟醚对HCT116细胞迁移和侵袭的影响, 及对miR-34a表达量的调控作用, 并探讨其作用的分子机制, 以期为七氟醚应用于结直肠癌的诊治提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞株HCT116(中国科学院上海生命科学学院细胞库); 七氟醚(美国Baxter公司); DMEM培养基、胎牛血清(美国Gibco公司); 胰蛋白酶、青霉素和链霉素(杭州四季青生物工程材料有限公司); Trizol

试剂、逆转录试剂盒(北京康为试剂有限公司); SYBR Green PCR Master Mix试剂盒(日本TaKaRa公司); miR-34a inhibitor和阴性对照inhibitor control(广州锐博生物科技有限公司); 引物合成及测序均由上海生工生物工程有限公司完成; Lipofectamine 2000转染试剂(美国Invitrogen公司); CCK-8试剂(碧云天生物技术研究所); PVDF膜(美国Abcam公司); 孔径8 μm的Transwell小室(美国Corning公司); Matrigel基质胶(美国BD公司); ECL化学发光检测试剂盒(美国Thermo Fisher公司); MMP-2抗体、MMP-9抗体、GAPDH抗体及二抗(美国CST公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人结直肠癌HCT116细胞培养在含10%胎牛血清的DMEM培养基(含100 U/L青霉素、100 U/L链霉素)中, 放置在体积分数为5%CO_2、37 ℃培养箱内培养, 每天观察细胞生长状态, 每隔1 d更换1次新鲜培养基. 待细胞生长汇合度达80%以上时, 用胰蛋白酶消化细胞, 进行传代培养, 取对数增殖期的细胞进行后续实验.

1.2.2 CCK-8检测七氟醚对细胞增殖能力的影响: 将处于对数生长期的HCT116细胞接种到96孔板中, 接种密度为1×10^4个/孔, 将细胞随机分为5组: 0%七氟醚组、1%七氟醚组、2%七氟醚组、4%七氟醚组、8%七氟醚组. 将各组细胞培养板分批次放入无菌密闭的玻璃箱中, 玻璃箱两侧壁分别安装进气口和出气口, 进气口连接麻醉机, 出气口连接麻醉气体监测仪. 0%七氟醚组细胞通入95% O_2-2.5% CO_2混合气体, 其余各组在此基础上分别通入1%、2%、4%、8%七氟醚, 5组细胞处理2、4、6 h时采用CCK-8检测细胞增殖能力, 即在各个时间点分别加入10 μL CCK-8溶液, 于37 ℃培养箱内孵育4 h, 使用酶标仪测定每孔细胞在450 nm处光密度值(OD值). 计算各组细胞增殖率, (实验组OD值-空白孔OD)/(对照组OD值-空白孔OD)×100%. 实验重复3次, 取均值.

1.2.3 细胞转染和分组: 转染前1 d将HCT116细胞接种到6孔板中, 接种密度为2×10^5个/孔, 放置于37 ℃培养箱内继续培养, 待细胞生长密度达40%-50%时, 分别将miR-34a inhibitor和inhibitor control转染至HCT116细胞, 将转染miR-34a inhibitor的细胞记为anti-miR-34a组, 将转染inhibitor control的细胞记为anti-NC组, 未转染的细胞记为Control组. 转染操作步骤严格参照Lipofectamine 2000转染试剂说明书进行, 转染后的细胞继续放置于37 ℃培养箱中培养.

各组细胞转染24 h后, 给予4%七氟醚处理4 h(根据七氟醚对细胞增殖影响及qRT-PCR检测实验, 筛选出的七氟醚作用浓度和时间), 分别记为Sevoflurane组、Sevoflurane+anti-NC组和Sevoflurane+anti-miR-34a组.

1.2.4 qRT-PCR检测miR-34a表达水平: 分别收集Control组、anti-NC组和anti-miR-34a组转染24 h的HCT116细胞, 以及4%七氟醚处理2、4、6 h的HCT116细胞, 采用Trizol试剂提取各组细胞中总RNA, 使用Nanodrop超微量核酸蛋白检测仪测定所提RNA的浓度和纯度. 参照逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 以cDNA为模板, 使用SYBR Green PCR Master Mix试剂盒, 以U6为内参, 进行实时荧光定量PCR扩增, 采用20 μL反应体系, 其中模板0.8 μL, 上下游引物各1 μL, 2×SYBR Green qPCR Mix 10 μL, 剩余以ddH2O补足20 μL. 反应条件为: 94 ℃ 预变性5 min, 94 ℃ 变性30 s, 58 ℃ 退火30 s, 72 ℃延伸30 s, 采用40个循环. 反应结束后分析U6和miR-34a阈值(Ct值), 以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算各组HCT116细胞miR-34a相对表达水平. 实验重复3次, 取均值. miR-34a引物: F-5'-CCCACTCACCGTACTAA-3'; R-5'-GTGGTTTCAAGGCCAGATGT-3'; U6引物: F-5'-AAACCGTTACCATTACTGAGTT-3'; R-5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3'.

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力: 取50 μL稀释后的Matrigel基质胶铺于Transwell小室的上室, 于37 ℃培养箱中静置30 min备用. 收集Control组、Sevoflurane组、Sevoflurane+anti-NC组和Sevoflurane+anti-miR-34a组HCT116细胞, 用不含血清的培养基重悬细胞, 调整细胞密度为2×10^5个/mL. 取200 μL细胞悬液加入到Transwell小室的上室, 下室加入600 μL含10%胎牛血清的完全培养液, 放置37 ℃培养箱培养24 h. 取出小室, 除去上室培养液, 以无水甲醇固定30 min. 使用棉签轻轻拭去上室残留细胞, 以0.1%结晶紫染色20 min, 吸去染色液, 在倒置显微镜下随机选取6个视野, 观察计数穿膜细胞数. 实验重复3次, 取均值, 以穿膜细胞数表示细胞侵袭能力. 同样的方法检测细胞迁移能力, 除Transwell小室的上室未用Matrigel基质胶包被外, 其余步骤均与侵袭实验相同. 实验重复3次, 取均值.

1.2.6 Western blot检测各组细胞蛋白表达水平: 收集各组待测HCT116细胞, 使用蛋白提取试剂盒提取各组细胞中总蛋白, 采用BCA蛋白浓度检测试剂盒对蛋白进行定量测定. 使用上样缓冲液与蛋白样品混合, 在沸水浴中加热变性. 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(10%分离胶和5%浓缩胶)进行电泳, 取50 μg蛋白样品加到上样孔, 电泳分离蛋白. 电泳结束后将凝胶上的蛋白转移至PVDF膜上, 在5%脱脂奶粉中封闭2 h. 分别加入1:500稀释的MMP-2一抗、1:500稀释的MMP-9一抗, 4 ℃过夜孵育. 再加入1:2000稀释的二抗, 室温孵育2 h.

表 1　不同浓度的七氟醚对HCT116细胞增殖率的影响(mean ± SD)

分组	浓度(%)	2 h	4 h	6 h
七氟醚	0	100.11 ± 4.34	99.84 ± 4.12	99.62 ± 4.33
	1	96.81 ± 4.09	94.37 ± 4.02	92.24 ± 3.55
	2	93.06 ± 3.63	88.14 ± 2.71[a]	81.01 ± 3.64[a]
	4	88.17 ± 2.14[a]	84.37 ± 3.27[a]	73.28 ± 2.52[a]
	8	82.34 ± 2.27[a]	75.76 ± 2.82[a]	64.34 ± 2.27[a]
F		12.696	21.726	53.750
*P*值		0.001	0.000	0.000

[a]*P*<0.05, 与0%七氟醚组比.

加入ECL显色液, 显影、定影, 以凝胶成像仪拍照, 以GAPDH为内参, 采用Image J图像分析软件分析条带灰度值, 以目的蛋白条带灰度值与GAPDH条带灰度值的比值表示目的蛋白表达水平. 实验重复3次, 取均值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据统计分析, 实验计量数据均采用mean±SD表示, 多组间差异比较采用单因素方差分析, 组间差异比较采用SNK-*q*检验分析, 其中以*P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 七氟醚对结直肠癌细胞增殖能力的影响 分别以0%、1%、2%、4%、8%的七氟醚处理结直肠癌HCT116细胞2、4、6 h, 以CCK-8检测细胞增殖能力, 结果如表1所示, 随着七氟醚浓度的升高HCT116细胞的增殖率逐渐降低. 4%和8%七氟醚组细胞在各个时间点增殖能力均受到明显抑制(*P*<0.05); 2%七氟醚组细胞从4 h开始增殖能力受到明显抑制(*P*<0.05); 1%七氟醚组细胞增殖能力无统计学意义(*P*>0.05). 结果说明七氟醚能够抑制直肠癌HCT116细胞增殖. 根据CCK-8实验, 后续选择4%七氟醚进行后续实验.

2.2 七氟醚上调结直肠癌细胞中miR-34a的表达 以4%七氟醚处理直肠癌HCT116细胞, 采用qRT-PCR检测细胞中miR-34a表达水平, 结果如图1所示, 与0 h组比, 处理4、6 h时HCT116细胞中miR-34a表达水平显著升高(*P*<0.05), 而处理2 h时HCT116细胞中miR-34a表达水平变化无统计学意义(*P*>0.05). 提示七氟醚能够促进HCT116细胞中miR-34a的表达. 根据qRT-PCR实验结果, 采用4%七氟醚处理4 h进行后续实验.

2.3 检测miR-34a inhibitor转染效率 与Control组比, anti-NC组HCT116细胞中miR-34a的表达水平无明显变化(*P*>0.05), anti-miR-34a组HCT116细胞中miR-34a的表达水平显著降低(*P*<0.05). 见图2. 说明在HCT116细胞中转染miR-34a inhibitor成功下调了miR-34a的表达.

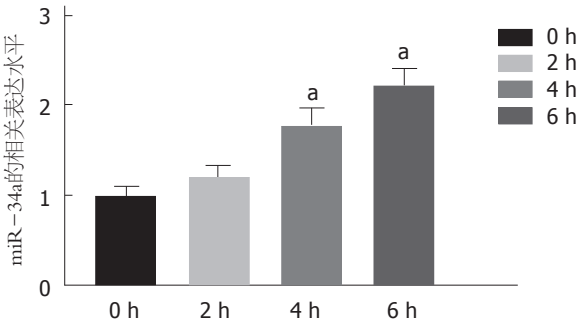


图 1　4%七氟醚处理直肠癌HCT116细胞对miR-34a表达的影响. [a]*P*<0.05, 与0 h组比.

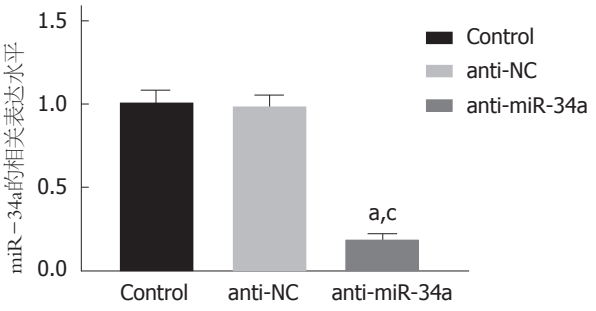


图 2　各组HCT116细胞中miR-34a表达水平比较. [a]*P*<0.05, 与对照组组比; [c]*P*<0.05, 与anti-NC组相比.

2.4 抑制miR-34a对七氟醚调节HCT116细胞迁移和侵袭的影响 成功下调HCT116细胞中miR-34a的表达后, 给予4%七氟醚处理4 h, Transwell实验检测结果显示(图3), 与Control组比, Sevoflurane组迁移和侵袭细胞数显著减少(*P*<0.05). 与Sevoflurane组比, Sevoflurane+anti-NC组迁移和侵袭细胞数无明显改变(*P*>0.05); 而Sevoflurane+anti-miR-34a组迁移和侵袭细胞数明显增多(*P*<0.05). 以上实验结果表明七氟醚能够抑制HCT116细胞迁移和侵袭, 而anti-miR-34a能够逆转七氟醚抑制HCT116细胞迁移和侵袭的作用.

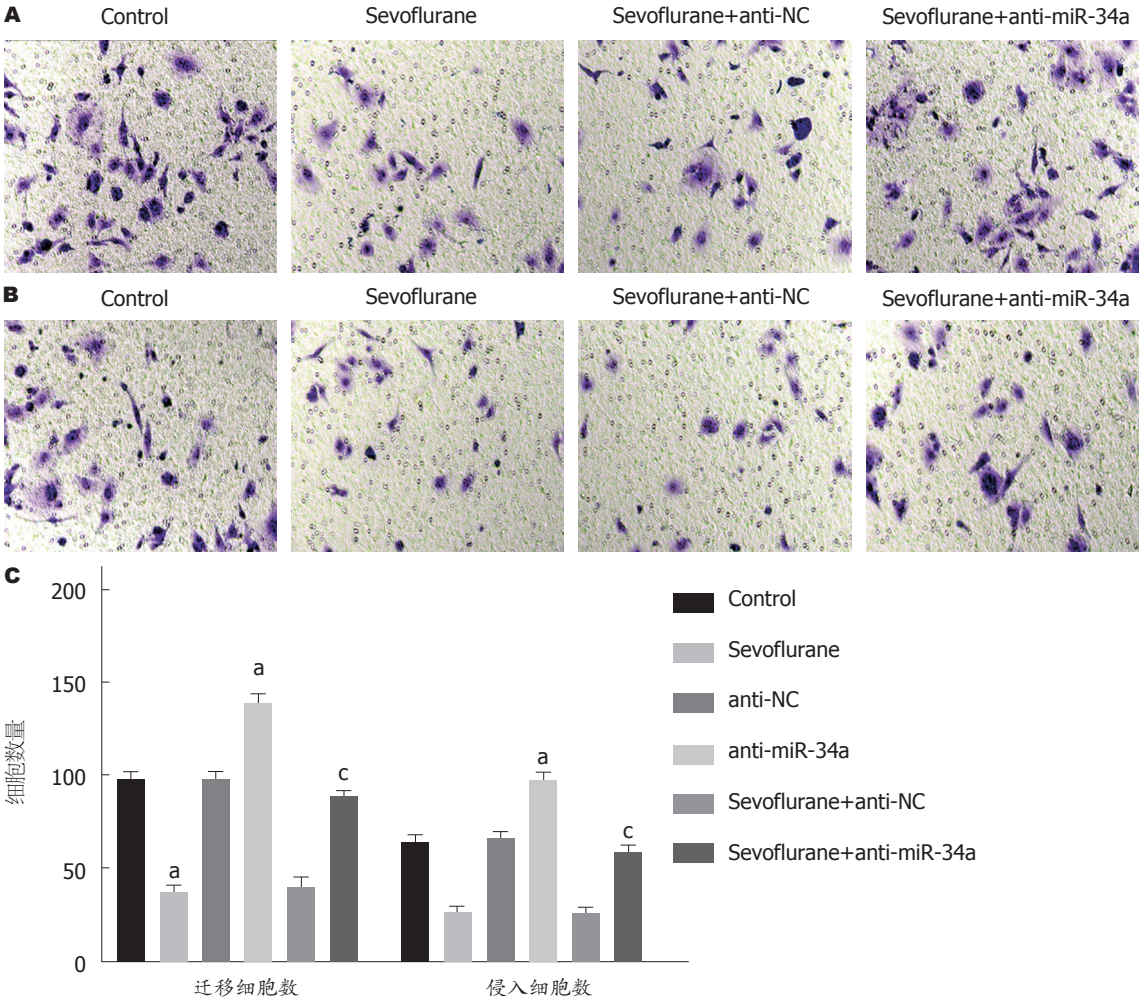


图 3　Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力. A: Transwell实验检测HCT116细胞迁移能力; B: Transwell实验检测HCT116细胞侵袭能力; C: 各组HCT116细胞迁移和侵袭细胞数比较. $^{a}P<0.05$, 与对照组比; $^{c}P<0.05$, 与Sevoflurane组比.

2.5 抑制miR-34a对七氟醚调节HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响　Western blot检测结果如图4, 与Control组比, Sevoflurane组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下调($P<0.05$). 与Sevoflurane组比, Sevoflurane+anti-NC组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平无明显改变($P>0.05$), 而Sevoflurane+anti-miR-34a组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平明显上调($P<0.05$). 表明七氟醚能够抑制HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达, 而anti-miR-34a可回调七氟醚对MMP-2和MMP-9蛋白表达抑制的作用.

3 讨论

结直肠癌是全球范围内常见的消化系统恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和致死率, 目前已成为世界公共卫生问题之一[11]. 近年来结直肠癌的诊治水平得到一定的改善, 但结直肠癌患者术后多出现复发, 总体预后仍不能达到理想水平. 多项研究发现, 肿瘤发生转移是导致该情况的主要原因. 近期研究发现, 术中使用的麻醉药对多数肿瘤患者的生存率产生一定的影响[12]. 七氟醚是肿瘤切除手术中常用的吸入性麻醉药, 临床及基础研究发现, 七氟醚对肿瘤的生长及转移均具有一定程度的影响[13,14]. Liang等[15]人研究发现, 七氟醚能够通过抑制缺氧诱导因子-1α抑制缺氧诱导的肺癌细胞生长和转移. 黎真真等人以1%的七氟醚干预卵巢癌SKOV3细胞, 结果发现SKOV3细胞增殖、侵袭和迁移能力均明显受到抑制, 该过程与阻碍上皮间质转化过程及减轻干细胞特性有关[16]. 目前关于七氟醚对结直肠癌细胞转移和侵袭的研究鲜有报道. 因此本实验以不同浓度的七氟醚干预人结直肠癌HCT116细胞不同时间, 观察其对HCT116细胞增殖的影响, 筛选出其作用浓度为4%, 用于后续探究对HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响.

目前关于miRNA参与肿瘤的发病和进展引起众多学者的广泛关注[17,18]. 据报道, miR-34a在调控皮肤鳞状细胞癌、食管癌、肝癌等多种肿瘤细胞迁移和侵袭中扮演重要角色[19-21]. Luo等[22]研究发现长链非编码

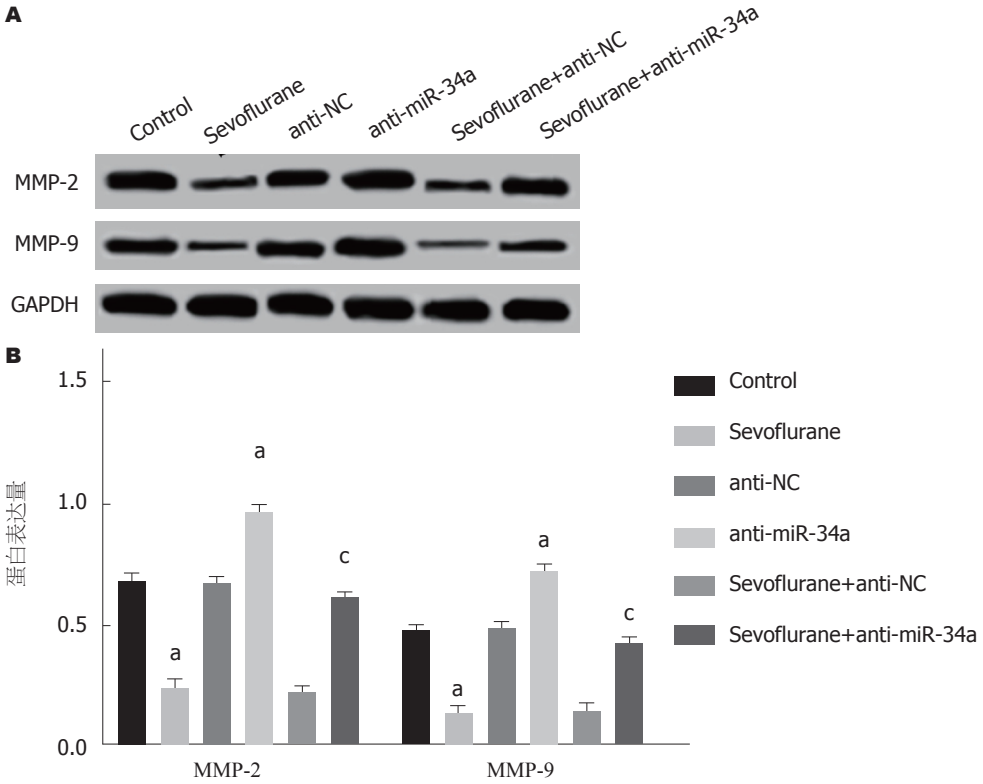


图 4　Western blot检测各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平. A: Western blot检测各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平; B: 各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平比较. $^{a}P<0.05$, 与对照组比; $^{c}P<0.05$, 与Sevoflurane组比.

RNA GAPLINC通过调节miR-34a/c-MET信号通路促进结直肠癌细胞的细胞迁移和侵袭. Chandrasekaran等[23]发现miR-34a通过下调高迁移率族蛋白盒1(HMGB1)的表达抑制人宫颈癌和结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 说明miR-34a能够调控结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力. 本实验发现, 4%的七氟醚处理HCT116细胞4 h后, miR-34a的表达水平显著升高. 提示七氟醚可能通过上调miR-34a的表达调控结直肠癌的迁移和侵袭. 为进一步验证该猜想, 本实验通过转染miR-34a inhibitor下调HCT116细胞中miR-34a的表达, 并以4%的七氟醚处理HCT116细胞4 h, 经Transwell实验检测发现, 七氟醚能够抑制HCT116细胞迁移和侵袭能力, 而下调miR-34a的表达联合七氟醚处理的细胞能够逆转七氟醚对HCT116细胞迁移和侵袭能力的抑制作用. 以上结果提示miR-34a参与了七氟醚抑制结直肠癌细胞迁移和侵袭的过程. 此外, 本实验检测了基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9表达水平, 发现七氟醚能够抑制MMP-2和MMP-9的表达, 而下调miR-34a可恢复七氟醚对MMP-2和MMP-9表达下调的作用. MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白水解酶家族中重要成员, 它们能够通过降解细胞外基质和基底膜等物质促进肿瘤细胞发生转移, 在肿瘤浸润、侵袭和转移中发挥至关重要的作用[24,25]. 本实验结果提示, 七氟醚通过上调miR-34a的表达, 抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力, 且该过程与下调MMP-2和MMP-9的表达有关.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率和致死率均处较高水平. 结直肠癌发生转移是导致预后不良的主要原因. 七氟醚是肿瘤切除手术中常用麻醉药, 多项研究发现, 七氟醚能够抑制肿瘤的生长和转移. 然而其具体作用机制目前尚不十分明确.

实验动机

本实验探究七氟醚对结直肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响, 并初步探讨其作用机制, 以期为临床上使用七氟醚治疗结直肠提供一定的实验基础.

实验目标

本实验探讨七氟醚对结直肠癌HCT116细胞侵袭和迁移能力的影响主要通过调控miR-34a的表达实现的, 且该过程与MMP-2和MMP-9的表达水平的变化有关. 本研究为进一步探究七氟醚对肿瘤侵袭和迁移的机制研究

奠定一定的理论基础.

实验方法

本实验主要通过qRT-PCR实验检测七氟醚对HCT116细胞中miR-34a表达的影响, CCK-8法检测七氟醚对细胞增殖能力的影响; 通过脂质体转染实验抑制细胞中miR-34a的表达; 通过Transwell实验检测对细胞侵袭和迁移能力的影响; Western blot检测对细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响.

实验结果

本实验结果显示, 七氟醚能够抑制结直肠癌HCT116细胞的增殖、侵袭和迁移, 且上调miR-34a的表达. 在此基础上转染miR-34a inhibitor抑制miR-34a的表达后, 七氟醚对细胞侵袭和迁移能力的抑制作用部分被逆转, 此外发现MMP-2和MMP-9蛋白表达水平发生变化.

实验结论

七氟醚能够抑制结直肠癌HCT116细胞侵袭和迁移, 其作用机制与上调miR-34a的表达, 抑制MMP-2和MMP-9蛋白表达有关, 为七氟醚对肿瘤侵袭和迁移的影响的分子机制探究奠定实验基础.

展望前景

本实验以不同浓度的七氟醚干预人结直肠癌HCT116细胞不同时间, 观察其对HCT116细胞增殖的影响, 筛选出其作用浓度为4%, 用于后续探究对HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]

2 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]

3 Zabijak L, Attencourt C, Guignant C, Chatelain D, Marcelo P, Marolleau JP, Treiner E. Increased tumor infiltration by mucosal-associated invariant T cells correlates with poor survival in colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1601-1608 [PMID: 26497850 DOI: 10.1007/s00262-015-1764-7]

4 Tokushige H, Kushiro A, Okano A, Maeda T, Ito H, Wakuno A, Nagata SI, Ohta M. Clinical evaluation of constant rate infusion of alfaxalone-medetomidine combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *Acta Vet Scand* 2018; 60: 50 [PMID: 30180855 DOI: 10.1186/s13028-018-0406-4]

5 Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857-1863 [PMID: 27840895 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2797]

6 Liang H, Gu M, Yang C, Wang H, Wen X, Zhou Q. Sevoflurane inhibits invasion and migration of lung cancer cells by inactivating the p38 MAPK signaling pathway. *J Anesth* 2012; 26: 381-392 [PMID: 22349744 DOI: 10.1007/s00540-011-1317-y]

7 杨波, 杨磊, 张兰. 七氟醚下调MMP-9抑制骨肉瘤细胞的生长和转移. 临床和实验医学杂志 2017; 16: 2110-2114 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.21.009]

8 Yang L, Song X, Zhu J, Li M, Ji Y, Wu F, Chen Y, Cui X, Hu J, Wang L, Cao Y, Wei Y, Zhang W, Li F. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2017; 51: 378-388 [PMID: 28534990 DOI: 10.3892/ijo.2017.4015]

9 Li G, Yao L, Zhang J, Li X, Dang S, Zeng K, Zhou Y, Gao F. Tumor-suppressive microRNA-34a inhibits breast cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52. *Tumour Biol* 2016; 37: 7481-7491 [PMID: 26678891 DOI: 10.1007/s13277-015-4623-4]

10 郝小军, 王传卓, 赵相轩. miR-34a对结肠癌细胞SW480增殖、迁移和侵袭能力的影响及机制探讨. 实用肿瘤学杂志 2017; 31: 193-198 [DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.03.001]

11 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]

12 严蕾, 陈玉培. 麻醉药物对肿瘤微转移影响及机制的研究进展. 医学研究生学报 2016; 29: 780-784 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.07.023]

13 Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 159 [PMID: 29415668 DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8]

14 周荻, 朱兰芳, 缪长虹. 不同麻醉和术后镇痛方法对大鼠原位肝癌切除术后辅助性T淋巴细胞免疫功能和肿瘤转移影响的比较. 中华麻醉学杂志 2014; 34: 19-23 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.01.006]

15 Liang H, Yang CX, Zhang B, Wang HB, Liu HZ, Lai XH, Liao MJ, Zhang T. Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1α. *J Anesth* 2015; 29: 821-830 [PMID: 26002230 DOI: 10.1007/s00540-015-2035-7]

16 黎真真, 邹定全. 七氟醚对卵巢癌干细胞特性及增殖、侵袭迁移能力的影响. 药物评价研究 2018; 41: 1030-1034 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.016]

17 毛玉娣, 丁西平, 王华. 微小RNA与胃癌关系的研究进展. 中国药理学通报 2016; 32: 756-760 [DOI: 10.3321/j.issn:0529-5807.2008.08.013]

18 Ganju A, Khan S, Hafeez BB, Behrman SW, Yallapu MM, Chauhan SC, Jaggi M. miRNA nanotherapeutics for cancer. *Drug Discov Today* 2017; 22: 424-432 [PMID: 27815139 DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.014]

19 Li S, Luo C, Zhou J, Zhang Y. MicroRNA-34a directly targets high-mobility group box 1 and inhibits the cancer cell proliferation, migration and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *Exp Ther Med* 2017; 14: 5611-5618 [PMID: 29285100 DOI: 10.3892/etm.2017.5245]

20 Shi H, Zhou S, Liu J, Zhu J, Xue J, Gu L, Chen Y. miR-34a inhibits the in vitro cell proliferation and migration in human esophageal cancer. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 444-449 [PMID: 26944831 DOI: 10.1016/j.prp.2016.02.019]

21 Zhou J, Zhou W, Kong F, Xiao X, Kuang H, Zhu Y. microRNA-34a overexpression inhibits cell migration and invasion via regulating SIRT1 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14: 6950-6954 [PMID: 29344126 DOI: 10.3892/

ol.2017.7090]
22 Luo Y, Ouyang J, Zhou D, Zhong S, Wen M, Ou W, Yu H, Jia L, Huang Y. Long Noncoding RNA GAPLINC Promotes Cells Migration and Invasion in Colorectal Cancer Cell by Regulating miR-34a/c-MET Signal Pathway. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 890-899 [PMID: 29427222 DOI: 10.1007/s10620-018-4915-9]
23 Chandrasekaran KS, Sathyanarayanan A, Karunagaran D. Downregulation of HMGB1 by miR-34a is sufficient to suppress proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 13155-13166 [PMID: 27456356 DOI: 10.1007/s13277-016-5261-1]
24 Webb AH, Gao BT, Goldsmith ZK, Irvine AS, Saleh N, Lee RP, Lendermon JB, Bheemreddy R, Zhang Q, Brennan RC, Johnson D, Steinle JJ, Wilson MW, Morales-Tirado VM. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer* 2017; 17: 434 [PMID: 28633655 DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y]
25 Li H, Qiu Z, Li F, Wang C. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis. *Oncol Lett* 2017; 14: 5865-5870 [PMID: 29113219 DOI: 10.3892/ol.2017.6924]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 154-159

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.154

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 常山县人民医院儿科 浙江省衢州市 324200

周晓兵, 衢州市人民医院儿科 浙江省衢州市 324000

程慧峰, 主治医师, 研究方向为儿科风湿性疾病及儿童消化方面等.

作者贡献分布: 此课题由程慧峰与姚燕平设计; 研究过程由程慧峰、姚燕平、余建华与陈青寿及周晓兵操作完成; 研究所用分析工具由余建华提供; 数据分析由程慧峰与姚燕平完成; 本论文写作由程慧峰完成.

通讯作者: 程慧峰, 主治医师, 324200, 浙江省衢州市常山县天马街道南滨江路6-1号, 常山县人民医院儿科. kung3303@163.com
电话: 0570-5018510

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2018-12-29
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-08

Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

Hui-Feng Cheng, Yan-Ping Yao, Jian-Hua Yu, Qing-Shou Chen, Xiao-Bing Zhou

Hui-Feng Cheng, Yan-Ping Yao, Jian-Hua Yu, Qing-Shou Chen, Department of Pediatrics, Changshan County People's Hospital, Zhangzhou 324200, Zhejiang Province, China

Xiao-Bing Zhou, Department of Pediatrics, Cangzhou People's Hospital, Zhangzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Feng Cheng, Attending Physician, Department of Pediatrics, Changshan County People's Hospital, No. 6-1, South Binjiang Road, Tianma Street, Changshan County, Zhangzhou 324200, Zhejiang Province, China. kung3303@163.com

Received: 2018-11-27
Revised: 2018-12-29
Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To explore the influencing factors and clinical features for pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux (GER) in children.

METHODS

A total of 139 children with pulmonary infection admitted to Changshan County People's Hospital from March 2015 to August 2017 were selected as an experimental group and 98 children who were examined at our hospital during the same period were selected as a reference group. All children were monitored for 24-h esophageal pH. The relationship between pulmonary infection and GER was analyzed, and Logistic regression method was used to analyze the influencing factors on them. The clinical features of children with pulmonary infection complicated with GER were summarized.

RESULTS

The number of reflux episodes, mean time to reflux, longest reflux time, acid elimination time, acid exposure time, Boix-Ochoa score, and GER positive rate in the experimental group were significantly higher than those in the reference group ($P < 0.05$ for all). Univariate analysis showed that the factors influencing pulmonary infection complicated with GER were age, severity of illness, chronic pharyngitis, and sedative drug use ($P < 0.05$ for all), but gender had no effect ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, severity of illness, chronic pharyngitis, and sedation drug use in children affected the occurrence of pulmonary infection complicated with GER ($P < 0.05$ for all). Of the 56 children with GER who developed pulmonary infection,

29 developed coughing, 21 developed galactorrhea, 11 developed vomiting, 8 developed crying and antifeedant, 6 developed choking, 5 developed wheezing, and 2 developed wheezing respiration. Among them, cough and galactorrhea were found in 13 cases, cough and vomit in 7 cases, cough and crying antifeedant in 6 cases, and cough and choking symptoms in 4 cases. There were 29 (51.79%) children with underlying diseases: 11 cases of laryngeal softening, 5 cases of milk allergy and congenital heart disease each, 3 cases of exercise retardation, 2 cases of funnel chest and esophageal hiatus each, and 1 case of malnutrition.

CONCLUSION

The incidence of GER in children with pulmonary infection is high, and age, severity of pulmonary infection, chronic pharyngitis, and sedative drug use are risk factors affecting their occurrence. There are many basic diseases in these children. GER should be considered in children with pulmonary infection who have clinical symptoms associated with cough, galactorrhea, vomiting, crying and antifeedant, choking, and wheezing.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lung infection; Gastroesophageal reflux; Influencing factors; Clinical features; Children

Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB. Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 154-159
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/154.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.154

摘要

目的

探讨小儿肺部感染合并胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)的影响因素并对其临床特征进行分析.

方法

选取2015-03/2017-08常山县人民医院收治的139例肺部感染患儿作为实验组, 选择同期于我院进行体检的98例儿童作为参照组. 对所有儿童进行24 h食管pH监测, 比较两组GER发生情况, 分析肺部感染与GER的关系并通过Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 观察肺部感染合并GER患儿的临床特征.

结果

实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均$P<0.05$). 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果显示影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均$P<0.05$), 患儿性别对肺部感染并发GER无影响($P>0.05$); Logisitic回归分析结果表明, 患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况均可以影响肺部感染合并GER的发生(均$P<0.05$). 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 有29例(51.79%)患儿合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例.

结论

小儿肺部感染并发GER的发病率明显较高, 患儿年龄, 肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响其发生的危险因素, 且患儿多存在基础疾病; 肺部感染患儿临床伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现时可考虑GER.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肺部感染; 胃食管返流; 影响因素; 临床特征; 患儿

核心提要: 婴幼儿同时伴有肺部感染和胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)涉及呼吸、消化不同专科, 常得不到足够的关注; 本研究探讨了小儿肺部感染合并GER的影响因素, 并对其临床特征进行了分析, 以期能为临床诊疗该类患儿提供一些新思路.

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵. 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 154-159
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/154.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.154

0 引言

肺部感染主要是由感染、免疫或药物引起的肺实质炎症, 其中肺炎最为典型, 常见于不足3岁的婴幼儿, 若患儿不能得到及时有效的治疗容易引发其他不良并发症[1,2]. 胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)主要是由于食管下端括约肌功能不全导致胃内容物反流入食管及其以上部位而引起上消化道功能紊乱性综合征, 大部分健康婴幼儿均会出现GER, 表现为呕吐和溢奶等症状, 可随着年龄的增长而有所缓解, 若症状持续

可能发展为病理性GER, 会严重影响小儿的生长发育[3,4]. 有研究表明, 肺部感染患儿如果不能得到及时有效的治疗容易并发严重的肠胃反流情况, 故临床上小儿肺部感染和GER常常联合出现, 但目前临床上相关的关注报道甚少[5,6]. 本研究将探讨小儿肺部感染合并GER的影响因素并对其临床特征进行分析, 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-08常山县人民医院收治的139例肺部感染患儿作为实验组, 选择同期于我院进行体检的98例儿童作为参照组, 本研究已得到我院伦理委员会已许可. 纳入标准: (1)实验组患儿均符合以下诊断标准: 有咳嗽发热、呼吸表浅和鼻翼煽动等临床症状; X线片或CT检查发现肺部有片状和斑片状阴影. 参照组患儿均未检出上述症状; (2)年龄不超过6岁; (3)经小儿家属同意并已签署知情同意书者; (4)排除有GER史者; (5)排除合并鼻炎、哮喘等其他呼吸系统疾病者; (6)排除研究前一周有使用影响胃酸分泌及胃肠动力药物史者; (7)排除并有其他严重脏器疾病者. 其中实验组男57例, 女82例, 年龄0.5-6岁, 平均年龄2.57岁±1.82岁, 平均病程3.25 wk±1.14 wk, 平均体重11.68 kg±4.92 kg, 肺部感染程度为轻型95例, 重型44例. 参照组男43例, 女56例, 年龄0.4-5.9岁, 平均年龄2.61岁±1.85岁, 平均体重11.71 kg±4.98 kg. 两组一般资料比较无明显差异, 有可比性(P>0.05).

1.2 方法 详细记录所有研究对象的各项临床资料, 利用产自美国Sandhill公司的BioSTAR pH值动态监测仪对两组研究对象的食管内pH值进行24 h监测, 观察记录两组研究对象反流(pH值小于4)次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸清除时间、酸暴露时间百分率(总酸暴露时间除以监测时间)、Boix-Ochoa计分(上述指标的总积分)及GER阳性率(GER阳性: Boix-Ochoa计分大于11.99, 且酸暴露时间百分率大于4%). 观察肺部感染并发GER患儿的各项临床特征, 并记录其年龄及性别、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用等各项情况. 对患儿进行相应的治疗, 待其症状消失或好转出院后进行为期半年的随访记录.

统计学处理 数据分析用SPSS 22.0软件, 用%表示计数资料, 通过χ^2检验进行组间比较; 用mean±SD表示计量资料, 应用t检验比较两组小儿反流发生情况, 通过Logisitic回归分析GER合并肺部感染发生的影响因素. 当P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组反流发生情况比较 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均P<0.05). 见表1.

2.2 小儿肺部感染并发GER的单因素分析 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果显示影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均P<0.05), 患儿性别对肺部感染并发GER无影响(P>0.05). 见表2.

2.3 小儿肺部感染并发GER影响因素的Logistic回归分析 以肺部感染合并GER发生作为因变量, 将患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况进行赋值建立回归方程模型. 分析结果显示, 上述指标均可以影响小儿肺部感染合并GER的发生(均P<0.05). 见表3.

2.4 肺部感染并发GER患儿的临床特征 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 此外, 有29例(51.79%)患儿合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例.

3 讨论

肺部感染为小儿常见的一种呼吸系统疾病, 患儿一般表现为咳嗽、呼吸困难及发热等, 病情较轻者一般症状不明显, 严重者可并发其他一些并发症[7]. GER多发于器官未发育健全的婴幼儿, 多数为无明显症状的生理性现象, 若反流持续时间和频率增加可转为病理性GER, 严重影响患儿的生长发育及营养情况[8,9]. 相关研究发现, 小儿肺部感染和GER联合发生的几率较大, 其中肺部感染患儿如果不能得到良好的治疗效果, 会促使并发严重的肠胃反流情况; 而GER患儿没有得到及时有效的治疗措施, 也很容易出现肺部感染或其他一些呼吸系统疾病[10,11]. 因此, 探讨小儿肺部感染合并GER的临床特征及其影响因素, 对患儿的早期发现、早期治疗及预后具有重要意义[12].

本研究结果显示: 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均P<0.05). 可见肺部感染患儿更容易发生GER, 与林道炯对小儿肺炎合并胃食管反流的影响因素分析结果一致[13], 原因可能是婴幼儿本身食管发育未健全容易发生GER, 而肺部感染的患儿由于具有一定的呼吸障

表 1　两组反流发生情况比较

分组	*n*	反流次数(次)	平均每次反流时间(min)	最长反流时间(min)	酸清除时间(min)	酸暴露时间百分率(%)	Boix-Ochoa计分(分)	GER阳性*n* (%)
实验组	139	7.25 ± 1.12	10.67 ± 5.32	23.48 ± 11.59	10.76 ± 5.87	4.61	47.65 ± 20.39	56 (40.29)
参照组	98	4.47 ± 1.65	2.06 ± 0.37	3.49 ± 0.28	1.57 ± 0.19	0.09	5.29 ± 2.32	19 (19.39)
t/χ^2		15.452	15.984	17.060	15.483	198.691	20.460	11.607
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　小儿肺部感染并发胃食管返流的单因素分析[*n* = 139, *n* (%)]

指标	*n*	肺部感染伴胃食管返流发生	χ^2	*P*值
年龄				
<6 mo	43	23 (53.49)	6.264	0.044
6 mo-1岁	64	25 (39.06)		
1-6岁	32	8 (25.00)		
性别				
男	57	22 (38.60)	0.115	0.735
女	82	34 (41.46)		
病情严重程度				
轻型	95	32 (33.68)	5.440	0.020
重型	44	24 (54.55)		
慢性咽炎				
是	37	20 (54.05)	3.972	0.046
否	102	36 (35.29)		
是否用过镇静药	41	23 (56.10)		
是	98	33 (33.67)	6.042	0.014
否				

表 3　小儿肺部感染并发胃食管返流影响因素的Logistic回归分析结果

指标	回归系数	Wals值(χ^2)	*P*值	OR(95%CI)
年龄	0.748	2.324	0.015	2.113 (0.808-5.526)
病情严重程度	1.642	15.166	0.000	3.682 (1.975-6.328)
慢性咽炎	1.024	3.986	0.009	2.713 (0.934-6.157)
镇静药使用	0.962	2.873	0.013	2.412 (0.861-5.734)

碍, 对食管侧压的耐受力较差, 加上常会伴有咳嗽和哭闹等症状, 极易增加腹内压力, 从而导致患儿腹腔压力差增加发生GER[14]. 此外, 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果发现肺部感染的患儿年龄越小、感染程度越严重、患有慢性咽炎及使用过镇静药物并发GER的几率越大(均*P*<0.05), 但患儿性别对肺部感染并发GER无影响(*P*>0.05); Logisitic回归分析结果也表明, 患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况均可以影响肺部感染合并GER的发生(均*P*<0.05). 小儿的年龄越小, 其胃贲门及食道下部括约肌的力量就越弱, 对食管侧压的耐受力也越差, 腹腔压力差容易出现不平衡状态, 从而极易使胃内容物发生返流[15]; 而婴幼儿肺部感染越严重, 容易出现低灌注及缺氧情况, 进而减弱胃食管蠕动及胃排空, 导致更容易出现GER; 有文献报道[16], 慢性咽炎与GER的发生密切相关, 酸性胃内容物反流容易损坏患儿的咽后部黏膜, 且可以通过诱导迷走神经使咽喉部发生痉挛; 此外, 镇静药物也可以减弱食道下部括约肌及胃食管蠕动能力, 从而增加GER的发生, 故肺部感染患儿要严格控制使用镇静药物剂量, 降低发生GER的风险[17,18].

肺部感染并发GER的患儿具有多种临床特征, 主要可表现为咳嗽及反胃等, 不明显表现可伴有吞咽困难及体重有所下降等. 本研究结果显示, 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出

现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 与王文建等[19]的研究结果类似, 可见肺部感染并发GER的患儿临床特征主要表现为咳嗽、溢乳及呕吐等. 肺部感染患儿由于炎症感染常可表现为呼吸困难和咳嗽, 并发GER的患儿由于胃食管反流物对咽喉部产生刺激作用, 会进一步加剧咳嗽或呕吐等咽喉部症状; 反流物到达口及鼻腔则会导致打喷嚏及鼻塞等症状, 严重者可能发生喘息甚至猝死; 反流物由咽喉到达肺和支气管时, 会导致支气管发生扩张等情况[20]. 此外, 本研究还发现56例肺部感染并发GER的患儿中有29例(51.79%)合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例, 可见肺部感染并发GER的患儿多存在基础疾病, 其中以喉软化最为常见, 小儿喉部结构或功能发生异常、发育及营养水平较差时均很容易引发GER或肺部感染. 通过发现肺部感染并发GER患儿一些主要的临床特征, 有利于患儿的早期发现及早治疗. 但本研究中具体哪些病例是由于肺部感染加重GER症状抑或GER引起肺部感染尚不能明确, 且本研究纳入病例数有限, 有待扩大病例数进一步深入研究探讨.

总之, 小儿肺部感染并发GER的发病率明显较高, 患儿年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响其发生的危险因素, 且患儿多存在基础疾病; 肺部感染患儿临床伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现时可考虑GER, 这对患儿的早期发现、早期治疗及预后具有重要作用.

文章亮点

实验背景

肺部感染患儿如果不能得到及时有效的治疗容易并发严重的肠胃反流情况, 故临床上小儿肺部感染和胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)常常联合出现, 但目前临床上相关的关注报道甚少.

实验动机

本研究探讨了小儿肺部感染合并GER的影响因素, 并对其临床特征进行了分析, 旨在为临床诊疗该类患儿提供一些新思路.

实验目标

本研究通过比较肺部感染患儿及健康儿童GER发生情况, 分析肺部感染合并GER发生的影响因素并观察该类患儿的临床特征, 旨在为临床早期发现、早期治疗该类患儿提供客观参考.

实验方法

选取139例肺部感染患儿作为实验组, 98例健康儿童作为参照组. 对所有儿童进行24 h食管pH监测, 比较两组GER发生情况, 分析肺部感染与GER的关系并通过Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 观察肺部感染合并GER患儿的临床特征. 本研究的独特之处在于从单因素及Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 并详细分析了其临床特征.

实验结果

本研究目的已经达到: 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均$P<0.05$); 单因素分析和Logisitic回归分析结果发现影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均$P<0.05$); 肺部感染并发GER的患儿主要伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现, 且有51.79%患儿合并基础疾病.

实验结论

本研究通过分析肺部感染与GER的影响因素及其临床特征, 发现肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素, 且肺部感染并发GER的患儿主要表现为咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣. 通过本研究结论, 证实了肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素. 肺部感染患儿并发GER的发病率明显较健康儿童高, 且与患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况等因素有关.

展望前景

本研究得出了肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素, 肺部感染并发GER的患儿主要表现为咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣的结果, 但研究的病例数相对有限且观察时间较短, 具体哪些病例是由于肺部感染加重GER症状抑或GER引起肺部感染尚不能明确, 后期仍需扩大病例数进一步观察研究. 未来需从肺部感染合并GER发生的作用机制、如何防治等方面进行研究. 后期研究需扩大研究的病例数及观察时间, 对影响肺部感染及GER发生的因素、作用机制、患者

临床表现等进行综合研究.

4 参考文献

1 罗燕军, 周晓勤. 儿童重症肺炎与胃食管反流关系的临床研究. 中国小儿急救医学 2013; 20: 530-532 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2013.05.031]
2 Kukulka M, Nudurupati S, Perez MC. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in pediatric patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 461-471 [PMID: 25525378 DOI: 10.2147/CEG.S67672]
3 王翠玲, 崔红, 杨丽君. 小儿胃食管反流病的诊断和治疗. 中国医刊 2013; 48: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2013.03.002]
4 Hegar B. Gastroesophageal reflux in infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014; 45 Suppl 1: 69-72 [PMID: 25423793]
5 Rosen R. Gastroesophageal reflux in infants: more than just a phenomenon. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 83-89 [PMID: 24276411 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2911]
6 陈全生. 胃食管反流与慢性咽喉炎探究. 心血管病防治知识(下半月) 2015; 26: 146-147
7 黄梅. 小儿肺炎支原体肺炎临床表现及发病机制分析. 中国妇幼保健 2014; 29: 223-225 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.02.24]
8 董佳璐, 尚占民. 胃食管反流病治疗的药物选择及注意事项. 临床内科杂志 2016; 33: 371-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.06.003]
9 Perry KA, Pham TH, Spechler SJ, Hunter JG, Melvin WS, Velanovich V. 2014 SSAT State-of-the-Art Conference: advances in diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 458-466 [PMID: 25519085 DOI: 10.1007/s11605-014-2724-9]
10 Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684-e1695 [PMID: 23629618 DOI: 10.1542/peds.2013-0421]
11 滕晋, 王一平, 王丹. 胃食管反流病与慢性咽炎关系的临床研究. 中医眼耳鼻喉杂志 2015; 5: 7-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9006.2015.01.004]
12 周春燕. 呼吸机相关性肺炎与胃食管反流的相关性分析. 海南医学院学报 2016; 22: 141-143 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150918.007]
13 林道炯. 小儿肺炎合并胃食管反流的影响因素分析. 广东医学 2016; 37: 1862-1863
14 陈卿奇, 羊文芳, 吴素江, 何文, 李威, 余勇, 吴亮, 张润顺. 海南西部地区胃食管反流病患者的临床特征及相关危险因素研究. 海南医学 2017; 28: 1067-1070 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.07.013]
15 苑丽双, 聂军红. 小儿肺炎合并胃食管反流发生现况及其影响因素调查. 临床肺科杂志 2017; 22: 2019-2021 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.11.023]
16 李磊. 反流性咽喉炎与胃食管反流病的关系研究. 中国伤残医学 2015; 30: 42-43 [DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.18.028]
17 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病的现状诊治难点及对策. 中华医学杂志 2016; 96: 988-992 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021]
18 李松霏, 李文波, 范飞飞, 刘晓峰. 难治性胃食管反流病的治疗进展. 胃肠病学 2017; 22: 439-442 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.07.014]
19 王文建, 徐建强, 郑跃杰. 伴肺部炎症的婴儿胃食管反流临床特征. 国际儿科学杂志 2015; 42: 713-715 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2015.06.031]
20 张国玲. 胃食管反流病患者的临床特征及其预后的影响因素分析. 中国综合临床 2016; 32: 1009-1012 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2016.11.012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 160-166

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.160

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李 平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾 畅, 邱 红

邢继成, 何玉杰, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红, 南京中医药大学附属八一医院检验科 江苏省南京市 210002

李平, 南京中医药大学附属八一医院肝病中心 江苏省南京市 210002

邢继成, 主管技师, 主要从事生化检验诊断方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、病例选择、样本取材、主要实验、数据分析及文章起草由邢继成完成; 临床资料整理由何玉杰、朱月蓉、楼小伟及顾畅完成; Child-Pugh分级评分由李平完成; 文章修改与审阅由邱红完成.

通讯作者: 邱红, 教授, 210002, 江苏省南京市秦淮区太平南路杨公井34标34号, 南京中医药大学附属八一医院检验科. mapleqh@126.com
电话: 025-80864159

收稿日期: 2018-11-02
修回日期: 2018-12-26
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Ping Li, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Ping Li, Liver Disease Center, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, 34 Yanggongjing, Taiping South Road, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. mapleqh@126.com

Received: 2018-11-02
Revised: 2018-12-26
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the association between serum lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) level and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS

A total of 269 patients with hepatitis B cirrhosis were selected as a case group, 157 patients with chronic hepatitis B selected as a disease control group, and 120 healthy subjects as a normal control group. Cirrhotic patients were divided into groups A, B, and C according to Child-Pugh classification. The venous blood was collected from each group and serum Lp-PLA2 level was detected by immunoturbidimetry. After propensity score matching (PSM), statistical analysis was performed to compare serum Lp-PLA2 levels between different groups.

RESULTS

The level of serum Lp-PLA2 was significantly higher in the liver cirrhosis group C (443.1 ng/mL ± 40.6 ng/mL) than in the liver cirrhosis groups A (208.5 ng/mL ± 84.6 ng/mL) and B (390.5 ng/mL ± 42.3 ng/mL) and the chronic hepatitis B group (154.3 ng/mL ± 54.1 ng/mL) ($P < 0.01$), in the liver cirrhosis group B than in the liver cirrhosis group A and the chronic hepatitis B group ($P < 0.01$), and in the liver cirrhosis group A than in the liver chronic hepatitis B group ($P < 0.01$). Similar results were also found between the chronic hepatitis B group and the healthy control group (119.1 ng/mL ± 19.8 ng/mL) ($P < 0.01$). The ROC curve showed that when chronic hepatitis B was used as the control group, the area under the ROC curve of liver cirrhosis was 0.852, and the diagnostic threshold was 262.5 ng/mL. When cirrhosis grade A was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade B was 0.969, and the diagnostic threshold was 311.5 ng/mL. When

cirrhosis grade B was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade C was 0.809, and the diagnostic threshold was 420.5 ng/mL.

CONCLUSION

The level of serum Lp-PLA2 increases with the progression of hepatitis B cirrhosis, which is helpful for judging the Child-Pugh classification of patients with hepatitis B cirrhosis. Serum Lp-PLA2 level can be used as a reference index for monitoring the course of hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipoprotein associated phospholipase A2; Hepatic B cirrhosis; Chronic hepatitis B; hypoxia; Child-Pugh

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H. Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 160-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.160

摘要

目的

探讨血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的关系.

方法

选择269例乙型肝炎肝硬化患者为病例组, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例为疾病对照组, 健康体检者120例为正常组, 肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组进行, 各组均抽取静脉血采用免疫散射比浊法检测其血清Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析进行筛选, 根据匹配结果对应的分组进行统计分析, 比较各组间的差异.

结果

肝硬化C组血清Lp-PLA2水平(443.1 ng/mL ± 40.6 ng/mL)明显高于肝硬化A组(208.5 ng/mL ± 84.6 ng/mL)、B组(390.5 ng/mL ± 42.3 ng/mL)和CHB组(154.3 ng/mL ± 54.1 ng/mL)(P<0.01), 肝硬化B组明显高于肝硬化A组和CHB组(P<0.01), 肝硬化A组明显高于CHB组(P<0.01), CHB组与健康对照组(119.1 ng/mL ± 19.8 ng/mL)相比差异显著(P<0.01); ROC曲线显示: 当对照组设为CHB对肝硬化的AUC为0.852, 诊断阈值为262.5 ng/mL; 对照组设为硬化A级对肝硬化B级的AUC为0.969, 诊断阈值为311.5 ng/mL; 对照组设为硬化B级对24例肝硬化C级的AUC为0.809, 诊断阈值为420.5 ng/mL.

结论

血清Lp-PLA2水平随乙型肝炎肝硬化的病程进展呈升高趋势, 有助于肝硬化Child-Pugh分级的判断, 血清Lp-PLA2水平的变化可作为乙型肝炎肝硬化病程监测的参考指标.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂蛋白相关磷脂酶A2; 乙肝肝硬化; 慢性乙型肝炎; 缺氧; Child-Pugh分级

核心提要: 本研究发现在排除基础因素的影响后, 血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平随着慢性乙型肝炎、肝硬化A级、肝硬化B级、肝硬化C级的进展逐步升高, 并应用ROC曲线评价其在乙肝肝炎肝硬化Child-Pugh分级中的诊断价值. Lp-PLA2水平升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关.

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红. 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 160-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.160

0 引言

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是心血管疾病中一种新发现的新型炎症标记物, 是冠脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CA)的独立危险因素, 可用于心血管疾病患病风险及患者预后判断[1], Lp-PLA2主要由成熟的巨噬细胞与淋巴细胞合成和分泌, 受炎症介质的调节[2], 参与血管病变, 与临床预后相关. 近年来, Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 我们发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病进展的过程中有增高的趋势, 目前, 肝硬化Child-Pugh分级是国内外应用最多的肝功能分级方法[3], 我们根据肝硬化Child-Pugh分级进行了分组研究, 旨在观察血清Lp-PLA2水平在乙肝肝硬化疾病进程中的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2018-07中国人民解放军第八一医院住院患者, 根据诊断标准[4]选取肝硬化组(liver cirrhosis, LC)269例, 其中男174例, 女95例, 年龄54(25-78)岁, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例, 其中男105例, 女52例, 年龄48(25-82)岁. 所有患者均有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染史(排除标准: 动脉粥样硬化、血液病, 代谢性疾病引起的肝脾肿大者,

结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎导致的腹水患者, 非门脉高压型上消化道出血者, 合并心力衰竭者, 合并原发肾功能不全者, 感染指标[超敏C反应蛋白(CRP)>8 mg/L、降钙素原(PCT)>0.5 ng/mL]纳入研究. 根据Child-Pugh分级标准[5]把肝硬化对应分为: 肝硬化A级(LC-A)(5-6分, 手术危险度小, 预后最好)、肝硬化B级(LC-B)(7-9分, 手术危险度中等)、肝硬化C级(LC-C)(≥10分, 手术危险度较大, 预后较差)三组. 健康对照组(healthy control, NC)120名来源于本院体检正常并排除其他慢性疾病的健康者. 其中男60名, 女60名, 年龄51(24-63)岁, 与病例组性别年龄无显著性差异. 本研究获得中国人民解放军第八一医院伦理委员会批准(81YY-KYLL-18-09).

1.2 方法 真空采血管, 肘静脉采血, 3000 r/min离心10 min分离血清冷冻保存, 统一检测其中Lp-PLA2水平和相关生化指标. Lp-PLA2检测采用南京诺尔曼(NORMAN)生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法; PCT检测采用深圳瑞莱生物工程有限公司试剂盒, 使用双向侧流免疫反应原理检测; CRP采用深圳国赛生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法检测. 实验严格遵照说明书步骤在同一实验室室温下进行, 均采用原厂提供的质控品. 相关肝功能、肾功能、血脂指标均采用西门子原厂试剂盒, 检测使用ADVIA2400型全自动生化仪, 凝血功能指标采用希森美康原厂试剂盒, 检测使用CS-5100型全自动凝血分析仪, 质控均采用伯乐质控品和临床靶值, 在检测前保证质控结果在控.

统计学处理 数据采用统计软件SPSS 22.0分析. 采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)统计学分析进行筛选, 根据匹配结果进行分组, 计量资料组间比较采用非参数检验; ROC曲线分析血清Lp-PLA2水平对肝硬化Child-Pugh分级患者的诊断效能, 并计算敏感性、特异性, 以Youden指数(敏感性+特异性-1)最大处为诊断界限值(cut-off值). 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Lp-PLA2与研究对象一般因素PSM结果 PSM前, Lp-PLA2阴性组和阳性组的年龄的分布有显著性差异, 在性别、吸烟史、糖尿病史、肾功能指标、血脂指标、高血压家族史和饮酒史中分布无显著差异, 结果见表1. PSM后, 结果见表2, 原Lp-PLA2阳性组217例, 阴性组209例, 共有171对病例匹配成功, 匹配后病例的年龄为53(25-82)岁, 各匹配因素在两组间都均衡可比(P>0.05), PSM匹配使用阈值(Match Tolerance)为0.05.

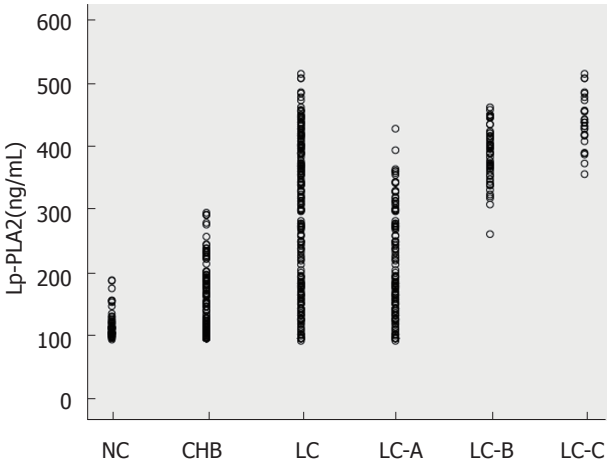


图 1 Lp-PLA2在健康对照组(NC)、慢性乙型肝炎组(CHB)和肝硬化组(LC)以及肝硬化分级中的比较散点图.

2.2 病例组与NC组Lp-PLA2结果比较 各组间Lp-PLA2水平: LC>CHB>NC(P<0.01), LC-C>LC-B>LC-A(P = 0.000), 均有递增趋势, 结果见表3和图1.

2.3 Lp-PLA2对肝硬化及分级的诊断价值 当对照组设为(1)CHB鉴别诊断肝硬化ROC曲线见图2A, ROC 曲线下面积(The areas under ROC curve; ROC-AUC)为0.852诊断效能有显著意义; 鉴别诊断肝硬化A级ROC曲线, ROC-AUC为0.686诊断效能无显著意义. (2)肝硬化A级鉴别诊断肝硬化B级ROC曲线见图2B, ROC-AUC为0.969诊断效能有显著意义. (3)肝硬化B级鉴别诊断肝硬化C级ROC曲线见图2C, ROC-AUC为0.809诊断效能有显著意义. ROC-AUC和判断阈值见表4.

3 讨论

CHB是全世界主要的公共卫生问题之一, 据世界卫生组织报道, 全球约20亿人曾感染过HBV, 其中2.57亿人为慢性HBV感染者, 每年约有89万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌[6,7], 在亚洲国家, CHB是肝硬化的主要病因, 发生肝硬化后患者5年生存率55%-84%[8]. 肝纤维化是肝硬化演变发展的一个重要阶段, 是继发于各种慢性致病因素引起的肝脏损伤和炎症后组织修复过程的代偿反应, 肝纤维化发生发展的过程中存在组织缺氧, 且缺氧贯穿于肝纤维化发生和发展的始终[9]. 氧化应激在肝纤维化过程中起着重要作用[10], 氧自由基介导肝纤维化的发生, 高水平的氧自由基还可激活炎症信号通路, 加剧细胞内炎症反应[11,12], 进一步促使肝纤维化的进展.

Lp-PLA2是磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)家族中的一员, 是第一个脑卒中预警标志物[13]. 近年来, 血清Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病方面, 对于在肝

表 1 匹配前Lp-PLA2阴性组和阳性组的基线情况

变量		Lp-PLA2(n = 426)		P值
		阴性组(n = 209)	阳性组(n = 217)	
年龄(岁)	18-40	39	25	
	40-	122	122	
	60-	49	78	0.042
性别	男	148	131	
	女	62	85	0.451
高血压家族史	是	22	31	
	否	188	185	0.510
饮酒史	是	43	45	
	否	167	171	0.608
吸烟史	是	48	46	
	否	162	170	0.689
肾功能	是	6	8	
	否	204	208	0.893
糖尿病	是	17	10	
	否	193	206	0.771
脂代谢	是	159	167	
	否	51	51	0.838

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度＜200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度≥200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN)≥8.2 mmol/L或肌酐(CRE)≥97 mmol/L为“是”, BUN＜8.2 mmol/L或CRE＜97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”. Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2.

硬化病程中的研究较少. 大量研究证实, 体内Lp-PLA2活化与氧化应激相关[14]. 长期慢性缺氧能够激活体内氧化应激系统, 介导活性氧和炎性介质大量释放, 随着机体的不断缺氧, 释放大量的自由基使Lp-PLA2表达上调[15], 上调的Lp-PLA2对ox-LDL诱导的肝损伤有保护作用[16]. Svetlov等[17]研究表明肝损伤后血清Lp-PLA2分泌增加, 其含量的增加, 可促进过氧化磷脂的清除, 防止进一步的肝损伤. Grypioti等[18]通过动物实验表明, Lp-PLA2对氧化应激所致的肝脏损伤有抑制作用, 并能促进肝脏的恢复.

我们在工作中发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病的进展过程中有增高的趋势, 故对其水平在乙型肝炎各个病程中的分布情况进行了初步研究. 为了排除一般基础因素的影响, 我们采用PSM统计分析了相关因素, 并根据PSM后对应的临床分组进行了比较分析. 研究结果表明, 在排除年龄、性别、烟、酒、糖尿病、肾功能异常、高血压家族史、脂代谢紊乱因素的影响下, Lp-PLA2水平随着CHB、肝硬化A级、B级、C级的进展逐步升高如图1所示. 血清Lp-PLA2在乙型肝炎肝硬化的病情进展中的升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关, 当机体缺氧后, 严重影响或损害线粒体功能, 释放大量的自由基使Lp-PLA2表达上调来抑制肝损伤, 与Svetlov等[17], Grypioti等[18]研究结果基本一致. 血清Lp-PLA2水平随乙肝肝硬化程度的增加而增加, 可预测肝纤维化的严重程度, 可用于临床动态监测.

本研究应用ROC曲线评价血清Lp-PLA2水平对乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的诊断价值, 并对其最佳诊断界值做了相关分析. 各组间ROC-AUC均大于0.75, CHB到肝硬化的阳性预测值达83.4%, 乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级组间的阴性预测值均达到了100%, 敏感性和特异性均达到了75%以上. 因此, 血清Lp-PLA2水平可作为肝硬化Child-Pugh分级各组区分的一个良好指标, 对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义.

文章亮点

实验背景

血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是导致肝硬化的主要病因, 组织缺氧贯穿于肝纤维化的发生发展, 自由基介导肝纤

表 2　匹配后Lp-PLA2两组基线情况比较

变量		Lp-PLA2(*n* = 342)		*P*值
		阴性组(*n* = 173)	阳性组(*n* = 169)	
年龄(岁)	18-40	26	23	
	40-	101	97	
	60-	46	49	0.068
性别	男	116	96	
	女	57	73	0.735
高血压家族史	是	14	14	
	否	159	155	0.785
饮酒	是	37	39	
	否	136	130	0.838
抽烟	是	39	33	
	否	134	136	0.918
肾功能	是	5	8	
	否	168	161	0.902
糖尿病	是	8	7	
	否	165	162	0.924
脂代谢	是	132	128	
	否	41	41	0.602

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度＜200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度≥200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN)≥8.2 mmol/L或肌酐(CRE)≥97 mmol/L为“是”, BUN＜8.2 mmol/L或CRE＜97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”. Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2.

表 3　倾向性评分匹配后病例组与健康对照组血清Lp-PLA2结果比较

分组	*n*	Lp-PLA2(ng/mL)	*P*值
NC	120	119.1 ± 19.8	
CHB	132	154.3 ± 54.1	0.004[b]
LC	210	290.9 ± 121.6	0.000[d]
LC-A	122	208.5 ± 84.6	0.000
LC-B	61	390.5 ± 42.3	0.000[f]
LC-C	27	443.1 ± 40.6	0.000[h]

[b]*P*<0.01, 与NC组对比; [d]*P*<0.01, 与CHB组对比; [f]*P*<0.01, 与LC-A组对比; [h]*P*<0.01, 与LC-B组对比. *P*值均由非参数Mann-Whitney *U*检验计算. NC: 健康对照组; CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级.

维化的进展. 长期慢性缺氧可以激活氧化应激系统, 体内Lp-PLA2活化也与氧化应激相关, 探讨乙肝肝硬化病程与Lp-PLA2是否存在关联.

实验动机

通过健康组、CHB组和肝硬化组的对比, 探讨Lp-PLA2在各组间的表达水平, 同时观察其在肝硬化Child-Pugh分级中的诊断效能.

实验目标

探究Lp-PLA2在乙肝肝硬化病程中的变化趋势以及在肝硬化Child-Pugh分级中临床意义.

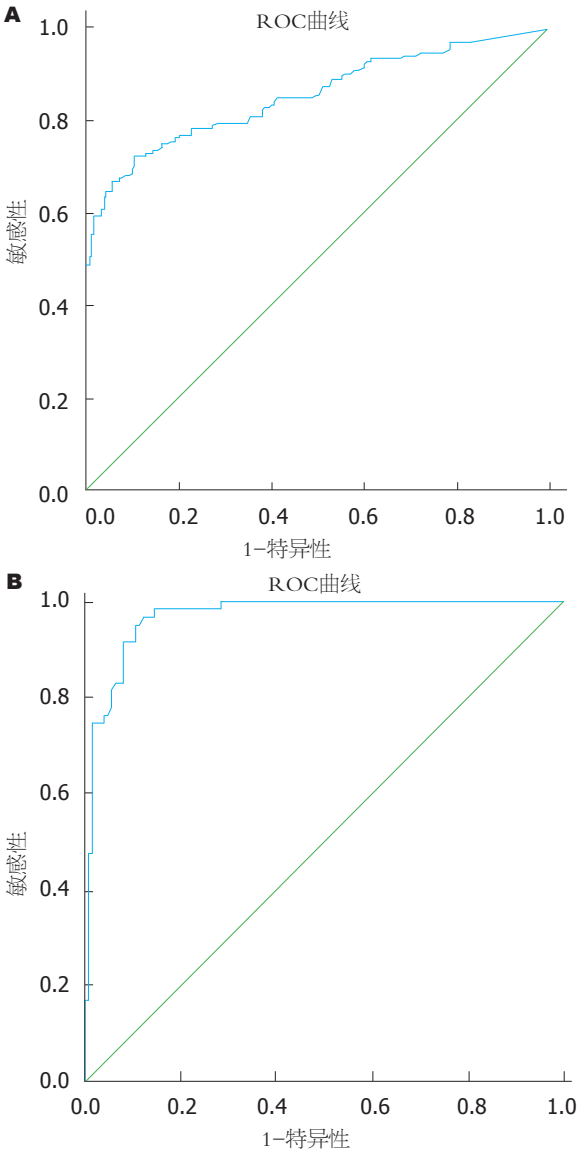
实验方法

以乙型肝炎肝硬化患者为病例组, CHB为疾病对照组, 健康体检者为正常组, 将肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组, 采用免疫散射比浊法检测其血清

表 4 Lp-PLA2对肝硬化及肝硬化Child-Pugh分级的诊断效能

对照组/鉴别诊断组	Lp-PLA2阳性例数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	ROC-AUC值	判断阈值(ng/mL)
CHB/LC	169	72.0	89.6	83.4	60.1	0.852	262.5
LC-A/LC-B	114	98.3	85.4	53.5	100	0.969	311.5
LC-B/LC-C	88	78.6	76.3	30.7	100	0.809	420.5

CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级; ROC-AUC: ROC曲线下面积.



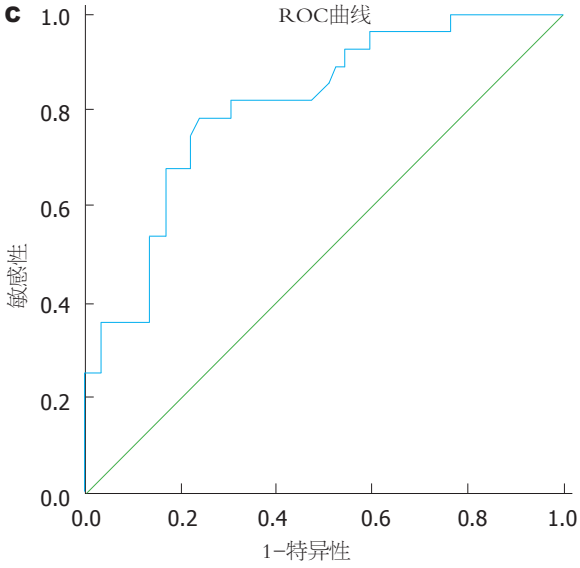


图 2 ROC曲线. A: Lp-PLA2对肝硬化诊断价值; B: Lp-PLA2对肝硬化B级诊断价值; C: Lp-PLA2对肝硬化C级诊断价值.

Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析排除基础因素的影响, 比较各组间的差异. 并用ROC曲线分析Lp-PLA2水平在肝硬化分级中的诊断效能.

实验结果

Lp-PLA2水平的表达随着CHB向肝硬化的病程的进展呈升高趋势, 各组间ROC 曲线下面积也均大于0.75.

实验结论

Lp-PLA2表达水平对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义.

展望前景

本研究旨在探讨Lp-PLA2水平的表达与CHB、肝硬化病程进展之间的关联, 结果证实Lp-PLA2水平随着乙型肝炎病程的进展有逐渐增高的趋势, 对肝硬化的分级具有诊断效能. 但是本研究仍存在一些不足, 对于乙型肝炎引起的肝衰竭、肝癌晚期患者Lp-PLA2水平的表达没有具体讨论, Lp-PLA2水平升高的机制还没有实验数据支持, 还需要后续的研究作为补充.

4 参考文献

1 Cai A, Li G, Chen J, Li X, Li L, Zhou Y. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 14 [PMID: 25879827 DOI: 10.1186/s12872-015-0001-9]

2 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶A2与超敏C反应蛋白及D-二聚体的相关性研究. 中华检验医学杂志

2014; 37: 227-229 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.03.016]
3 李坤平, 方永平, 廖锦岐. Child分级、MELD评分系统在胆囊炎合并肝硬化患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用评价. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 170-174 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.03.004]
4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
5 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913 DOI: 10.1002/bjs.1800600817]
6 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
7 World Health Organization. Hepatitis B. Available from: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
8 Tseng PL, Lu SN, Tung HD, Wang JH, Changchien CS, Lee CM. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2005; 12: 386-392 [PMID: 15985009 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00608.x]
9 Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782 [PMID: 17876548 DOI: 10.1007/s00535-007-2093-1]
10 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
11 Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1603-1616 [PMID: 20840865 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006]
12 Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, Sack MN, Kastner DL, Siegel RM. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011; 208: 519-533 [PMID: 21282379 DOI: 10.1084/jem.20102049]
13 Rawlins ML, La'ulu SL, Moon N, Roberts WL. Performance characteristics of an immunoturbidimetric assay for lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Chim Acta* 2009; 406: 66-70 [PMID: 19463805 DOI: 10.1016/j.cca.2009.05.010]
14 Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 73-83 [PMID: 18949548 DOI: 10.1007/s10557-008-6133-8]
15 李月春, 刘国荣, 闫洁. 缺氧对磷脂酶A2和脂蛋白相关磷脂酶A2及溶血磷脂酸的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2014; 2: 200-204 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.02.023]
16 Liu Z, Li H, Zheng Y, Gao Z, Cong L, Yang L, Zhou Y. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Result from the APAC Study. *Sci Rep* 2018; 8: 10127 [PMID: 29973631 DOI: 10.1038/s41598-018-28494-8]
17 Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, Crawford JM. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999; 30: 128-136 [PMID: 10385648 DOI: 10.1002/hep.510300122]
18 Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2580-2590 [PMID: 17410443 DOI: 10.1007/s10620-006-9728-6]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 167-174

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.167

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

D–二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓 峰, 洪军波, 周 迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

邓峰, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 南昌大学 江西省南昌市 330006

洪军波, 周小江, 南昌大学附属第一医院消化内科 江西省南昌市 330006

邓峰, 硕士研究生, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由邓峰与周小江设计; 文献检索与筛选由邓峰与周迷完成; 质量评价由陈智鑫与段敦柱完成; 资料提取由邓峰与洪军波完成; 统计分析和论文写作由邓峰与周小江完成

通讯作者: 周小江, 副教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. yfyzxj1970@163.com
电话: 0791–88692540

收稿日期: 2018–11–22
修回日期: 2018–12–20
接受日期: 2019–01–10
在线出版日期: 2019–02–08

Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Feng Deng, Jun-Bo Hong, Mi Zhou, Zhi-Xin Chen, Dun-Zhu Duan, Xiao-Jiang Zhou

Feng Deng, Mi Zhou, Zhi-Xin Chen, Dun-Zhu Duan, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Jun-Bo Hong, Xiao-Jiang Zhou, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Xiao-Jiang Zhou, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzxj1970@163.com

Received: 2018-11-22
Revised: 2018-12-20
Accepted: 2019-01-10

Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the prognostic value of D-dimer in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

Medline, EMBASE, Cochrane library, CBM, CNKI and other resources (from the date of their establishment to October 2017) were searched systematically. Eligible cohort studies on the predictive value of D-dimer in AP patients were collected. Quality assessment and data extraction were performed in those clinical trials in line with the inclusion criteria. Meta Disc software was applied to carry out meta-analysis.

RESULTS

Eight studies were included in the quantitative analysis. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio with corresponding 95%CI for prediction of severity of AP were 0.80 (0.74-0.80), 0.75 (0.72-0.79), 3.17 (2.74-3.66), and 0.30 (0.23-0.38), respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.8345 (diagnostic odds ratio = 11.47; 95%CI: 8.06-16.33), albeit with no significant heterogeneity ($Q = 4.57$, $I^2 = 0.0\%$, $P > 0.1$).

CONCLUSION

D-dimer has the potential to serve as a prognostic marker on admission for differentiating disease severity of AP.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; D-dimer; Prognosis; Meta-

analysis

Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ. Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 167-174
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.167

摘要

目的

探讨D-二聚体对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者预后预测价值.

方法

计算机检索Medline、EMBASE、Cochrane图书馆、CBM网络版和CNKI等数据库, 收集D-二聚体水平升高对AP患者预后影响的临床研究, 对符合纳入标准的研究进行质量评价和资料提取后, 采用MetaDisc软件进行Meta分析.

结果

共纳入8项关于D-二聚体对AP患者预后的研究. Meta分析结果显示: D-二聚体对于AP患者严重程度的预测价值合并的敏感度为0.80(95%CI: 0.74-0.80), 特异度为0.75(95%CI: 0.72-0.79), 阳性似然比为3.17(95%CI: 2.74-3.66), 阴性似然比为0.30(95%CI: 0.23-0.38), 合并的受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345(诊断比值比 = 11.47; 95%CI: 8.06-16.33), 且无显著的异质性($Q = 4.57, I^2 = 0.0\%, P > 0.1$).

结论

D-二聚体水平升高有助于早期鉴别不同严重程度的AP患者.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; D-二聚体; 预后; Meta分析

核心提要: 本研究荟萃分析了D-二聚体对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的预后预测价值, 表明D-二聚体预测AP患者严重程度有较高的敏感度、特异度和准确性. D-二聚体水平升高有助于临床早期鉴别不同严重程度的AP患者.

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江. D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 167-174
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.167

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的急腹症[1]. 大多数AP患者的病程呈自限性, 另有20%-30%的患者病情危重. AP的总体病死率为5%-10%, 而重度AP的病死率高达30%-50%[2]. 因此, 早期评估AP患者的严重程度, 有助于指导临床干预和预后.

炎症活动可以激活凝血系统, 降低抗凝系统的活性, 破坏纤溶系统的功能, 导致微血管血栓的形成[3-5]. 在AP患者中, 炎症过程中可产生大量细胞因子, 如白介素-6、白介素-18和肿瘤坏死因子等, 这种瀑布式炎症反应不仅可以导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征, 还可以激活内源性和外源性凝血系统, 破坏凝血系统和抗凝纤溶系统之间的平衡[6,7]. 轻症AP患者中, 可在胰腺微循环中形成血栓. 在重度AP患者中, 因严重的全身炎症反应, 可形成弥散性血管内凝血[8,9]. AP患者中, 凝血功能障碍与预后不良相关.

D-二聚体是纤维蛋白单体和凝血因子XIII相互连接后纤维蛋白的特异性降解产物. 临床上, D-二聚体主要用于协助判断深静脉血栓形成以及肺栓塞[10,11]. 在凝血系统激活后纤溶系统被激活, 导致纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物的增加, 如D-二聚体, 这和炎症指标的升高以及AP的病情发生发展明显相关. 多项研究表明D-二聚体可用于AP患者的预后, 包括死亡[12,13]、器官衰竭[13,14]、胰腺感染[15,16]和严重程度[17-24]. 但是, 尚无Meta分析系统的评估D-二聚体在AP患者中的预后价值.

1 材料和方法

1.1 材料 本Meta分析是按照PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)申明进行的[25]. 纳入与排除标准: (1)已确诊AP的患者, 使用D-二聚体作为检验指标; (2)观察终点为患者的预后指标; (3)可提取四格表数据; (4)排除纳入患者少于20例的研究; (5)排除重复数据、动物研究、综述、病例报道和会议摘要(补充材料表1).

1.1.1 数据库: 计算机检索Medline、EMbase、Cochrane图书馆、CBM网络版和CNKI等数据库, 检索时间均从建库至2017-10.

1.1.2 检索策略: 英文检索词: D-dimer or D-D, acute pancreatitis or pancreatitis or AP. 中文检索词: D-二聚体, 急性胰腺炎, 胰腺炎.

1.1.3 文献筛选: 文献筛选流程见图1.

1.2 方法

1.2.1 质量评价: 采用QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)[26]评价纳入研究的质量. 该评价工具包括4个部分: 病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况. 所有组成部分在偏倚风险方面都会被评估, 前3部分也会在临床适用性方面被评估.

表 1 纳入研究的基本特征

研究(年份)	研究类型	发表语言	总患者例数(男/女)	年龄, 岁	病因(胆源性/酒精性/高甘油三酯血症性/其他)	起病至入院时间	D-二聚体检测时间	D-二聚体检测方法	D-二聚体的临界值, μg/L[1]	观察终点	敏感度/特异度/曲线下面积
余贤恩等[17](2012)	回顾性	中文	96 (77/19)	-(22-81)	-	-	入院24 h内	Optical turbidimetric test	616	严重程度	0.75/0.79/0.808
周慧慧等[18](2012)	回顾性	中文	166 (104/62)	45 (15)	-	72 h内	入院24 h内	-	418	严重程度	0.81/0.74/-
Lu等[19](2014)	前瞻性	英语	173 (105/68)	48.45 (-)	93/18/38/24	96 h内	入院时	-	670	严重程度	0.83/0.68/0.81
林梦娟等[20](2015)	-	中文	205 (104/101)	52.3 (-)	85/27/61/32	120 h内	入院48 h内	-	2660	严重程度	0.78/0.75/0.83
Ning等[21](2015)	-	英语	106 (72/34)	51.73 (-)	30/45/31/0	24 h内	入院24 h内	ELISA	>910	严重程度	0.62/0.84/0.747
Cécile等[22](2016)	前瞻性	英语	71 (48/23)	53.3 (-)	30/26/-/15	48 h内	入院时	ELISA	1474	严重程度	0.81/0.66/0.76
Paulina等[23](2017)	前瞻性	英语	69 (35/34)	69 (18)	35/18/7/9	-	入院24 h内	[2]	6550	严重程度	0.94/0.80/-
Ning等[24](2017)	-	英语	95 (65/30)	47.6 (15.5)	45/0/50/0	-	入院48 h内	[2]	>1870	严重程度	0.93/0.78/0.922

[1]不同研究中单位不同, 统一转换为μg/L; [2]凝血, 显色和免疫比浊法. LAT: 乳胶凝集试验.

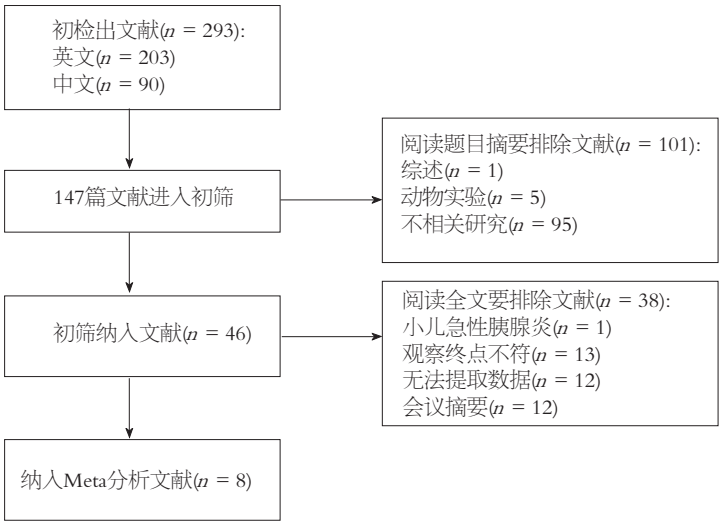


图 1 纳入研究的流程图.

1.2.2 资料提取: 由两位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行资料提取. 如有分歧, 通过讨论或由第三位研究者协助解决. 提取的资料包括: 第一作者、出版年份、出版语言、研究类型、年龄、性别、病因、发病到入院时间、检测D-二聚体的时间、方法和临界值、观察终点的定义和结果以及用于质量评估的信息.

统计学处理 采用合并的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比评估D-二聚体的预测价值. 构建合并的受试者工作曲线, 曲线下面积评估预测的准确性[27]. 采用DerSimonian and Laird随机效应模型进行Meta分析[28]. 各纳入研究结果间的异质性检验采用Cochran's Q test, 当P>0.10时则有统计学异质性[29]. 采用I^2 statistics评估研究中由于异质性产生的总变异的百分比, 当I^2>50%时则有统计学异质性[30]. 异质性的原因主要包括阈值效应和非阈值效应. 阈值效应采用Spearman相关系数分析, 当P<0.05表明存在阈值效应[31]. Meta回归分析和敏感性分析可进一步评估异质性. 使用Meta-Disc version 1.4 statistical software(西班牙马德里

表 2 纳入研究的敏感性分析

研究亚组	研究数(患者数)	敏感度	特异度	诊断比值比 (95%CI)	曲线下面积	*Q*	*P*值
所有研究	8 (981)	0.80	0.75	11.47	0.8345	4.57	0.7121
亚组							
前瞻性研究	3 (313)	0.83	0.71	10.14 (5.29-19.43)	0.8346	1.10	0.5573
高质量研究[1]	3 (313)	0.83	0.71	10.14 (5.29-19.43)	0.8346	1.10	0.5573
英语	5 (514)	0.80	0.75	11.57 (6.66-20.1)	0.8319	4.56	0.9508
研究例数>100例	4 (650)	0.78	0.75	10.75 (7.12-16.24)	0.8324	0.35	0.3901
临界值>1000 μg/L	4 (440)	0.83	0.76	13.89 (6.62-29.13)	0.8010	4.02	0.2598

[1]经QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)工具评价为高质量.

Ramon y Cajal医院临床生物统计学单位)进行统计学分析[32]. 使用STATA software(版本12.0; 德克萨斯州大学城Stata公司)进行Deek's漏斗图, 以评估发表偏倚[33]. 不对称的漏斗图且$P<0.05$表明存在发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 初检出相关文献203篇. 经阅读题目和摘要后排除157篇重复的、不相关的、综述或者动物研究. 进一步阅读全文后排除38篇研究, 最终纳入8篇研究进一步进行Meta分析. 纳入研究的流程图见图1.

2.2 纳入研究的基本特征 共981名患者纳入Meta分析. 纳入研究的基本特征见表1[17-24].

2.3 纳入研究的质量评价 当使用QUADAS-2工具评估8项研究的偏倚风险时, 5项研究显示病例选择和待评价试验存在问题, 主要原因是信息不清楚. 所有研究中金标准均存在问题, 病例流程和进展情况均没有问题. 此外, 当考虑适用性问题时, 所有研究中病例选择均适用, 待评价试验和金标准适用于一半的病例(补充材料图1和补充材料表2). 当对采用QUADAS-2评估的高质量研究进行亚组分析, 显示没有显著差异(表2).

2.4 统计分析的结果 D-二聚体水平升高对于AP的严重程度的预测的合并的敏感度为0.80(95%CI: 0.74-0.84), 合并的特异度为0.75(95%CI: 0.72-0.79), 合并的阳性似然比为3.17(95%CI: 2.74-3.66), 合并的阴性似然比为0.30(95%CI: 0.23-0.38)(图2和补充材料图2). 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345 (图3). 合并的诊断比值比为11.47(95CI: 8.06-16.3), 且无显著的异质性($Q = 4.57$, $I^2 = 0.0\%$, $P>0.1$)(图4). Spearman相关系数为0.238($P = 0.57$), 表明无阈值效应. Meta回归分析显示无显著的异质性($P>0.1$). 当D-二聚体>1000g/L时, 敏感性分析显示合并的敏感度为0.83, 特异度为0.76, 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8010, 合并的诊断比值比为13.89, 且无显著的异质性($Q = 4.02$, $P>0.1$). 敏感性分析的结果见表2. 漏斗图表明无发表偏倚($P = 0.29$)(图5).

3 讨论

血清D-二聚体在临床上检测方法简单, 应用广泛. 本研究表明D-二聚体可用于早期预测AP的严重程度. 纳入行Meta分析的研究一半为高质量, 且无显著的异质性. 不同研究得出不同的作为预后评价的D-二聚体的最佳临界浓度, 各研究间D-二聚体的浓度差别较大[17-24], 这导致D-二聚体的临床应用受限[34]. 本研究敏感性分析表明当D-二聚体＞1000 g/L时预测的准确度较高. 但是, 准确的D-二聚体的预测临界值尚未确定. 因此, 需进一步行前瞻性研究确定D-二聚体的临界值, 以更好的确定它的预后价值.

D-二聚体的检测时间大多为入院时或入院24 h内. 但是, 大多数研究没有报道患者发病到入院的时间. 有研究报道D-二聚体的升高在发病的早期, 发病第2或3天检测的D-二聚体的值已较前下降[23]. 因此, 检测时间的不同也影响D-二聚体的预测准确度. 建议以后的临床研究考虑本研究的结果, 需尽早纳入AP患者, 并在纳入研究后24 h内检测相关生物标记物.

本研究有以下局限性: (1)尽管无发表偏倚, 但本研究纳入的研究数少, 可能会影响结果的准确性; (2)尽管异质性分析表明纳入的研究无显著的异质性, 但由于各研究间不同的D-二聚体的最佳临界值、检测试剂和时间, 导致结果的临床应用受限; (3)本研究未将D-二聚体与其它预测的生化指标或者评分系统对比.

总之, 本研究首次系统分析了D-二聚体在AP患者中的预后预测价值. 本研究表明D-二聚体是一项简单、可重复的早期生化指标, 可用于预测AP的严重程度. 仍需进一步研究D-二聚体预测的最佳临界值, 并与其它预

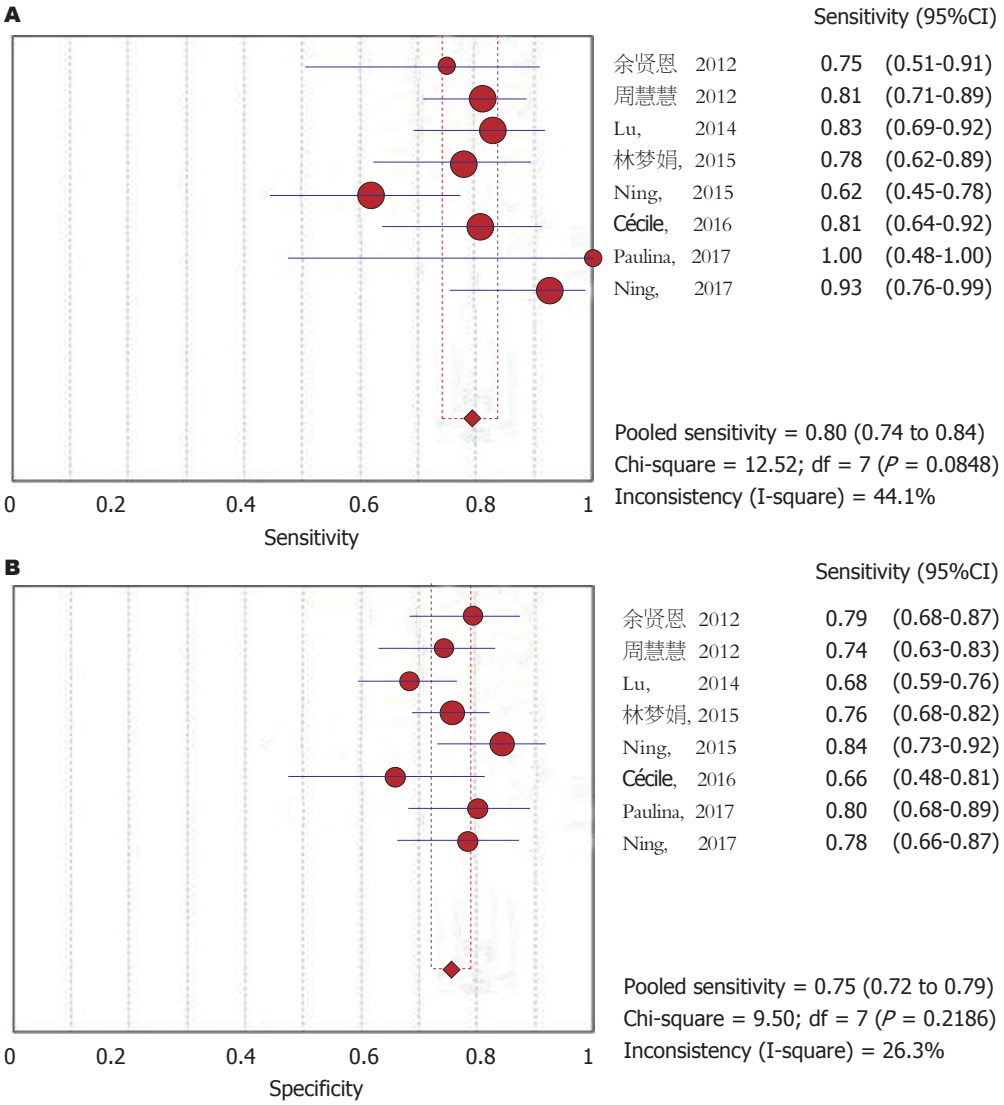


图 2 D-二聚体预测急性胰腺炎严重程度的敏感度和特异度. A: 敏感度; B: 特异度.

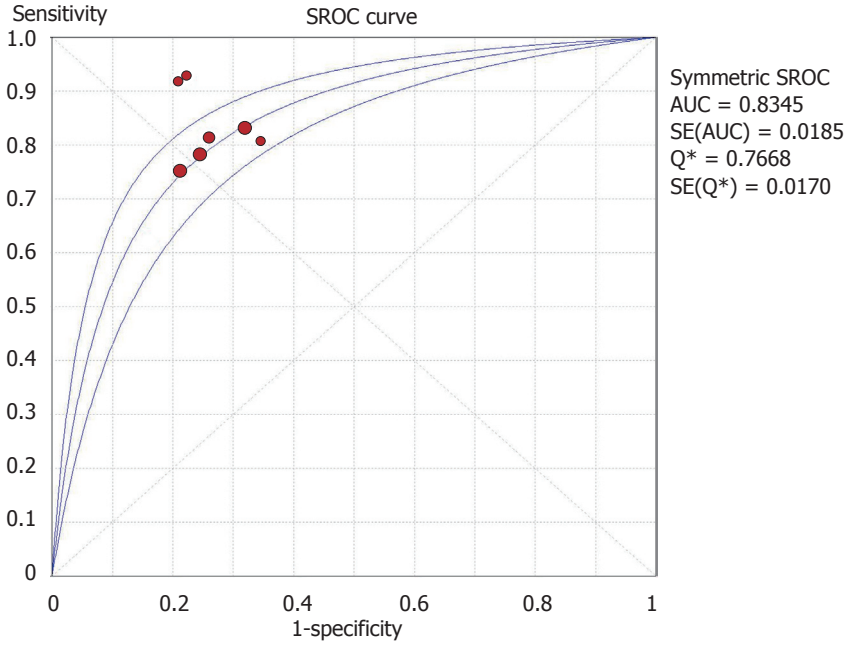


图 3 D-二聚体预测急性胰腺炎严重程度的受试者工作特征曲线.

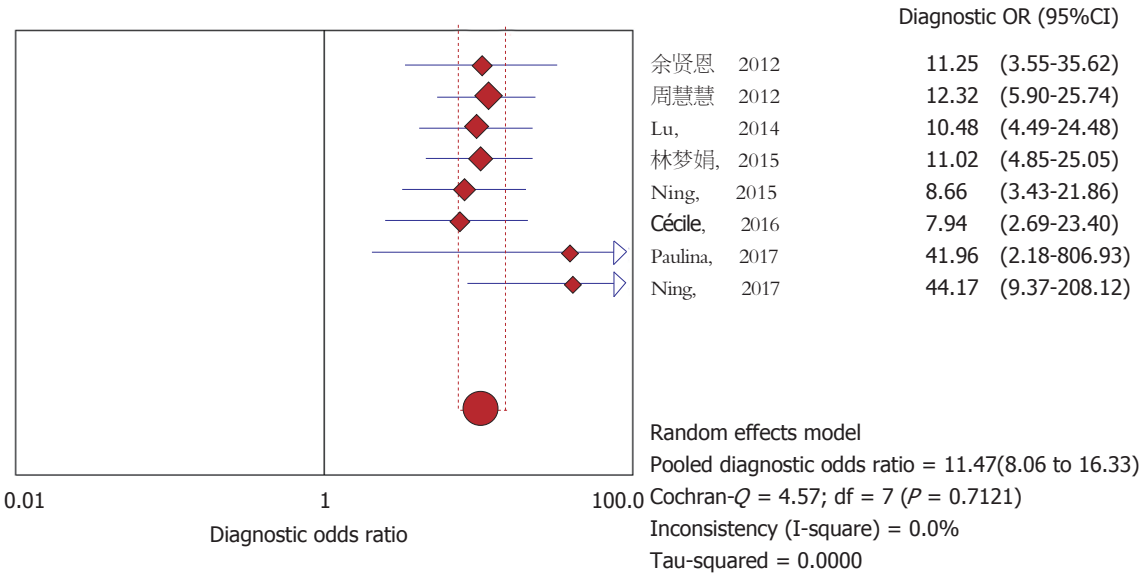


图 4 D–二聚体预测急性胰腺炎严重程度的诊断比值比.

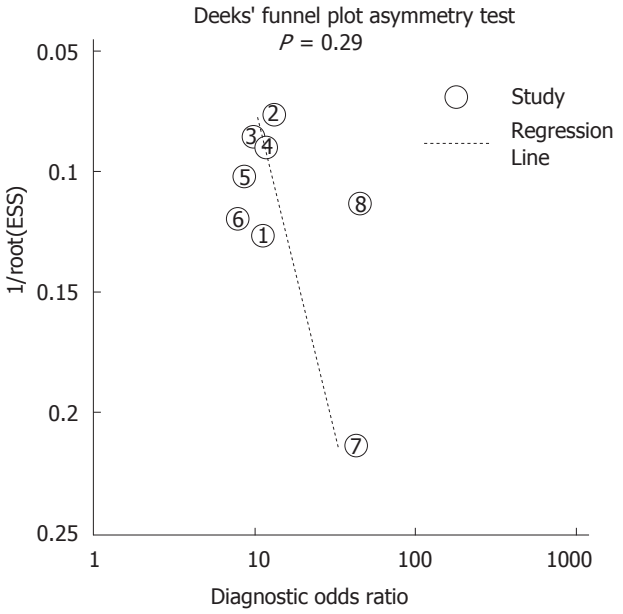


图 5 纳入研究的漏斗图.

测指标或评分系统联合, 以提高预测的准确度.

文章亮点

实验背景

D-二聚体是纤维蛋白单体和凝血因子ⅩⅢ相互连接后纤维蛋白的特异性降解产物. 多项临床研究表明D-二聚体和炎症指标的升高以及急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病情发生发展明显相关.

实验动机

在凝血系统激活后纤溶系统被激活, 导致纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物的增加, 如D-二聚体, 这和炎症指标的升高以及AP的病情发生发展明显相关. 多项研究表明D-二聚体可用于AP患者的预后, 包括死亡、器官衰竭、胰腺感染和严重程度. 但是, 尚无Meta分析系统的评估D-二聚体在AP患者中的预后价值.

实验目标

本研究首次以Meta分析的方式, 通过总结、分析以往文献, 进一步探讨D-二聚体对AP患者预后预测价值.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验并最终进行Meta分析.

实验结果

本研究对以往文献进行了Meta分析. 结果显示: D-二聚体对于AP患者严重程度的预测价值合并的敏感度为0.80, 特异度为0.75, 合并的受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345(诊断比值比 = 11.47), 且无显著的异质性. 上述结果相比以往单一研究所获结果, 具有更高的循证医学价值.

实验结论

本研究表明D-二聚体水平升高有助于早期鉴别不同严重程度的AP.

展望前景

纳入文献质量不佳在客观上限制了本研究结果作为循证医学证据的质量. 各研究间D-二聚体的浓度差别较

Specificity

大, 这导致D-二聚体的临床应用受限. 因此, 仍需要进一步设计方法学水平更高、样本量更大的前瞻性研究, 以获得更进一步的研究成果.

4 参考文献

1 Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, DiBonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002]

2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

3 Danckwardt S, Hentze MW, Kulozik AE. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J Mol Med* (Berl) 2013; 91: 1257-1271 [PMID: 23955016 DOI: 10.1007/s00109-013-1074-5]

4 Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004; 47: 305-314 [PMID: 15063484 DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.10.015]

5 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]

6 Park J, Chang JH, Park SH, Lee HJ, Lim YS, Kim TH, Kim CW, Han SW. Interleukin-6 is associated with obesity, central fat distribution, and disease severity in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 15: 59-63 [PMID: 25434497 DOI: 10.1016/j.pan.2014.11.001]

7 Janiak A, Leśniowski B, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 203-207 [PMID: 26759626 DOI: 10.5114/pg.2015.50993]

8 Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 278-282 [PMID: 16048498 DOI: 10.1111/j.1365-2257.2005.00697.x]

9 Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K, Mikhailidis DP. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 15-20 [PMID: 17198180 DOI: 10.1097/01.mpa.0000240617.66215.d2]

10 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235 [PMID: 14507948 DOI: 10.1056/NEJMoa023153]

11 van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179 [PMID: 16403929 DOI: 10.1001/jama.295.2.172]

12 Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 87-92 [PMID: 16340749 DOI: 10.1097/01.mpa.0000226887.78698.2d]

13 Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 193-199 [PMID: 23600050 DOI: 10.7869/tg.2012.48]

14 Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, Djukic V, Stefanovic B, Stefanovic B, Milosevic-Zbutega G, Gregoric P. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-660 [PMID: 19436232 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a66860]

15 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 259-265 [PMID: 21667053 DOI: 10.1007/s00534-011-0414-5]

16 Ji L, Lv JC, Song ZF, Jiang MT, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 428-433 [PMID: 27498584 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60043-1]

17 余贤恩. 血液标志物与胰腺外炎症CT评分对急性胰腺炎严重性早期预测的比较. 世界华人消化杂志 2012; 20: 969-974 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i11.969]

18 周慧慧, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 张立伟. BISAP联合凝血指标对急性胰腺炎严重程度评估的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1638-1643 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i18.1638]

19 Ke L, Tong ZH, Li WQ, Wu C, Li N, Windsor JA, Li JS, Petrov MS. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e108 [PMID: 25380082 DOI: 10.1097/MD.0000000000000108]

20 林梦娟, 黄振鹏, 余保华. 血生化指标对急性胰腺炎严重程度早期预测价值的研究. 胃肠病学 2015; 20: 481-485 [DOI: 10.3969 /j.issn.1008-7125]

21 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]

22 Gomercic C, Gelsi E, Van Gysel D, Frin AC, Ouvrier D, Tonohouan M, Antunes O, Lombardi L, De Galleani L, Vanbiervliet G, Filippi J, Schneider S, Tran A, Hébuterne X. Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 980-985 [PMID: 27253234 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000654]

23 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18040753]

24 Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res* 2017; 45: 147-158 [PMID: 28222624 DOI: 10.1177/0300060516677929]

25 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006-1012 [PMID: 19631508 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005]

26 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]

27 Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1129-1135 [PMID: 14615004 DOI:

10.1016/S0895-4356(03)00177-X]
28 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]
29 Melsen WG, Bootsma MC, Rovers MM, Bonten MJ. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 123-129 [PMID: 24320992 DOI: 10.1111/1469-0691.12494]
30 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560 [PMID: 12958120 DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557]
31 Arends LR, Hamza TH, van Houwelingen JC, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Stijnen T. Bivariate random effects meta-analysis of ROC curves. *Med Decis Making* 2008; 28: 621-638 [PMID: 18591542 DOI: 10.1177/0272989X08319957]
32 Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31 [PMID: 16836745 DOI: 10.1186/1471-2288-6-31]
33 Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 882-893 [PMID: 16085191 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016]
34 Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. *Eur Surg Res* 2016; 56: 154-163 [PMID: 26934575 DOI: 10.1159/000444141]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 175-182

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.175

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

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

吴灵飞, 教授, 主任医师, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由李明凯与詹浩炼共同完成; 吴灵飞审校.

基金项目: 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2018-09-19
修回日期: 2018-11-26
接受日期: 2018-12-11
在线出版日期: 2019-02-08

Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

Ming-Kai Li, Hao-Lian Zhan, Ling-Fei Wu

Ming-Kai Li, Hao-Lian Zhan, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases of Ministry of Education and Guangdong Government, No. yuecaijiao[2015]286.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2018-09-19
Revised: 2018-11-26
Accepted: 2018-12-11
Published online: 2019-02-08

Abstract

Growth arrest-special transcript 5 (GAS5) is a long non-coding RNA (lncRNA), located on chromosome 1 of the human genome, and it plays an important regulatory role in biological processes such as cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion. Recent studies have shown that GAS5 is down-expressed in most tumor tissues, which is closely related to tumorigenesis, tumor development, and prognosis. A better understanding of the pathogenetic mechanisms and biologic functions of lncRNA GAS5 may offer novel opportunities for diagnosis and therapy of tumors. In this review, we summarize the latest research progress of lncRNA GAS5 in various human tumors.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; Growth arrest-special transcript 5; Tumor

Li MK, Zhan HL, Wu LF. Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 175-182
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/175.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.175

摘要

生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)属于长链非编码RNA, 位于人类基因组1号染色体上, 在细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物过程中起重要调控作用. 新近研究表明, GAS5在大多数肿瘤组织中低表达, 其与肿瘤发生、发展及预后密切相关. 探讨GAS5在肿瘤中的作用机制, 有望为我们提供肿瘤诊治的新思路. 本文就GAS5在肿瘤中的研究进展作一简述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 生长阻滞特异性转录本5; 肿瘤

核心提要: 本文就长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)在肿瘤中的研究进展作一综述. GAS5通过一系列复杂的机制参与多种肿瘤发生、进展、远处转移及化疗耐药的调控, 该lncRNAs有可能成为肿瘤防治的新型靶标.

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞. 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 175-182
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/175.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.175

0 引言

近年, 长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在肿瘤中的作用受到广泛关注. 有证据显示, lncRNAs参与了细胞多种生命活动并与肿瘤的发生及进展密切相关, 本文结合国内外最新报道, 对lncRNA生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)在各类肿瘤中的表达及作用作一综述.

1 LncRNA

LncRNA是一类长度在200 nt以上的非编码RNA, 一般分为反义长非编码RNA、内含子非编码RNA、基因间长非编码RNA、启动子相关长非编码RNA、非翻译区长非编码RNA等5类, 定位于细胞核或胞浆, 具有明显的时空特异性和组织特异性表达特点. LncRNA通过与相关蛋白、DNA或RNA结合, 主要以诱饵型(Decoyarchetype), 信号型(Signalarchetype), 指导型(Guidearchetype)及支架型(Scaffold-archetype)四种方式在表观遗传水平、转录水平及转录后水平调控靶基因的表达[1,2]. LncRNAs在肿瘤中的作用是近年生命科学领域的研究热点. 证据显示, lncRNAs参与细胞多种生命活动, 如X染色体沉默、基因组印记、转录调控以及核内运输等重要调控过程, 并与肿瘤的发生及进展密切相关[3].

2 LncRNAGAS5的发现和作用机制

GAS5属于lncRNA家族一员, 最早由Schneider等于1988年在鼠NIH3T3纤维原细胞中因细胞生长停滞后其表达增加而被发现[4], 目前认为与肿瘤生长[5], 血管重塑, 炎症反应等多种生物行为相关[6]. 在人体内, GAS5位于1号染色体长臂2区5带, 全长4087 bp, 由12个外显子及11个内含子组成, 其中外显子虽然有较短的开放阅读框, 但不具有编码蛋白质的能力. 内含子能编码10个C/D框小核仁RNA(sno RNAs), 是sno RNAs的宿主基因. GAS5除编码lncRNA外, 还编码小核仁RNA(snoRNA), microRNA(miRNA)和PIWI相互作用的RNA(piRNAs). 由于在7号外显子上存在可供选择的5'端供体拼接位点, 所以GAS5可通过剪切、拼接产生两种成熟形式的lncRNA: GAS5a和GAS5b, 其中GAS5b被认为是其主要转录物. LncRNA GAS5的1号外显子上有5'-TOP序列, 该序列以胞嘧啶为起始, 其生物学特征由5'-末端寡嘧啶RNA所决定. 其转录受雷帕霉素(mTOR)信号通路及无义介导的mRNA降解通路(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)调控. LncRNA GAS5表达水平在生长抑制(如饥饿状态下)细胞中有转录后积聚现象. 人剪接GAS5的开放阅读框很小, 它的终止密码子存在外显子中, 其转录子通过NMD途径进行翻译. 在快速生长的细胞, mTOR活性增加, 5'-TOP RNA的活跃翻译促使GAS5 转录子通过NMD途径迅速降解, 细胞内GAS5水平下降. 相反, 当细胞处于营养缺失而生长抑制时, mTOR活性降低, GAS5小开放阅读框翻译受阻, 抑制其翻译使得通过NMD降解的GAS5减少, 导致GAS5集聚而水平升高[5]. 此外, GAS5的表达亦受表观遗传调控, 其启动子区域因高甲基化而呈低表达[7].

文献报道, GAS5主要通过三种形式参与细胞生物学行为的调控: (1)GAS5作为诱饵与具有转录功能的调节蛋白如转录因子结合, 通过"滴定"的方式调节相关基因的转录激活或抑制. 如GAS5可折叠成一个次级RNA结构, 暴露出一个类似糖皮质激素受体结合元件的序列, 通过与糖皮质激素受体的DNA结构域结合而抑制糖皮质激素介导的生理功能[5]. Tani等[8]在人肾上皮细胞HEK293T中研究证实GAS5可通过竞争性结合糖皮质激素受体而影响糖皮质激素诱导的蛋白激酶及其下游信号分子cIAP、SGK1的表达[8], 并参与细胞增殖、离子通道以及细胞生长的调控. (2)GAS5亦可作为miRNA或剪切因子的诱饵, 模拟分子海绵的吸附作用, 通过靶向结合miRNA而负性调控miRNA下游靶基因的表达. Gu等[9]通过计算机软件分析出GAS5存在miR-23a的靶向结合位点, 通过RIP及双荧光素酶报告基因实验验证了GAS5与miR-23a的直接结合. 在乳腺癌MDA-MB-231细胞中发现GAS5可通过海绵样吸附作用降低胞内miR-23a水平, 促使ATG3表达及自噬活化并抑制肿瘤细胞生长. (3)GAS5参与基因转译的调控. Kim等[10]报道, GAS5可负性调节eIF4E下游靶基因c-Myc的翻译, 其机制与GAS5 lncRNA与c-Myc RNA直接结合、抑制c-Myc进入多聚核糖体有关. LncRNA GAS5在肿瘤中的表达及具体调控机制见表1.

3 GAS5与肿瘤的相关性研究

研究表明, LncRNA GAS5在大多数肿瘤如前列腺癌、

表 1 LncRNA GAS5在各种肿瘤中的表达及可能机制

肿瘤类型	GAS5表达水平	可能的调节机制	参考文献
神经胶质瘤	下调	GAS5/miR-18a-5p/neogenin通路	[11]
		GAS5/miR-222/bmf通路	[12]
		GAS5/miR-196a-5p/FOXO1/MIIP通路	[13]
甲状腺乳头状癌	下调	GAS5/miR-222-3p/PTEN通路	[14]
非小细胞肺癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN通路	[15]
		GAS5/miR-135b活化Hippo通路	[16]
乳腺癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN通路	[17]
		GAS5/miR-23a/ATG3通路	[9]
食管鳞状细胞癌	上调	GAS5/miR-301a下调CXCR4并使Wnt/β-catenin和NF-κB相关通路活化受阻(ECA109, TE-1, TE3, EC9706细胞株)	[18]
	下调	GAS5/miR-196a通路(EC109、KYSE150、KYSE450细胞株)	[19]
胃癌	下调	GAS5/miR-222/PTEN/Akt/mTOR通路	[20]
		GAS5/miR-23a/MT2A通路	[21]
		GAS5/YBX1/p21通路	[22]
肝细胞肝癌	上调	下调caspase-3, 上调bcl-2(Sk-Hep-1, BEL-7404, Huh7细胞株)	[23]
	下调	GAS5/miR-21上调PDCD4及PTEN的表达(Be7402、SMMC-7721、HCCLM3细胞株)	[24]
		下调波形蛋白的表达水平并抑制上皮细胞-间充质转化(HCCLM9、Huh7细胞株)	[25]
胰腺癌	下调	GAS5/miR-32-5p/PTEN通路	[26]
		GAS5/miR-181c-5p活化Hippo通路	[27]
结直肠癌	下调	GAS5/miR-182-5p/FOXO3a通路	[28]
		GAS5/miR-221通路	[29]
		使NF-κB and Erk1/2通路活化受阻并下调VEGF-A和IL-10的水平	[30]
膀胱癌	下调	GAS5/EZH2/miR-101通路	[31]
前列腺癌	下调	GAS5/E2F1/p27通路	[32]
		GAS5/miR-103/AKT/mTOR通路	[33]
肾细胞癌	下调	GAS5/miR-21/SOX5通路	[34]
卵巢癌	下调	介导炎症小体的形成	[7]
		活化线粒体介导的凋亡相关通路	[35]
宫颈癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN/PI3K/Akt/mTOR通路	[36]
骨肉瘤	下调	GAS5/miR-221/ARHI通路	[37]
		GAS5/miR-203a活化PI3K/AKT/GSK3β信号传导并阻断NF-κB的信号传导	[38]
黑色素瘤	下调	下调MMP2的表达水平	[39]
弥漫大B细胞淋巴瘤	下调	下调膜联蛋白A2的表达水平	[40]

LncRNA: 长链非编码RNA; GAS5: 生长阻滞特异性转录因子5.

肾细胞癌、卵巢癌、宫颈癌、骨肉瘤等中呈低表达, 作为抑癌基因参与肿瘤发生、进展的调控[33-37], 但随着研究的深入, 也有学者报告GAS5在某些肿瘤如食管癌、肝癌中呈高表达, GAS5通过抑制凋亡扮演致癌基因角色[18,23], 这种看似矛盾的结果说明了GAS5调控机制的复杂性, 可能与肿瘤亚型、不同实验方法及细胞株生物学背景差异有关. 总之, 越来越多的证据表明GAS5与肿瘤易感性[23]、发生、发展、远处转移[11]及化疗耐药[15]密切相关, LncRNA GAS5有望成为潜在的肿瘤生物学标记物及治疗靶点.

3.1 GAS5与神经系统肿瘤 Liu等[11]检测10例正常人脑组织及32例神经胶质瘤组织中GAS5的表达水平, 结果显示在神经胶质瘤细胞U87、U251中GAS5表达水平明显低于正常脑组织. 在U251细胞中过表达GAS5可使细胞周期阻滞于G1期的比例提高约10%, 表明GAS5可抑制神经胶质瘤细胞的生长. 裸鼠实验证实, 过表达GAS5可使神经胶质瘤生长减慢约50%, 而干扰GAS5的表达则产生完全相反的效果, 提示GAS5在神经胶质瘤中扮演着抑癌基因角色.

研究表明GAS5的基因多态性与神经胶质瘤易感性有关. Yuan等[41]通过404位神经胶质瘤患者及820位健康中国人对比分析, 证实GAS5启动子区5 bp插入/缺

失多态位点rs145204276的Del/Del基因型比Ins/Ins基因型和Ins/Del基因型患神经胶质瘤的风险提高71%, 作者认为若检测出GAS5多态位点rs145204276为Del/Del基因型, 便应及时告知患者远离放射线等致癌环境并加强随访. Zhao等[12]发现GAS5可通过“海绵样”作用吸附miR-222, 诱导肿瘤抑制因子Bcl-2修饰因子(bmf)和Plexin C1的表达从而抑制肿瘤细胞生长. 体外裸鼠实验亦证实过表达GAS5且敲除miR-222后裸鼠体内肿瘤生长减缓且总体生存期延长, 认为GAS5联合miR-222有望成为神经胶质瘤治疗的新靶点. Shen等[42]随访106名神经胶质瘤患者血清GAS5表达量, 结果表明GAS5表达量越高患者2年生存率及总无病生存率越高, 提示GAS5可作为胶质瘤病人的预后指标.

3.2 GAS5与头颈部肿瘤 Guo等[43]检测212名甲状腺癌及61名甲状腺良性肿瘤患者中GAS5表达, 结果显示甲状腺癌细胞中GAS5呈低表达, 且GAS5表达量与甲状腺癌病人TNM分期、淋巴结转移及预后有关. LncRNA表达量越低病人预后越差. 在一项评估GAS5单核苷酸多态性对接受放化疗的鼻咽癌患者疗效和毒性研究中, Guo等[44]证实GAS5基因单核苷酸多态位点rs2067079 CT阳性的鼻咽癌患者放化疗后出现严重骨髓抑制及中性粒细胞减少风险增加; 而GAS5单核苷酸多态位点rs6790具有基因效应, rs6790 GG型、rs6790 GA型及rs6790 AA型三组患者放化疗后出现骨髓抑制的风险逐渐减少, 作者认为GAS5基因多态性位点rs2067079和rs6790可作为评估鼻咽癌放化疗后发生骨髓抑制风险的预测指标.

3.3 GAS5与呼吸系统肿瘤 研究表明, lncRNA GAS5在非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中可吸附miR-135b而抑制肿瘤细胞的增殖并增强肿瘤对放疗的敏感性, 敲除GAS5则可促进NSCLC生长[16]. 在NSCLC细胞对顺铂(Cisplatin, DDP)耐药的研究中, Cao等[15]证实NSCLC耐药株miR-21呈高表达而抑癌基因PTEN低表达. GAS5可通过结合miR-21而上调PTEN, 使肺癌患者对DDP化疗敏感性提高. 血清中GAS5低表达及miR-21高表达还与患者不良预后有关, 促进GAS5表达有望提高NSCLC患者放化疗的敏感性并取得更高的远期生存率.

3.4 GAS5与乳腺癌 Arshi等[45]检测23例乳腺癌患者肿瘤组织及15例正常乳腺组织中GAS5表达, 结果显示GAS5在各个年龄段肿瘤组织中的表达均低于正常乳腺组织, 而且越年轻的患者肿瘤组织中GAS5表达量越低, 预后越差. Pickard等[46]发现干扰乳腺癌细胞株MCF-7和T-47D中的GAS5表达后, 细胞凋亡减少. 多元回归分析显示, 在细胞损伤因素如紫外线、5-Fu刺激下, 乳腺癌细胞内GAS5水平与细胞凋亡程度呈正相关, 与细胞生长活性呈负相关. 过表达GAS5可促进三阴性乳腺癌细胞及雌激素受体阳性癌细胞凋亡, 提示GAS5在乳腺癌发生及进展过程中起抑癌作用.

Li等[17]在曲妥珠单抗(trastuzumab)耐药的乳腺癌SKBR-3/Tr细胞及乳腺癌组织中通过lncRNA微阵列分析发现GAS5呈低表达. GAS5通过“分子海绵”吸附miR-21, 上调抑癌基因PTEN(miR-21的内源靶标)的表达而抑制乳腺癌进展. 作者证实乳腺癌患者mTOR活化与GAS5减少有关. 使用mTOR抑制剂提高lncRNA GAS5水平有助于加速激素受体阳性肿瘤细胞的凋亡[47]. Esmatabadi等[48]研究表明外源性细胞毒药物如姜黄素(Curcumin, DNC)亦可上调GAS5的表达并提高疗效, 而沉默GAS5则降低了姜黄素的化疗效果, 表明GAS5参与化疗耐药的调控.

3.5 GAS5与消化系统肿瘤 Wang等[19]证实在人食管癌EC109、KYSE150、KYSE450细胞中GAS5呈低表达. 在86例食管癌组织中GAS5的表达水平也低于癌旁正常组织, GAS5表达量与肿瘤病理组织学分级及TNM分期有关, 越晚期肿瘤GAS5表达越低. 而过表达GAS5则可抑制肿瘤细胞生长. 但也有不同的报道结果. Li等[18]在四株食管癌细胞中发现ECA109、EC9706二株细胞GAS5表达量高于正常食管细胞(Esophageal cell, SHEE), 而另外二株TE-1、TE-3细胞GAS5表达量与SHEE无差异. 在高表达GAS5的ECA109细胞中, 干扰GAS5后肿瘤细胞存活率降低, 迁移能力下降, Bcl-2下调, 细胞凋亡增加, 显示GAS5在不同的食管癌细胞株中发挥不一样的作用.

在胃癌的研究中, Sun等[49]检测89例胃癌及癌旁正常组织GAS5表达量, 发现肿瘤组织中GAS5呈低表达, 且GAS5表达越低, 肿瘤进展越快, 预后越差. Li等[50]对比分析853胃癌患者及954名健康人后发现, GAS5的rs145204276的Del/Del基因型的人患胃癌风险较Ins/Del基因型或Ins/Ins基因型的人低, 胃癌患者中若GAS5的rs145204276呈Del/Del基因型, 肿瘤体积较另外两型小, 而且淋巴结转移、远处转移的发生率明显降低, GAS5的rs145204276的Del/Del基因型被视为胃癌的保护因素及肿瘤患者预后良好的指标, 为此, GAS5的rs145204276的Ins/Del基因型或Ins/Ins基因型的人需加强随访. 此外, Zhang等[7]研究结果表明GAS5的表达受表观遗传调控并与化疗耐药有关. 在阿奇霉素耐药的胃癌组织中GAS5启动子区高甲基化而呈低表达. 采用甲基转移酶抑制剂5-AZA-dC处理耐药肿瘤细胞后GAS5表达上调, 耐药的胃癌细胞凋亡率升高, 显示GAS5可提高胃癌细胞化疗药物敏感性.

在肝癌研究中, Tu等[51]检测71例肝癌组织GAS5表

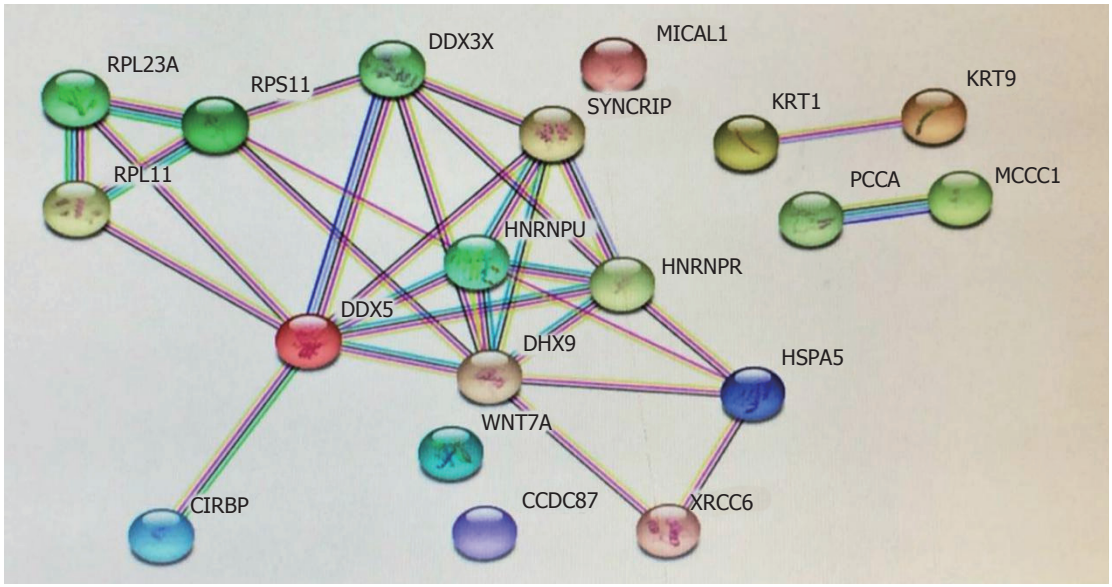


图 1　生长阻滞特异性转录因子5互作蛋白String分析结果.

达并与癌旁正常组织比较, 结果GAS5在肿瘤组织中明显呈低表达. GAS5的表达水平与肿瘤大小及TNM分期呈负相关. Kaplan－Meier生存分析表明低表达GAS5的患者预后不良. 作者认为GAS5可作为肝癌的独立预后指标. Chang等[10]在肝癌HCCLM9、Huh7细胞研究中亦证实, GAS5可升高E-钙黏蛋白水平、减少波形蛋白合成及上皮细胞间充质转化, 从而抑制肝癌生长及转移. 临床肝癌患者中GAS5低表达组肿瘤恶性程度高, 预后差, 而GAS5高表达组患者预后较好, 认为GAS5不仅参与肿瘤生长、侵袭及转移的调控, 还可作为独立的预后指标. 我们课题组在肝癌HepG2细胞研究中发现, 采用短发夹RNA(shRNA)方法干扰组蛋白去甲基化酶(KDM5C)可上调GAS5表达, 表明HepG2细胞GAS5启动子区呈高甲基化状态, GAS5转录亦受表观遗传调控. 此外, 过表达GAS5可抑制HepG2的增殖和迁移, 表明它具有抑癌功能[52]. 我们进一步通过RNA pull-down及MS质谱实验筛选出19种GAS5相互作用蛋白, 蛋白质互作网络分析详见图1, GAS5如何调控相关蛋白的表达并发挥其作用有待进一步探讨.

有趣的是, Tao等[23]在肝癌Sk-Hep-1, BEL-7404, Huh7细胞研究中发现, GAS5过表达可促进肿瘤生长, 而siRNA干扰GAS5可促进肿瘤细胞凋亡, 显示GAS5在某些肝癌细胞株中具有致癌作用. 对中国人群GAS5启动子区域中rs145204276多态性与肝癌易感性进行Logistic回归分析, 证实rs145204276的del/del基因型(等位基因缺失)患者GAS5表达水平较高, 患肝癌的风险较ins/ins型和ins/del型高; 采用焦磷酸测序显示rs145204276的基因型与GAS5启动子区的甲基化状态亦有关, 显示表观遗传机制在GAS5的表达中发挥作用.

Gao等[27]在胰腺癌PANC-1、BxPC-3细胞中证实GAS5表达下调, 而miR-181c-5p表达上调. 过表达GAS5明显抑制肿瘤细胞生长, 而敲低GAS5显示出相反的结果. 进一步探讨其机制, 发现miR-181c-5p可通过抑制Hippo信号通路促进胰腺癌细胞耐药. GAS5通过负性调节miR-181c-5p, 活化Hippo通路而抑制肿瘤细胞生长, 增加耐药细胞对吉西他滨和5-FU的化疗敏感性.

在53例结肠癌的研究中, Yang等[53]的实验数据表明GAS5在肿瘤组织中呈低表达, GAS5的表达水平与肿瘤大小及TNM分期呈负相关. GAS5水平越低, 患者预后越差. 在体外实验中, 结肠癌HCT-116、SW480细胞过表达GAS5后, 细胞周期阻滞于G0/G1的比例提高了约20%, 细胞增殖能力下降, 集落数明显减少; 而干扰GAS5后细胞增殖能力增强, 显示GAS5在结肠癌中发挥抑癌作用.

3.6 GAS5与泌尿系肿瘤　Wang等[31]在膀胱癌T24和EJ细胞研究中证实, 过表达GAS5能与E2F4直接作用并招募E2F4至EZH2启动子区, 抑制EZH2表达并通过活化caspase-3促进细胞凋亡. Zhang等[54]对82例膀胱癌患者进行研究, qRT-PCR结果显示肿瘤组织中GAS5表达量明显低于正常组织且与肿瘤病理分级相关. 该课题组还发现在膀胱癌J82和T24细胞中过表达lncRNA GAS5可抑制肿瘤细胞生长并降低化疗耐药, 显示GAS5作为化疗增敏剂的潜在价值.

GAS5还与肾细胞癌的发生及进展有关. 过表达GAS5在肾细胞癌中起抑癌作用[55], GAS5通过分子海绵吸附miR-21, 上调miR-21下游靶基因SOX5的表达而增

强肾细胞癌对索拉非尼的敏感性[34].

3.7 GAS5与妇科肿瘤 Cao等[56]检测102例人宫颈癌组织及癌旁正常组织GAS5表达量后发现, 肿瘤组织中lncRNA GAS5呈低表达, 离体及在体实验均证实GAS5可抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭及转移. Kaplan-Meier生存分析和log-rank试验结果表明低表达GAS5的宫颈癌患者总体生存时间更短, Cox回归分析显示, GAS5表达水平与淋巴结转移及FIGO分期一样, 均可作为疾病的独立预后指标. GAS5还参与宫颈癌化疗耐药的调控. Wen等[36]证实过表达GAS5通过直接靶向降低miR-21而增强宫颈癌SiHa细胞对铂类化疗药物的敏感性.

Li等[57]在卵巢癌研究中证实肿瘤组织中GAS5表达明显减少, 且GAS5水平降低的程度与肿瘤体积、侵袭深度、TNM分期呈反比. GAS5水平越低其无病生存率及总生存率越短. 将具有稳定表达GAS5的SKOV3细胞注射到裸鼠中可抑制卵巢癌细胞增殖, 其机制与调节细胞周期蛋白D1, p21和凋亡蛋白酶激活因子1的表达有关.

3.8 GAS5与血液系统肿瘤 Dousti等[40]从人类基因组学数据库中找出189种已知的和弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)有关的lncRNA, 将它们输入cBioPortal数据库进行转录组学分析, 结果显示40个DLBCL患者中83%存在lncRNA表达异常, 其中lncRNA GAS5表达异常的发生率最高. 运用NPInter数据库分析发现GAS5可靶向结合并负性调控癌基因膜联蛋白A2(Annexin A2)的表达, 而细胞内游离的AnnexinA2的高水平与多种血液肿瘤的侵袭、转移有关, 显示GAS5通过抑制Annexin A2发挥抗癌作用.

4 结论

肿瘤发生的分子机制是复杂的生物学过程, 可能涉及逐步积累基因突变、基因组不稳定性、表观遗传变化及蛋白质编码和非编码基因的异常表达. LncRNA GAS5的研究为我们理解生物体内蛋白质翻译过程的调控以及肿瘤发生、进展提供了全新的视觉. 临床上, 靶向lncRNA作为新的诊断生物标志物和治疗方法还将需要更广泛深入地研究. 尽管如此, 微创性、病人的依从性和有效性亦应一并考虑. 目前, 有研究表明肿瘤患者多种lncRNA包括GAS5均可在外泌体中进行检测并可同步反映其体内的变化. 因此, 通过外泌体来动态监测体内GAS5水平变化应有广阔前景[58]. 相信随着高通量测序、基因芯片等基因工程技术的进步以及临床指标大数据的相关性研究, GAS5作为癌症治疗的靶点及新型肿瘤分子指标将在肿瘤防治中发挥重要作用.

5 参考文献

1 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]

2 Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 699-712 [PMID: 24105322 DOI: 10.1038/nrm3679]

3 Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 7-21 [PMID: 24296535 DOI: 10.1038/nrg3606]

4 Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell* 1988; 54: 787-793 [PMID: 3409319]

5 Pickard MR, Williams GT. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Tumour Suppressor GAS5 LncRNA. *Genes* (Basel) 2015; 6: 484-499 [PMID: 26198250 DOI: 10.3390/genes6030484]

6 Li J, Yang C, Li Y, Chen A, Li L, You Z. LncRNA GAS5 suppresses ovarian cancer by inducing inflammasome formation. *Biosci Rep* 2017 [PMID: 29229673 DOI: 10.1042/BSR20171150]

7 Zhang N, Wang AY, Wang XK, Sun XM, Xue HZ. GAS5 is downregulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3199-3205 [PMID: 27466992]

8 Tani H, Torimura M, Akimitsu N. The RNA degradation pathway regulates the function of GAS5 a non-coding RNA in mammalian cells. *PLoS One* 2013; 8: e55684 [PMID: 23383264 DOI: 10.1371/journal.pone.0055684]

9 Gu J, Wang Y, Wang X, Zhou D, Wang X, Zhou M, He Z. Effect of the LncRNA GAS5-MiR-23a-ATG3 Axis in Regulating Autophagy in Patients with Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 194-207 [PMID: 30007957 DOI: 10.1159/000491718]

10 Kim H, Gillis LC, Jarvis JD, Yang S, Huang K, Der S, Barber DL. Tyrosine kinase chromosomal translocations mediate distinct and overlapping gene regulation events. *BMC Cancer* 2011; 11: 528 [PMID: 22204395 DOI: 10.1186/1471-2407-11-528]

11 Liu Q, Yu W, Zhu S, Cheng K, Xu H, Lv Y, Long X, Ma L, Huang J, Sun S, Wang K. Long noncoding RNA GAS5 regulates the proliferation, migration, and invasion of glioma cells by negatively regulating miR-18a-5p. *J Cell Physiol* 2018; 234: 757-768 [PMID: 30078184 DOI: 10.1002/jcp.26889]

12 Zhao X, Wang P, Liu J, Zheng J, Liu Y, Chen J, Xue Y. Gas5 Exerts Tumor-suppressive Functions in Human Glioma Cells by Targeting miR-222. *Mol Ther* 2015; 23: 1899-1911 [PMID: 26370254 DOI: 10.1038/mt.2015.170]

13 Zhao X, Liu Y, Zheng J, Liu X, Chen J, Liu L, Wang P, Xue Y. GAS5 suppresses malignancy of human glioma stem cells via a miR-196a-5p/FOXO1 feedback loop. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 1605-1617 [PMID: 28666797 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.020]

14 Zhang XF, Ye Y, Zhao SJ. LncRNA Gas5 acts as a ceRNA to regulate PTEN expression by sponging miR-222-3p in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017; 9: 3519-3530 [PMID: 29423063 DOI: 10.18632/oncotarget.23336]

15 Cao L, Chen J, Ou B, Liu C, Zou Y, Chen Q. GAS5 knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 570-579 [PMID: 28686971 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.089]

16 Xue Y, Ni T, Jiang Y, Li Y. Long Noncoding RNA GAS5

Inhibits Tumorigenesis and Enhances Radiosensitivity by Suppressing miR-135b Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res* 2017; 25: 1305-1316 [PMID: 28117028 DOI: 10.3727/096504017X14850182723737]
17 Li W, Zhai L, Wang H, Liu C, Zhang J, Chen W, Wei Q. Downregulation of LncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 27778-27786 [PMID: 27034004 DOI: 10.18632/oncotarget.8413]
18 Li W, Zhao W, Lu Z, Zhang W, Yang X. Long Noncoding RNA GAS5 Promotes Proliferation, Migration, and Invasion by Regulation of miR-301a in Esophageal Cancer. *Oncol Res* 2018; 26: 1285-1294 [PMID: 29386089 DOI: 10.3727/096504018X15166193231711]
19 Wang K, Li J, Xiong G, He G, Guan X, Yang K, Bai Y. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-196a inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 1151-1157 [PMID: 29170131 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.119]
20 Li Y, Gu J, Lu H. The GAS5/miR-222 Axis Regulates Proliferation of Gastric Cancer Cells Through the PTEN/Akt/mTOR Pathway. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3426-3437 [PMID: 29098549 DOI: 10.1007/s10620-017-4831-4]
21 Liu X, Jiao T, Wang Y, Su W, Tang Z, Han C. Long non-coding RNA GAS5 acts as a molecular sponge to regulate miR-23a in gastric cancer. *Minerva Med* 2016 [PMID: 27827524]
22 Liu Y, Zhao J, Zhang W, Gan J, Hu C, Huang G, Zhang Y. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 10159 [PMID: 25959498 DOI: 10.1038/srep10159]
23 Tao R, Hu S, Wang S, Zhou X, Zhang Q, Wang C, Zhao X, Zhou W, Zhang S, Li C, Zhao H, He Y, Zhu S, Xu J, Jiang Y, Li L, Gao Y. Association between indel polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 and the risk of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1136-1143 [PMID: 26163879 DOI: 10.1093/carcin/bgv099]
24 Hu L, Ye H, Huang G, Luo F, Liu Y, Liu Y, Yang X, Shen J, Liu Q, Zhang J. Long noncoding RNA GAS5 suppresses the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via miR-21. *Tumour Biol* 2016; 37: 2691-2702 [PMID: 26404135 DOI: 10.1007/s13277-015-4111-x]
25 Chang L, Li C, Lan T, Wu L, Yuan Y, Liu Q, Liu Z. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by regulating vimentin. *Mol Med Rep* 2016; 13: 1541-1550 [PMID: 26707238 DOI: 10.3892/mmr.2015.4716]
26 Gao ZQ, Wang JF, Chen DH, Ma XS, Wu Y, Tang Z, Dang XW. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis. *Cell Biosci* 2017; 7: 66 [PMID: 29225772 DOI: 10.1186/s13578-017-0192-0]
27 Gao ZQ, Wang JF, Chen DH, Ma XS, Yang W, Zhe T, Dang XW. Long non-coding RNA GAS5 antagonizes the chemoresistance of pancreatic cancer cells through down-regulation of miR-181c-5p. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 809-817 [PMID: 29112934 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.157]
28 Cheng K, Zhao Z, Wang G, Wang J, Zhu W. lncRNA GAS5 inhibits colorectal cancer cell proliferation via the miR-182-5p/FOXO3a axis. *Oncol Rep* 2018; 40: 2371-2380 [PMID: 30066886 DOI: 10.3892/or.2018.6584]
29 Qin J, Luo M. MicroRNA-221 promotes colorectal cancer cell invasion and metastasis by targeting RECK. *FEBS Lett* 2014; 588: 99-104 [PMID: 24269686 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.014]
30 Li Y, Li Y, Huang S, He K, Zhao M, Lin H, Li D, Qian J, Zhou C, Chen Y, Huang C. Long non-coding RNA growth arrest specific transcript 5 acts as a tumour suppressor in colorectal cancer by inhibiting interleukin-10 and vascular endothelial growth factor expression. *Oncotarget* 2017; 8: 13690-13702 [PMID: 28099146 DOI: 10.18632/oncotarget.14625]
31 Wang M, Guo C, Wang L, Luo G, Huang C, Li Y, Liu D, Zeng F, Jiang G, Xiao X. Long noncoding RNA GAS5 promotes bladder cancer cells apoptosis through inhibiting EZH2 transcription. *Cell Death Dis* 2018; 9: 238 [PMID: 29445179 DOI: 10.1038/s41419-018-0264-z]
32 Luo G, Liu D, Huang C, Wang M, Xiao X, Zeng F, Wang L, Jiang G. LncRNA GAS5 Inhibits Cellular Proliferation by Targeting P27 Kip1. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 789-799 [PMID: 28396462 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0331]
33 Xue D, Zhou C, Lu H, Xu R, Xu X, He X. LncRNA GAS5 inhibits proliferation and progression of prostate cancer by targeting miR-103 through AKT/mTOR signaling pathway. *Tumour Biol* 2016 [PMID: 27743383 DOI: 10.1007/s13277-016-5429-8]
34 Liu L, Pang X, Shang W, Xie H, Feng Y, Feng G. Long non-coding RNA GAS5 sensitizes renal cell carcinoma to sorafenib via miR-21/SOX5 pathway. *Cell Cycle* 2018 [PMID: 29895198 DOI: 10.1080/15384101.2018.1475826]
35 Gao J, Liu M, Zou Y, Mao M, Shen T, Zhang C, Song S, Sun M, Zhang S, Wang B, Zhu D, Li P. Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 is involved in ovarian cancer cell apoptosis through the mitochondria-mediated apoptosis pathway. *Oncol Rep* 2015; 34: 3212-3221 [PMID: 26503132 DOI: 10.3892/or.2015.4318]
36 Wen Q, Liu Y, Lyu H, Xu X, Wu Q, Liu N, Yin Q, Li J, Sheng X. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1096-1108 [PMID: 28472815 DOI: 10.1097/IGC.0000000000001028]
37 Ye K, Wang S, Zhang H, Han H, Ma B, Nan W. Long Noncoding RNA GAS5 Suppresses Cell Growth and Epithelial-Mesenchymal Transition in Osteosarcoma by Regulating the miR-221/ARHI Pathway. *J Cell Biochem* 2017; 118: 4772-4781 [PMID: 28519068 DOI: 10.1002/jcb.26145]
38 Wang Y, Kong D. LncRNA GAS5 Represses Osteosarcoma Cells Growth and Metastasis via Sponging MiR-203a. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45: 844-855 [PMID: 29414815 DOI: 10.1159/000487178]
39 Chen L, Yang H, Xiao Y, Tang X, Li Y, Han Q, Fu J, Yang Y, Zhu Y. Lentiviral-mediated overexpression of long non-coding RNA GAS5 reduces invasion by mediating MMP2 expression and activity in human melanoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1509-1518 [PMID: 26846479 DOI: 10.3892/ijo.2016.3377]
40 Dousti F, Shahrisa A, Ansari H, Hajjari M, Tahmasebi Birgani Y, Mohammadiasl J, Tahmasebi Birgani M. Long non-coding RNAs expression levels in diffuse large B-cell lymphoma: An in silico analysis. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1462-1466 [PMID: 30104077 DOI: 10.1016/j.prp.2018.08.006]
41 Yuan J, Zhang N, Zheng Y, Chen YD, Liu J, Yang M. LncRNA GAS5 Indel Genetic Polymorphism Contributes to Glioma Risk Through Interfering Binding of Transcriptional Factor TFAP2A. *DNA Cell Biol* 2018; 37: 750-757 [PMID: 30074406 DOI: 10.1089/dna.2018.4215]
42 Shen J, Hodges TR, Song R, Gong Y, Calin GA, Heimberger AB, Zhao H. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma. *Mol Carcinog* 2018; 57: 137-141 [PMID: 28926136 DOI: 10.1002/mc.22739]
43 Guo LJ, Zhang S, Gao B, Jiang Y, Zhang XH, Tian WG, Hao S, Zhao JJ, Zhang G, Hu CY, Yan J, Luo DL. Low expression of long non-coding RNA GAS5 is associated with poor prognosis

of patients with thyroid cancer. *Exp Mol Pathol* 2017; 102: 500-504 [PMID: 28506768 DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.05.008]
44 Guo Z, Wang Y, Zhao Y, Jin Y, An L, Wu B, Liu Z, Chen X, Zhou H, Wang H, Zhang W. Genetic polymorphisms of long non-coding RNA GAS5 predict platinum-based concurrent chemoradiotherapy response in nasopharyngeal carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 62286-62297 [PMID: 28977945 DOI: 10.18632/oncotarget.19725]
45 Arshi A, Sharifi FS, Khorramian Ghahfarokhi M, Faghih Z, Doosti A, Ostovari S, Mahmoudi Maymand E, Ghahramani Seno MM. Expression Analysis of MALAT1, GAS5, SRA, and NEAT1 lncRNAs in Breast Cancer Tissues from Young Women and Women over 45 Years of Age. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 12: 751-757 [PMID: 30126830 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.014]
46 Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 359-370 [PMID: 24789445 DOI: 10.1007/s10549-014-2974-y]
47 Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, Zhang X, Bai C, Xu M, Wu F, Mo YY. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. *Cell Death Differ* 2013; 20: 1558-1568 [PMID: 23933812 DOI: 10.1038/cdd.2013.110]
48 Esmatabadi MJD, Motamedrad M, Sadeghizadeh M. Down-regulation of lncRNA, GAS5 decreases chemotherapeutic effect of dendrosomal curcumin (DNC) in breast cancer cells. *Phytomedicine* 2018; 42: 56-65 [PMID: 29655698 DOI: 10.1016/j.phymed.2018.03.022]
49 Sun M, Jin FY, Xia R, Kong R, Li JH, Xu TP, Liu YW, Zhang EB, Liu XH, De W. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 319 [PMID: 24884417 DOI: 10.1186/1471-2407-14-319]
50 Li Q, Ma G, Sun S, Xu Y, Wang B. Polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 is functionally associated with the risk of gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 478-482 [PMID: 29602737 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.01.006]
51 Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, Li XH. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4303-4309 [PMID: 25120813]
52 胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞. KDM5C基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 691-701 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.691]
53 Yang Y, Shen Z, Yan Y, Wang B, Zhang J, Shen C, Li T, Ye C, Gao Z, Peng G, Ye Y, Jiang K, Wang S. Long non-coding RNA GAS5 inhibits cell proliferation, induces G0/G1 arrest and apoptosis, and functions as a prognostic marker in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 3151-3158 [PMID: 28521420 DOI: 10.3892/ol.2017.5841]
54 Zhang H, Guo Y, Song Y, Shang C. Long noncoding RNA GAS5 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 49-55 [PMID: 27878359 DOI: 10.1007/s00280-016-3194-4]
55 Qiao HP, Gao WS, Huo JX, Yang ZS. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1077-1082 [PMID: 23621190]
56 Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6776-6783 [PMID: 25400758]
57 Li J, Huang H, Li Y, Li L, Hou W, You Z. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 promotes cell proliferation, migration and invasion, and indicates a poor prognosis in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2016; 36: 3241-3250 [PMID: 27779700 DOI: 10.3892/or.2016.5200]
58 Gezer U, Özgür E, Cetinkaya M, Isin M, Dalay N. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes. *Cell Biol Int* 2014; 38: 1076-1079 [PMID: 24798520 DOI: 10.1002/cbin.10301]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 183-189

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.183

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

文献综述 REVIEW

胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 徐敬东, 北京市首都医科大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王跃秀, 北京市首都医科大学国际学院 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学基础医学院 北京市 100069

杨泽俊, 本科学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金No. 81673671, 81274173, 81270443; 首都医科大学创新基金No. XSKY2018008, CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由杨泽俊与徐敬东完成; 图片由杨泽俊、朱敏佳及王菲菲绘制; 狄治杉与李利生负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系. xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2018-12-20
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Yue-Xiu Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xiu Wang, International College, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@ccmu.edu.cn

Received: 2018-11-27
Revised: 2018-12-20
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

There are a large number of microorganisms in the human intestine, which rely on the nutrition in the digestive tract to survive. At the same time, they affect the intestinal neuro-immune function through the metabolism substances produced by themselves. The enteric neuro-immune system regulates the functions of digestion and absorption so as to maintain the homeostasis in the intestine. Intestinal bile acid metabolism disorder might induce gut dysfunction or intestinal immune imbalance. This review describes the effect of intestinal microbes on the enteric nervous system or other signal molecules of the bile acid pathway linked to some intestinal disorders, with an aim to provide a theoretical basis for clinical treatment of the related diseases.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microbiota; Bile acids; Gut disease; Enteric nervous system

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD. Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 183-189
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.183

摘要

人体肠道中存在数量庞大的微生物, 这些微生物依靠消化道内的营养存活; 同时也通过自身代谢产物等物质影响肠神经-免疫功能. 肠神经-免疫共同调控其消化与吸收等功能, 维持肠道内的稳态. 当肠道内的胆汁酸(bile acid, BA)代谢发生紊乱, 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和肠道内其他信号分子的正常功能受到影响, 诱发肠道免疫调节改变, 而肠道的常见疾病与此有关. 本综述阐述肠道微生物从BA途径影响ENS或其他细胞及信号分子的正常调控功能, 进而导致肠道功能失调的研究进展, 为临床治疗提供理论依据.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; 胆汁酸; 肠神经系统; 消化道疾病

核心提要: 人体肠道中存在大量的微生物, 胆汁酸(bile acid, BA)是其重要的代谢产物. BA可以参与肠道菌群数量的双向调控、肠道免疫应答以及肠道正常生理功能调节. 当BA代谢发生紊乱时, 肠神经系统以及肠道中多种信号分子的正常功能受到影响, 出现肠道功能紊乱, 目前成为研究热点.

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东. 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 183-189
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.183

0 引言

在人体消化道中有数万亿的微生物定殖, 它们作为人体的共生生物, 从人体消化道的食物残渣中获取营养, 其代谢产物如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)、胆汁酸(bile acid, BA)等作为信息物质对肠道内环境进行调控. 当肠道内微生物群落生态失调时, 其代谢紊乱将会引起肠道多种疾病发生. 在肠道中, 各种形式的BA充分发挥各自的生理功能, 并再次决定了自身的命运. 这是因为肠道微生物可以将肝脏合成的初级BA转化为次级BA, 并激活G蛋白偶联BA受体5(G protein-coupled bile acid receptor, TGR5), 该受体位于细胞膜表面, 与BA结合后升高胞内cAMP, 激活MAPK信号通路, 该受体具有参与抑制巨噬细胞功能和BA调节能量稳态的作用. 而共生菌的数量或种类变化对肠道功能产生影响, 例如腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者中大肠杆菌增加. 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是调节肠道功能的自主神经系统的一部分, 主要由肌间神经丛和黏膜下神经丛构成. 而次级BA作为肠道重要的代谢产物, 对于ENS有调控作用, 但是BA变化引起的ENS功能异常与肠道的疾病未能引起足够关注. 本文基于近年对BA与ENS的功能的研究进展, 对BA在肠道的角色的重要性予以综述.

1 肠道微生物通过BA途径调节肠道功能机制

BA在以鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和胆酸(cholic acid, CA)两种形式存在, 当其在胆囊中存储时, 大部分BA与甘氨酸酰胺化(“缀合”), 小部分与牛磺酸酰胺化. 这些初级BA在肠道中微生物的作用下, 会发生7-位羟基脱氧, 形成二级或三级BA, 如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 在肠道中形成BA池. 大多数BA在回肠中被重新吸收并通过门静脉循环到肝脏[1]. BA的这种动态平衡变化对于其发挥信号分子的作用是十分重要的. 初级BA经过肠道细菌代谢成为次级BA的过程是由多种肠道细菌的BA盐水解酶(bile salt hydrolases, BSHs)催化进行, 并且这有助于肠道细菌在人体内BA的抑菌作用下存活. 同时, 肠道细菌参与对BA的酯化和脱硫作用, 这可以调节BA的排出, 从而维持BA池的稳态. 除与此外, BA的解偶联可以促进肠道细菌的定殖, BSH的缺失将导致细菌的感染性降低[2]. BSH催化的结合BA的解离作用也可能会为类杆菌、长双歧杆菌等肠道微生物提供碳源或氮源[3]. Out等[4]人通过对常规培养小鼠使用抗生素后发现BA排泄减少, 但BA合成酶CYP7A1的表达却增加, 这是由于微生物的减少影响了其对于抑制肠道胆汁盐转运蛋白Asbt表达的转录因子Gata4的刺激, 使得Asbt的表达在回肠和小肠的近端中明显增加, 导致肠道对于BA的吸收能力增强. 由以上各种证据看来, BA和肠道微生物之间存在双向的调节作用.

另外, 肠道微生物通过BA及其相关受体可以影响肠道正常的生理功能. TGR5是一种已知的BA特异性受体, 其广泛存在于肝脏、肠道和脂肪等机体的组织中, 尤其在ENS中广泛表达[5]. 众所周知, BA作为消化脂肪所必要的物质, 当进食高脂肪食物时, 胆分泌出大量的初级BA进入消化道. 这些初级BA被肠道中的微生物分解成次级BA, 诱导肌间神经丛中TGR5和iNOS上调, 继而对胃肠道运动产生影响[5], 在IBS和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中表现为结肠转运时间缩短, 敏感性增加, 产生腹痛、腹泻的症状[6]. 最新研究显示TGR5参与新陈代谢的调节功能, 使用TGR5激动剂诺米林(nomilin)或齐墩果酸(oleanolic acid)[7]具有显著的抗炎活性, 所以靶向TGR5的药物开发对未来治疗一些与BA代谢性疾病提供了可能的方向[8]. 近年来BA的另一种主要的核受体类法尼醇x受体(farnesoid X receptor,

FXR)引起了科学家的高度关注, 它是一种以CDCA为主要配体的转录调节因子, 在肠道中FXR通过抑制BA合成过程中的关键酶——胆固醇7α羟化酶(CYP7A1)参与BA的负反馈调节[9]. 另外, 肠道FXR的激活诱导肠道中的Acetatifactor和拟杆菌产生石胆酸(LCA), LCA的升高激活TGR5, 然后刺激肠L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以改善肝葡萄糖和脂质代谢[10]. 然而, 也有研究表明, 缺乏FXR基因的小鼠表现出明显的血浆胆固醇和TG升高[11], 微生物相关的BA去共轭可以通过激活肠FXR信号传导和阻断肝FXR-SHP途径影响BA的肠肝循环, 加速脂肪合成, 诱导非酒精性脂肪肝病[12]; 同时更有实验证明了BA对糖异生中磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶的基因表达的影响, 而FXR的激活改善了糖尿病小鼠的高血糖和高血脂[13-16], 所以FXR是一个新型的代谢综合征调控靶点.

2 BA代谢紊乱与肠道疾病

2.1 IBS IBS是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 目前依据数据统计在我国以腹泻型为主[17]. 而研究发现, BA代谢的紊乱是IBS形成的原因之一.

有研究表明, 鹅去氧胆酸和CA或是它们的缀合物可以激活肥大细胞[18]. 并且BA由于其洗涤剂的性质而对细胞膜中的磷脂有一定溶解作用, 这和肥大细胞脱颗粒有关系[18]. 肥大细胞的细胞质颗粒中储存有大量的介质, 受到刺激时可以分泌释放组胺、类胰蛋白酶等物质. 其中, 类胰蛋白酶激活位于肠神经和内脏传入神经上的蛋白酶激活受体2(protease activation receptor2, PAR2)导致黏膜的屏障作用降低, 使得肠上皮细胞暴露于肠腔内颗粒的物理创伤以及各种微生物[19], 也可向神经发出信号[20], 导致持久的神经元过度兴奋, 并有可能诱导内脏痛觉过敏[21,22]. 其他介质如干扰素-γ, 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 白细胞介素(IL)-1β, IL-4, IL-13和前列腺素E2也对细胞旁通透性有破坏作用[23,24]. 组胺通过作用于几种特定的受体(H_1R、H_2R、H_3R)影响人体的黏膜下神经元兴奋和肌间胆碱能运动神经元, 调节胃肠动力[21].

另外, 阻塞胆汁流通可导致肠道中的细菌增殖并移位, 但在给予BA后细菌的移位受到抑制, 这表明BA能够抑制细菌活动[25]. Kurdi等[26-28]通过研究不同浓度下BA对于细菌的抑制情况, 发现游离BA抑制细菌生长可能使细菌膜内外pH差异消失而导致质子驱动的生物能量消失; 或直接破坏细菌细胞膜. 另外Inagaki等[25]人通过实验表明FXR在保护远端小肠免受细菌过度生长和由此导致的上皮屏障破坏中起着至关重要的作用, 其在回肠中调节的几种基因的产物, 包括Ang1, iNos和IL-18, 可以建立抗菌作用. 因此在BA分泌不足, 肠道细菌过度生长时, 可造成宿主肠道黏膜受损而导致细菌跨过肠壁屏障与下层组织直接接触, 触发肠道免疫调节的变化.

2.2 UC 发达国家UC的发病率高于发展中国家, 可能与西化的生活方式有关, 特别是高动物蛋白和低复杂碳水化合物的饮食习惯. 随着高脂肪、高肉类摄入的增加, 肝脏合成和分泌的BA相应增加, 可能对UC的发生产生影响. 最新研究认为UC的产生原因有肠道菌群失衡, 上皮功能障碍和异常的免疫应答, 而BA通过多种途径都了参与其中过程.

研究[29-31]通过实验证明在小鼠结肠中使用DCA后显示出肠道通透性的增加, 而在使用神经阻滞剂六甲铵、阿托品后发现DCA引起的通透性变化降低, 这说明DCA通过烟碱受体降低肠道上皮通透性. 另有研究表明, BA通过肠道微生物代谢分解产生的BA盐通过诱导ERK磷酸化, 促进囊泡成熟及运输, 从而诱导肠嗜铬细胞分泌5-HT作用于肥大细胞上的5-HTR, 继而促进UC肠道的运动[32-34]. UC的主要标志就是黏膜炎症. 通过对FXR缺乏的小鼠中促炎细胞因子的观察, 表明FXR可以调节结肠黏膜内的促炎细胞因子(IL-1, IL-6, TNF-α等)的产生[35]. 在UC患者肠道中, 肠神经胶质细胞激活和促炎介质, S100B、TNF-α、IL-1β、IFN-γ、iNOS的表达将诱导募集免疫细胞浸润肠道组织[36], 降低细胞紧密连接中ZO-1表达水平, 使得肠道的通透性明显增加而导致顶端α-Actin破坏[23]. UC患者结肠黏膜FXR表达明显减少, 有研究表明FXR与UC发病呈现负相关. 同时由于BA抑制肠道细菌过度生长, 以防止发生细菌移位. 因此调整细胞中FXR的表达成为治疗UC的另一个新的方向.

2.3 消化道肿瘤 消化道肿瘤是最常见的疾患, 严重威胁到患者的生命健康. 与正常人相比, 结肠腺瘤患者大便BA水平明显升高, BA代谢总量及结肠对DCA的吸收能力也大大提高. 许多研究已经证实, 大便BA水平与结肠癌发病率存在显著的相关性. 有报道证实在肠道中隐窝中的干细胞是肠癌的起源细胞[37,38], 而肠道肿瘤的发生与BA代谢紊乱有一定的关系. 一方面富含脂肪的饮食会增加肠腔内BA的含量, 而BA本身具有一定的细胞毒性, 将会导致膜损伤, 并且产生活性氧(ROS)[39,40], 使细胞处于氧化应激状态, 诱导细胞凋亡[41], 而这将引起DNA的损伤, 增加基因的突变率, 使细胞发生癌变的可能性明显增加; 另一方面, BA可直接与TGR5和FXR结合, 在一定程度上直接或间接的影响了肿瘤细胞的增殖. Cao等[42]通过免疫组化发现TGR5在上述肠干细胞中过度表达, 而BA可通过TGR5受体促进细胞增殖[42]. 重

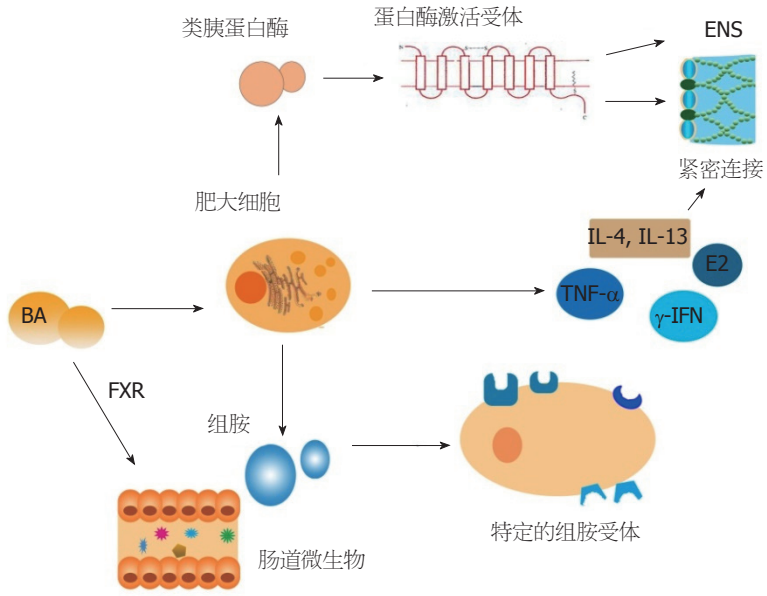


图 1　胆汁酸与肠易激综合征相关性模式图. BA可以抑制肠道细菌过度生长, 同样也可以刺激肥大细胞脱颗粒释放类胰蛋白酶, 其可以刺激处于神经上的蛋白酶激活受体. 这可以造成持续性的神经过度兴奋, 也可以造成上皮细胞间紧密连接的损伤. 另一种所释放的重要物质–组胺, 可以通过三种特定的组胺受体调节神经和运动功能. 同时, 肥大细胞还释放多种物质, 造成了上皮通透性的增加[19-21].

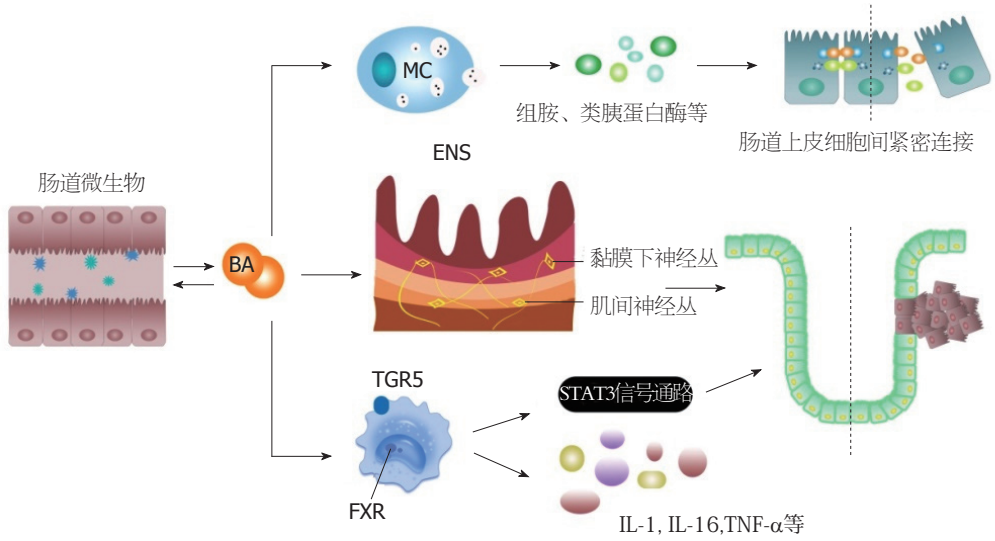


图 2　胆汁酸与相关消化道疾病调控途径的关系示意图. 肠道中的微生物将初级BA分解为次级BA, BA与肠道微生物有一定双向调控作用. BA激活肥大细胞脱颗粒, 释放出组胺和类胰蛋白酶等物质, 使肠道上皮细胞的紧密连接从而引起上皮通透性降低, 引起IBS和UC; BA通过其两种主要的受体TGR5/FXR影响促炎细胞因子的释放. 同时, BA通过STST3信号通路控制细胞癌变, 其与乙酰胆碱部分类似的物理性质可以扰乱ENS对于细胞增殖正常的调控[18,42,44].

要的是, 许多报道显示信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)在各种肿瘤细胞系如结肠癌、胃癌、肺癌、皮肤癌和乳腺癌等细胞中均被激活, JAK-STAT信号通路功能广泛, 目前许多研究都集中于免疫反应与免疫调控. 2005年的*Cancer Cell*[43]报道STAT5信号与白血病JMML的有密切关系, STAT分子的过量表达往往出现在很多恶性增殖性疾病中, 而通过拮抗STAT3通路发现TGR5是胃癌细胞增殖和迁移的抑制因子. 通过抑制STAT3的磷酸化及由脂多糖(LPS)或IL-6诱导的STAT3信号通路的转录活性来激活TGR5, 结果表明TGR5通过抑制STAT3信号传导可抑制胃癌的增殖和迁移[42], FXR对BA合成所需的关键酶如CYO7A1和CYP8B1产生抑制作用[44], 当体内需要大量合成BA以助消化时, FXR将会减少表达. 目前实验发现具有高FXR表达的回肠显示出低的癌症发生率, 而FXR缺乏可以增加肠道细胞增殖, 促进肠道癌变, 这都

表明FXR与结肠肿瘤呈现负相关[45,46]. 因此, 上述变化将减弱其抗癌作用, 从而引起癌变. 这些发现使得TGR5/FXR成为治疗肠道癌症的新的潜在靶点. 值得关注的是大量研究表明, BA可以刺激毒蕈碱受体引起一系列变化[47-50], 分子模拟表明BA与毒蕈碱受体的功能相互作用是由于其空间结构形状与Ach相似性[51]. BA的这种性质使得其在大量分泌时产生乙酰胆碱样作用发挥对细胞增殖正常的调控功能. 目前BA与肝癌、胆管癌的关系也引起了临床医务工作者的高度重视.

3 结论

次级BA是肠道微生物重要的代谢产物之一, 参与调节肠道黏膜屏障, 成为研究肠道免疫和肠道健康的热点. BA具有激活体内肥大细胞脱颗粒, 抑制细菌过度生长, 调节肠道通透性等作用, 并通过Stat3和TGR5等多途径参与肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控, 从而保证肠道正常生理功能; 同时BA代谢紊乱可通过直接或间接途径影响肠道其他一些肠内分泌细胞, 同时对肠道上皮造成一定损伤, 从而诱发一些常见疾病. 由此可见, BA为人体肠道名副其实的有力“晴雨表”. 然而, BA在肠道免疫调节功能、肠道肿瘤的发生与发展当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨.

4 参考文献

1 Dey N, Wagner VE, Blanton LV, Cheng J, Fontana L, Haque R, Ahmed T, Gordon JI. Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 2015; 163: 95-107 [PMID: 26406373 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.059]

2 Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2018 [PMID: 30443932 DOI: 10.1002/jcb.27635]

3 李灏, 姜颖, 贺福初. 胆汁酸功能及其与肠道细菌相互关系. 中国生物化学与分子生物学报 2007; 23: 817-822 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2007.10.005]

4 Out C, Patankar JV, Doktorova M, Boesjes M, Bos T, de Boer S, Havinga R, Wolters H, Boverhof R, van Dijk TH, Smoczek A, Bleich A, Sachdev V, Kratky D, Kuipers F, Verkade HJ, Groen AK. Gut microbiota inhibit Asbt-dependent intestinal bile acid reabsorption via Gata4. *J Hepatol* 2015; 63: 697-704 [PMID: 26022694 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.030]

5 Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 302-312 [PMID: 24411485 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.021]

6 Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015; 64: 84-92 [PMID: 24727487 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305965]

7 林快乐, 蔡正艳, 周伟澄. 胆汁酸受体TGR5激动剂研究进展. 国际药学研究杂志 2012; 39: 273-279

8 Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, Kamada N, Kitazume MT, Higuchi H, Matsuoka K, Watanabe M, Itoh H, Kanai T, Hisamatsu T, Hibi T. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology* 2012; 136: 153-162 [PMID: 22236403 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03554.x]

9 Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]

10 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]

11 Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2020-2030 [PMID: 16037564 DOI: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7]

12 Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]

13 De Fabiani E, Mitro N, Gilardi F, Caruso D, Galli G, Crestani M. Coordinated control of cholesterol catabolism to bile acids and of gluconeogenesis via a novel mechanism of transcription regulation linked to the fasted-to-fed cycle. *J Biol Chem* 2003; 278: 39124-39132 [PMID: 12865425 DOI: 10.1074/jbc.M305079200]

14 Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, Fukamizu A. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004; 279: 23158-23165 [PMID: 15047713 DOI: 10.1074/jbc.M314322200]

15 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Mataki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]

16 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]

17 Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, Guo X, Sun G, Shang J, Wang WF, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 760-765 [PMID: 21929652 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06930.x]

18 Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 1991; 101: 446-456 [PMID: 1712330]

19 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]

20 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.06.004]

21 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]

22 Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48 Suppl 2: S95-S97 [PMID: 19300138 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a15e2e]
23 Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 718-733 [PMID: 20377785 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x]
24 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-α. *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
25 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
26 Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, Yokota A. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol* 2006; 188: 1979-1986 [PMID: 16484210 DOI: 10.1128/JB.188.5.1979-1986.2006]
27 Kurdi P, van Veen HW, Tanaka H, Mierau I, Konings WN, Tannock GW, Tomita F, Yokota A. Cholic acid is accumulated spontaneously, driven by membrane deltapH, in many lactobacilli. *J Bacteriol* 2000; 182: 6525-6528 [PMID: 11053402]
28 Kurdi P, Tanaka H, Van Veen HW, Asano K, Tomita F, Yokota A. Cholic acid accumulation and its diminution by short-chain fatty acids in bifidobacteria. *Microbiology* 2003; 149: 2031-2037 [PMID: 12904543 DOI: 10.1099/mic.0.26376-0]
29 Sun Y, Fihn BM, Sjövall H, Jodal M. Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon in vivo. *Gut* 2004; 53: 362-367 [PMID: 14960516]
30 Sun Y, Fihn BM, Jodal M, Sjövall H. Effects of nicotinic receptor blockade on the colonic mucosal response to luminal bile acids in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 251-260 [PMID: 12823183 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01146.x]
31 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Involvement of enteric nerves in permeability changes due to deoxycholic acid in rat jejunum in vivo. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 241-250 [PMID: 12823182 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01144.x]
32 Jacobs JP, Goudarzi M, Singh N, Tong M, McHardy IH, Ruegger P, Asadourian M, Moon BH, Ayson A, Borneman J, McGovern DP, Fornace AJ Jr, Braun J, Dubinsky M. A Disease-Associated Microbial and Metabolomics State in Relatives of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 750-766 [PMID: 28174747 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004]
33 Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1072-1080 [PMID: 18687345 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016]
34 Kidd M, Modlin IM, Gustafsson BI, Drozdov I, Hauso O, Pfragner R. Luminal regulation of normal and neoplastic human EC cell serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastants, and olfactants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G260-G272 [PMID: 18556422 DOI: 10.1152/ajpgi.00056.2008]
35 Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 135-144 [PMID: 26579439 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004]
36 Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012; 85: 40-46 [PMID: 22179430 DOI: 10.1159/000333083]
37 Ratanasirintrawoot S, Israsena N. Stem Cells in the Intestine: Possible Roles in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 367-382 [PMID: 27184041 DOI: 10.5056/jnm16023]
38 Schuijers J, Clevers H. Adult mammalian stem cells: the role of Wnt, Lgr5 and R-spondins. *EMBO J* 2012; 31: 2685-2696 [PMID: 22617424 DOI: 10.1038/emboj.2012.149]
39 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
40 Benedetti A, Alvaro D, Bassotti C, Gigliozzi A, Ferretti G, La Rosa T, Di Sario A, Baiocchi L, Jezequel AM. Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 9-21 [PMID: 9214446 DOI: 10.1002/hep.510260102]
41 Ignacio Barrasa J, Olmo N, Pérez-Ramos P, Santiago-Gómez A, Lecona E, Turnay J, Antonia Lizarbe M. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells. *Apoptosis* 2011; 16: 1054-1067 [PMID: 21789651 DOI: 10.1007/s10495-011-0633-x]
42 Cao W, Tian W, Hong J, Li D, Tavares R, Noble L, Moss SF, Resnick MB. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G322-G327 [PMID: 23238937 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2012]
43 Moriggl R, Sexl V, Kenner L, Duntsch C, Stangl K, Gingras S, Hoffmeyer A, Bauer A, Piekorz R, Wang D, Bunting KD, Wagner EF, Sonneck K, Valent P, Ihle JN, Beug H. Stat5 tetramer formation is associated with leukemogenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 87-99 [PMID: 15652752 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.12.010]
44 Kim I, Ahn SH, Inagaki T, Choi M, Ito S, Guo GL, Kliewer SA, Gonzalez FJ. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine. *J Lipid Res* 2007; 48: 2664-2672 [PMID: 17720959 DOI: 10.1194/jlr.M700330-JLR200]
45 Lax S, Schauer G, Prein K, Kapitan M, Silbert D, Berghold A, Berger A, Trauner M. Expression of the nuclear bile acid receptor/farnesoid X receptor is reduced in human colon carcinoma compared to nonneoplastic mucosa independent from site and may be associated with adverse prognosis. *Int J Cancer* 2012; 130: 2232-2239 [PMID: 21780109 DOI: 10.1002/ijc.26293]
46 Maran RR, Thomas A, Roth M, Sheng Z, Esterly N, Pinson D, Gao X, Zhang Y, Ganapathy V, Gonzalez FJ, Guo GL. Farnesoid X receptor deficiency in mice leads to increased intestinal epithelial cell proliferation and tumor development. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 469-477 [PMID: 18981289 DOI: 10.1124/jpet.108.145409]
47 Amonyingcharoen S, Suriyo T, Thiantanawat A, Watcharasit P, Satayavivad J. Taurolithocholic acid promotes intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth via muscarinic acetylcholine receptor and EGFR/ERK1/2 signaling pathway. *Int J Oncol* 2015; 46: 2317-2326 [PMID: 25815516 DOI: 10.3892/ijo.2015.2939]
48 Cheng K, Chen Y, Zimniak P, Raufman JP, Xiao Y, Frucht H. Functional interaction of lithocholic acid conjugates with M3 muscarinic receptors on a human colon cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588: 48-55 [PMID: 12379313]
49 Shah N, Khurana S, Cheng K, Raufman JP. Muscarinic receptors and ligands in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C221-C232 [PMID: 19036940 DOI: 10.1152/ajpcell.00514.2008]
50 Von Rosenvinge EC, Raufman JP. Muscarinic receptor

signaling in colon cancer. *Cancers* (Basel) 2011; 3: 971-981 [PMID: 24212649 DOI: 10.3390/cancers3010971]
51 Raufman JP, Chen Y, Cheng K, Compadre C, Compadre L, Zimniak P. Selective interaction of bile acids with muscarinic receptors: a case of molecular mimicry. *Eur J Pharmacol* 2002; 457: 77-84 [PMID: 12464352]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 190-196

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.190

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕 宾

曹莞婷, 范一宏, 吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

作者贡献分布: 本文由曹莞婷、范一宏及吕宾共同完成述评; 范一宏与吕宾负责校审.

基金项目: 国家自然基金资助项目, No. 81473506; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY17H29009; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2016ZB047, 2017ZA056.

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2018-09-27
修回日期: 2018-10-26
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY17H29009; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2016ZB047 and No. 2017ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng Dstrict, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2018-09-27
Revised: 2018-10-26
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is caused by immune, genetic, and environmental factors together. It is difficult to accurately diagnose IBD early because it is characterized by atypical symptoms at early stage and diverse lesions at late stage. The diagnosis is currently dependent on endoscopic and imaging examinations, but patients often have poor compliance. The characteristic change of gut microbiota in IBD suggests that it may become a new biomarker. In recent years, a number of clinical studies have focused on the role of characteristic changes of gut microbiota in the differential diagnosis, disease activity, and extra-intestinal manifestations of IBD. These studies have established a gut microbiota based diagnostic model with high sensitivity and specificity, but the model is susceptible to be influenced by external factors and needs to be further improved. This paper reviews the diagnostic value and clinical significance of gut microbiota in IBD.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Differential diagnosis; Disease activity; Extra-intestinal manifestations

Cao WT, Fan YH, Lv B. Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用导致, 由于它存在发病早期症状不典型及后期病变多样化的特点, 因

此在发病早期准确诊断IBD是一个难点, 目前诊断依赖于内镜检查和影像学检查, 但是患者缺乏依从性. 肠道菌群在IBD中的特征性变化提示它可能成为一种新的生物标记物. 近年来多项临床研究深入探讨肠道菌群在IBD鉴别诊断、疾病活动度、肠外表现等中的特征性变化, 并建立肠道菌群诊断模型, 获得了较高的敏感性和特异性, 但由于该模型易受外界因素干扰, 仍需进一步完善. 本文拟将综述肠道菌群对IBD的诊断价值及临床意义.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 鉴别诊断; 疾病严重程度; 肠外表现

核心提要: 肠道菌群的结构及功能变化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制中的关键环节, 并随IBD疾病进展变化. 肠道菌群预测模型在IBD诊断上具有较高特异度和敏感度. 基于IBD肠道菌群特征性变化, 联合多项检查, 有助于 IBD鉴别诊断、评估疾病严重程度及明确肠外表现.

曹莞婷, 范一宏, 吕宾. 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用所致的消化道慢性非特异性炎症疾病, 目前主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)及未定型肠炎(indeterminate colitis, IC). 虽然IBD的发病机制尚未明确, 但是肠道微生物(Enteric Microorganism)在IBD的发生发展中的关键作用已达共识, IBD患者肠道微生态(intestinal microecology)失衡, 诱导异常免疫反应, 破坏肠道稳态, 最终致使肠黏膜屏障完整性缺失, 临床上主要症状为腹痛、腹泻、黏液血便等, 部分患者伴消瘦、贫血等. 临床研究认为临床表现结合内镜下表现、影像学及病理学结果, 并排除其他肠道疾病后, 有助于IBD诊断, 但是仍缺乏金标准. 血清生物标记物的介入为IBD诊断提供了新依据, 其中以联合检测pANCA和ASCA最为常用, 但因其敏感性和特异性不高, 限制了临床诊断价值[1]. 近年来, 针对肠道微生物的研究已从疾病与肠道微生态相关性分析向因果关系及机制探讨迈进, 多项科学前沿报道肠道微生物可作为疾病诊断的新型标记物. 本文拟综述近年来肠道菌群在IBD诊断方面的研究进展.

1 IBD患者肠道微生物特征性变化

肠道微生态改变是IBD病变特征之一. 通过宏基因组测序对人体肠道微生物的研究证实99%的微生物基因来自于细菌, 可分为共生菌及致病菌, 当共生菌与致病菌动态平衡遭到破坏即诱发肠道菌群失衡[2]. 超过大约90%的人由四大类菌群组成, 其中厚壁菌门与拟杆菌门占主导, 另有变形菌门及放线菌门. 相对于健康人群及其他功能性胃肠道疾病, IBD患者中肠道微生态失衡更为严重, 伴随菌群多样性及丰度下降、菌群结构的改变、不稳定的菌群等情况. 目前一致性认为IBD患者肠道菌群组成变化以厚壁菌门减少和变形菌门增加为主, 而拟杆菌门和放线菌门的变化尚未达成共识, 其中IBD患者肠道菌群多样性下降与厚壁菌门中的柔嫩梭菌属变化密切相关[3]. 同时对比IBD患者和非IBD患者粪便菌群研究发现拟杆菌目、瘤胃球菌科、梭菌目、类丹毒菌科、双歧杆菌科提示IBD患病呈低风险, 肠杆菌科、毛螺菌科、普氏菌属提示IBD患病呈高风险[4]. 除肠道共生菌整体性变化外, 部分致病菌感染亦是IBD疾病触发及病情演变的关键因素. 相较于其他致病菌, IBD患者最常见艰难梭菌感染, 长期感染艰难梭菌的IBD患者, 其疾病进程更迅速且病情发展更严重. 活动性IBD除艰难梭菌感染外, 重叠其他肠道细菌性感染率有3.6%(2%-9%), 弯曲杆菌、黏附侵袭性大肠杆菌、沙门氏菌、鸟分歧杆菌亚种副结核等致病菌在IBD患者的肠道活检组织、粪便样本中有很高的阳性检出率[5]. 虽然肠道真菌在肠道微生物群中比例较小, 但是在IBD患者中真菌群落相较于健康人群结构发生变化, 多样性增加, 肠黏膜定植密度升高[6]. 研究将IBD患者粪便微生物群与健康对照组比较发现, 前者担子菌门与子囊菌门的比例增加, 并伴促炎真菌白色念珠菌丰度增加及抗炎真菌酵母菌丰度减少[7]. 肠道病毒数量为细菌的10倍[8], 最为重要的是噬菌体, 它具有严格的宿主特异性, 以活菌为宿主, 同时赋予宿主菌生物学性状的遗传物质. 临床研究发现相对于健康人群, IBD患者中有尾噬菌体目丰度增加, 其中与IBD存在相关性的主要为乳球菌属噬菌体、乳杆菌属噬菌体、梭菌属噬菌体、肠球菌属噬菌体及链球菌属噬菌体[9]. 另一项研究证实IBD患者柔嫩梭菌群少于健康人, 其中4种柔嫩梭菌群相关噬菌体在IBD患者中丰度增加, 并可能进一步减少IBD体内的柔嫩梭菌群[10]. 事实上基于噬菌体对细菌的依存性, 未来针对IBD相关特异性噬菌体的研究可以聚焦于IBD特征性变化的肠道细菌分类群中, 充分利用基因组测序等技术对微生物群测序菌株的原发性噬菌体进行检测, 进一

步完善肠道病毒宏基因组的研究.

2 IBD鉴别诊断与肠道菌群

2.1 IBD与功能性肠病鉴别 排除其他肠道疾病是IBD诊断的关键因素之一, 特别是当遇到非典型临床表现的IBD患者, 鉴别诊断更为重要. 误诊容易导致IBD诊断延迟, 影响IBD及时治疗. IBD需要鉴别功能性肠病, 尤其是肠易激综合征(irritable bowel system, IBS). 肠镜检查是鉴别的重要依据之一, 但作为侵入性检查方式, 一般不作高频使用. 定期监测血沉、C反应蛋白及粪钙卫蛋白常作为IBS患者筛查IBD的工具. 尽管如此, 每年仍有约10%的IBD患者被误诊为肠易激综合征, 其中3%的患者误诊时间长达5年甚至更久[11]. IBS和IBD的鉴别难点在于临床症状重叠, IBD患者前驱期可出现IBS样症状并维持数年. 研究表明, 即使在缓解期, 实验室及肠镜检查无炎症表现, 仍有59.7%的CD患者和36.8%UC患者并发IBS样症状[12]. 肠道微生态失衡是IBS和IBD的共性特征, 而肠道微生物群的个性变化可能成为IBD和IBS鉴别的新工具. 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者存在粪便菌群失衡, 与健康人群比较, IBS-D主要改变是菌群丰度减少, 而不是菌群多样性下降, 其中以厚壁菌门丰度减少和拟杆菌门丰度增加为特征[13]. 另一项针对IBS-D患者和UC患者的黏膜相关菌群差异性研究发现, IBS-D和UC的共性特征是黏膜相关细菌总数及大肠杆菌、梭菌属、拟杆菌属数量显著上升, 而UC患者菌群的特征性变化是黏膜细菌总数多于IBS-D患者伴乳杆菌属的丰度下降; 同时IBS-D与UC的黏膜相关细菌定植不同, 前者定植于黏膜表面及附近的黏蛋白层中, 而后者的大肠杆菌、拟杆菌属定植于固有层[14]. 相较于IBS, IBD肠道菌群紊乱更为严重, 除菌群丰度变化, 并存在菌群多样性改变, 此外由于IBD病变部位突破黏膜层, 部分肠道菌群定植部位更深, 常位于黏膜层以下.

2.2 IBD与器质性肠病鉴别 除功能性肠病外, IBD需与器质性肠病鉴别. (1)结直肠癌(colon rectum cancer, CRC)是IBD病情进展中常见肠道并发症, 可能与免疫抑制剂、生物制剂治疗有关. IBD患者结直肠癌发生始于不典型增生, 不典型增生指上皮异乎常态的改变, 可分为无不典型增生、疑似不典型增生、低级别不典型增生和高度不典型增生. 其中疑似不典型增生是鉴别的关键点, 它可分为两类, 一是与炎症相关的再生变化, 二是上皮的不典型增生. 而要区分这两种病变, 通常采取积极的药物治疗以控制炎症以及内镜监测. 长期内镜涉及患者依从性问题, 对不可见的不典型增生检出率较低. 近年来基于结直肠癌的肠道微生物研究发现, 菌群可能是结直肠癌潜在的诊断标记物. Dai等[15]发现脆弱拟杆菌、具核梭杆菌、不解糖卟啉单胞菌、微小小单胞菌、中间普雷沃菌、芬氏别样杆菌、食氨基酸热厌氧弧菌等7个菌种在CRC中富集, 可区分CRC患者和健康对照, AUC为0.80(结合临床信息可提升至0.88). Xie等[16]研究发现结直肠腺瘤、早期CRC、晚期CRC患者的具核梭杆菌相对丰度逐步显著上升, 利用具核梭杆菌作为标记物, 在CRC诊断方面比粪便隐血、癌胚抗原等检测方法更为有效. 因此将菌群标记物与内镜监测、实验室检查、影像学检查等结合有助于提高临床CRC诊断能力. (2)肠结核(Intestinal Tuberculosis, ITB)和CD的临床和内镜症状存在较大的重叠, 缺乏相对特异的指标鉴别这两种疾病[17]. CD和ITB均可出现肉芽肿, 前者为非干酪样, 后者为干酪样肉芽肿和抗酸杆菌染色阳性, 但是内镜下活检发现肉芽肿的几率较低. 虽然结核杆菌培养、抗体检测和结核杆菌DNA检测等血清学检查虽然特异性较高, 但是敏感性差, 仅20%-50%的结核杆菌感染者可呈阳性反应. ITB中肠道菌群失衡已得到证实, Luo等[18] 研究发现TB患者粪便菌群中厚壁菌门的普氏菌属和毛螺菌属较健康人群显著降低. 另有两项小样本临床研究检测CD和ITB患者粪便菌群, 结果证实 CD和ITB患者均存在肠道菌群紊乱, 相较于CD患者, ITB患者粪便拟杆菌显著增多伴大肠杆菌显著减少[19,20]. 提示拟杆菌和大肠杆菌数量变化可能对二者具有鉴别诊断价值, 但尚缺乏定量指标. 事实上, 将肠道菌群特征性变化与临床、内镜及病理相结合, 可能有助于ITB和CD的鉴别诊断.

2.3 CD与UC鉴别 明确IBD诊断后, 需进行CD和UC的鉴别. 相较于UC, CD的内镜表现更为多样性, 同一病变肠段中可有多种病变形式存在, 早期病变类似于UC, 可能有弥漫性糜烂、出血、浅表溃疡, 因此当早期CD病变局限于结肠时, 与UC鉴别困难, 极易误诊. 但随病变进展, CD内镜特征性表现: 纵行溃疡、鹅卵石样增生、管腔狭窄等均会出现. 在IBD病变早期鉴别CD和UC, 有利于控制病情进展, 但由于缺乏金标准, 需要将内镜检查、实验室检查、影像学检查相结合, 而实验室检查中的血清和粪便是研究重点. 血清学检查中发现两种新的抗肠道微生物抗体anti-L和anti-C, 它们可用于IBD诊断的评估, 联合ASCA和pANCAs有助于区分CD和UC[21]. 抗肠道微生物抗体的变化是CD和UC肠道微生态失衡的间接证据, 而粪便检测可以更为直观的了解患者肠道微生物群落结构、种类和数量. Pascal等[22]研究共纳入四个国家(西班牙、比利时、英国和德国)的2045个非IBD和IBD粪便样品, 发现CD患者较UC患者肠道菌群失衡更严重, 存在菌群多样性下降、菌群结构不稳定及8种不同的菌群标记物(柔嫩梭菌群、消化链球菌科、*Anaerostipes*、甲烷短杆菌、柯林斯菌属、梭杆菌属、*Christensenellaceae*和埃希氏杆菌属, 最后两种在克罗恩

患者中观察到最多)三大特征, 基于上述特征诊断鉴别CD和UC, 灵敏度达80%, 特异度分别达91%. Zhou等[23]研究同样基于肠道菌群建立IBD诊断预测模型, 对CD和UC患者的预测准确率分别为87.5%和79.1%.

3 IBD疾病严重程度与肠道菌群

内镜监测是评估IBD疾病严重程度的重要指标, 但是具有侵入性, 因此合理应用非侵入性的生物标记物辅助疾病严重程度评估是近年来研究重点. 随着疾病严重程度的增加, IBD患者肠道菌群结构转变, 多样性下降, 伴有特征性菌群丰度变化[24]. 基于不同疾病严重程度分层体系, IBD患者肠道菌群的研究结果存在差异性.

3.1 CD疾病活动度分层与肠道菌群 CDAI评分倾向于评估CD患者过去7 d内排便、腹痛、腹泻等临床症状, 是近期疾病活动度的重要指标. Schaffler等[25]检测分析26例CD患者的肠黏膜组织微生物群发现缓解期患者(0<CDAI<220)的菌群相对相似并且由拟杆菌属(>40%)主导, 而活动期患者(CDAI>220)的菌群以嗜糖假单胞菌属(25%)和黄杆菌属(13%)为主导而拟杆菌属(4%)相对丰度较低. 提示不同的CDAI水平存在特征性菌群, 而肠道黏膜菌群主要结构特征性转变表明CD的疾病活动度发生变化. 粪便菌群结构变化同样可以用来区分活动期和缓解期CD患者. Zhou等[23]应用CDAI对CD患者粪便菌群分层, 发现轻度活动者粪便中链球菌属丰度增加, 中重度活动者粪便中变形菌门、肠球菌科丰度增加同时伴有瘤胃球菌科、梭菌目丰度降低. 粪便微生物群主要代表肠腔内的共生菌, 并不等同于肠黏膜上的微生物群. Danyta等[26]研究重复收集71例CD患者粪便样品, 并依据生化及临床参数将粪便样品分为缓解期和活动期, 应用50个差异分类单元(OTUs)组合建立预测模型, 证实能够准确预测73%的缓解期和79%的活动期样本, AUC为0.82, 灵敏度达0.79, 特异性达0.79; 深入研究发现Alistipes杆菌、普拉梭菌、卵形拟杆菌及单形拟杆菌与缓解期样品相关, 而脆弱拟杆菌与活动期样品相关.

3.2 UC疾病活动度分层与肠道菌群 UC蒙特利尔临床分型根据大便次数、血便、体温、血红蛋白、血沉将疾病严重程度分为缓解期、轻度、中度、重度. Zhou等[23]依据蒙特利尔临床分析对UC患者粪便菌群分层, 轻度患者中拟杆菌纲和假单胞菌科, 中度患者链球菌属丰度增加, 重度患者变形菌门和芽孢杆菌纲丰度增加. Machiels等[27]研究从细菌代谢物探讨UC微生态失调, 结果提示产丁酸盐相关菌群罗氏菌属和普拉梭菌在UC患者中丰度下降, 且与疾病活动度呈负相关. Fukuda等[28]研究基于个体OTUs中的肠道微生物整体特征设定判别值(Ds), 共纳入149人, 按活动期UC、缓解期UC、有亲缘关系的健康者、非亲缘关系健康者分别分为组1、2、3、4, Ds大小为组1>组2>组3>组4, 并且组间差异有统计学意义, 推断低Ds值预示稳定缓解, 高Ds值与UC疾病活动度相关, 揭示肠道菌群种类和UC的病情进展密切相关. 该项研究以判别分数作为生物标记物鉴别UC的疾病活动度, 相对于依赖肠道微生物差异性变化的鉴别体系而言, 本研究聚焦于肠道微生物整体性改变, 研究结果更具科学性.

3.3 CD疾病行为与肠道菌群 与UC不同的是, CD患者在肠道病变进展中更容易出现穿透、狭窄、瘘管等疾病行为, 提示疾病行为是CD疾病严重程度评估的重要环节. CD蒙特利尔分型纳入疾病行为分型, 即定义无穿透无狭窄为B1、狭窄为B2、穿透为B3、瘘管为P, 应用该分型对成人CD患者粪便菌群分层研究发现, CD-B2患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加, CD-B3患者气单胞菌科丰度增加, CD-P患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加[23]. 儿童CD患者的疾病进展相对于成人更快, 疾病亚型迅速发展为复杂的疾病行为, 如肠梗阻、肠穿透、肠狭窄、瘘管等[28,29]. 针对新发儿童CD患者粪便菌群研究发现罗氏菌属、瘤胃球菌属与狭窄行为相关, 柯林斯菌属与穿透行为相关, 韦荣氏菌属在回肠中增加[30].

3.4 粪钙卫蛋白与肠道菌群 探讨肠道菌群与IBD病变相关的生物标记物的关系也可以间接反映IBD的疾病严重程度. 粪钙卫蛋白作为非侵入性的生物标记物可以反应肠道炎症, 临床上常用来监测IBD疾病活动度. Kolho等[31]前瞻性研究共纳入68例IBD儿童患者, 发现粪钙卫蛋白表达水平逐渐提高, 粪便微生物也随之而变, 主要与总体微生物丰度、产丁酸盐菌群丰度及革兰氏阳性菌(梭菌属Ⅳ及XIVa)丰度下降相关; 同时证实一组由9种不同细菌分类群组成的生物标记物可以预测IBD的钙卫蛋白水平, ROC曲线下面积AUC = 0.85, 说明该组生物标记物具有较好的预测价值[31].

4 IBD肠外表现与肠道菌群

4.1 原发性硬化性胆管炎 原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是慢性胆汁淤积性疾病, 胆汁在体内存在肝肠循环, 肠-肝轴与PSC的发病密切相关. 60%至80%的PSC患者存在IBD, 伴随的结肠疾病通常被归类为UC, 但也被认为是一种独特的表型, 被称为PSC-IBD[32-34]. 相对于健康人群, PSC患者韦荣氏球菌属丰度更高[35]. 与单纯IBD患者比较, PSC-IBD患者中与胆汁酸相关的特异性微生物群种类及数量变化显著, 肠道菌群中瘤胃球菌属与梭杆菌属丰度显著增加[36]. 无论IBD病变进展如何, 在PSC患者中罗氏菌属、肠球菌属、链球菌属、韦荣氏球菌属及其他三个属丰度增加, Adlercreutzia属及普氏菌属丰度降低, 而UC患者中*Akkermansia*属、*Butyricicoccus*属和梭菌属及罗氏菌属

丰度降低, 提示上述菌群标记物可明显区分IBD表型中的PSC-IBD和UC[37].

4.2 脊柱关节炎 脊柱关节炎(Spondyloarthritis, SpA)是一组慢性炎症性风湿性疾病, SpA与IBD的临床发病存在相关性. 对SpA患者的长期队列研究发现, 部分患者肠道活检存在慢性炎症, 其中6.5%的SpA患者在5年内发展为临床明显的IBD[38]. 30%的IBD患者出现关节病变, 如外周关节炎, 甚至是失去生命的强直性脊柱炎[39]. IBD与SpA之间存在显著的疾病重叠, 极有可能与肠道微生态失衡相关[40]. 与类风湿性关节炎(RA)及健康人群对照, SpA患者粪便菌群中瘤胃球菌属丰度增加了2-3倍, 且与有IBD病史的患者的疾病活动度呈正相关[41]. 部分伴有SpA的CD患者肠道菌群中存在一种特定的大肠杆菌(AIEC E.coli2A), 进一步实验研究证实这种大肠杆菌驱动全身性TH17免疫异常并恶化结肠炎和关节炎的发展[42].

4.3 葡萄膜炎 葡萄膜炎在IBD患者中的发病率为0.5%-3%, 是IBD患者最常见的眼病, 在UC患者中, 葡萄膜炎常累及双侧, 发病隐匿并且持久[43]. 葡萄膜炎的临床常见症状为眼痛、畏光、视力模糊和头痛. 眼睛是炎症性疾病常发部位, 肠道微生物可介导免疫炎症反应的发生, 推测肠道微生态失调可能与眼部炎症相关. 实验研究发现在自身免疫性葡萄膜炎小鼠中, 口服抗生素改变微生物群导致葡萄膜炎严重程度降低, 而肠道共生微生物群抗原的信号通过刺激视网膜特异性T细胞触发自身免疫性葡萄膜炎, 证实了肠道微生物组在葡萄膜炎发病机制中的重要性[44,45]. Huan等[46]对急性前葡萄膜炎(acute anterior uveiti, AAU)患者粪便菌群检测发现与健康对照组多样性显著不同, 同时与健康对照组比较, 在AAU患者中, 罗氏菌属等8个属减少, 仅韦荣氏球菌属增加.

4.4 代谢性骨病 IBD患者的代谢性骨病主要与低骨密度相关, 常合并骨质减少和骨质疏松, 而骨胳系统长期受累容易增加骨折风险. IBD患者骨质异常的危险因素主要有糖皮质激素、年龄、吸烟、运动减少、以及营养不良等, 而上述危险因素与肠道微生物改变有关[47]. 实验研究证实肠道微生物与骨密度产生密切相关[48,49]. IBD肠道微生态失衡, 激活异常免疫系统, 促进炎症反应, 增强破骨细胞因子表达, 减少钙、维生素D、维生素K等营养物质吸收, 最终导致骨质流失及骨量减少[50,51]. 临床研究证实骨质疏松患者与健康人群在门、科、种分类水平的部分肠道菌群含量存在差异, 其中芽单胞菌门、绿弯菌门、酸杆菌门、芽单胞菌科、丛毛单胞菌、厌氧绳菌科、毛螺菌及优杆菌等肠道菌群在骨质疏松患者中所占比例要大于正常对照组(P<0.05)[52]. 但IBD合并代谢性骨病患者的肠道微生物特征仍有待进一步完善研究.

5 结论

综上所述, 虽然内镜检查、影像学检查、实验室检查是诊断IBD的重要辅助诊断, 但是由于IBD临床症状不典型、病变发展多样化, 延迟诊断、错误诊断仍频频发生, 寻求新型生物标记物以便早期准确诊断IBD是研究的重点. 众所周知, 肠道菌群已被证实是IBD的重要病因病机, 目前多项临床研究证实肠道菌群与IBD病程的关联, 将肠道菌群与临床症状、内镜表现、影像学、血清学等联合应用, 或有助于IBD鉴别诊断、疾病严重程度评估及肠外表现等并发症诊断, 提高发病初期诊断的准确率, 使患者采取及时治疗以延缓病情进展. 但是肠道菌群在IBD诊断中尚存部分难点有待进一步研究. 应用肠道菌群鉴别IBD与结直肠癌、肠结核、肠淋巴瘤等其它器质性疾病是一方面, 另一方面由于IBD病程长, 不排除进展为结直肠癌、肠淋巴瘤或合并结核感染, 在这些复杂情况下, IBD肠道菌群的特征又是如何? 目前临床研究重在寻找与IBD疾病严重程度相关的特征性肠道菌群标记物, 而事实上IBD疾病严重程度是一个动态的病变过程, 在这一过程中肠道微生物标记物动态变化如何? 肠道微生物不仅与肠道疾病相关, 而且参与诱导肠外疾病的发病及其进展, 已有研究表明IBD肠外表现与肠道微生态变化密切相关, 该如何应用肠道菌群将IBD特有的肠外表现和肠外疾病相鉴别? 同时目前针对肠道菌群的临床研究大多为观察性研究, 部分研究结果显示的特征性菌群标记物未经大样本验证, 缺乏大数据支持, 其敏感度和特异度仍有待考查. 另有部分研究显示基于肠道菌群建立的预测模型对IBD诊断的特异度和灵敏度较高, 但是该模型部分存在缺陷, 首先, 微生物模型的建立受研究者主观因素影响, 对不同的临床研究缺乏应用普适性, 其次在建立微生物模型的过程中, 受试者年龄、性别、地域、饮食、生活习惯等基线资料对肠道微生物有一定的影响, 因此该模型的精准性易受多重因素影响, 建模时应该严格控制变量. 因此, 肠道菌群要成为IBD诊断性生物标记物尚需大量试验性研究证实, 而在未来的研究中, 可结合宏基因组测序、代谢组学等检测技术以便更好地鉴定出IBD的菌群生物标记物.

6 参考文献

1 王晓蕾, 周广玺, 陈亚梅. 血清生物标记物在炎症性肠病的诊断价值和新进展. 医学与哲学 2017; 38: 16-19;26 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.05]
2 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li

J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]

3 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]

4 Dubinsky M, Braun J. Diagnostic and Prognostic Microbial Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1265-1274.e3 [PMID: 26284597 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.006]

5 Lobatón T, Domènech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond Clostridum difficile. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1755-1762 [PMID: 27104824 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000788]

6 李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1528-1535 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1528]

7 Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-1048 [PMID: 26843508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746]

8 Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 63-77 [PMID: 22440968 DOI: 10.1016/j.coviro.2011.12.004]

9 Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160: 447-460 [PMID: 25619688 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002]

10 Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M, Benevides L, Moncaut E, Langella P, Sokol H, De Paepe M. Phages infecting Faecalibacterium prausnitzii belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome* 2018; 6: 65 [PMID: 29615108 DOI: 10.1186/s40168-018-0452-1]

11 Card TR, Siffledeen J, Fleming KM. Are IBD patients more likely to have a prior diagnosis of irritable bowel syndrome? Report of a case-control study in the General Practice Research Database. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 505-512 [PMID: 25452846 DOI: 10.1177/2050640614554217]

12 Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1788, 1789-1794; quiz 1795 [PMID: 20389294 DOI: 10.1038/ajg.2010.156]

13 Zhuang X, Tian Z, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal Microbiota Alterations Associated With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol* 2018; 9: 1600 [PMID: 30090090 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01600]

14 Zhong W, Lu X, Shi H, Zhao G, Song Y, Wang Y, Zhang J, Jin Y, Wang S. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 [PMID: 29210899 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961]

15 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]

16 Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y, Sun D, Liu ZJ, Cai SJ, Xu J, Chen YX, Fang JY. Fecal Clostridium symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine* 2017; 25: 32-40 [PMID: 29033369 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005]

17 胡品津. 我们能解决克罗恩病与肠结核鉴别诊断的难题吗? 中华消化杂志 2011; 31: 192-194 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.03.014]

18 Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, Hu R, Pandol SJ, Li QF, Han YP, Zeng Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Front Physiol* 2017; 8: 822 [PMID: 29204120 DOI: 10.3389/fphys.2017.00822]

19 刘小伟, 崔熠, 欧阳春晖, 李雪峰, 卢放根, 吴小平. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中南大学学报(医学版) 2010; 35: 1196-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.11.014]

20 原文军. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中国医药指南 2013; 11: 529-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2013.01.416]

21 Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972-17985 [PMID: 24005861 DOI: 10.3390/ijms140917972]

22 Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarrabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-822 [PMID: 28179361 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235]

23 Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, Nie Y, Li M, Zhi F, Liu S, Amir A, González A, Tripathi A, Chen M, Wu GD, Knight R, Zhou H, Chen Y. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 29404425 DOI: 10.1128/mSystems.00188-17]

24 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]

25 Schäffler H, Herlemann DPR, Alberts C, Kaschitzki A, Bodammer P, Bannert K, Köller T, Warnke P, Kreikemeyer B, Lamprecht G. Mucosa-attached bacterial community in Crohn's disease coheres with the clinical disease activity index. *Environ Microbiol Rep* 2016; 8: 614-621 [PMID: 27083382 DOI: 10.1111/1758-2229.12411]

26 Tedjo DI, Smolinska A, Savelkoul PH, Masclee AA, van Schooten FJ, Pierik MJ, Penders J, Jonkers DM. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 35216 [PMID: 27734914 DOI: 10.1038/srep35216]

27 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]

28 Fukuda K, Fujita Y. Determination of the discriminant score of intestinal microbiota as a biomarker of disease activity in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 49 [PMID: 24641276 DOI: 10.1186/1471-230X-14-49]

29 Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas

JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113 [PMID: 18692056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079]

30 Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, Otley AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017; 389: 1710-1718 [PMID: 28259484 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3]

31 Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, de Vos WM. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 921-930 [PMID: 25986361 DOI: 10.1038/ajg.2015.149]

32 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]

33 Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599 [PMID: 23810223 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3]

34 Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96 [PMID: 15591511 DOI: 10.1136/gut.2004.046615]

35 Rühlemann MC, Heinsen FA, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017; 66: 753-754 [PMID: 27216937 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312180]

36 Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, Pereira da Silva J, Oliveira A, Vieira C, Perez K, Itzkowitz SH, Colombel JF, Humbert L, Rainteau D, Cravo M, Rodrigues CM, Hu J. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 112-122 [PMID: 29435321 DOI: 10.1177/2050640617708953]

37 Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, Dvorak J, Stehlikova Z, Brezina J, Wohl P, Spicak J, Drastich P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4548-4558 [PMID: 28740343 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4548]

38 Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieus E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 414-417 [PMID: 23139267 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202135]

39 Shivashankar R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Matteson EL. Incidence of Spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study. *J Rheumatol* 2013; 40: 1153-1157 [PMID: 23678160 DOI: 10.3899/jrheum.121029]

40 Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 687-702 [PMID: 25488778 DOI: 10.1016/j.berh.2014.10.018]

41 Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, Furet JP, Sokol H. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1614-1622 [PMID: 28606969 DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064]

42 Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos JG, Woo V, Teng F, Tran NL, Sczesnak A, Chai C, Kim M, Diehl GE, Ajami NJ, Petrosino JF, Zhou XK, Schwartzman S, Mandl LA, Abramowitz M, Jacob V, Bosworth B, Steinlauf A, Scherl EJ, Wu HJ, Simpson KW, Longman RS. IgA-coated E. coli enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH 17-dependent inflammation. *Sci Transl Med* 2017; 9: [PMID: 28179509 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9655]

43 Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718 [PMID: 12198697 DOI: 10.1053/gast.2002.35396]

44 Horai R, Sen HN, Caspi RR. Commensal microbiota as a potential trigger of autoimmune uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 291-293 [PMID: 28145784 DOI: 10.1080/1744666X.2017. 1288098]

45 Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 261-266 [PMID: 29538183 DOI: 10.1097/ICU.0000000000000465]

46 Huang X, Ye Z, Cao Q, Su G, Wang Q, Deng J, Zhou C, Kijlstra A, Yang P. Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Phenotype in Patients With Acute Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1523-1531 [PMID: 29625474 DOI: 10.1167/iovs.17-22677]

47 Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, Goldring SR. Links Between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1638-1646 [PMID: 27317164 DOI: 10.1002/jbmr.2887]

48 Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest* 2016; 126: 2049-2063 [PMID: 27111232 DOI: 10.1172/JCI86062]

49 Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1357-1367 [PMID: 22407806 DOI: 10.1002/jbmr.1588]

50 Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599-604 [PMID: 19559158 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.022]

51 Ciucci T, Ibáñez L, Boucoiran A, Birgy-Barelli E, Pène J, Abou-Ezzi G, Arab N, Rouleau M, Hébuterne X, Yssel H, Blin-Wakkach C, Wakkach A. Bone marrow Th17 TNFα cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut* 2015; 64: 1072-1081 [PMID: 25298539 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306947]

52 王飙, 赵和平, 高文杰, 李鑫, 梅洋, 乔蓉, 骞雨, 王冀邯. 骨质疏松症患者肠道菌群多样性分析. 中国骨质疏松杂志 2017; 23: 715-718 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.06.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 197-202

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.197

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

赵豫鄂, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

赵豫鄂, 主管护师, 研究方向为消化道疾病患者风险管理及护理.

作者贡献分布: 本文综述由赵豫鄂完成; 朱秀琴指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhuxq214@126.com

收稿日期: 2018-09-25
修回日期: 2018-10-25
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

Yu-E Zhao, Xiu-Qin Zhu

Yu-E Zhao, Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2018-09-25
Revised: 2018-10-25
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Continuous nursing education for patients with inflammatory bowel disease (IBD) has positive influence in reducing clinical visits and medical costs, alleviating psychological stress and improving their quality of life. This article reviews the forms and contents of continuing nursing education for patients with IBD.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Continuous nursing education; Inflammatory bowel disease; Quality of life

Zhao YE, Zhu XQ. Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.197

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)延续性护理教育对于减少患者就诊次数、降低医疗费用、缓解患者心理压力、提升患者生活质量方面均具有积极意义. 本文就IBD患者延续性护理教育形式及内容进行综述.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 延续性护理教育; 炎症性肠病; 生活质量

核心提要: 给炎症性肠病患者需要专业、有效的精准化、个性化的延续护理教育, 使患者得到积极的疾病信息支持途径, 可缓解患者的负性情绪与压力, 从而达到提高患者自我管理能力, 提高生活质量的目的.

赵豫鄂, 朱秀琴. 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.197

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型, 是一组病因和发病机制尚不清楚的慢性非特异性肠道炎症[1]. 据统计我国溃疡性结肠炎患病率为11.6/10万, 克罗恩病患病率为1.4/10万[2], 且发病率呈现不断上升趋势[3]. IBD病程长, 反复发作, 给患者身心造成巨大痛苦, 影响病人生活质量的同时给病人带来极大的经济负担[3]. 已有研究表明疾病相关的用药、饮食、心理、生活行为方式等方面的指导干预有利于IBD患者的家人及照护者为患者提供更科学的照料[4], 能够提高病人的对疾病的认知程度, 降低疾病的复发率, 改善患者预后[5,6], 且减少医疗费用支出[7]. 我国大部分IBD患者渴求正能量引导, 但在信息寻求过程中主观逃避负面信息, 且难以获得有效、充足、对疾病恢复与生活有正向影响指导信息[8,9]. 为促进IBD患者获得专业有效的疾病相关知识, 并避免给患者带来负面影响, 笔者尝试通过文献检索, 将现有的IBD延续性护理教育的方式与内容予以总结分析, 以供参考.

1 个体性延续性护理教育

1.1 家庭访视、电话随访性个体教育 家庭访视与电话随访作为两种常见的延续性护理教育方式, 在出院患者中应用较多. 以护士为主导的电话随访作为一种便捷有效的延续性健康教育方式[10], 已被广泛地应用于出院患者随访教育[11]. 绝大多数患者对电话随访接受度较高, 主要在于它方便、快捷, 能够节约咨询时间, 不排除小部分患者因为听力受损、自身病情变化大、担心医疗监测效果不佳以及随访护士的胜任力等因素对电话随访接受度不高[12]. Akobeng等[13]通过将家庭访视与电话随访进行为期12 mo的对比干预后发现, 两组IBD儿童患者生存质量、满意度、复发例数等指标无统计学差异. 两者相比, 家庭访视需要消耗大量的人力、物力、财力与时间成本, 电话随访平均耗时与人均医疗费用均显著低于家庭访视组; 家庭访视的优势在于访视者能够与患者直接沟通, 并观察健康教育成效, 做出适时应变. Wong等[14]人尝试将电话随访与家庭访视相结合, 即将家庭访视与电话随访以每周一次, 交替进行的方式相结合, 进行为期4 wk的随访后发现: 相比于仅实施电话随访, 两种随访教育方式相结合能够在4 wk内更快速提升患者的生存质量、自我效能和满意度, 降低再住院率, 但为期3 mo的长期随访对降低患者的再住院率没有积极影响. 2016年意大利一项关于电话咨询中心促进IBD病人延续性护理教育的大样本研究显示, 经过两年的随访, 病人的再入院率可明显下降[15]. 可见在能否降低入院率方面, 可能由于随访时间长短以及样本偏倚等影响尚未达成一致.

就目前我国医疗环境而言, 实施家庭访视存在一定障碍, 主要存在于三个方面: (1)规章制度不健全: 缺乏规范的家庭访视护理流程与护理常规; (2)护理人员能力欠缺与存在自身安全顾虑; (3)访视对象地址不详或存在抵制心理等[16]. 电话随访实施过程中也容易因为接听电话不及时, 年龄问题或听力问题, 部分患者手机号码预留错误或字迹不清、号码停机等问题导致失访[12,17].

1.2 智慧医疗APP应用 已有学者强烈建议将电子科技应用于护理工作中, 提升护理工作效率, 为患者提供更好的照护, 进而改善患者预后[18]. 近年来, 大量健康型APP不断上线, 截至2015年, 国内目前用于医疗的APP已达2000余款, 应用于IBD患者的APP有21款[19], 国外目前有近30款APP可以为监督和管理IBD病人提供必要的辅助. 国外为IBD病人设计的APP主要包括以下几类: 饮食日记型APP、提供信息型APP、决策支持型APP、提醒型APP, 现存的针对IBD病人的APP大多为评估型和提供信息型APP[20]. 我国有学者通过调查发现, IBD患者对于疾病相关软件使用体验较好, 患者使用意愿较高[21]. de Jong等[22]制作的手机软件"MyIBDcoach"经过3家医院的30例患者及8名研究者测试应用后获得的一致好评. 这是一款主要用于为患者提供知识, 协助患者自我管理以及帮助患者与医护人员沟通的手机APP软件. 主要包括病情评估与监控、随访、IBD相关知识获取、交流、自我护理等版块, 该软件有待推广应用后进一步评价应用效果.

尽管应用于IBD患者的APP呈现上升趋势, 但绝大部分提供的信息缺专业医师实时指导, 大部分内容与IBD相关指南难以吻合, 且信息更新速度无法满足患者需求[23]. 随着智能手机普及率的提高以及移动宽带网络和服务的拓展, 以及相关技术的推动和国家政策的支持, 智慧医疗的发展前景呈现良好态势, 但需继续加强行业监管力度.

1.3 个案管理延续教育 个案管理是一种以患者为中心, 为患者提供评估、计划、实施、协调、监督和评价为一体的照护程序, 个案管理人员借助该程序提供和协调患者作为个体的全面需求并缩减不必要的或重复的医疗服务, 促进高质量的具有成本效益的医疗结局[24]. 个案管理模式分为两种, 即院内个案管理模式与院外管理模式. 院内个案管理模式主要关注患者住院期间护理照护, 院外个案管理不仅关注患者住院期间护理照护, 同时将护理长期延续至社区单元, 实现连续、无缝隙护理. 院外个案管理模式中个案管理者的主要职责是通过

多学科团队成员之间的沟通与协作, 帮助患者寻求和确定最佳实践的证据, 保证患者在知情同意的情况下, 为患者在住院期间及出院后制定合适的医疗与护理计划, 并监测和协调计划落实. 实施个案管理主要目的在于为患者提供低成本、高效益的服务, 多项研究证实, 个案管理确能有效促进患者康复和降低医疗支出, 目前个案管理涉及疾病种类较少, 仅限于糖尿病、心力衰竭、乳腺癌、哮喘、HIV、慢性阻塞性肺疾病及腹膜透析等[25], 延续性护理教育作为院外个案管理中不可缺少的一部分发挥巨大作用. IBD作为一种治疗费用较高的慢性终身性疾病适合开展个案管理, 但国内外目前鲜有文献报道, IBD患者个案管理有待尝试.

2 群体性延续性护理教育

2.1 病友会 相比于个体化教育形式, 群体性健康教育形式可大大提高教育效率, 同种疾病患者之间相似的心理体验也可促进彼此之间深度的交流与学习, 榜样的树立能为大部分患者带来希望和动力. 在新加坡, Nidhi等创立了“IBD之家”, 成立4年期间共已邀请100多例患者加入. 患者可以便捷地通过短讯、聚会交流彼此的内心恐惧、担忧、喜好、饮食、各项需求和症状缓解经验等, 潜在提高了患者疾病相关知识, 生活质量也获得很大改善[26]. 梁皓越等[27]通过采用榜样病友的形式积极开展IBD患者延续性教育, 教育过程中研究者为整个群体设立榜样, 鼓励患者向榜样学习, 并促进患者之间的沟通交流. 该模式的运用需要借助良好的组织管理能力, 以及来自榜样家庭成员的共同支持. Mackner等[28]认为年龄较小的患者更容易从同龄或年龄相近的病友身上学到更多知识和技巧, 因此为年龄较小(12-17岁)的IBD患儿推荐一对一的“榜样同伴”, “榜样同伴”与患儿每个月需沟通交流至少1-2次, “榜样同伴”关系维持至少1年, 经过一年的沟通交流, 患儿的疾病相关知识与自我管理能力均得到显著提升.

目前国内IBD病友会主要由医院组织及进行, 专业医务人员参与其中, 能够为患者提供疾病治疗与护理相关的前沿知识, 但也存在一定不足, 比如医务人员业余时间紧张, 难以组织较长时间交流, 患者之间的交流学习存在不充分现象; 由于时间地点的限制, 交通不便可能影响患者参与率等等.

2.2 教育课程性群体教育 IBD疾病相关教育内容体系庞大, 为促使患者全面或深入学习, 很多研究者尝试使用举办教育课程体系的方式开展延续性护理教育. Keefer等[29]将16例克罗恩病患者纳入实验组, 在常规治疗的基础上给予课程培训, 培训课程包括如何制订医疗决策、时间管理、睡眠、戒烟训练、饮食计划及体能锻炼等疾病护理内容, 每部分内容举办一次课程培训, 共计6次, 安排每周一次课程. 与对照组相比, 实验组的临床症状维度的生存质量提高, 精神社会维度的生存质量改善不明显. 针对IBD患者多焦虑、抑郁以及不同程度的病耻感[30,31]. Mikocka-Walus等[32]尝试通过指导患者认知技巧, 降低不良情绪的发生. 研究者将174例IBD患者分为实验组和对照组, 干预之前两组患者在焦虑、抑郁、应对能力等几个维度没有显著差异($P>0.05$), 实验组在常规治疗的基础上给予认知行为疗法培训, 包括纠正认知误区及自信技巧训练等, 对照组仅接收常规治疗. 6 mo后, 尽管患者的疾病状况未受到积极影响, 但实验组的精神生存质量明显提高. Boye等[33]尝试研制IBD患者压力管理课程培训, 主要内容为压力的识别与应对, 指导患者与疾病和谐相处. 研究者采用随机对照的研究方法将患者分为压力课程培训组与常规治疗对照组, 干预18 mo后发现实验组患者生活质量更高.

国外面向IBD延续性健康教育课程的内容较丰富, 不仅包括疾病基本护理知识, 更涉及到患者心理问题缓解课程研制及应用. 我国针对IBD患者健康宣教课程体系的研究较少, 有待加强.

2.3 网络远程健康教育: 短信、QQ、微信群等推送疾病相关知识 远程护理(telenursing)概念源于远程医疗(telehealth), 被美国门诊护理协会 (American Association of Ambulatory Care Nursing, AAACN)定义为“是在护理实践中通

过电子通讯技术的传输、管理和协调为服务对象提供的保健和护理服务”, 与国际护士会(International Council of Nurses, ICN)给出的定义类似[34]. 电话与传真干预也属于远程护理范畴, 但笔者主要阐述以互联网为沟通媒介, 主要探讨网络远程护理健康教育对IBD患者的影响.

Elkjaer等[35]于2013年将333例轻中度溃疡性结肠炎患者随机分为网络干预组和常规对照组. 网络干预组患者可通过个人网络终端, 填写各项症状指标, 从而获知自身病情严重程度(绿、黄、红)分级, 并获得自身疾病相关用药指导与处理措施指引. 经过1年延续性健康教育, 网络干预组溃疡性结肠炎患者的疾病知识水平、生存质量提升幅度均高于常规对照组, 常规门诊就诊率及医疗费用均降低. 我国学者丁妮[36]通过IBD网站宣传就诊流程、疾病知识, 以及通过微信、QQ群、微博、咨询专线等多种网络途径提供延续健康教育, 与Elkjaer的研究结果基本一致. 王华芬等[37]通过建立公共QQ空间, 为网络互动组患者搭建远程互动QQ平台, 制定每周一、四的18:00-21:00为患者固定咨询交流时间, 专人负

责落实网上互动健康教育, 包括疾病相关知识的讲解和答疑. 干预3 mo后发现, 网络互动组全程参与率高达96.7%, IBD患者生活质量尤其是情感能力和社会能力方面得分的提升明显优于传统的健康教育讲座组, 研究者认为网络互动式健康教育属于非面对面平台, 便于患者倾诉和询问相对私密的问题, 如生育问题等, 是提高患者参与健康教育积极性的主要原因. 陈晨等[38]经过对照研究发现远程使用QQ、微信等方式对患者进行为期6 mo的远程用药指导后, 患者的用药依从性问卷(MMAS)得分显著高于常规对照组, 患者的服药依从性显著提高. 网络远程干预模式能够打破时间、空间限制, 在减少就诊次数、降低医疗支出、增强服药依从性方面具有积极意义.

网络远程教育对护理人员和患者或家属的计算机操作水平和网络沟通水平具有较高要求[34]. 部分病人由于年龄较大、不识字等因素, 远程护理的开展及干预实施效果很可能受到影响. 目前我国实施远程护理干预缺乏有效的法律支持, 同时也存在网络安全、患者隐私保护、潜在法律界定等隐患, 需要不断完善[39].

3 延续护理教育内容

调查显示[40], 97.2%的患者对药物和非药物治疗知识有强烈需求, 90.6%的患者对并发症知识需求较多. IBD患者获得相关知识的最主要来源是医务人员, 但由于我国过去IBD发病率较低, 国内护士对该疾病关注程度不足, 加之IBD专病护士培养不到位, 致使目前尚不能满足患者疾病相关知识需求. 为满足IBD患者迫切的信息需求, 大量学者采用各种健康教育方式积极开展IBD患者健康教育. 教育内容主要涉及如下几个方面: (1)IBD疾病相关知识, 如IBD诱发因素、临床表现、检查指标等; (2)药物指导, 如药物作用、使用方法、药物不良反应和持续用药的必要性等; (3)饮食指导, 如运用排除饮食法来进行食物选择, 形成良好的饮食习惯的重要性; 饮食制作方式的选择和应用等; (4)复查时间与检查指标; (5)疾病复发或加重征兆的识别, 指导患者正确识别病情变化征兆, 并教会患者如何判断就诊时机[34,38,41]. 国外学者Mikocka-Walus等[35]开展的系统性认知培训课程与Boye等[33]开展的压力管理课程体系等经证实能够缓解患者的压力, 改善患者精神生活质量. 国内医疗机构已将心理指导列为IBD患者健康教育内容之一, 试图改善患者因疾病引起的不良情绪, 但其教育方式以及干预效果仍有待观察.

4 结论

综上可知, 各类型延续性护理教育能够提高IBD患者疾病知识的了解程度, 提升患者应对病情变化与心理应激的技巧, 缓解疾病导致的负性情绪与压力, 减少疾病复发及相关并发症发生率, 促进患者自我管理能力的不断完善, 最终达到改善生活质量的目的[42-44]. 尽管目前延续性护理教育方式较为丰富, 但帮助IBD患者获得专业化、系统化、精准化、个性化的延续性护理教育依然存在很大难度. 由于患者文化背景差异, 有必要将各类延续性健康教育方式灵活结合使用. IBD专科护士作为延续性护理教育过程中不可缺少的成员之一人数较少, 亟需加大培养力度. 借助计算机信息技术的飞速发展, 探索新型教育方式或教育媒介的应用仍十分必要, 延续性护理教育相关管理制度与规范的完善与健全也需同步进行.

5 参考文献

1 Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014; 64: 317-335 [PMID: 24266813 DOI: 10.1111/his.12263]

2 Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, Peng L, Chen J, Yin Q, Zhao C, Zhou H, Yuan S, Hao Y, Qian J, Ng SC, Chen M, Hu P. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1148-1153 [PMID: 23432198 DOI: 10.1111/jgh.12164]

3 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MNF, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJY, Chan FKL; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]

4 Rowlinson A. Inflammatory bowel disease. 3: importance of partnership in care. *Br J Nurs* 1999; 8: 1013-1018 [PMID: 10711032 DOI: 10.12968/bjon.1999.8.15.6530]

5 Tanaka M, Kawakami A, Iwao Y. Descriptive information about Crohn disease: content analysis of patient education brochures. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 432-439 [PMID: 21150494 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182033d49]

6 张瑾. 护理干预对溃疡性结肠炎病人复发的影响. 护理研究 2015; 29: 4397-4400 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.35.015]

7 Wong FK, Chau J, So C, Tam SK, McGhee S. Cost-effectiveness of a health-social partnership transitional program for post-discharge medical patients. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 479 [PMID: 23259498 DOI: 10.1186/1472-6963-12-479]

8 Wardle RA, Mayberry JF. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1-5 [PMID: 24216568 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328365d21a]

9 顾洁, 陆绚, 钮美娥, 朱兰香. 炎症性肠病患者信息寻求体验

的质性研究. 中国护理管理 2016; 16: 593-596 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2016.05.006]
10 Bohnenkamp SK, McDonald P, Lopez AM, Krupinski E, Blackett A. Traditional versus telenursing outpatient management of patients with cancer with new ostomies. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31: 1005-1010 [PMID: 15378102 DOI: 10.1188/04.ONF.1005-1010]
11 张俊娥, 郑美春, 黄金月. 结肠造口患者出院早期电话干预延续护理模式之构建. 中国护理管理 2011; 11: 31-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2011.08.010]
12 Bager P, Hentze R, Nairn C. Outpatients with inflammatory bowel disease (IBD) strongly prefer annual telephone calls from an IBD nurse instead of outpatient visits. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 92-96 [PMID: 23549211 DOI: 10.1097/SGA.0b013e318288c8a8]
13 Akobeng AK, O'Leary N, Vail A, Brown N, Widiatmoko D, Fagbemi A, Thomas AG. Telephone Consultation as a Substitute for Routine Out-patient Face-to-face Consultation for Children With Inflammatory Bowel Disease: Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation. *E Bio Medicine* 2015; 2: 1251-1256 [PMID: 26501125 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.08.011]
14 Wong FK, Chow SK, Chan TM, Tam SK. Comparison of effects between home visits with telephone calls and telephone calls only for transitional discharge support: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2014; 43: 91-97 [PMID: 23978408 DOI: 10.1093/ageing/aft123]
15 Castiglione F, Imperatore N, Testa A, Rea M, Nardone OM, Gervetti P, Taranto ML, D'Onofrio G, Caporaso N, Rispo A. Efficacy of a "contact center-based communication" in optimizing the care of inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 869-873 [PMID: 27198737 DOI: 10.1016/j.dld.2016.03.028]
16 李伟忠. 影响家庭访视的问题及对策. 吉林医学 2013; 34: 586-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2013.03.162]
17 王世英, 席淑华, 吕一刚, 王进华. 出院患者延续护理中出现的问题及干预对策. 解放军护理杂志 2009; 26: 24-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2009.03.010]
18 王英. 我国护理信息化建设. 医学信息学杂志 2013; 34: 2-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2013.08.001]
19 吴林晔, 周云仙. 炎症性肠病管理软件评价. 护理研究 2017; 31: 1770-1773 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.14.031]
20 Con D, De Cruz P. Mobile Phone Apps for Inflammatory Bowel Disease Self-Management: A Systematic Assessment of Content and Tools. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016; 4: e13 [PMID: 26831935 DOI: 10.2196/mhealth.4874]
21 阮佳音, 吴林晔, 李芳, 周云仙. 炎症性肠病病人自我管理软件的可用性评价. 护理研究 2017; 31: 1329-1333
22 de Jong M, van der Meulen-de Jong A, Romberg-Camps M, Degens J, Becx M, Markus T, Tomlow H, Cilissen M, Ipenburg N, Verwey M, Colautti-Duijsens L, Hameeteman W, Masclee A, Jonkers D, Pierik M. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 485-493 [PMID: 28267047 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001034]
23 罗丹, 林征. 智慧护理模式在炎症性肠病护理干预中的研究进展. 护理研究 2017; 31: 3767-3772 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.30.002]
24 薛美琴, 张玲娟. 个案管理模式在我国的应用及思考. 中华护理杂志 2014; 49: 367-371 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.03.028]
25 童亚慧, 乔建歌, 杨青敏. 个案管理模式的国内外研究现状. 护理学杂志 2014; 29: 95-97 [DOI: 10.3870/hlxzz.2014.13.095]
26 Swarup N, Nayak S, Lee J, Pai Raikar S, Hou D, Sockalingam S, Lee KJ. Forming a support group for people affected by inflammatory bowel disease. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 277-281 [PMID: 28255233 DOI: 10.2147/PPA.S123073]
27 梁皓越. 中医特色慢病管理对维持炎症性肠病缓解期的研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
28 Mackner LM, Ruff JM, Vannatta K. Focus groups for developing a peer mentoring program to improve self-management in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 487-492 [PMID: 24979662 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000473]
29 Keefer L, Doerfler B, Artz C. Optimizing management of Crohn's disease within a project management framework: results of a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 254-260 [PMID: 21351218 DOI: 10.1002/ibd.21679]
30 Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 87: 70-80 [PMID: 27411754 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001]
31 罗丹, 林征, 卞秋桂, 徐诺. 炎症性肠病病人感知病耻感与生活质量的相关性研究. 护理研究 2018; 13 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2018.13.011]
32 Mikocka-Walus A, Bampton P, Hetzel D, Hughes P, Esterman A, Andrews JM. Cognitive-behavioural therapy has no effect on disease activity but improves quality of life in subgroups of patients with inflammatory bowel disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 54 [PMID: 25934170 DOI: 10.1186/s12876-015-0278-2]
33 Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mokleby K, Tangen T, Jantschek I, Pripp AH, Wojniusz S, Dahlstroem A, Rivenes AC, Benninghoven D, Hausken T, Roseth A, Kunzendorf S, Wilhelmsen I, Sharpe M, Blomhoff S, Malt UF, Jahnsen J. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1863-1873 [PMID: 21287660 DOI: 10.1002/ibd.21575]
34 张雨晨, 冯先琼. 远程护理的应用与研究现状. 中国护理管理 2013; 13: 107-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2013.07.037]
35 Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, Avnstrøm S, Langholz E, O'Morain C, Lynge E, Munkholm P. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010; 59: 1652-1661 [PMID: 21071584 DOI: 10.1136/gut.2010.220160]
36 丁妮. 炎症性肠病服务平台的构建及应用. 全科护理 2015; 13: 2392-2394 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.24.024]
37 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 网络互动式健康教育对炎症性肠病患者生存质量的影响. 中华护理杂志 2013; 48: 163-165 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2013.02.021]
38 陈晨. 炎症性肠病患者用药依从性现况和远程用药管理模式的构建及其应用研究. 南京中医药大学, 2016
39 Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, Nos P. Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Opportunity Ahead. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: E4-E5 [PMID: 26752472 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000676]
40 朱迎, 林征, 丁霞芬, 卞秋桂. 炎症性肠病患者疾病知识与需求调查分析. 中华护理杂志 2014; 49: 66-70 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.017]
41 郜琳娜, 陆丽娟, 陶静. 目标设定健康教育改变炎症性肠病患者生存质量的实践. 护理学杂志 2017; 32: 78-80 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.07.078]
42 朱燕, 王俊俏. 炎症性肠病病人自我管理研究进展. 护理研究 2010; 24: 1223-1225 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2010.14.001]
43 韩莉, 倪莹, 李晓荣, 丁玉. 溃疡性结肠炎患者实施健康教育前后知识行为的效果评价. 中华行为医学与脑科学杂志 2005; 14: 345 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2005.04.050]

44 Huang VW, Reich KM, Fedorak RN. Distance management of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 829-842 [PMID: 24574756 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.829]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 203-208

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.203

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

彭江华, 马建永, 绍兴市人民医院全科医疗科 浙江省绍兴市 312000

彭江华, 主治医师, 主要从事肿瘤方向研究.

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由彭江华与马建永完成.

通讯作者: 彭江华, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市中兴北路568号, 绍兴市人民医院全科医疗科. pc92342319zhanpo8@163.com
电话: 0575-88229502

收稿日期: 2018-11-12
修回日期: 2018-12-12
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-08

Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

Jiang-Hua Peng, Jian-Yong Ma

Jiang-Hua Peng, Jian-Yong Ma, Department of General Practice, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jiang-Hua Peng, Attending Physician, Department of General Practice, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. pc92342319zhanpo8@163.com

Received: 2018-11-12
Revised: 2018-12-12
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of raltitrexed combined with irinotecan on the expression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) in serum of patients with metastatic gastric cancer (GC).

METHODS

Fifty-five patients with metastatic GC admitted to our department from December 2015 to December 2017 were studied. All patients were treated with raltitrexed and irinotecan (irinotecan: dose 180 mg/m^2, intravenous drip over 1.5 h, day 1; raltitrexed: 3 mg/m^2, intravenous drip over 1.5 h, day 2). Each 3-wk period consisted of a cycle, and according to the patient's condition, there were six cycles at most. Follow-up was up to June 31, 2018.

RESULTS

Complete remission occurred in 3 cases (5.45%), partial remission in 10 cases (18.18%), stable disease in 28 cases (50.91%), and progressive disease in 14 cases (25.45%). The objective response rate was 23.64% (13/55), and disease inhibition rate was 74.55% (41/55). The median time to tumor progression was 6.1 months (95%CI: 5.2-6.9 mo), and the median survival time was 9.4 mo (95%CI: 8.7-11.2 mo). The expression of ESM-1 after treatment (0.72 μg/L + 0.54 μg/L) was significantly lower than that before treatment (1.03 μg/L + 0.67 μg/L; $P < 0.05$). The expression of IGFBP3 after treatment (3.27 μg/mL + 0.45 μg/mL) was significantly higher than that before treatment (2.93 μg/mL ± 0.43 μg/mL; $P < 0.05$). The most common adverse reactions were neutropenia (19/55, 34.55%), liver dysfunction (15/55, 27.27%), anemia (18/55, 32.73%), and nausea and vomiting (14/55, 25.45%).

CONCLUSION

The combination of raltitrexed and irinotecan in the treatment of metastatic GC can reduce the expression of ESM-1 in serum, inhibit the angiogenesis, increase the expression of IGFBP3, reduce the spread of cancer

cells, and thus effectively control the development of the disease and improve the survival period of patients with fewer adverse reactions and high safety.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Raltitrexed; Metastatic gastric cancer; Serum endothelial cell specific molecule-1; Insulin-like growth factor binding protein 3

Peng JH, Ma JY. Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 203-208
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.203

摘要

目的

探讨雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌(gastric cancer, GC)对血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)表达的影响.

方法

选取2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究. 所有患者均采用雷替曲塞与伊立替康联合疗法: 第一天, 伊立替康: 剂量180 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h; 第二天, 雷替曲塞: 剂量3 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h. 以3 wk为一个周期, 依据患者病情, 最多进行6个周期. 随访至2018-06-31. 考察治疗后近远期疗效、治疗前后患者ESM-1和IGFBP3表达水平变化, 统计治疗过程中患者发生不良反应种类及等级.

结果

完全缓解3例(5.45%), 部分缓解 10例(18.18%), 稳定28例(50.91%), 进展14例(25.45%), 客观有效率为23.64%(13/55), 疾病抑制率为74.55%(41/55). 中位肿瘤进展时间为6.1 mo(95%CI: 5.2-6.9 mo); 中位生存时间为9.4 mo(95%CI: 8.7-11.2 mo); 治疗后ESM-1表达水平(0.72 μg/L±0.54 μg/L)显著低于治疗前(1.03 μg/L±0.67 μg/L)($P<0.05$); 治疗后IGFBP3表达水平(3.27 μg/L±0.45 μg/mL)显著高于治疗前(2.93 μg/L±0.43 μg/mL)($P<0.05$); 患者最常见的不良反应主要有中性粒细胞减少(19/55, 34.55%)、肝功能异常(15/55, 27.27%)、贫血(18/55, 32.73%)及恶心呕吐(14/55, 25.45%).

结论

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雷替曲塞; 转移性胃癌; 血清内皮细胞特异性分子-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白3

核心提要: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌, 可降低患者血清内皮细胞特异性分子-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高胰岛素样生长因子结合蛋白3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高.

彭江华, 马建永. 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 203-208
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.203

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一. 饮食习惯、生活习性、工作环境等都会导致该病的发生, 据2015年中国癌症数据统计[1], GC的发病率和死亡率均呈现逐年增长的趋势. 且有数据统计, 50%的患者就诊时已发展为晚期或存在远处转移, 错失行根治术的最佳时机, 从而化疗成为首选治疗方案[2]. 虽然很多化疗药物如奥沙利铂、卡培他滨等已广泛应用于GC的治疗, 但由于患者病情严重且存在转移而无法实现较好的治疗效果. 因而寻求一种有效抑制癌细胞转移、且安全性好的化疗方案对于改善转移性GC临床疗效和生存质量具有重要意义. 伊立替康是水溶性的半合成喜树碱衍生物, 可阻断DNA复制和转录过程从而杀死癌细胞, 是治疗转移性GC的一线药物[3]; 雷替曲塞是抗代谢的叶酸类似物, 可抑制细胞DNA的合成, 从而发挥细胞毒作用, 具有疗效确切、不良反应小等优点[4]. 已有临床数据表明[5], 伊立替康与雷替曲塞联合用药可有效改善晚期GC患者病情, 但鲜有报道研究其在转移性GC中疗效. 随着早期诊断技术的发展, 人们发现越来越多的肿瘤标志物, 对疾病的治疗具有重要意义. 血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)主要存在于血管网中, 与血管生成密切相关, 且有研究表明其与癌细胞的转移密切相关[6]. 胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor

binding protein 3, IGFBP3)具有调节肿瘤细胞生长的作用, 与肿瘤的增殖密切相关[7]. 通过检测以上两种血清指标可一定程度上评价GC的病情进展, 为疾病的治疗提供参考依据. 本研究针对2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究, 采用雷替曲塞联合伊立替康疗法, 考察治疗方案的近远期疗效、血清ESM-1、IGFBP3的表达并评价化疗方案安全性, 以期为临床转移性GC患者的治疗提供前期研究基础. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究. 所有患者均通过病理组织检查确诊为GC. 研究通过我院伦理委员会批准, 所有研究对象均对研究知情并签署知情同意书. 55例患者中男27例, 女28例, 年龄18-74岁, 平均年龄42.3岁±10.5岁. 病理分级Ⅰ级8例、Ⅱ级12例、Ⅲ级15例、Ⅳ级20例. 胃体癌31例、贲门胃底癌11例、胃底癌13例. 入组标准: (1)所有患者在治疗前均经过胃镜下活检术或姑息手术, 有明确病理组织学结果支持GC诊断, GC病理分期采用2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准确诊为转移性GC; (2)患者自愿接受化疗并签署知情同意书; (3)患者心电图、血常规等基本正常, 心肺功能、肝肾功能及心脑血管均无明显异常. 排除标准: (1)患者预计存活时间低于3 mo; (2)患者不能进行化疗; (3)女性患者妊娠试验结果为阳性; (4)患者伴有其他恶性肿瘤疾病; (5)患者已参与其他临床试验.

1.2 方法 所有患者均采用雷替曲塞联合伊立替康疗法, 具体实施方案: 化疗前后根据患者出现的不同症状给予护肝、护胃、止呕等支持性辅助治疗. 第一天, 伊立替康: 剂量180 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h; 第二天, 雷替曲塞: 剂量3 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h. 以3周为一个治疗周期, 每个周期中观察患者临床症状变化并考察不良反应发生情况, 每两个周期评价一次疗效. 在治疗过程中, 如若患者体质及血液学等指标不满足化疗标准, 可依据实际情况顺延化疗时间, 但原则上不得延迟超过2 wk. 2个周期后, 伊立替康和雷替曲塞可根据“减量标准”于次周同时或单独减少剂量, 每次减少1个剂量级的剂量, 累计减少次数不得超过2次[8]. 在治疗过程中, 患者不能耐受或病情变化等不能继续化疗需要立即终止研究.

观察指标: (1)近期疗效判定: 采用实体肿瘤的疗效评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST Version 1.1)[9]对患者化疗结束后一周近期疗效进行评价, 主要包括四部分: 部分缓解(partial remission, PR)、完全缓解(completely relieve, CR)、稳定(stable duration, SD)、进展(progressive duration, PD). 客观有效率(objective response rate, ORR) = PR+CR; 疾病控制率(Disease control rate, DCR) = CR+PR+SD; PR: 和基线的病灶直径总和相比, 靶病灶的直径之和下降30以上; CR: 靶病灶消失, 且对淋巴结进行病理检查, 短直径减少为10 mm以下; SD: 靶病灶的增加程度未达PD, 减小程度亦未达PR; PD: 靶病灶直径之和比治疗后病灶最小直径之和增加20%以上, 且绝对值增大5 mm或以上; 或出现新的病灶; (2)远期疗效判定: 通过疾病进展时间及总生存时间评价远期疗效. 随访截止时间为2018-06-31. 疾病进展时间(the time of progress, TTP): 从化疗起至影像学检查发现肿瘤发生进展的时间. 总生存时间(overall survival, OS): 患者从化疗起至死亡或最后一次随诊时间(标注患者生死). (3)血清指标: 分别于治疗前及治疗后1天抽取患者清晨空腹静脉血5 mL, 于2000 r/min的转速下离心10 min, 取上清于-80 ℃保存待测. 采用酶联免疫吸附法测定患者ESM-1及IGFBP3. (4)不良反应考察: 根据美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准4.0版(NCI-CTC4.0)[10]对化疗中患者不良反应事件进行统计, 分为1-5等5个等级, 1级: 较轻微的不良反应, 通常无症状, 不需治疗; 2级: 中等程度的不良反应, 通常有临床症状, 能影响机体的功能, 需治疗; 3级: 较为严重的不良反应, 症状复杂, 需要进行外科手术或住院治疗; 4级: 可能对生命构成潜在威胁, 往往可致残, 甚至导致器官损害或器官功能的丧失; 5级: 死亡.

统计学处理 使用SPSS 19.0数理统计软件包行统计学分析, 计数资料以百分数、中位数表示, 两两对比行χ^2检验, 计量资料以(mean±SD)描述, 组间对比行独立样本t检验. 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线.

2 结果

2.1 近期疗效评定结果 本次研究中55例患者最少实施2个周期化疗, 最多完成6个周期. 其中CR 3例(5.45%), PR 10例(18.18%), SD28例(50.91%), PD14例(25.45%), ORR为23.64%(13/55), DCR为74.55%(41/55).

2.2 远期疗效评定结果 停止随访日期为2018年6月31日, 期间55例患者中18例存活, 37例死亡, 0例随访失败, 中位肿瘤进展时间TTP为6.1 mo(95%CI: 5.2-6.9 mo), TTP曲线见图1A; 中位生存时间OS为9.4 mo(95%CI: 8.7-11.2 mo), OS曲线图见图1B.

2.3 血清指标检测结果 本研究中患者治疗后ESM-1表达水平(0.72 μg/L±0.54 μg/L)显著低于治疗前(1.03 μg/L±0.67 μg/L)(P<0.05); 治疗后IGFBP3表达水平(3.27 μg/L±0.45 μg/mL)显著高于治疗前(2.93 μg/L±0.43 μg/mL)(P<

表 1 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌前后血清ESM-1及IGFBP3表达情况(mean ± SD)(n = 55)

	ESM-1 (μg/L)	IGFBP3 (μg/mL)
治疗前	1.03 ± 0.67	2.93 ± 0.43
治疗后	0.72 ± 0.54	3.27 ± 0.45
t值	2.672	4.051
P值	0.009	0.000

ESM-1: 血清内皮细胞特异性分子-1; IGFBP3: 胰岛素样生长因子结合蛋白3.

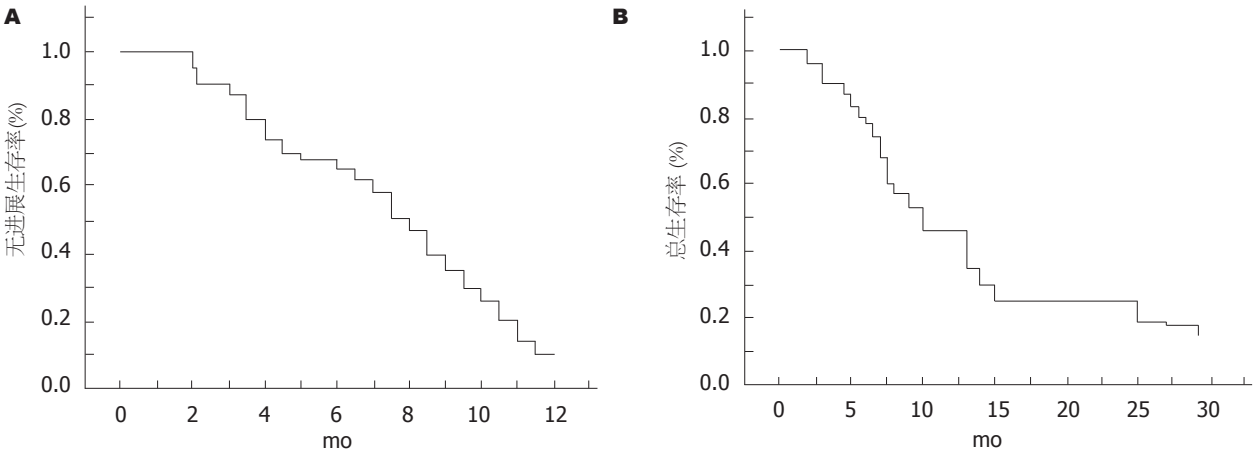


图 1 曲线图. A: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌患者的疾病进展时间曲线图; B: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌的总生存时间曲线图.

0.05), 详见表1.

2.4 不良反应及安全性评价 本研究中患者最常见的不良反应主要有中性粒细胞减少(19/55, 34.55%)、肝功能异常(15/55, 27.27%)、贫血(18/55, 32.73%)及恶心呕吐(14/55, 25.45%); 其他不良反应有中性粒细胞减少引起的发热(3/55, 5.45%)、血小板减少(10/55, 18.18%)、乏力、食欲下降(13/55, 23.64%)、腹泻(5/55, 9.09%)、口腔黏膜炎(1/55, 1.82%); 所有患者均未发生肌酐升高、急性胆碱综合征. 3、4级不良反应较少, 主要为中性粒细胞减少、肝功能异常和血小板减少. 本研究患者不良反应均无5级. 详见表2.

3 讨论

在我国, GC具有较高的发病率和死亡率, 且呈现逐年增长的趋势, 严重威胁人们的身体健康. 且临床数据显示, 约一半的患者就诊时已发展为晚期或伴随远处转移, 不能采用常规根治术进行治疗, 因此如何提高此类患者的临床疗效成为广大医师及研究人员关注的重点. 目前, 针对转移性GC患者主要通过放疗、化疗、腹腔化疗等手段[11]. 其中, 化疗作为治疗转移性GC的主要策略, 目前采用的化疗药物主要有替吉奥、卡培他滨等[12,13], 此类药物虽然可以改善病情但疗效不稳定[14], 此外靶向治疗的曲妥珠单抗、贝伐珠单抗联合化疗, 虽疗效肯定但价格昂贵[15]. 因此, 迫切需要一种疗效确切、安全性高的化疗方案来缓解转移性GC患者的病情.

伊立替康是一种特异性的DNA拓扑异构酶I抑制剂, 是一种作用于细胞周期的抗肿瘤药物, 在细胞的S期, 其与DNA及拓扑异构酶Ⅰ的结合物作用从而抑制DNA复制和转录, 使得DNA不可逆破坏, 导致肿瘤细胞死亡[3]. 临床研究表明伊立替康可有效治疗转移性GC, 提高患者存活期[16]. 美国国立综合癌症网络指南也将伊立替康推荐为转移性GC的一线化疗药物. 雷替曲塞是新一代叶酸类水溶性胸苷酸合酶抑制剂, 其通过细胞膜外还原型叶酸盐转运到细胞内部, 并被代谢为谷氨酸类化合物, 从而抑制胸苷酸合酶的活性, 达到阻断癌细胞DNA合成的作用, 实现其抗肿瘤效果[4]. 该药转化的谷氨酸类化合物可长时间停留在细胞内, 持续发挥胸苷酸合酶活性抑制作用, 且心脏毒性低, 是不适合氟尿嘧啶药物治疗的GC患者的替代药. 研究表明, 雷替曲塞可以和伊立替康代谢的喜树碱衍生物SN-38协同发挥抗肿瘤药效, 因此, 两药联用时先给予伊立替康再给予雷替曲塞, 可发挥更好的抗肿瘤效果[17]. 本研究第一天伊立替康180 mg/m^2; 第二天雷替曲塞3 mg/m^2, 客观有效率为23.64%, 疾病抑制率为74.55%, 中位肿瘤进展时间

表 2　雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌患者不良反应

不良反应(*n* = 55)	1级	2级	3级	4级	1–4级(%)
中性粒细胞减少	14	4	1	0	19 (34.55)
中性粒细胞减少引起的发热	3	0	0	0	3 (5.45)
血小板减少	6	3	0	1	10 (18.18)
肝功能异常	11	1	3	0	15 (27.27)
贫血	13	5	0	0	18 (32.73)
恶心呕吐	11	3	0	0	14 (25.45)
乏力、食欲下降	10	3	0	0	13 (23.64)
腹泻	4	1	0	0	5 (9.09)
口腔黏膜炎	1	0	0	0	1 (1.82)
肌酐升高	0	0	0	0	0.00
急性胆碱综合征	0	0	0	0	0.00

6.1 mo, 中位生存时间为9.4 mo, 表明两药联合使用可有效改善病情, 减缓肿瘤进展, 提高存活时间. 分析认为这与两药协同作用、增加药物疗效密切相关. 李玉梅等[18]人研究也表明雷替曲塞和伊立替康联用在晚期结直肠癌患者中具有较高的治疗有效率.

随着早期诊断技术的发展, 人们发现了很多肿瘤标志物, 这些标志物与肿瘤的发生发展密切相关, 不仅可以用于疾病的筛查, 对于疾病病情发展的评估易具有重要意义. 目前临床上关于GC的标志物主要有癌胚抗原、多种糖类抗原、胰蛋白酶抑制剂前体、血管生成素样蛋白等, 此类标志物虽在GC的诊断中具有一定价值, 但在转移性GC的病情评估上灵敏度较小、特异性不高. ESM-1是进来新发现的癌症预后标志物. 其主要存在于血管网中, 与血管生成密切相关, GC作为一个血流丰富的实体瘤, 其生长、侵袭和转移与血管生成具有重要联系. 研究表明[19], ESM-1可以通过促进肿瘤的血管生成加快肿瘤的远处转移. 刘晖杰等[20]人研究表明, 存在远处转移的GC患者血清ESM-1水平要显著高于未发生转移的GC患者, 且该指标与GC患者的存活期具有一定关联, 生存期长的患者血清ESM-1水平要明显低于生存期短的. 本次研究中, 治疗后患者血清ESM-1水平显著低于治疗前, 表明雷替曲塞联合伊立替康可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 减少癌细胞的扩散, 从而实现较好的治疗效果. 此外, 本研究还考察了治疗前后患者IGFBP3的表达. IGFBP3基因为染色体7p12-14, 具有调节肿瘤细胞生长的作用, 与肿瘤细胞的增殖、死亡密切相关. 其作为一种GC标志物, 有研究表明, 其肿瘤的分期、大小及转移显著相关, 存在转移的患者IGFBP3表达水平要显著低于未转移患者[21]. 本研究结果显示: 治疗后患者血清IGFBP3表达水平显著高于治疗前, 表明雷替曲塞联合伊立替康可提高IGFBP3表达水平, 证实该化疗方案可以抑制癌细胞的继续转移和扩散. 结合上述ESM-1检测结果, 进一步证实了雷替曲塞联合伊立替康可有效控制病情的发展, 提高患者存活期.

除了考察化疗方案的临床效果, 药物是否安全、不良反应发生情况亦是本研究的重点. 以往已有研究将雷替曲塞与伊立替康联合化疗用于晚期结直肠癌的治疗, 但存在较高的腹泻发生率, 严重者导致死亡, 这与药物剂量密切相关[22]. 伊立替康的主要不良反应为腹泻, 且与剂量呈现正相关. 本研究中伊立替康剂量为180 mg/m^2, 是前者研究的一半, 配合雷替曲塞增加药物的协同作用. 结果显示: 腹泻患者发生率为9.09%. 本研究中主要的不良反应为中性粒细胞减少(34.55%)、肝功能异常(27.27%)、贫血(32.73%)及恶心呕吐(25.45%), 针对中性粒细胞减少患者采用重组人粒细胞刺激因子治疗后, 病症好转; 对于本研究肝功能异常发生率较高, 可能与雷替曲塞会增加转氨酶水平有关. 本研究未有严重腹泻者, 对于腹泻患者及时给予盐酸洛哌丁胺可有效缓解症状. 本研究患者未出现心脏毒性、神经毒性、肾毒性等严重致死性不良反应, 总体安全性较好.

总之, 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

文章亮点

实验背景

近年来有研究报道, 血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)与癌细胞的转移密切相关, 胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)与肿瘤的增殖有相关

性, 二者的血清水平能够在一定程度上评价胃癌(gastric cancer, GC)的病情进展, 伊立替康与雷替曲塞联合用药可有效改善晚期GC患者病情, 但将其应用于转移性GC的治疗报道较少.

实验动机

研究雷替曲塞联合伊立替康疗治疗转移性GC的近远期疗效、血清ESM-1、IGFBP3的表达并评价化疗方案安全性, 以期为临床转移性GC患者的治疗提供前期研究基础.

实验目标

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期.

实验方法

采用雷替曲塞联合伊立替康对转移性GC患者进行治疗, 并分别于治疗前和治疗后采用酶联免疫吸附法测定患者的ESM-1和IGFBP3水平并进行比较, 同时对近远期疗效及安全性进行评价.

实验结果

通过分析发现, 治疗后患者的ESM-1表达水平降低, IGFBP3表达水平升高, 患者病情得到控制.

实验结论

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

展望前景

本研究对患者治疗前后的ESM-1和IGFBP3水平进行了比较, 今后将进一步研究不同肿瘤进展患者与化疗有效患者的ESM-1和IGFBP3变化水平是否有差异, ESM-1和IGFBP3是否可以作为疗效评价的指标, 以及与其他治疗方案相比, 本研究治疗方案是否具有疗效优势.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 高丹丹, 刘磊, 白玉贤. 晚期胃癌化疗及分子靶向治疗研究进展. 中国医师杂志 2016; 39: 1978-1981 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.028]

3 李鹏, 石萍, 王真, 杨志祥. 我院伊立替康用于晚期恶性肿瘤致不良反应56例分析. 中国药房 2016; 27: 635-637 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.18]

4 姚玮, 张君儒, 陈连锁, 巩祥胜, 郭丽, 张振山, 王旭初, 冯娜娜. 雷替曲塞TACE治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察. 介入放射学杂志 2016; 25: 125-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.008]

5 谢晓素, 顾康生. 伊立替康联合雷替曲塞方案二线治疗晚期胃癌的临床研究. 安徽医药 2014; 18: 1557-1559 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.08.054]

6 陈绍龙, 魏翔, 王怡, 周青, 张素梅, 汪渊. ESM-1在低氧环境下胃腺癌细胞中的表达及意义. 安徽医科大学学报 2017; 52: 23-27 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.005]

7 孙洪芝, 孟凡杰, 郭恒岳. 急性髓系白血病患者胰岛素样生长因子结合蛋白3的表达及其意义. 中国实验血液学杂志 2016; 24: 1319-1323 [DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.006]

8 王清波, 冯继锋, 陆建伟, 李晟, 仰丽丽. 伊立替康联合雷替曲塞二线治疗晚期胃癌的疗效分析? 临床肿瘤学杂志 2015; 10: 909-912

9 Eisenhauer EA, Verweij J, Eisenhauer EA. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1. *Eur J Cancer* 2009; 7: 5 [DOI: 10.1016/S1359-6349(09)70018-7]

10 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统–通用不良反应术语标准4.0版. 肿瘤 2012; 32: 142-144

11 李国立, 相小松. 晚期胃癌综合治疗国内外指南解析. 中国实用外科杂志 2017; 37: 1128-1131

12 张功平. 替吉奥同步放疗序贯化疗治疗胃癌根治术后腹腔淋巴结转移瘤的疗效. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 4903-4904 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8242.2017.25.114]

13 朱凌宇. 卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌效果分析. 现代养生 2016; 3: 37-37

14 王钧, 宋展, 窦岩岩, 杨玉兵, 吕柯, 张海洋, 赵玉亭. 单一及联合药物化疗对老年胃癌患者的影响. 重庆医学 2017; 46: 4218-4219 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.013]

15 冯睿, 张小田, 杨升. 胃癌靶向治疗的研究现状与进展. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1191-1196 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.10.027]

16 李开春, 程诗宇, 杜杰, 李进. 转移性或局部晚期胃癌的二线治疗选择. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 721-724 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.10.001]

17 鲁赛红, 夏韬. 伊立替康联合替吉奥、雷替曲塞或氟尿嘧啶治疗进展期胃癌的临床观察. 中国药房 2017; 28: 1548-1551 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.32]

18 李玉梅, 刘静, 赵福友, 周争光, 吴穷. 伊立替康联合雷替曲塞3周方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察. 蚌埠医学院学报 2017; 42: 1029-1031 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.005]

19 颜蕴文, 徐晓军, 陈樱, 张素梅, 汪渊, 张敬杰. ESM-1乳腺癌组织中的表达及其临床意义. 安徽医科大学学报 2016; 51: 1167-1170

20 刘晖杰. 胃癌患者中血清内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)水平及与预后的关系. 实用癌症杂志 2016; 31: 1207-1207 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.07.051]

21 邓丹, 李远发, 陈瑞红, 冯庆, 彭为. 胃癌患者血清IGFBP3和Neuropilin-1的表达水平及其临床意义. 实用癌症杂志 2016; 31: 1417-1419 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.09.009]

22 周建红, 李桂生, 李高峰, 黄建. 伊立替康联合雷替曲塞在晚期结直肠癌二线化疗中的疗效及安全性研究. 中国全科医学 2013; 16: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.02.064]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

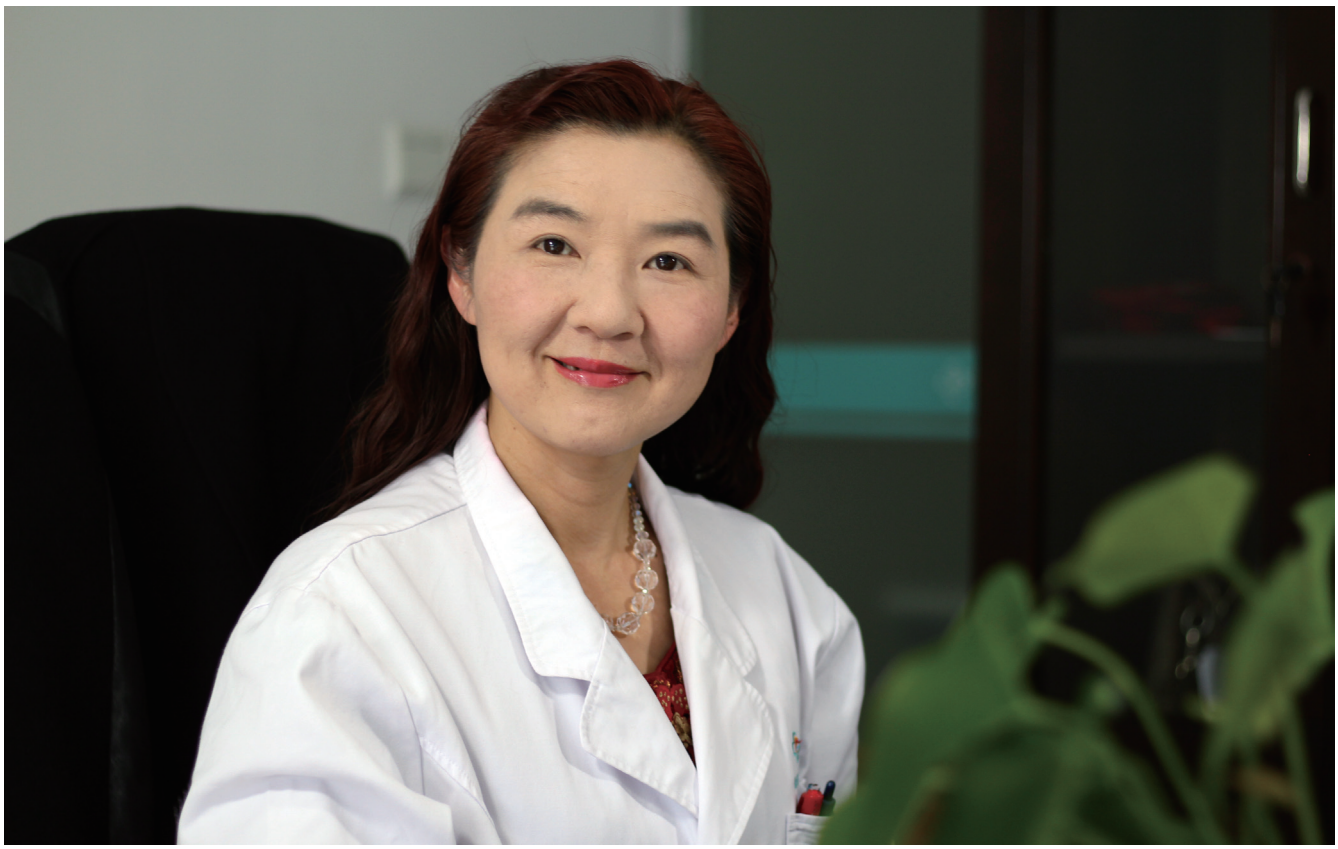
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 28 日　　第 27 卷　　第 4 期　　(Volume 27 Number 4)



4/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 04>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年二月二十八日 第二十七卷 第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年2月28日 第27卷 第4期 (总第624期)

述评

209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

基础研究

220 七氟烷调节CARMA3靶向NF-κB通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

临床研究

238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

文献综述

245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇

临床实践

267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

消　　息

244 《世界华人消化杂志》参考文献要求
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准
266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理系统评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-02-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

EDITORIAL

209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Zhang L, Zhang FK

BASIC RESEARCH

220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF-κB signaling pathway

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF

228 Remifentanil regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L

CLINICAL RESEARCH

238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT

REVIEW

245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Zhen JH, Huang GR

252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Li KY, Liu G

260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L

276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Lu YM, Cheng P, Zhang LL

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 209-219

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.209

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

述评 EDITORIAL

慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张 莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 主任医师, 主要研究方向为肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗等.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2018-10-02
修回日期: 2018-11-01
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-02-28

Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Corresponding author: Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijiingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2018-10-02
Revised: 2018-11-01
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-02-28

Abstract

This paper reviews the recent advances in the assessment and treatment of chronic hepatitis B with regard to predicting inflammation and fibrosis with non-invasive biomarkers and transient elastography, clinical benefits of long-term nucleos(t)ide analog (NA) antiviral therapy, serological benefits (HBeAg and HBsAg loss) of concurrent or sequential NAs and pegylated interferon, as well as risk factors for the development of hepatocellular carcinoma.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 209-219
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209

摘要

应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以更加精准地评估慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的疾病严重度, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期抗病毒治疗, 可以使患者临床获益, 选择合适的患者, 通过优化治疗方案, 诸如应用NA和聚乙二醇干扰素联合或序贯治疗, 可以提高HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 应用患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素、治疗应答情况和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以预测CHB患者发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理的重大挑战.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素; 肝细胞癌; 瞬时弹性成像

核心提要: 应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以准确评估慢性乙型肝炎患者的疾病严重度, 确定抗病毒治疗的时机. 通过核苷(酸)类似物长期治疗, 可使患者临床获益, 联合应用聚乙二醇干扰素治疗, 有助于提高患者的血清学应答率.

张莉, 张福奎. 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 209-219
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209

0 引言

应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疾病严重度进行准确评估, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义. 应用恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(Tenofovir, TDF)等核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生风险, 提高患者的生存率. 现对CHB的评估和治疗研究进展综述如下.

1 疾病严重度评估

肝活检为评估肝病严重度的金标准, 然而, 其为有创性, 并且存在取样误差等局限性, 使其临床应用受到限制. 应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 准确评估CHB患者的肝脏炎症和纤维化严重度, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义(表1).

血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平是最常用的肝脏炎症损伤标志物. 韩国一项研究对12486例CHB患者随访9年, 血清ALT水平与肝脏相关死亡率正相关, 男性和女性ALT水平用于预测肝脏相关死亡风险的最佳切点值分别为34 U/L和30 U/L[1]. 我国一项研究联合应用定量抗-HBc和ALT水平, 对CHB患者显著肝脏炎症的诊断性能优于单用ALT水平[2]. 然而, CHB患者的血清ALT水平与肝脏炎症坏死程度往往并不平行, 对评估肝脏炎症或纤维化具有局限性. 研究人员探讨采用血小板计数(platelet count, PLT)和γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、胆碱酯酶、球蛋白等其他肝功能指标或者联合病毒学指标, 建立预测模型, 对肝脏炎症或纤维化进行评估[3-7].

对于HBV DNA≥4 log 10 copies/mL、ALT水平轻度升高(40-80 IU/L)的CHB患者, 应用球蛋白-PLT模型预测显著肝纤维化的性能, 与FIB-4指数[基于ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、PLT和患者年龄]相当, 对肝硬化的预测性能优于FIB-4或AST/PLT比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)[3]; 应用GGT/PLT比值, 用于预测CHB患者显著肝脏炎症的性能优于ALT、AST和GGT水平[4]; 联合应用GGT/PLT比值和胆碱酯酶建立模型, 对CHB患者显著肝纤维化或肝硬化的预测性能优于GGT/PLT比值[5]; 联合应用抗-HBc定量水平、PLT和白蛋白/球蛋白比值建立的预测模型, 可以准确评估CHB患者的显著肝纤维化[6]; 应用抗-HBe、核心启动子-A1762T突变和PLT建立评分系统, 用于检出肝硬化的性能优于APRI或FIB-4指数[7].

此外, 一些研究对新型血清标志物用于评估CHB肝纤维化分期的价值进行了探讨[8-12]: 血清游离甲状腺素(free tetraiodothyronine, FT4)水平可以反映CHB患者的肝纤维化分期, 应用FT4、PLT、胆碱酯酶、GGT和年龄建立的模型, 可以预测显著肝纤维化及肝硬化[8]; 血清多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白(wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein, WFA+ -M2BP)水平与瞬时弹性成像检测的肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)相关, 用于诊断显著肝纤维化的性能优于FIB-4、APRI或AST/ALT比率(aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio, AAR)指数[9]; 血清高尔基体糖蛋白73水平与肝脏炎症坏死严重度分级和肝纤维化分期相平行[10]; 血管生成素样蛋白2是一种慢性炎症介质, 可以促使细胞外基质的重构, 血清血管生成素样蛋白2水平可作为CHB患者的新型肝纤维化标志物[11]; 血清补体5a水平、AST、层黏蛋白、Ⅳ型胶原、PLT、白蛋白和HBsAg与肝纤维化分期独立相关, 基于上述指标建立的积分模型, 可以评估显著肝纤维化和早期肝硬化[12].

然而, 有研究表明, 肝纤维化指数并不适用于对CHB患者的纤维化分期进行评估[13,14]. 美国一项研究表明, CHB患者的APRI和FIB-4指数评分与肝纤维化分期相关, 但是, 纤维化各期的评分分布存在很大重叠, 妨碍了对分期的准确评估, 使81%-89%的进展期肝纤维化或肝硬化患者漏诊, 71%无肝纤维化的患者被错误分类为显著肝纤维化[13]. 德国一项研究也表明, FIB-4、AAR、APRI和年龄-PLT指数等无创性评分系统的临床效用并不可靠, 高达35%-82%的进展期肝纤维化病例被错误分类为轻微肝纤维化[14].

肝脏瞬时弹性成像对CHB肝纤维化分期的评估价值, 得到越来越多的研究证实. 一项荟萃分析纳入27项研究, 包括4386例CHB患者, 肝脏瞬时弹性成像对于诊断纤维化≥F2、≥F3和F4期的汇总灵敏度和特异度均

表 1 不同研究应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术评估慢性乙型肝炎患者的肝脏疾病严重度

作者	研究应用指标	预测价值
Li等[2]	抗-HBc+ALT	显著肝脏炎症
Li等[3]	球蛋白+PLT	肝硬化
Wang等[4]	GGT/PLT比值	显着肝脏炎症
Liu等[5]	GGT/PLT比值+胆碱酯酶	显著肝纤维化和肝硬化
Li等[6]	抗-HBc+PLT+白蛋白/球蛋白比值	显著肝纤维化
Yeh等[7]	抗-HBe+核心启动子-A1762T突变+PLT	肝硬化
Wu等[8]	FT4+PLT+胆碱酯酶+GGT+年龄	显著肝纤维化和肝硬化
Zou等[9]	多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白	显著肝纤维化
Xu等[10]	高尔基体糖蛋白73	肝脏炎症和肝纤维化
Deng等[11]	血管生成素样蛋白2	肝纤维化
Deng等[12]	补体5a	肝纤维化
Li等[15]	肝脏瞬时弹性成像	肝纤维化分期
Li等[16]	APRI或FIB-4指数+肝脏瞬时弹性成像	显著肝纤维化

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; PLT: 血小板计数; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; FT4: 游离甲状腺素.

超过0.80[15]. 我国一项研究表明, 联合应用APRI或FIB-4指数和肝脏瞬时弹性成像, 检出显著肝纤维化的性能明显提高[16].

因此, 目前的研究趋势为联合应用肝功能、病毒学指标等生物学标志物或无创性肝纤维化指数和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以提高对CHB患者肝脏疾病严重度的诊断性能. 然而, 不同研究的结果并不一致, 上述无创性检测方法用于诊断CHB肝纤维化分期的最佳切点值尚未得到充分验证, 肝活检对于评估CHB的疾病严重度仍然具有重要价值.

2 应用NA长期治疗的抗病毒效果

ETV、TDF和替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF, 我国大陆近期可望批准上市)均为高耐药基因屏障NA, 为CHB一线治疗药物.

韩国一项研究表明, 1009例NA初治患者应用ETV治疗1、3和5年时的累积病毒学应答率分别为79.0%、95.6%和99.4%, 3年和5年时的累积耐药率分别为1.0%和2.1%[17]. 我国香港一项真实世界的队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗7年, HBV DNA检测不出率、ALT复常率和HBeAg血清学转换率分别高达98.7%、98.3%和82.1%, 基因型耐药率仅为1.2%[18]. 日本一项研究表明, CHB初治患者应用ETV治疗长达10年时, HBV DNA检测不出率维持于96%以上, 病毒学突破率和ETV耐药率分别为2.5%和1.1%[19].

德国一项研究表明, NA初治和经治患者应用TDF治疗36 mo时, 达到HBV DNA水平<69 IU/mL的比例分别高达91%和96%, HBeAg阳性和阴性患者的HBsAg清除率分别为5.7%和2.2%[20]. 美国一项研究表明, CHB患者应用TDF治疗8年, 可持续抑制HBV DNA, 无耐药或保守位点变化累积的证据[21]. 澳大利亚一项研究表明, HBeAg阳性患者应用TDF治疗8年时的HBeAg血清学转换率为52%, 治疗24 wk时的HBeAg水平下降, 与HBeAg血清学转换有关, 预测HBeAg血清学转换的最佳阈值为治疗24 wk时HBeAg水平下降≥2.2 log10, 达到该阈值患者的HBeAg血清学转换率高达76%[22].对ETV等发生耐药的患者换用TDF治疗, 仍然可以获得满意的抗病毒效果. 日本一项回顾性研究纳入40例NA治疗失败的CHB患者, 应用基于TDF的挽救方案治疗1、2、3和4年时, 病毒学应答率分别为78%、88%、81%和100%[23]. 韩国一项研究表明, 对ETV和(或)阿德福韦(adefovir, ADV)耐药的CHB患者应用TDF单药治疗至144 wk, 达到HBV DNA<15 IU/mL的患者比例为79.4%[24]. 韩国另外一项研究纳入对NA发生耐药, 应用TDF+ETV、拉米夫定(lamivudine, LAM)或替比夫定(telbivudine, LdT)联合治疗后获得完全病毒学应答的76例CHB患者, 转换至TDF单药治疗, 中数随访时间为24.7 mo, 所有患者均维持完全病毒学应答[25].

我国台湾一项研究表明, 和无肝硬化的CHB患者相比, 肝硬化患者应用ETV治疗2年时, HBV DNA检测不出率或HBeAg清除率无显著性差异, 因此, 肝硬化状态对NA的长期抗病毒效果并无影响[26].

应用NA长期治疗的CHB患者有望获得HBsAg清除, 实现“功能性治愈”, 治疗期间快速达到病毒学应答、HBsAg水平较低和下降速度较快, 为获得HBsAg清除的预测因素[27,28]. 我国台湾一项研究纳入411例应用LAM(110例)或ETV(301例)治疗, 停药后随访至少12 mo的无肝硬化的CHB患者, HBeAg阳性和阴性患者

的8年累积HBsAg清除率分别为19.6%和33.1%. HBV基因型为C型以及治疗结束时的HBsAg水平较低, 为获得HBsAg清除的独立预测因素[27]. 我国台湾另外一项大型研究总共纳入1075例应用NA治疗的HBeAg阴性患者, 6例患者于治疗期间获得HBsAg清除, 估计每年HBsAg清除率为0.15%, 691例患者根据亚太地区指南标准而停用NA, 中数随访155 wk, 42例患者证实发生HBsAg清除, 6年累积HBsAg清除率为13%, 估计每年HBsAg清除率为1.78%. Cox回归分析表明, 达到HBV DNA检测不出的时间较短(<12 wk)、治疗期间的HBsAg下降更多(>1 log10 IU/mL)、治疗结束时的HBsAg水平更低(<100 IU/mL)、停药后维持应答以及复发者未予再治疗, 是发生HBsAg清除的预测因素, 临床复发后未予治疗者的HBsAg清除率比接受再治疗者高7.34倍, 表明未予治疗的短暂临床复发可促使充分的免疫控制, 从而实现功能性治愈[28]. 德国一项研究表明, 应用TDF治疗≥4年, 抑制HBV DNA≥3.5年, 无肝硬化的21例HBeAg阴性CHB患者停药144 wk时, 中数HBsAg下降0.59 log10 IU/mL, 4例(19%)患者获得HBsAg清除[29].

3 应用NA长期治疗的临床获益

应用NA长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 显著提高患者的生存率.

韩国一项研究表明, 对于HBeAg阳性、HBV DNA >20000 IU/mL、ALT水平<40 IU/L、无肝硬化证据的患者, 应用抗病毒治疗, 可以使HCC和肝硬化风险显著降低[30]. 一项大型多中心队列研究纳入年龄≥16岁, 接受ETV或TDF治疗≥12 mo的1951例白人CHB患者, 包括526例(27%)代偿期肝硬化患者, 患者1年、3年、5年和8年的总体累积生存率分别为99.7%、97.8%、95.9%和94.1%, 与国家、年龄、性别和年度相匹配的普通人群相比, 这些患者的总体生存率无显著差异[31]. 一项大型观察性研究对应用ETV或TDF长期治疗患者的临床转归进行直接比较, 在降低死亡、HCC、肝移植或肝脏失代偿风险方面, ETV和TDF治疗患者的临床获益无显著性差异[32].

我国台湾一项研究纳入基线HBV DNA≥2000 IU/mL的1315例CHB肝硬化初治患者, 应用ETV治疗4年, 与503例未治疗的CHB肝硬化患者历史队列相比, 发生HCC、静脉曲张出血或自发性细菌性腹膜炎等肝硬化事件和死亡风险均显著降低[33]. 一项观察性研究纳入发生失代偿后立即开始接受ETV(179例)或LAM(116例)治疗的CHB肝硬化患者, 平均随访62.3 mo±36.5 mo, 患者的中数生存期为7.7年, 不需要肝移植的生存期达到5年和10年的患者比例分别为60.1%和45.7%, 116例(39.3%)患者维持病毒学应答, 维持病毒学应答患者的Child-Turcotte-Pugh和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分显著改善, 不需要肝移植的长期生存率显著提高, 因此, 即使患者已经发生失代偿期肝硬化, 仍然可以从NA长期治疗中获益[34].

4 NA停药后的复发风险预测

NA停药后复发是CHB治疗尚未解决的重要问题, 尤其是HBeAg阴性患者停用NA后的复发风险更高, 许多临床研究对NA停药后的复发风险和复发预测因素进行了探讨.

一项系统评价总共纳入25项研究, 包括停用NA后随访≥12 mo的1716例患者, 停用NA后1年、2年和3年时, 最初为HBeAg阳性患者的病毒学复发率分别为37.5%、46.6%和48.5%, 最初为HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为56.3%、68.7%和69.9%, HBeAg阳性患者的病毒学复发率有低于HBeAg阴性者的趋势(P = 0.064)[35]. 我国台湾一项研究纳入143例应用TDF治疗、无肝硬化的CHB患者, 符合2012年APASL标准而停药后104 wk时, HBeAg阳性患者的病毒学和临床复发率分别为66.6%和59.1%, HBeAg阴性患者的病毒学和临床复发率分别为72.3%和55.9%[36]. 我国一项研究对停用NA治疗的223例CHB患者进行随访, 1年、3年、5年和10年时, HBeAg阳性患者的累积复发率分别为20.3%、23.4%、27.9%和30.9%, 显著低于HBeAg阴性患者的44.7%、52.5%、57.4%和62.3%(P值均<0.001)[37].

患者年龄、巩固治疗时间以及一些病毒学因素可能与NA停药后的病毒学或临床复发风险有关. 比利时一项研究表明, 应用NA治疗获得HBeAg血清学转换的62例患者经巩固治疗(中数时间8 mo)停药后, 有30例发生复发, 治疗开始和发生HBeAg血清学转换时的GGT水平较高, 与临床复发风险增加有关[38]. 我国台湾一项研究表明, HBeAg阳性和阴性患者停用TDF时的HBsAg水平较高, 是病毒学复发的独立预测因素, HBeAg阳性和阴性患者停药时的HBsAg水平分别为200 IU/mL和80 IU/mL, 为病毒学复发的最佳预测值[33]. 荷兰一项研究对停止NA治疗的100例CHB患者随访2.5年期间, 39例患者发生临床复发, 治疗结束时的抗-HBc水平较低和HBsAg水平较高, 与临床复发风险较高有关[39]. 韩国一项研究表明, CHB患者停用NA治疗后1年内, 半数以上发生病毒学复发. 年龄>40岁和治疗前HBV DNA水平>2000000 IU/mL是HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素, 年龄>40岁和治疗结束时HBV核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)水平>3.7 log

IU/mL是HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素[40]. 我国一项研究表明, 对于HBeAg阳性患者, 患者年龄、NA巩固治疗时间和至发生HBeAg血清学转换的时间为复发的预测因素, 对于HBeAg阴性患者, 患者年龄和至HBV DNA转阴的时间为复发的预测因素[37].

HBeAg阴性患者获得病毒学应答后, 继续NA巩固治疗>24 mo, 可以降低停药后的复发风险[35, 41]. 一项系统评价表明, HBeAg阴性患者治疗期间获得病毒学应答>24 mo与≤24 mo相比, 停用NA后12 mo时的持续病毒学应答率分别为75.0%和35.6%(P = 0.005)[35]. 我国台湾一项研究纳入应用TDF治疗, 持续抑制HBV DNA的85例HBeAg阴性患者, 停药后中位数时间39 wk, 38例患者发生临床复发, 1年累积复发率为52%, TDF治疗持续时间>3年和巩固治疗时间>2年, 可使临床复发率降低至30%[41].

5 应用NA和聚乙二醇干扰素联合/序贯治疗方案的血清学应答获益

应用NA治疗患者的HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率较低, 研究人员对NA和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PegIFN)联合或序贯治疗方案, 以提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率的益处进行了积极探索[42-47].

一项研究对HBeAg阳性患者应用TDF单药治疗72 wk(53例), 或者期间(12-36 wk)加用PegIFNα-2b(1.5 μg/kg/w)联合治疗24 wk(53例), 第72周时, 联合治疗组的HBeAg清除率显著高于TDF单药治疗组(35.8%对比17%, P = 0.028)[42]. 全球ARES研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV治疗24 wk时, 加用PegIFN联合治疗24 wk, 随访至96 wk时的HBeAg血清学转换率显著提高(分别为13%和26%, P = 0.036), 然而, 继续随访至226 wk时, 两组的HBeAg清除率并无显著性差异[43].

应用NA和PegIFN联合治疗方案, 对于达到HBsAg下降或清除, 可能具有一定优势[43-45]. 意大利一项研究表明, 应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的HBeAg阴性患者加用PegIFNα-2a(180 μg/w)联合治疗48 wk, 可以使血清HBsAg水平显著下降, 第48周和96周时, 血清HBsAg水平下降≥50%的患者比例分别为67.4%(29/43)和50.9%(28/55)[44]. 上述ARES长期随访研究也表明, 第226周时, 联合治疗组HBsAg下降1 log10的患者比例显著高于ETV单药治疗组(59%对比28%, P = 0.02)[43]. 一项开放标签的大型研究表明, CHB患者应用TDF和PegIFNα-2a联合治疗48 wk, 与TDF单药治疗120 wk或PegIFN单药治疗48 wk相比, 120 wk时的HBsAg清除率显著提高(分别为10.4%、0%和3.5%, P值分别为<0.001和 = 0.002)[45].

有些研究探讨了NA和PegIFN序贯治疗策略的效果[46,47]. 日本一项研究纳入应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的21例HBeAg阴性患者, 分组至换用PegIFNα-2a治疗(10例)或加用PegIFN α-2a联合治疗(11例), 应用PegIFN序贯治疗与加用PegIFN α-2a联合治疗相比, 与治疗后1年时的HBsAg水平下降显著相关(P = 0.012)[46]. 我国香港一项研究纳入应用ETV治疗后发生HBeAg血清学转换的41例患者, 加用PegIFNα-2a(180 μg/wk)治疗4 wk后, 停用ETV, 继续应用PegIFN治疗至48 wk, 第72 wk时, 患者的HBeAg血清学转换率高达76%, HBsAg清除率为15%, 基线HBsAg水平是获得HBsAg清除的最佳预测因素[47].

6 HCC的发生风险预测

应用NA长期治疗, 可以降低CHB患者的HCC发生风险, 然而, 并未完全消除这一风险.

对1999-2013年韩国死亡证明数据库肝病和肝癌死亡数据进行分析的一项研究表明, 在HBV流行人群中, 随着普遍抗病毒治疗, 肝病的死亡率显著下降, 每年死于肝病的人数减少62.3%, 预期寿命延长, 然而, 发生肝癌的风险人群增加, 每年死于肝癌的人数增加17.8%, 导致肝癌负担加重[48]. 一项回顾性队列研究表明, 与倾向评分匹配的未治疗患者相比, 应用TDF治疗CHB患者的8年HCC累积发生率显著降低(分别为20.13%和4.69%, P<0.0001), 肝硬化是发生HCC风险增加的显著性预测因素[49]. 韩国一项研究表明, 与非活动性CHB患者相比, 应用NA治疗获得HBV DNA持续抑制的CHB患者发生死亡或其他肝脏相关事件的风险相似, 然而, HCC的发生风险仍然较高[风险比(hazard ratio, HR): 3.44, 95%CI: 1.82-6.52, P<0.01][50]. 欧洲一项多中心队列研究表明, CHB患者应用ETV或TDF治疗最初5年内和5年后, HCC年发生率分别为1.22%和0.73%(P = 0.050), 无肝硬化患者的HCC年发生率差异无显著性, 而肝硬化患者5年后的HCC年发生率显著下降(由3.22%降至1.57%, P = 0.039). 高龄、基线和5年时PLT较低以及5年时LSM ≥12 kPa, 是5年后HCC发生风险增加的显著性预测因素[51]. 韩国一项研究表明, 应用ETV治疗最初5年内和5年后, CHB患者整体队列的HCC发生率分别为2.29/100人-年和1.66/100人-年, 无肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为0.31/100人-年和0.43/100人-年, 肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为4.16/100人-年和2.83/100人-年. 对肝硬化亚组队列继续随访至治疗≥7年时, 患者的HCC发生率显著下降, HCC年发生率差异为2.58%(P = 0.020)[52]. 因此, 亚洲CHB患者长期存

在HCC的发生风险, 凸显长期抗病毒治疗和监测HCC的重要性.

CHB患者即使获得HBeAg血清学转换, 甚至达到HBsAg清除的理想终点, 仍未消除HCC的发生风险[53-57]. 我国香港一项研究纳入723例获得HBeAg清除的患者, 随访至20年时, 患者的累积HCC发生率为7.9%. 男性、获得HBeAg清除时年龄较高、肝硬化、白蛋白水平较低、HBV DNA和ALT水平较高, 为HCC发生风险增加的显著因素[53]. 一项荟萃分析纳入16项研究, 包括4910例HBeAg血清学转换的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBeAg持续阳性者[相对危险度(relative risk, RR): 0.58, 95%CI: 0.35-0.97, P = 0.04], 然而, 合并的HCC发生率仍然高达3.33%(95%CI: 2.28%-4.58%), 尤其是发生HBeAg血清学转换时已经诊断肝硬化或年龄>40岁者发生HCC的风险显著升高[54]. 一项荟萃分析纳入28项研究, 包括34952例HBsAg清除的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBsAg持续阳性者(RR: 0.34, 95%CI: 0.20-0.56, P<0.001), 然而, 合并的HCC发生率仍然高达2.29%(95%CI: 1.19%-4.37%), 尤其是发生HBsAg清除时已确诊为肝硬化或年龄超过50岁者发生HCC的风险显著升高[55]. 我国香港一项研究纳入获得HBsAg清除的4568例患者, 中数随访3.4年, 54例患者发生HCC, 1年、3年和5年的累积HCC发生率分别为0.9%、1.3%和1.5%, 年龄超过50岁和性别为男性, 与HCC的发生风险增加独立相关[56]. 我国香港另外一项研究纳入1560例HBsAg血清学清除合并糖尿病的患者, 中数随访3.4年期间, 29例(1.9%)患者发生HCC, 糖尿病与HCC发生风险增加有关(校正的HR为1.85, 95% CI: 1.04-3.28, P = 0.036), 时间加权的平均糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平是发生HCC的独立风险因素(校正的HR为1.51, 95% CI: 1.20-1.91, P<0.001), 时间加权的平均HbA1c水平≥7%和<7%患者的5年累积HCC发生率分别为4.0%和1.8%(P = 0.035)[57].

研究表明, CHB患者的年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况可能与HCC的发生风险有关[33,58-62]. 美国一项研究纳入应用ETV长期治疗的646例患者, 中数随访4年期间, 17例(2.6%)患者发生HCC, 其中, 无肝硬化和肝硬化患者的HCC发生率分别为1.5%和13.1%, 高龄和肝硬化状态是发生HCC的预测因素[58]. 韩国一项研究纳入接受ETV治疗≥6 mo的356例CHB初治患者, 中数随访时间为3.6年, 45例(12.6%)患者发生HCC, 高龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症(食管胃底静脉曲张或腹水)是HCC发生风险增加的独立预测因素[59]. 日本一项研究表明, 对于应用NA治疗后达到血清HBV DNA检测不出的CHB患者, 高龄、肝硬化和血清HBcrAg水平较高, 是HCC发生风险增加的预测因素[60]. 我国台湾一项研究表明, 对于应用ETV治疗的肝硬化患者, 基线时高龄、男性、HBeAg阳性和甲胎蛋白(alfa-fetoprotein, AFP)水平≥7 ng/mL以及治疗1年时的病毒学应答不佳, 是HCC发生风险增加的预测因素[33]. 韩国一项研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV或TDF治疗2年内达到完全病毒学抑制, 可以降低HCC的发生风险, 累积HCC发生率显著低于未达到完全病毒学抑制者[HR分别为3.38(95%CI: 1.24-9.23, P = 0.018)和4.54(95%CI: 1.03-19.93, P = 0.045)] [61]. 韩国一项回顾性队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗期间, 低水平病毒血症(HBV DNA水平<2000 IU/mL)和维持病毒学应答[HBV DNA持续检测不出(<12 IU/mL)]患者的5年HCC发生率分别为14.3%和7.5%(P = 0.015), 对于无肝硬化的患者, 低水平病毒血症和维持病毒学应答者的HCC发生风险并无显著性差异, 然而, 对于肝硬化患者, 低水平病毒血症与HCC发生风险增加显著相关, 低水平病毒血症与维持病毒学应答者的5年HCC发生率分别为23.4%和10.3%(P = 0.002)[62].

FIB-4指数可用于预测CHB患者的HCC发生风险[63-65]. 我国台湾一项研究表明, 对于无肝硬化的CHB患者, FIB-4指数<1.29, 有助于确定患者发生HCC的风险最低[63]. 另外一项研究对1325例应用ETV治疗的NA初治患者中数随访4.1年期间, 105例(7.9%)患者发生HCC, 患者年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数为发生HCC的独立预测因素[64]. 韩国一项研究表明, 对于低水平病毒血症(HBV DNA<2000 IU/mL)的CHB患者, 以0.5作为切点值的APRI用于预测HCC发生风险的特异度较高而敏感度较低, 以1.45作为切点值的FIB-4指数用于预测HCC发生风险的敏感度较高而特异度较低, 联合应用APRI和FIB-4指数, 可以对低病毒血症CHB患者的HCC风险进行分层[65].

日本一项研究纳入应用NA治疗超过1年的141例CHB患者, 血清WFA+-M2BP水平较高和HBcrAg阳性, 可以预测HCC的发生风险[66]. 日本另外一项研究纳入应用ETV或TDF治疗1年以上, HBV DNA控制良好的234例CHB患者, 随访中数时间51 mo期间, 24例患者发生HCC, 男性、治疗48 wk时的AFP水平≥9.65 ng/ml和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平≥1.215, 是HCC发生风险增加的独立预测因素, 基于上述3个因素建立评分系统, 评分为0、1、2和≥3组患者的2年累积HCC发生率分别为0、5.4%、23.4%和75%[67].

韩国研究人员报告了LSM用于预测CHB患者HCC发生风险的价值[69-72]. 一项研究纳入接受NA长期治疗的CHB患者, 在APRI和FIB-4指数评分较低或不一致

表 2　不同研究对慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌发生风险因素进行评估

作者	研究人群	预测因素
Nguyen等[49]	TDF治疗	肝硬化状态
Papatheodoridis等[51]	ETV或TDF治疗	年龄、基线和5年时PLT以及5年时LSM
Fung等[53]	获得HBeAg清除	性别、年龄、肝硬化状态、白蛋白、HBV DNA和ALT水平
Zhou等[54]	获得HBeAg血清学转换	肝硬化状态、年龄>40岁
Liu等[55]	获得HBsAg清除	肝硬化状态、年龄>50岁
Yip等[56]	获得HBsAg清除	男性、年龄>50岁
Cheuk-Fung等[57]	获得HBsAg清除, 合并糖尿病	平均糖化血红蛋白水平
Ahn等[58]	ETV治疗	年龄、肝硬化状态
Shim等[59]	ETV治疗	年龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症
Ando等[60]	获得病毒学应答	年龄、肝硬化和血清HBcrAg水平
Su等[33]	肝硬化, ETV治疗	年龄、性别、HBeAg状态、AFP和治疗1年时病毒学应答
Nam等[61]	HBeAg阳性, ETV或TDF治疗	2年内达到病毒学应答
Kim等[62]	肝硬化, ETV治疗	低水平病毒血症对比维持病毒学应答
Tseng等[63]	无肝硬化的CHB	FIB-4指数
Wang等[64]	ETV治疗	年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数
Paik等[65]	低水平病毒血症	APRI和FIB-4指数
Kawaguchi等[66]	NA治疗	血清WFA+-M2BP水平和HBcrAg阳性
Shinkai等[67]	获得病毒学应答	性别、48 wk时, AFP水平和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平
Song等[68]	NA长期治疗	LSM
Jeon等[69]	肝硬化	年龄、性别、糖尿病、LSM
Jeon等[70]	CHB	LSM+REACH-B评分
Kim等[71]	进展期肝纤维化或肝硬化, 抗病毒治疗	LSM

CHB: 慢性乙型肝炎; TDF: 替诺福韦; ETV: 恩替卡韦; PLT: 血小板计数; LSM: 肝脏硬度值; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; NA: 核苷(酸)类似物; WFA+-M2BP: 多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白.

的患者中, LSM较高(>6 kPa)的比例高达39.9%, LSM<6 kPa、6-9 kPa和>9 kPa患者的3年HCC发生率分别为1.1%、2.0%和6.8%, 因此, LSM可以对包括APRI和FIB-4指数评分较低或不一致的CHB患者进行HCC风险分层[68]. 另外一项研究对540例CHB肝硬化患者进行随访, 肝硬化的诊断基于血小板计数<100×10^9/L, 超声检查显示肝硬化迹象或者已经发生腹水、食管胃底静脉曲张或肝性脑病等肝硬化的并发症, 多变量分析表明, 连同年龄较轻、性别为女性和无糖尿病状态, 与LSM值>13 kPa相比, LSM值≤13 kPa是HCC发生风险较低的独立预测因素. 将LSM值替代HBV DNA水平, 纳入REACH-B评分(基于性别、年龄、ALT水平、HBeAg阳性状态和HBV DNA水平), 改良REACH-B评分对HCC发生风险的预测价值优于REACH-B、CU-HCC(基于患者年龄、白蛋白、胆红素、HBV DNA和肝硬化状态)和LSM-HCC评分系统(基于患者年龄、白蛋白、HBV DNA和LSM值)等其他预测模型[69]; 研究人员对1397例CHB患者连续检测LSM(间隔>6 mo), 不同时间点的上述四种预测模型均可预测HCC发生风险, 改良REACH-B评分为最适宜的预测模型[70]. 另外一项研究纳入209例CHB进展期肝纤维化或肝硬化患者, 抗病毒治疗2年后, 140例(67.0%)患者的LSM低于肝硬化切点值(11.6 kPa), 与HCC的发生风险降低独立相关(HR: 0.485, P = 0.047), LSM仍然处于肝硬化范围者的HCC发生风险显著增加(P = 0.020)[71].

因此, 应用NA长期治疗, 即使CHB患者已经发生HBeAg血清学转换甚至HBsAg清除, 仍然长期存在HCC的发生风险, 所以, 强调HCC的长期监测, 尤其是对于高龄、男性、肝硬化状态、合并糖尿病、病毒学应答欠佳或LSM较高等因素(表2), 提示为HCC发生风险较高的患者, 更加强调密切监测HCC的重要性.总之, 应用血清标志物或瞬时弹性成像等无创性检测方法, 可以准确评估CHB患者的疾病严重度, 对存在显著炎症和(或)纤维化者, 及时启动抗病毒治疗. 应用ETV或TDF等长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 然而, 并未完全消除HCC风险, 应用NA和PegIFN联合或序贯治疗方案, 对于提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率可能具有一定益处, 根据患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况以及肝脏瞬时弹性成像检测的LSM, 可以预测HCC的发

生风险.

随着对CHB疾病严重度的评估更加精准, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过优化治疗方案, 可以提高患者的HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 改善患者的长期转归, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理工作中的重大挑战.

7 参考文献

1 Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, Kim BH, Oh IH. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: A large national cohort study. *Liver Int* 2018; 38: 1751-1759 [PMID: 29377574 DOI: 10.1111/liv.13705]

2 Li J, Zhang TY, Song LW, Qi X, Yu XP, Li FH, Zhou P, Qin YL, Yang L, Zhao JH, Mao RC, Zhang YM, Wang JY, Yang FF, Zhu HX, Yang SS, Huang YX, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. *Hepatol Res* 2018; 48: E133-E145 [PMID: 28707778 DOI: 10.1111/hepr.12937]

3 Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels. *Clin Exp Med* 2018; 18: 71-78 [PMID: 28884309 DOI: 10.1007/s10238-017-0472-3]

4 Wang J, Xia J, Zhang R, Yan X, Yang Y, Zhao X, Chang H, Wang G, Chen G, Liu Y, Chen Y, Jia B, Zhang Z, Ding W, Huang R, Wu C. A novel index using routine clinical parameters for predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1151-1160 [PMID: 29741221 DOI: 10.1111/jvh.12925]

5 Liu D, Li J, Lu W, Wang Y, Zhou X, Huang D, Li X, Ding R, Zhang Z. Gamma-glutamyl transpeptidase to cholinesterase and platelet ratio in predicting significant liver fibrosis and cirrhosis of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2018; 6: 2 [PMID: 29906588 DOI: 10.1016/j.cmi.2018.06.002]

6 Li J, Mao RC, Li XL, Zheng JW, Qi X, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 482-489 [PMID: 29396134 DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.028]

7 Yeh CS, Hsu CW, Liang KH, Chen YC, Lin CL, Chien RN, Hu TH, Lin WR, Lai MW, Chu YD, Yeh CT. Development of a fibrosis index including hepatitis B virus basal core promoter A1762T mutation for pretherapeutic evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1530-1537 [PMID: 29424069 DOI: 10.1111/jgh.14120]

8 Wu D, Rao Q, Chen W, Ji F, Xie Z, Huang K, Chen E, Zhao Y, Ouyang X, Zhang S, Jiang Z, Zhang L, Xu L, Gao H, Li L. Development and validation of a novel score for fibrosis staging in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 1930-1939 [PMID: 29654711 DOI: 10.1111/liv.13756]

9 Zou X, Zhu MY, Yu DM, Li W, Zhang DH, Lu FJ, Gong QM, Liu F, Jiang JH, Zheng MH, Kuno A, Narimatsu H, Zhang Y, Zhang XX. Serum WFA+ M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2017; 37: 35-44 [PMID: 27300763 DOI: 10.1111/liv.13188]

10 Xu Z, Shen J, Pan X, Wei M, Liu L, Wei K, Liu L, Yang H, Huang J. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection. *J Med Virol* 2018; 90: 1053-1062 [PMID: 29424455 DOI: 10.1002/jmv.25045]

11 Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Angiopoietin-like protein as a novel marker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to minimally raised ALT. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 650 [PMID: 28962551 DOI: 10.1186/s12879-017-2728-7]

12 Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Complement 5a is an indicator of significant fibrosis and earlier cirrhosis in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Infection* 2017; 45: 75-81 [PMID: 27605044 DOI: 10.1007/s15010-016-0942-7]

13 Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016; 64: 773-780 [PMID: 26626497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012]

14 Lang S, Kütting F, Staub A, Schramowski J, Schramm C, Kasper P, Goeser T, Steffen HM, Demir M. Performance of simple noninvasive scoring systems for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1235-1240 [PMID: 28885276 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000977]

15 Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, Liu XE, Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 458-469 [PMID: 26669632 DOI: 10.1111/apt.13488]

16 Li Y, Cai Q, Zhang Y, Xie Q, Xu N, Jiang X, Li J, Li X, Zhang Z. Development of algorithms based on serum markers and transient elastography for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: Significant reduction in liver biopsy. *Hepatol Res* 2016; 46: 1367-1379 [PMID: 26970087 DOI: 10.1111/hepr.12696]

17 Cho JY, Sohn W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Lee JH. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 636-646 [PMID: 27809454 DOI: 10.3904/kjim.2016.096]

18 Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY, Yuen J, Chong CK, Lai CL, Yuen MF. Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e125 [PMID: 29072673 DOI: 10.1038/ctg.2017.51]

19 Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182-193 [PMID: 30136216 DOI: 10.1007/s00535-018-1502-y]

20 Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, Hartmann H, Wiese M, Boeker K, Loehr HF, John C, Leuschner M, Trautwein C, Felten G, Trein A, Krause W, Ruppert S, Warger T, Hueppe D. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year Prospective Field Practice Study in Germany. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3061-3071 [PMID: 26576555 DOI: 10.1007/s10620-015-3960-x]

21 Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, Kitrinos KM, Marcellin P, Gane EJ. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg-

patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017; 24: 68-74 [PMID: 27658343 DOI: 10.1111/jvh.12613]
22 Wong D, Littlejohn M, Yuen L, Jackson K, Mason H, Bayliss J, Rosenberg G, Gaggar A, Kitrinos K, Subramanian M, Marcellin P, Buti M, Janssen HLA, Gane E, Locarnini S, Thompson A, Revill PA. HBeAg levels at week 24 predict response to 8 years of tenofovir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 114-122 [PMID: 29023803 DOI: 10.1111/apt.14362]
23 Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 641-651 [PMID: 27699721 DOI: 10.1007/s00535-016-1270-5]
24 Lim YS, Lee YS, Gwak GY, Byun KS, Kim YJ, Choi J, An J, Lee HC, Yoo BC, Kwon SY. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial. *Hepatology* 2017; 66: 772-783 [PMID: 28370419 DOI: 10.1002/hep.29187]
25 Kim DY, Lee HW, Song JE, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Park JY. Switching from tenofovir and nucleoside analogue therapy to tenofovir monotherapy in virologically suppressed chronic hepatitis B patients with antiviral resistance. *J Med Virol* 2018; 90: 497-502 [PMID: 29077211 DOI: 10.1002/jmv.24986]
26 Wang PC, Wei TY, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Cirrhosis has no impact on therapeutic responses of entecavir for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 946-950 [PMID: 28538267 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000897]
27 Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 425-434 [PMID: 29108132 DOI: 10.1002/hep.29640]
28 Berg T, Simon KG, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, Eisenbach C, Welzel TM, Zachoval R, Felten G, Schulze-Zur-Wiesch J, Cornberg M, Op den Brouw ML, Jump B, Reiser H, Gallo L, Warger T, Petersen J; FINITE CHB study investigators [First investigation in stopping TDF treatment after long-term virological suppression in HBeAg-negative chronic hepatitis B]. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017; 67: 918-924 [PMID: 28736139 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.012]
29 Chen CH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Lee CM. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 997-1003 [PMID: 29288020 DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.013]
30 Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, Shim JJ, Jun DW, Park SY, Nam JY, Cho EJ, Yu SJ, Lee DH, Lee JM, Kim YJ, Kwon SY, Paik SW, Yoon JH. Nucleos(t)ide Analogue Treatment for Patients With Hepatitis B Virus (HBV) e Antigen-Positive Chronic HBV Genotype C Infection: A Nationwide, Multicenter, Retrospective Study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1407-1414 [PMID: 29029102 DOI: 10.1093/infdis/jix506]
31 Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Gatselis N, Keskın O, Lehretz M, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Berg T, Lampertico P. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018; 68: 1129-1136 [PMID: 29427727 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.031]
32 Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1565-1575 [PMID: 29998592 DOI: 10.1111/jvh.12971]
33 Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, Wang CC, Su WW, Chen MY, Peng CY, Chien RN, Huang YW, Wang HY, Lin CL, Yang SS, Chen TM, Mo LR, Hsu SJ, Tseng KC, Hsieh TY, Suk FM, Hu CT, Bair MJ, Liang CC, Lei YC, Tseng TC, Chen CL, Kao JH; C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-1764 [PMID: 27634134 DOI: 10.1111/liv.13253]
34 Jang JW, Choi JY, Kim YS, Yoo JJ, Woo HY, Choi SK, Jun CH, Lee CH, Sohn JH, Tak WY, Lee YR, Han KH. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1954-1963.e3 [PMID: 29753085 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063]
35 Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, Petersen J. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-1492 [PMID: 27100145 DOI: 10.1002/hep.28438]
36 Chen CH, Hsu YC, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Lee CM, Hu TH. The incidence and predictors of HBV relapse after cessation of tenofovir therapy in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 590-597 [PMID: 29274189 DOI: 10.1111/jvh.12851]
37 Liu F, Liu ZR, Li T, Liu Y, Zhang M, Xue Y, Zhang LX, Ye Q, Fan XP, Wang L. Varying 10-year off-treatment responses to nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B according to their pretreatment hepatitis B e antigen status. *J Dig Dis* 2018; 19: 561-571 [PMID: 30098114 DOI: 10.1111/1751-2980.12654]
38 Van Hees S, Bourgeois S, Van Vlierberghe H, Sersté T, Francque S, Michielsen P, Sprengers D, Reynaert H, Henrion J, Negrin Dastis S, Delwaide J, Lasser L, Decaestecker J, Orlent H, Janssens F, Robaeys G, Colle I, Stärkel P, Moreno C, Nevens F, Vanwolleghem T; Belgian NA Stop Study Group. Stopping nucleos(t)ide analogue treatment in Caucasian hepatitis B patients after HBeAg seroconversion is associated with high relapse rates and fatal outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1170-1180 [PMID: 29498078 DOI: 10.1111/apt.14560]
39 Chi H, Li Z, Hansen BE, Yu T, Zhang X, Sun J, Hou J, Janssen HLA, Peng J. Serum Level of Antibodies Against Hepatitis B Core Protein Is Associated With Clinical Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 182-191.e1 [PMID: 29902645 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.047]
40 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2016; 51: 830-839 [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
41 Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, Liaw YF. Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol*

Hepatol 2016; 14: 1813-1820.e1 [PMID: 27404969 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.002]
42 Jindal A, Vyas AK, Kumar D, Kumar G, Sharma MK, Sarin SK. Higher efficacy of pegylated interferon-α2b add-on therapy in hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy. *Hepatol Res* 2018; 48: 451-458 [PMID: 29314573 DOI: 10.1111/hepr.13049]
43 van Campenhout MJH, Brouwer WP, Xie Q, Guo S, Chi H, Qi X, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Zhang NP, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Akdogan M, Mazur W, de Knegt RJ, Verhey E, Hansen BE, Janssen HLA; ARES Study Group. Long-term follow-up of patients treated with entecavir and peginterferon add-on therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B infection: ARES long-term follow-up. *J Viral Hepat* 2019; 26: 109-117 [PMID: 30187612 DOI: 10.1111/jvh.12997]
44 Lampertico P, Brunetto MR, Craxì A, Gaeta GB, Rizzetto M, Rozzi A, Colombo M; HERMES Study Group. Add-on peginterferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy for Caucasian patients with hepatitis B 'e' antigen-negative chronic hepatitis B genotype D. *J Viral Hepat* 2019; 26: 118-125 [PMID: 30187599 DOI: 10.1111/jvh.12999]
45 Ahn SH, Marcellin P, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhashab M, Chuang WL, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Guyer W, Jump B, Chan A, Subramanian M, Crans G, Fung S, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HLY. Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a: Week 120 Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3487-3497 [PMID: 30136045 DOI: 10.1007/s10620-018-5251-9]
46 Tatsukawa Y, Tsuge M, Kawakami Y, Hiyama Y, Murakami E, Kurihara M, Nomura M, Tsushima K, Uchida T, Nakahara T, Miki D, Kawaoka T, Abe-Chayama H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Kawakami H, Chayama K. Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside/nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: a pilot study. *Antivir Ther* 2018 [PMID: 29856363 DOI: 10.3851/IMP3240]
47 Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, Li MKK, Chan KH, Wong GLH, Loo CK, Chim AML, Tse CH, Wong VWS. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir - A prospective study. *J Viral Hepat* 2019; 26: 126-135 [PMID: 30187604 DOI: 10.1111/jvh.13000]
48 Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017; 66: 1454-1463 [PMID: 28628942 DOI: 10.1002/hep.29321]
49 Nguyen MH, Yang HI, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee MH, Zhang J, Wong C, Wong C, Trinh H. Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Tenofovir-A Propensity Score-Matched Study. *J Infect Dis* 2019; 219: 10-18 [PMID: 29982737 DOI: 10.1093/infdis/jiy391]
50 Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, Lee JM, Kim YJ, Yoon JH. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1161-1171 [PMID: 29741286 DOI: 10.1111/jvh.12927]
51 Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, Calleja JL, Sypsa V, Goulis J, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Keskın O, Gatselis N, Hansen BE, Lehretz M, de la Revilla J, Savvidou S, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Yurdaydin C, Berg T, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Lampertico P. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66: 1444-1453 [PMID: 28622419 DOI: 10.1002/hep.29320]
52 Kim BG, Park NH, Lee SB, Jeon S, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. The risk of hepatocellular carcinoma within and beyond the first 5 years of entecavir in Korean patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 2269-2276 [PMID: 30052303 DOI: 10.1111/liv.13938]
53 Fung J, Cheung KS, Wong DK, Mak LY, To WP, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Long-term outcomes and predictive scores for hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface antigen seroclearance after hepatitis B e-antigen seroclearance. *Hepatology* 2018; 68: 462-472 [PMID: 29534307 DOI: 10.1002/hep.29874]
54 Zhou TC, Lai X, Feng MH, Tang Y, Zhang L, Wei J. Systematic review and meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis e antigen seroconversion. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1172-1179 [PMID: 29741285 DOI: 10.1111/jvh.12928]
55 Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1253-1261 [PMID: 27117732 DOI: 10.1111/apt.13634]
56 Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017; 67: 902-908 [PMID: 28652084 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019]
57 Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, Tse YK, Pik-Shan Kong A, Long-Yan Lam K, Chung-Yan Lui G, Lai-Hung Wong G. Effects of Diabetes and Glycemic Control on Risk of Hepatocellular Carcinoma After Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 765-773.e2 [PMID: 29246694 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.009]
58 Ahn J, Lim JK, Lee HM, Lok AS, Nguyen M, Pan CQ, Mannalithara A, Te H, Reddy KR, Trinh H, Chu D, Tran T, Lau D, Leduc TS, Min A, Trong Le L, Bae H, Van Tran S, Do S, Hann HW, Wong C, Han S, Pillai A, Park JS, Tong M, Scaglione S, Woog J, Kim WR. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entecavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1297-1304 [PMID: 27325221 DOI: 10.1038/ajg.2016.257]
59 Shim JJ, Oh CH, Kim JW, Lee CK, Kim BH. Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1029-1036 [PMID: 28562104 DOI: 10.1080/00365521.2017.1335773]
60 Ando Y, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Ishikawa T, Nakano I, Hirooka Y, Goto H. Cumulative incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B who achieved sustained disappearance of viremia by nucleos(t)ide analog treatment. *Hepatol Res* 2018; 48: E240-E251 [PMID: 28865403 DOI: 10.1111/hepr.12976]
61 Nam JY, Chang Y, Cho H, Kang SH, Cho YY, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 552-560 [PMID: 29194870 DOI: 10.1111/jvh.12838]
62 Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017; 66: 335-343 [PMID:

28012257 DOI: 10.1002/hep.28916]
63 Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1564-1574 [PMID: 28853728 DOI: 10.1038/ajg.2017.254]
64 Wang HW, Lai HC, Hu TH, Su WP, Lu SN, Lin CH, Hung CH, Chuang PH, Wang JH, Lee MH, Chen CH, Peng CY. Stratification of hepatocellular carcinoma risk through modified FIB-4 index in chronic hepatitis B patients on entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 442-449 [PMID: 29968933 DOI: 10.1111/jgh.14372]
65 Paik N, Sinn DH, Lee JH, Oh IS, Kim JH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018; 38: 68-75 [PMID: 28581248 DOI: 10.1111/liv.13489]
66 Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, Terashima T, Shimakami T, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Komura T, Unoura M, Kaneko S. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2018; 53: 740-751 [PMID: 28849280 DOI: 10.1007/s00535-017-1386-2]
67 Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y. High levels of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleot(s)ide analogues. *J Gastroenterol* 2018; 53: 883-889 [PMID: 29288305 DOI: 10.1007/s00535-017-1424-0]
68 Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1447-1452 [PMID: 30063482 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001226]
69 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Heo JY, Han S, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Subcirrhotic liver stiffness by FibroScan correlates with lower risk of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Hepatol Int* 2017; 11: 268-276 [PMID: 28224351 DOI: 10.1007/s12072-017-9789-y]
70 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Feasibility of dynamic risk prediction for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 676-686 [PMID: 28865176 DOI: 10.1111/liv.13583]
71 Kim BS, Seo YS, Kim YS, Lee CH, Lee HA, Um SH, Yoo JJ, Kim SG, Suh SJ, Jung YK, Ahn SH, Han KH, Yim HJ, Kim SU; Korean Transient Elastography Study Group. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 503-510 [PMID: 28666070 DOI: 10.1111/jgh.13854]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 220-227

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.220

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

基础研究 BASIC RESEARCH

七氟烷调节CARMA3靶向NF-κB通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高 亮, 周鹏飞

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

周振锋, 浙江省人民医院麻醉科 浙江省杭州市 310000

高亮, 周鹏飞, 浙江省人民医院肿瘤科 浙江省杭州市 310000

贾秀萍, 主治医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 贾秀萍与陈晓贞对此文所作贡献两均等; 此课题由贾秀萍与高亮设计; 研究过程由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周鹏飞提供; 数据分析由陈晓贞、楼群兵及周振锋完成; 本论文写作由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵完成.

通讯作者: 贾秀萍, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院麻醉科. jsl0006@126.com
电话: 0579-85209661

收稿日期: 2018-10-13
修回日期: 2018-11-08
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF-κB signaling pathway

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Zhen-Feng Zhou, Liang Gao, Peng-Fei Zhou

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhen-Feng Zhou, Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Liang Gao, Peng-Fei Zhou, Department of Oncology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Ping Jia, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. jsl0006@126.com

Received: 2018-10-13
Revised: 2018-11-08
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of sevoflurane on cell migration and invasion in gastric cancer (GC) cells, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

After SGC7901 cells were transfected with siCARMA3 (siCARMA3 group), siControl (NC group), pcDNA 3.1-CARMA3 (CARMA3 group), or pcDNA 3.1 (vector group) by liposome method, the expression of CARMA3 mRNA in cells was detected by qRT-PCR, and the protein expression of CARMA3, p-p65, and p65 was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, sevoflurane inhibited the migration and invasion of GC cells and down-regulated the expression of CARMA3. Silencing of CARMA3 inhibited the migration and invasion of GC cells, while overexpression of CARMA3 promoted the migration and invasion of GC cells. CARMA3 targeted the NF-κB pathway. Thus, sevoflurane regulated CARMA3 to inhibit migration and invasion of GC cells by targeting the NF-κB pathway.

CONCLUSION

Sevoflurane could inhibit the migration and invasion of GC cells *via* mechanisms that may be related to the regulation of CARMA3 to target the NF-κB pathway.

This finding will provide a basis for clinical treatment of GC with sevoflurane.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sevoflurane; CARMA3; NF-κB pathway; Gastric cancer cells; Migration; Invasion

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF. Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF-κB signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 220-227
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220

摘要

目的

研究七氟烷对胃癌(gastric cancer, GC)细胞迁移、侵袭的影响, 并探讨其作用机制.

方法

运用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量; 将siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1)均用脂质体法转染至SGC7901细胞; 用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达; Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65蛋白表达.

结果

与对照组相比, 七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭, 且抑制CARMA3表达; 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭, 且CARMA3靶向NF-κB通路; 七氟烷可抑制CARMA3失活NF-κB通路抑制GC细胞迁移、侵袭.

结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其机制可能与失活CARMA3/NF-κB信号通路有关, 将可为七氟烷用于临床治疗GC提供依据.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七氟烷; CARMA3; NF-κB通路; 胃癌细胞; 迁移; 侵袭

核心提要: 七氟烷可以抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞的迁移和侵袭, 其中的作用机制与下调CARMA3失活NF-κB通路有关. 七氟烷有望成为治疗GC的新药物.

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞. 七氟烷调节CARMA3靶向NF-κB通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 220-227
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道常见癌症之一, 其发病率在全球范围内位居第四, 仅2012年诊断出95.2万新病例, 且新增病例数呈逐年增加趋势[1]. 近年来GC的早期筛查和治疗技术有较大提高, 但其预后仍不佳. 目前临床上仍迫切需要寻找能够诊断和治疗GC的新型药物. 七氟烷(Sevoflurane)作为一种吸入麻醉药, 凭借其麻醉诱导简单、平稳的优点在临床上广泛应用. 报道显示, 七氟烷吸入法用于老年GC根治手术患者麻醉, 对患者的血流动力学影响小, 术后患者苏醒质量高[2,3]. 七氟烷可调节乳腺癌[4]、前列腺癌[5]、胶质瘤[6]、肺癌、肾癌[7]的癌细胞发展. 黎真真等[8]报道, 七氟烷可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭. 但七氟烷对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全阐明. 含半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(coactivator-associated arginine methyltransferase, CARMA)蛋白家族有三个成员, 分别为CARMA1、CARMA2、CARMA3. 该家族三成员均广泛参与调节各种疾病的发生发展[9]. CARMA3在乳腺癌[10]、卵巢癌[11]、结直肠癌[12]、肾癌[13]、膀胱癌[13]、胰腺癌等[14]癌组织均高表达, 且与癌细胞的恶性生物学行为关系密切. CARMA3调节乳腺癌、大肠癌细胞的增殖、侵袭、迁移, 其机制与激活NF-κB有关[15-17]. 而NF-κB与细胞增殖分化、肿瘤侵袭转移、上皮-间充质化和肿瘤血管生成密切相关[18]. CARMA3可促进GC细胞增殖、抑制凋亡[19]. 但CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全清楚. 本研究拟以人GC细胞SGC7901为研究对象, 观察七氟烷、沉默CARMA3、过表达CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响, 其机制可能与失活NF-κB通路有关, 可为七氟烷用于GC的临床治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞SGC7901购自中国科学院上海细胞库; 信号通路特异性激活剂PMA、信号通路特异性抑制剂PTDC、pcDNA 3.1、siCARMA3、Matrigel基质胶购自美国Invitrogen公司; Transwell小室购自美国Coming公司; PVDF膜、Lipofectamine™ 2000脂质体、SDS-PAGE 试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于

碧云天公司; DMEM培养基、胎牛血清、BCA蛋白定量试剂盒、逆转录试剂盒均购于大连Takara公司; 半干转膜仪购自美国BIO-RAD公司; 实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司; 紫外分光光度计购自美国Thermo公司; 细胞培养箱购自美国Forma Scientific公司; PCR仪购自美国BIO-RAD公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含10%胎牛血清的DMEM培养液培养GC细胞SGC7901, 于37 ℃, 5% CO_2的培养箱中进行常规培养. 每2-3 d更换培养液或消化传代一次.

1.2.2 转染: 将siCARMA3、siControl、pcDNA 3.1-CARMA3和pcDNA 3.1用Lipofectamine^{TM}2000脂质体转染GC细胞SGC7901, 分别标记为siCARMA3组、NC组、CARMA3组、Vector组. 将转染后的细胞培养至对数生长期进行qRT-PCR实验、Western blot实验和Transwell实验.

1.2.3 Transwell: 取适量对数生长期的转染细胞, 调整细胞密度为10^6个/孔接种于6孔板, 常规培养至细胞融合度达到70%, 更换为无血清培养基培养过夜. 调整各组细胞密度为10^5个/mL, 取100 μL加入上室内, 600 μL含血清的培养基加入下室内, 继续培养过夜. 取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, PBS洗涤2次, 甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色20 min, PBS洗涤2次. 显微镜下观察小室下表面附着的迁移细胞, 随机取5个视野拍照计数, 取平均数.

将小室的上室涂适量基质胶后再加入100 μL适当密度的转染胰腺癌细胞, 其他操作与检测细胞迁移数一样, 最后显微镜下观察小室下表面附着的细胞数量, 随机取5个视野拍照计算, 取平均值.

1.2.4 qRT-PCR: 取适量对数生长期的转染细胞, Trizol裂解液裂解细胞, RNA抽提试剂盒提取RNA,并进行分光光度计定量. 立即用逆转录试剂盒合成cDNA, qRT-PCR试剂盒进行CARMA3 mRNA的检测, 以$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算定量结果. 实验重复3次.

1.2.5 Western blot: 取适量对数生长期的转染细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用Ⅰ抗, 4 ℃孵育过夜. 次日, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的Ⅱ抗37 ℃孵育2 h. 结束后加入显影混合液, 显影曝光. 以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况.

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析. 计量资料用mean±SD表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两数据比较采用SNK-q检验, 以P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭 运用Transwell法检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭量. 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞迁移量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞迁移量显著降低(图1A和B); 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞侵袭量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞侵袭量显著降低(图1A和C). 可见, 七氟烷抑制为癌细胞迁移、侵袭且呈浓度依赖性.

2.2 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达 运用qRT-PCR法检测不同浓度组GC细胞中CARMA3 mRNA表达, 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, CARMA3 mRNA表达均为显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3 mRNA表达显著降低(图2A); CARMA3蛋白表达均显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3蛋白表达显著降低(图2B). 可见, 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达.

2.3 CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响 si-CARMA3组于NC组, SGC7901细胞迁移数、侵袭数均显著降低, CARMA3组于NC组, 细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B). CARMA3于Vector组细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B), 均具有统计学意义(P<0.05). 可见, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭.

2.4 CARMA3靶向NF-κB信号通路 运用Western blot检测si-CARMA3组、CARMA3组GC细胞中p-p65、p65蛋白表达. si-CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A和B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C); CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A、B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C), 均具有统计学意义(P<0.05). 可见, CARMA3靶向NF-κB信号通路.

2.5 NF-κB通路对GC细胞迁移、侵袭的影响 将用1 μmol/L的NF-κB通路激活剂处理48 h的GC细胞标记为PMA组, 用20 μmol/L的NF-κB通路抑制剂处理48 h的GC细胞标记为PTDC组. PMA组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著升高(图5A和B), PTDC组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著降低(图5A和B), 均具有统计学意义(P<0.05). 可见, NF-κB的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关.

2.6 七氟烷可调节靶向NF-κB信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭 将用七氟烷处理过的Vector组、CARMA3组、CARMA3+PBS组和CARMA3+PTDC组与未做任何处理的NC组相比, Vector组细胞迁移量、

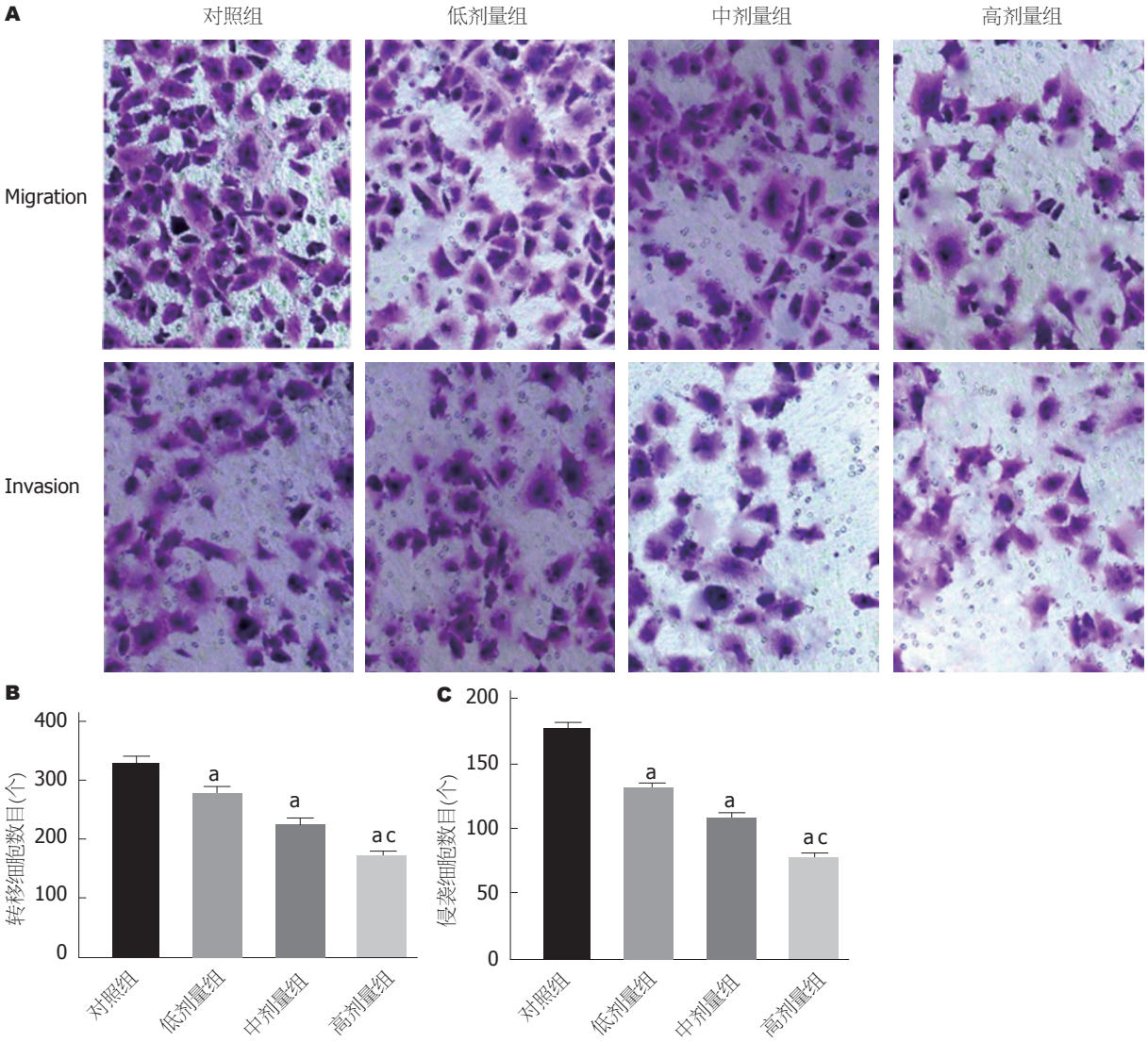


图 1　七氟烷抑制胃癌细胞迁移、侵袭. A: 七氟烷对胃癌细胞迁移、侵袭的影响; B: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞的细胞迁移量影响(对照组: 323.33 ± 20.55; 低剂量组: 276.67 ± 8.18; 中剂量组: 224.33 ± 11.09; 高剂量组: 170.00 ± 12.83); C: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞转移量影响(对照组: 176.00 ± 8.98; 低剂量组: 131.00 ± 6.16; 中剂量组: 107.67 ± 4.78; 高剂量组: 75.67 ± 8.58); [a]*P*<0.05, 与对照组比较; [c]*P*<0.05, 与中剂量组比较.

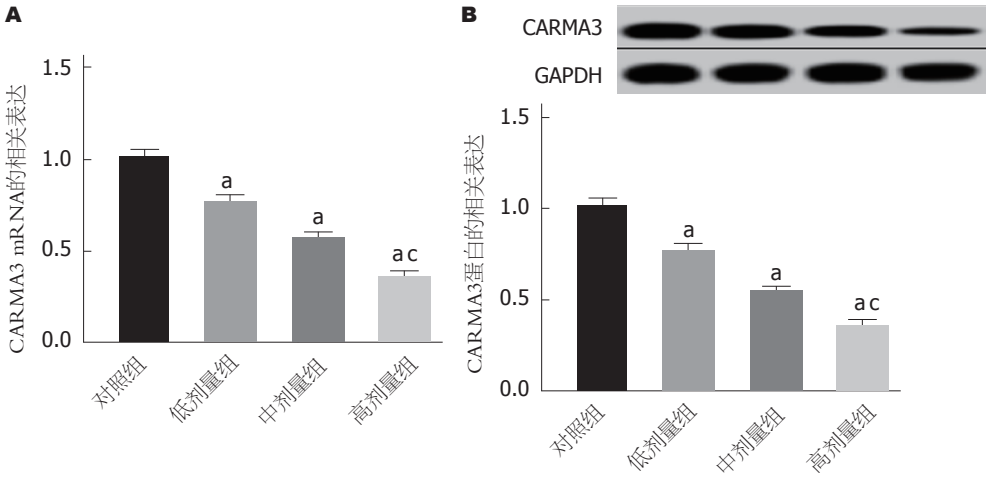


图 2　七氟烷抑制胃癌细胞中CARMA-3表达. A: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3 mRNA表达的影响(对照: 1.01 ± 0.04; 低剂量组: 0.77 ± 0.09; 中剂量组: 0.57 ± 0.05; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); B: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3蛋白表达的影响(对照组: 1.01 ± 0.04; 低剂量组: 0.77 ± 0.10; 中剂量组: 0.55 ± 0.05; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); [a]*P*<0.05, 与对照组比较; [c]*P*<0.05, 与中剂量组比较.

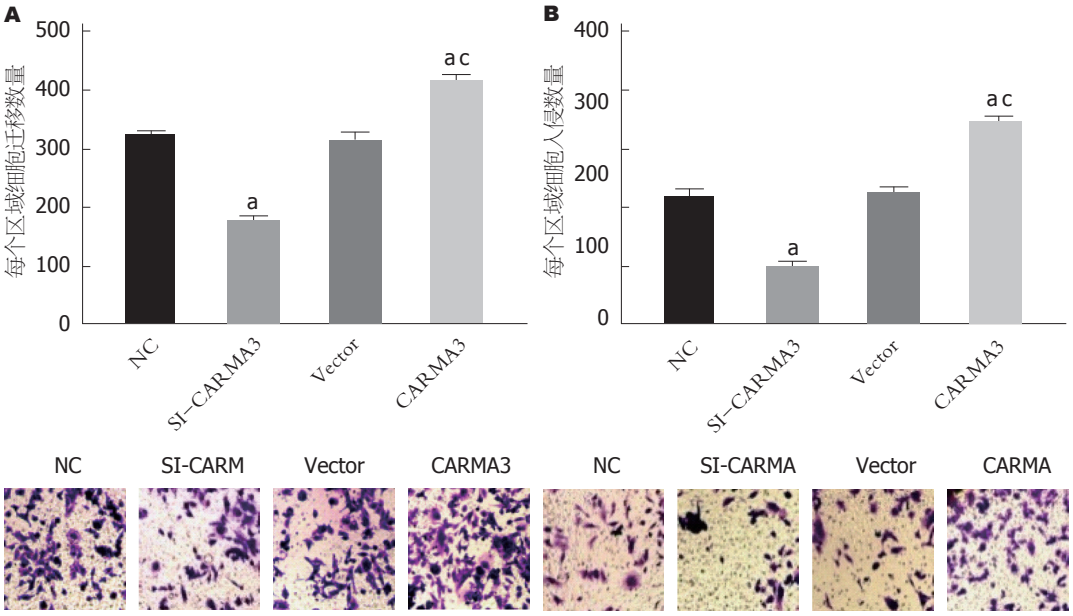


图 3　CARMA3对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞迁移量的影响(NC: 318.33 ± 22.29; si-CARMA3: 178.00 ± 14.97; Vector: 311.00 ± 24.91; CARMA3: 414.00 ± 13.95); B: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞侵袭量的影响(NC: 174.67 ± 5.73; si-CARMA3: 78.67 ± 8.58; Vector: 177.67 ± 17.17; CARMA3: 274.67 ± 13.27); [a]*P*<0.05, 与NC组比较; [c]*P*<0.05, 与Vector组比较.

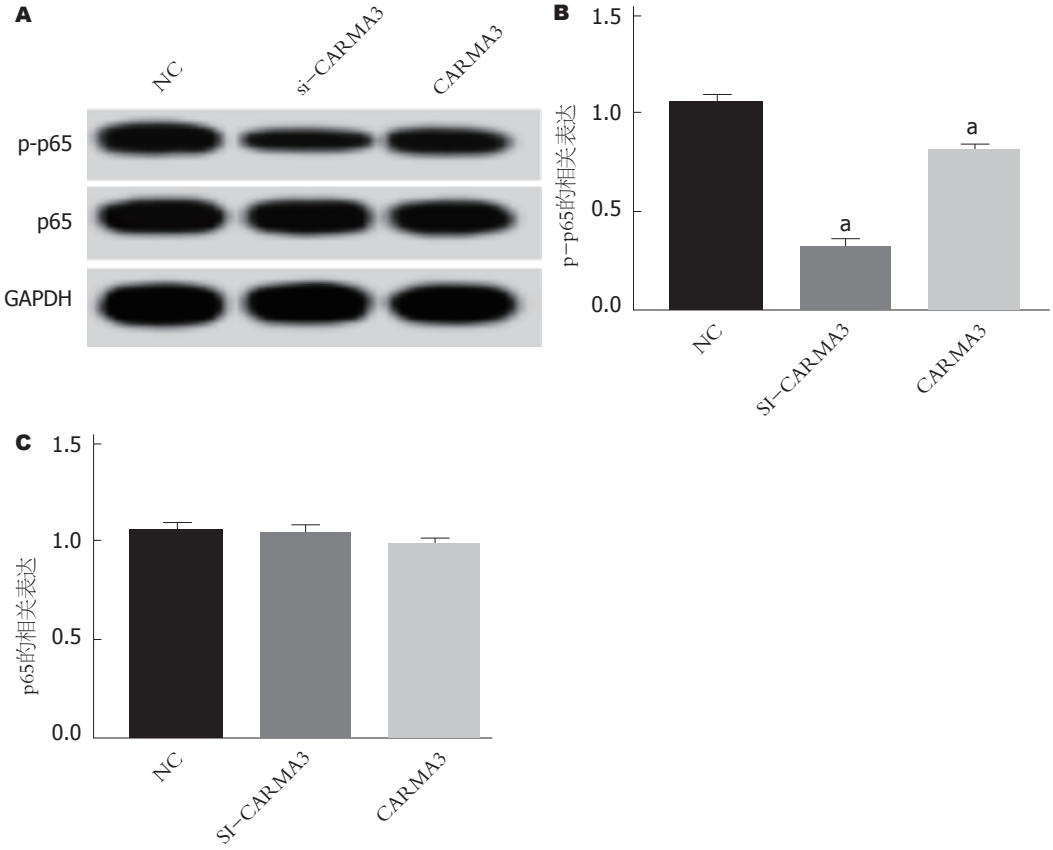


图 4　CARMA3靶向NF-κB信号通路. A: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65、p65蛋白表达的影响; B: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65蛋白表达量的影响(NC: 1.05 ± 0.13; si-CARMA3: 0.31 ± 0.07; CARMA3: 0.80 ± 0.62); C: 不同处理方式对胃癌细胞中p65蛋白表达量的影响(NC: 1.04 ± 0.09; si-CARMA3: 1.05 ± 0.12; CARMA3: 0.97 ± 0.04); [a]*P*<0.05, 与NC组比较.

侵袭量均显著降低; CARMA3组与Vector组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著升高; CARMA3+PTDC组与CARMA3+PBS组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著降低(图6A和B), 均具有统计学意义(*P*<0.05). 可见, 七氟烷

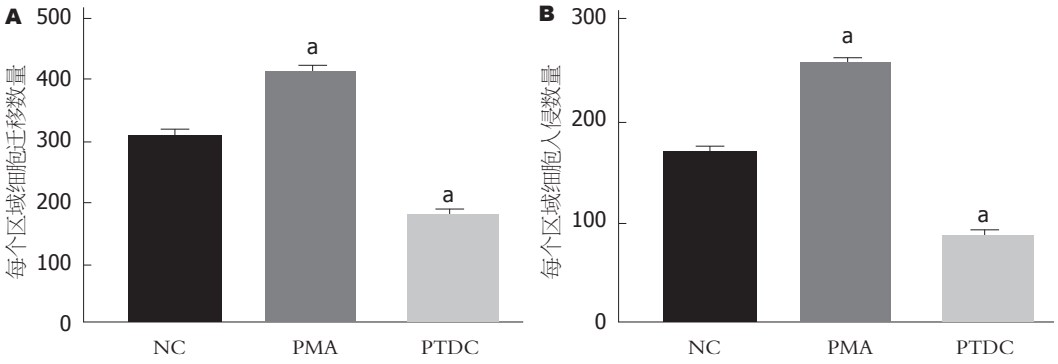


图 5　NF-κB通路对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: NF-κB通路对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC: 308.67 ± 23.80; PMA: 411.00 ± 13.14; PTDC: 178.00 ± 14.97); B: NF-κB通路对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 168.67 ± 13.72; PMA: 255.33 ± 6.60; PTDC: 87.67 ± 8.18), ^{a}P<0.05, 与NC组比较.

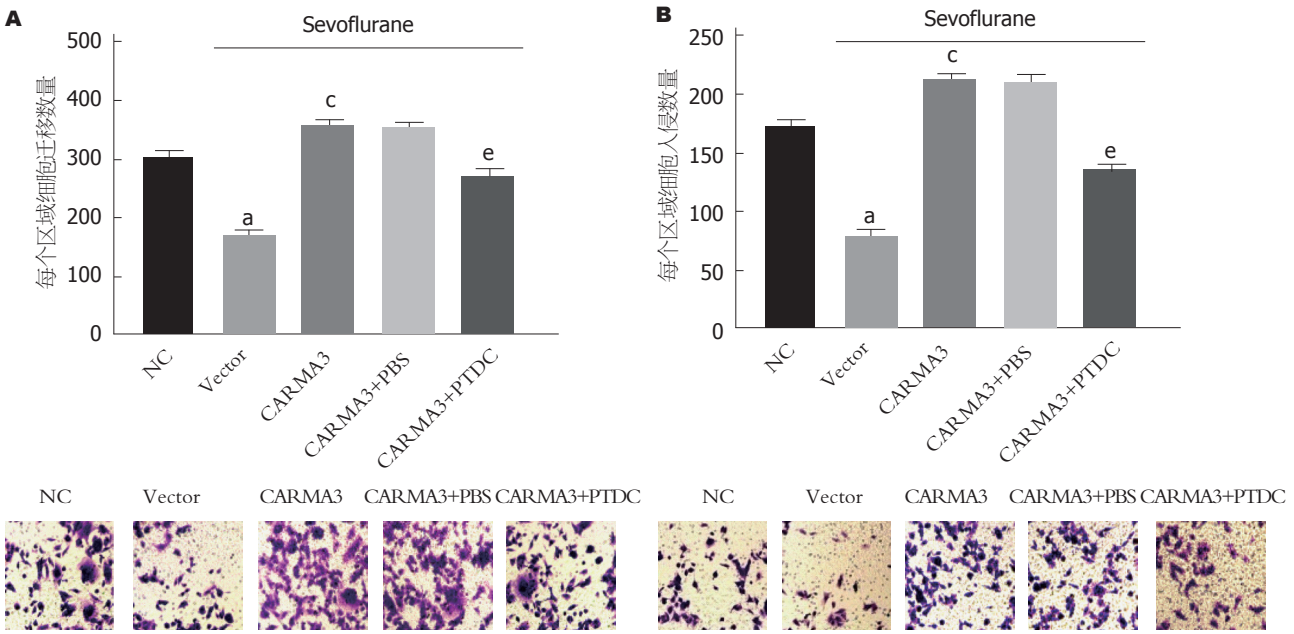


图 6　七氟烷可调节靶向NF-κB信号通路的CARMA3抑制胃癌细胞迁移、侵袭. A: 不同处理组对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC:307.33 ± 7.54; Vector: 170.00 ± 12.83; CARMA3: 359.00 ± 12.83; CARMA3+PBS: 358.67 ± 18.79; CARMA3+PTDC: 274.33 ± 12.47); B: 不同处理组对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 173.00 ± 8.83; Vector: 79.33 ± 3.68; CARMA3: 214.33 ± 5.31; CARMA3+PBS: 213.67 ± 8.65; CARMA3+PTDC: 135.33 ± 7.41); ^{a}P<0.05, 与NC组比较; ^{c}P<0.05, 与Vector组比较; ^{e}P<0.05, 与CARMA3+PBS组相比.

可调节靶向NF-κB信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭.

3 讨论

七氟烷曾为吸入麻醉的里程碑药物, 其为维持儿童全麻的首选药物[20]. 近几年七氟烷在多种癌症中的治疗作用均得到证实. 最近Yang等[21]在研究头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中发现, 七氟烷可抑制头颈部鳞状细胞癌细胞增殖、促进凋亡, 激活HIF-1α途径, 揭示了七氟烷可降低HNSCC细胞的恶性行为, 其机制与激活HIF-1α途径有关. 本研究运用Transwell检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭发现, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 且呈浓度依赖性; 又运用qRT-PCR、Western blot检测七氟烷处理的GC细胞中CARMA3的mRNA、蛋白表达发现, 七氟烷可抑制CARMA3表达.

半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(CARMA)归属于膜相关鸟苷酸激酶(MAGUK)家族. MAGUK家族蛋白在特定的细胞膜区域具有组装蛋白复合物的支架作用. CARMA的肽链末端有一个半胱氨酸蛋白酶结构域和一个卷曲螺旋结构域, CARMA羧基末端有一个MAGUK区域(PDZ结构域、SH3结构域、GUK结构域)[22]. GARMA蛋白家族的分布非常广泛, 但其家族成员间的分布具有一定特异性, CARMA3主要分布于心、肝、肾、膀胱、卵巢等器官组织中[23]. McAuley等[24]在研究CARMA3在实体肿瘤发病机制的作用中揭

示, CARMA-Bcl 10-MALT1(CBM)信号通路在实体肿瘤细胞中具调节作用, 而含有CARMA3的CBM复合物在G蛋白偶联受体(GPCRs)和生长因子受体酪氨酸激酶(PTKs)的下游起作用, GPCRs和PTKs的异常激活是大部分实体肿瘤发病机理的基础, 阐明了CARMA3介导的信号通路在恶性肿瘤中具有重要意义. 刘枋等[25]在研究结肠癌时, 构建敲减CARMA3基因的HCT116细胞, 并对其进行细胞增殖、凋亡、EMT、迁移、侵袭的检测分析发现, 敲减CARMA3可抑制细胞EMT、增殖、迁移、侵袭, 揭示了CARMA3可调节细胞周期、EMT影响结肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 其机制与NF-κB通路有关. 本研究运用Transwell检测了沉默CARMA3和过表达CARMA3的GC细胞迁移数、侵袭数发现, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移侵袭.

CARMA3在淋巴和非淋巴细胞中与Ikappa激酶γ/NFκB必需调节(IkappaKgamma-NEMO)物理结合, 且CARMA3的NEMO结合区的表达失活Bcl10介导的NF-κB[26]. Jiang等[16]研究EGFR激活NF-κB的作用机制中发现, CARMA3具有EGF诱导的NF-κB活化所必需的caspase募集域(CARD), 敲减CARMA3抑制EGF刺激后IKK复合物的活化, 导致EGF诱导的IκBα磷酸化和NF-κB的失活, 揭示CARMA3有助于体内肿瘤的生长、转移. Ekambaram等[27]在乳腺癌的研究中发现, 血管紧张素II受体(AGTR1)介导CARMA3-Bcl10-MALT1(CBM通路)信号通路的激活, 促进癌细胞增殖、迁移、侵袭, NF-κB的CBM依赖性激活促进肿瘤血管生成, 揭示AGTR1可激活CBM/ NF-κB信号通路促进乳腺癌的恶化. 本研究检测了沉默CARMA3、过表达CARMA3对NF-κB信号通路的表达发现, 沉默CARMA3可失活NF-κB信号通路, 过表达CARMA3可激活NF-κB信号通路; 进一步运用通路激活剂PMA、通路抑制剂PTDC处理GC细胞发现, NF-κB的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关, 且过表达CARMA3的GC细胞与七氟烷、通路抑制剂PTDC共处理后可抑制GC细胞迁移、侵袭.

总之, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其机制可能与下调CARMA3失活NF-κB信号通路有关, 为七氟烷治疗GC的临床应用提供理论依据.

文章亮点

实验背景

七氟烷在多种癌症中均可调节癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 但七氟烷在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中的作用机制国内外尚未有人研究.

实验动机

本研究旨在研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期望为解决GC治疗的问题提供线索.

实验目标

探讨七氟烷抑制GC细胞迁移侵袭的作用, 及其机制, 以期为GC的治疗提供新方向.

实验方法

将GC细胞SGC7901分成siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1), 用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量; 用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达; Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65的蛋白表达.

实验结果

本研究成功构建过表达CARMA3和沉默CARMA3的GC细胞发现, GC细胞的迁移侵袭能力与CARMA3的表达量呈正相关; 七氟烷能够抑制GC细胞的迁移侵袭及CARMA3表达, 且CARMA3靶向NF-κB信号通路.

实验结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其可能与七氟烷下调CARMA3进而失活NF-κB信号通路有关, 提示七氟烷可用于治疗GC.

展望前景

本研究仅在体外研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的抑制作用, 后期还需增加七氟烷在动物体内对GC转移的研究实验, 以更清晰的展示七氟烷对GC的治疗价值, 也为七氟烷的临床应用提供更充分的理论依据.

4 参考文献

1 宋菲, 刘明. miRNA与胃癌的相关性研究进展. 中华临床医师杂志 2012; 24: 8258-8260 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.062]
2 任长松, 何用. 七氟烷吸入麻醉对老年胃癌根治术患者血流动力学和苏醒质量的影响. 临床医学工程 2013; 20: 1535-1536 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.12.1535]
3 王永宏, 崔晓岗, 李斌, 陈海燕. 七氟烷丙泊酚复合麻醉对老年胃癌患者术后早期认知功能的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1230-1232 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.11.034]
4 Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 159 [PMID: 29415668 DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8]
5 刘宏强, 张欣, 安振平, 肖航. 七氟醚对前列腺癌细胞比卡鲁

胺抵抗的影响及其机制. 广东药科大学学报 2018; 34: 480-484 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2018041702]
6 Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857-1863 [PMID: 27840895 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2797]
7 Ciechanowicz S, Zhao H, Chen Q, Cui J, Mi E, Mi E, Lian Q, Ma D. Differential effects of sevoflurane on the metastatic potential and chemosensitivity of non-small-cell lung adenocarcinoma and renal cell carcinoma in vitro. *Br J Anaesth* 2018; 120: 368-375 [PMID: 29406185 DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.066]
8 黎真真, 邹定全. 七氟醚对卵巢癌干细胞特性及增殖、侵袭迁移能力的影响. 药物评价研究 2018; 41: 1030-1034 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.016]
9 叶木妹, 梁坚, 周宇. CARMA蛋白家族与疾病关系的研究进展. 中国实用医药 2016; 2: 286-288 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.02.215]
10 Xia ZX, Li ZX, Zhang M, Sun LM, Zhang QF, Qiu XS. CARMA3 regulates the invasion, migration, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells by activating NF-κB and suppressing the P38 MAPK signaling pathway. *Exp Mol Pathol* 2016; 100: 353-360 [PMID: 26526492 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.10.004]
11 Xie C, Han Y, Fu L, Li Q, Qiu X, Wang E. Overexpression of CARMA3 is associated with advanced tumor stage, cell cycle progression, and cisplatin resistance in human epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7957-7964 [PMID: 24833094 DOI: 10.1007/s13277-014-2070-2]
12 Wang L, Qian L, Li X, Yan J. MicroRNA-195 inhibits colorectal cancer cell proliferation, colony-formation and invasion through targeting CARMA3. *Mol Med Rep* 2014; 10: 473-478 [PMID: 24787958 DOI: 10.3892/mmr.2014.2178]
13 Wu GL, Yuan JL, Huang XD, Rong JF, Zhang LX, Liu YP, Wang FL. Evaluating the expression of CARMA3 as a prognostic tumor marker in renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3431-3435 [PMID: 23771851 DOI: 10.1007/s13277-013-0917-6]
14 Du S, Jia L, Zhang Y, Fang L, Zhang X, Fan Y. CARMA3 is upregulated in human pancreatic carcinoma, and its depletion inhibits tumor proliferation, migration, and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 5965-5970 [PMID: 24633921 DOI: 10.1007/s13277-014-1791-6]
15 威杨, 辉冯. CARMA3过表达促进乳腺肿瘤细胞生长. 解剖科学进展 2013; 19: 528-530 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2013.06.027]
16 Jiang T, Grabiner B, Zhu Y, Jiang C, Li H, You Y, Lang J, Hung MC, Lin X. CARMA3 is crucial for EGFR-Induced activation of NF-κB and tumor progression. *Cancer Res* 2011; 71: 2183-2192 [PMID: 21406399 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3626]
17 Miao Z, Zhao T, Wang Z, Xu Y, Song Y, Wu J, Xu H. CARMA3 is overexpressed in colon cancer and regulates NF-κB activity and cyclin D1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 781-787 [PMID: 22884800 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.152]
18 阮妙华, 王凯, 王丹, 周爱华, 褚茂平, 陈其, 钱燕. 病毒性心肌炎小鼠心肌中MMP-2和NF-κB的表达. 中国病理生理杂志 2016; 32: 1704-1707; 1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.09.029]
19 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤, 杨芳, 张兰芳. miRNA-24通过靶向CARMA3基因调控胃癌AGS细胞的增殖和凋亡. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 1093-1100
20 刘梅芳, 吴凤家, 张丽雅, 袁燕姗, 杨满芳, 谢沛敏. 整体护理在七氟醚诱导全麻后麻醉恢复期的临床效果研究. 中国现代药物应用 2018; 12: 189-190 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.08.109]
21 Yang Y, Hu R, Yan J, Chen Z, Lu Y, Jiang J, Jiang H. Sevoflurane inhibits the malignant potential of head and neck squamous cell carcinoma via activating the hypoxia-inducible factor-1α signaling pathway in vitro. *Int J Mol Med* 2018; 41: 995-1002 [PMID: 29207062 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3306]
22 Blonska M, Lin X. NF-κB signaling pathways regulated by CARMA family of scaffold proteins. *Cell Res* 2011; 21: 55-70 [PMID: 21187856 DOI: 10.1038/cr.2010.182]
23 Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Nousbeck J, Richard K, Winnepenninckx V, Vernooij M, Shomron N, Uitto J, Fleckman P, Richard G, Sprecher E. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 163-170 [PMID: 22703878 DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010]
24 McAuley JR, Freeman TJ, Ekambaram P, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. CARMA3 Is a Critical Mediator of G Protein-Coupled Receptor and Receptor Tyrosine Kinase-Driven Solid Tumor Pathogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 1887 [PMID: 30158935 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01887]
25 刘枋, 林万松, 陈淑萍, 叶韵斌. CARMA3基因敲减对结肠癌细胞HCT116生长和侵袭转移的抑制. 中国病理生理杂志 2017; 33: 1021-1030 [DOI: 10.3969/j.iSSN.1000-4718.2017.06.011]
26 Stilo R, Liguoro D, Di Jeso B, Formisano S, Consiglio E, Leonardi A, Vito P. Physical and functional interaction of CARMA1 and CARMA3 with Ikappa kinase gamma-NFkappaB essential modulator. *J Biol Chem* 2004; 279: 34323-34331 [PMID: 15184390 DOI: 10.1074/jbc.M402244200]
27 Ekambaram P, Lee JL, Hubel NE, Hu D, Yerneni S, Campbell PG, Pollock N, Klei LR, Concel VJ, Delekta PC, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Rhodes DR, Priedigkeit N, Lee AV, Oesterreich S, McAllister-Lucas LM, Lucas PC. The CARMA3-Bcl10-MALT1 Signalosome Drives NFκB Activation and Promotes Aggressiveness in Angiotensin II Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2018; 78: 1225-1240 [PMID: 29259013 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1089]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 228-237

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.228

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

基础研究 BASIC RESEARCH

瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈 亮

陈晓军, 沈鑫宁, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

陈亮, 义乌市中心医院肿瘤科 浙江省义乌市 322000

陈晓军, 住院医师, 主要从事麻醉方面的研究.

作者贡献分布: 由陈晓军与陈亮共同设计; 研究过程由陈晓军、陈亮及沈鑫宁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈晓军与沈鑫宁提供; 数据分析由陈晓军与陈亮完成; 本论文写作由陈晓军、陈亮及沈鑫宁完成.

通讯作者: 陈晓军, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院麻醉科. 916555076@qq.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2018-12-07
修回日期: 2019-01-08
接受日期: 2019-01-29
在线出版日期: 2019-02-28

Remifentanil regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Xiao-Jun Chen, Xin-Ning Shen, Liang Chen

Xiao-Jun Chen, Xin-Ning Shen, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Liang Chen, Department of Oncology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Chen, Resident Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 916555076@qq.com

Received: 2018-12-07
Revised: 2019-01-08
Accepted: 2019-01-29
Published online: 2019-02-28

Abstract

BACKGROUND

Remifentanil is a commonly used anesthetic in clinical practice. In recent years, its new efficacy has been continuously discovered, especially its anti-cancer function. However, the role and mechanism of remifentanil in gastric cancer (GC) are still not clear.

AIM

To investigate the effect of remifentanil on the expression of miR-206, GOLPH3, cell proliferation, and apoptosis in human GC cell lines AGS and MKN-45.

METHODS

The expression of miR-206 and GOLPH3 and the viability and apoptosis of AGS and MKN-45 cells after treatment with 40 nmol/L remifentanil were detected by qRT-PCR, Western blot, MTT assay, and flow cytometry, respectively. Cell viability and apoptosis of AGS and MKN-45 cells with overexpression of miR-206 or knockdown of GOLPH3 were detected by MTT assay and flow cytometry, respectively. The targeting relationship between miR-206 and GOLPH3 was verified by Targetscan online prediction, dual-luciferase assay, and Western blot. After transfection with miR-206 inhibitor or pcDNA-GOLPH3, AGS and MKN-45 cells were treated with 40 nmol/L remifentanil and then detected for cell viability and apoptosis.

RESULTS

After treatment with remifentanil, the expression of miR-206 and apoptosis rate were increased while the expression of GOLPH3 and cell viability were decreased in AGS and MKN-45 cells. Cell viability was decreased and apoptotic rate was increased in AGS and MKN-45 cells after overexpression of miR-206 or knockdown of GOLPH3. The results of Targetscan online prediction, dual-luciferase assay, and Western blot indicted that miR-206 could regulate the expression of GOLPH3 protein. Down-regulation of miR-206 or overexpression of GOLPH3 could reverse the inhibition of proliferation

and apoptosis of AGS and MKN-45 cells by remifentanil.

CONCLUSION

Remifentanil could inhibit the proliferation and induce apoptosis of AGS and MKN-45 cells by regulating the expression of miR-206 and GOLPH3.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Remifentanil; Gastric cancer; miR-206; GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L. Remifentanil regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 228-237
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/228.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.228

摘要

背景

瑞芬太尼为临床上常用的麻醉药, 近几年其新功效不断被发现, 尤其是抗癌功能. 但瑞芬太尼在胃癌(gastric cancer, GC)中的作用及机制尚未清楚.

目的

探讨瑞芬太尼对AGS、MKN-45人GC细胞中miR-206、GOLPH3表达及细胞增殖、凋亡的影响.

方法

以40 nmol/L瑞芬太尼干预AGS、MKN-45细胞, qRT-PCR、Western blot、MTT和流式细胞仪分别检测细胞中miR-206和GOLPH3表达及细胞活力、凋亡. 在AGS、MKN-45细胞中过表达miR-206或敲减GOLPH3, MTT和流式细胞仪检测细胞活力和凋亡. Targetscan在线预测、双荧光素酶报告基因实验和Western blot实验验证miR-206和GOLPH3的靶向关系. 将miR-206 inhibitors或pcDNA-GOLPH3转染至AGS、MKN-45细胞并以40 nmol/L瑞芬太尼进行处理, 检测细胞活力和凋亡.

结果

瑞芬太尼干预的AGS、MKN-45细胞中miR-206高表达而GOLPH3低表达, 细胞活力降低而凋亡率升高. 过表达miR-206或敲减GOLPH3, 细胞活力下降、凋亡率升高. Targetscan在线预测、双荧光素酶报告基因实验和Western blot实验结果表明, miR-206可靶向调控GOLPH3蛋白表达. 下调miR-206或过表达GOLPH3能够逆转瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖的抑制和凋亡的促进作用.

结论

瑞芬太尼能够通过调节miR-206和GOLPH3表达抑制AGS、MKN-45细胞增殖并诱导凋亡.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 瑞芬太尼; 胃癌; miR-206; GOLPH3

核心提要: 瑞芬太尼能够通过调节miR-206和GOLPH3表达抑制AGS细胞增殖并诱导凋亡.

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮. 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 228-237
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/228.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.228

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界常见的消化道恶性肿瘤, 据统计[1], 2015年全球GC新发病例约130万, 死亡82万例; 其中, 仅我国GC新发病例就高达67万, 死亡50万例, 已成为继肺癌之后的第二大常见恶性肿瘤[2]. 采用手术除术、放化疗等综合治疗方式治疗早期GC患者效果显著, 5年生存率达90%[3-5]; 但因GC早期缺乏明显症状, 多数患者就诊时已处于进展期, 大大增加了治疗难度, 导致患者预后较差, 仅有10-12 mo的中位生存期, 总体5年生存率约10%[6]. 针对晚期GC治疗的瓶颈是易产生耐药性. 因此, 新药的研发对晚期GC治疗具有重要意义. 瑞芬太尼(Remifentanil)是一种μ型受体激动剂, 具镇痛作用, 能够通过组织和血液中的非特异性酯酶进行代谢, 为临床上常用的麻醉剂[7]. 多项研究[8,9]表明, 瑞芬太尼能够有效体外抑制结肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞增殖, 同时促进细胞凋亡. 本研究通过使用40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS、MKN-45人GC细胞检测细胞活力和凋亡, 以探讨瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖、凋亡的影响及其作用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 AGS、MKN-45人GC细胞购自ATCC; 胎牛血清、RPMI1640培养液、胰蛋白酶购自美国Gibco-BRL公司; MTT购自美国Sigma公司; 二甲基亚砜(DMSO)、ECL发光液、RIPA裂解液、PVDF膜购自北京Solarbio公司; Lipofectamine TM 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司; GOLPH3 siRNA、control siRNA由山东维真生物科技有限公司公司设计合成; pcDNA-GOLPH3过表达载体由金瑞斯生物科技公司构建; miR-206 mimics、control mimics、miR-206 inhibitors、control inhibitors由上海吉玛基因公司设计合成; 兔抗GOLPH3、GAPDH多克隆抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG购自美国Abcam公司; Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒购自上海前尘

生物科技有限公司; 双荧光素酶报告基因检测系统购自美国Promega公司; Trizol试剂购自北京天根生化科技有限公司; TaKaRa反转录试剂盒、TaKaRa实时荧光定量试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; NanoDrop微量核酸测定仪购自美国赛默飞世尔科技公司; ELx808吸收光酶标仪购自赛默飞世尔科技有限公司; Forma TM Steri-cycle TM i160 CO2细胞培养箱购自美国Thermo公司; CFX96 Touch TM荧光定量PCR检测系统、ChemiDoc TM MP凝胶成像系统购自美国Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将AGS、MKN-45细胞放入37 ℃恒温水浴锅中以融化细胞, 800 g离心收集. 使用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液于37 ℃、5% CO_2饱和湿度条件下培养, 取对数生长期的细胞, 胰酶消化后重悬, 调整细胞悬液浓度为1×10^5个/mL并接种于24孔板. 待细胞生长至汇合度约45%, 按照Lipofectamine 2000转染试剂说明书分别将miR-206 mimics、control mimics、miR-206 inhibitors、control inhibitors、GOLPH3 siRNA、control siRNA、pcDNA、pcDNA-GOLPH3转染至AGS、MKN-45细胞, 并依次标记为miR-206组、miR-NC组、anti-miR-206组、anti-miR-NC组、si-GOLPH3组、si-NC组.

将AGS、MKN-45细胞分为Re组、Con组、Re+anti-miR-206组、Re+anti-miR-NC组、Re+pcDNA-GOLPH3组、Re+pcDNA组. 处理方法: 使用0.9%氯化钠完全溶解瑞芬太尼并使用无菌过滤器过滤. Re组: 细胞培养液中加入瑞芬太尼溶液并调整终浓度为40 nmol/L[9]; Con组: 细胞培养液中加入等量0.9%氯化钠; Re+anti-miR-206组: 转染miR-206 inhibitors的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+anti-miR-NC组: 转染control inhibitors的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+pcDNA-GOLPH3组: 转染pcDNA-GOLPH3的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+pcDNA组: 转染pcDNA的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养. 每组6个复孔, 实验重复3次.

1.2.2 qRT-PCR: 收集各组对数生长期的细胞, 充分研磨后加入Trizol试剂提取总RNA, 微量核酸测定仪检测其纯度和浓度. 使用TaKaRa反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA, 按照TaKaRa 荧光定量试剂盒使用说明配制反应体系, 以GAPDH为内参置于实时荧光定量PCR仪上进行扩增, 每个样品重复3次, 实验结果分析采用$F = 2^{-\triangle\triangle Ct}$法. GAPDH引物: 正向: 5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3', 反向: 5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3'; miR-206引物: 正向: 5'-AGTTCACCTTGATGCCGTTCT-3', 反向: 5'-CAGTGCTTCAGCC GCTACCC-3'; GOLPH3引物: 正向: 5'-AAGCCGTTCTTGACAAATGG-3', 反向: 5'-AGGGGCCATCCACAGTCCTTC-3'.

1.2.3 MTT法检测细胞活力: 分别在各组细胞培养24 h、48 h、72 h时加入20 μL浓度为5 mg/mL的MTT, 继续孵育4 h; 去除多余培养液后加入150 μL DMSO振荡反应10 min, 酶标仪检测490 nm处吸光度(OD)值. 细胞活力 = (对照组OD值-实验组OD值)/实验组OD值×100%.

1.2.4 细胞凋亡检测: 取生长状态良好的各组细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后4 ℃、300 g离心10 min, 弃上清收集细胞. 使用Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI, 轻轻混匀后室温避光孵育15 min, 流式细胞仪检测细胞凋亡.

1.2.5 Western blot: 收集各组细胞, 加入RIPA裂解液置于冰上裂解, 4 ℃, 12000 g离心10 min, 取上清液. 将蛋白样品进行SDS-PAGE电泳后转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液室温封闭1 h. 分别加入兔抗GOLPH3(1:1000)和GAPDH(1:1000)多克隆抗体4 ℃孵育过夜, TBST洗膜3次, 每次10 min; 加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:5000)室温孵育2 h, TBST洗涤; ECL发光显影, 每个蛋白样品重复3次.

1.2.6 双荧光素酶报告基因实验: Targetscan在线预测发现GOLPH3 3'UTR上存在miR-149的结合位点, 为进一步验证GOLPH3是否是miR-206的靶基因, 按照Lipofectamine 2000使用说明书, 将构建好的野生型GOLPH3 3'UTR-WT(含GOLPH3 3'UTR片段)和突变型GOLPH3 3'UTR-MUT(GOLPH3 3'UTR片段突变体)载体分别与miR-206 mimics、control mimics共转染至AGS细胞, 培养24 h后检测荧光素酶活性, 相对荧光强度 = 萤火虫荧光强度/海肾荧光强度.

统计学处理 使用GraphPad Prism 7和SPSS 22.0进行数据分析, 实验数据以mean±SD表示, 两组间数据比较采用LSD-*t*检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析, $P<0.05$具有统计学意义.

2 结果

2.1 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞miR-206表达和细胞增殖及凋亡的影响 以40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS和MKN-45细胞, 细胞中miR-206表达均上调($P<0.05$), 对比Con组, Re组细胞活力均显著降低($P<0.05$), 凋亡率均显著升高($P<0.05$)(图1).

2.2 过表达miR-206抑制AGS和MKN-45细胞增殖并诱导凋亡 将miR-206 mimics转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中miR-206表达水平均升高($P<0.05$), 细胞活

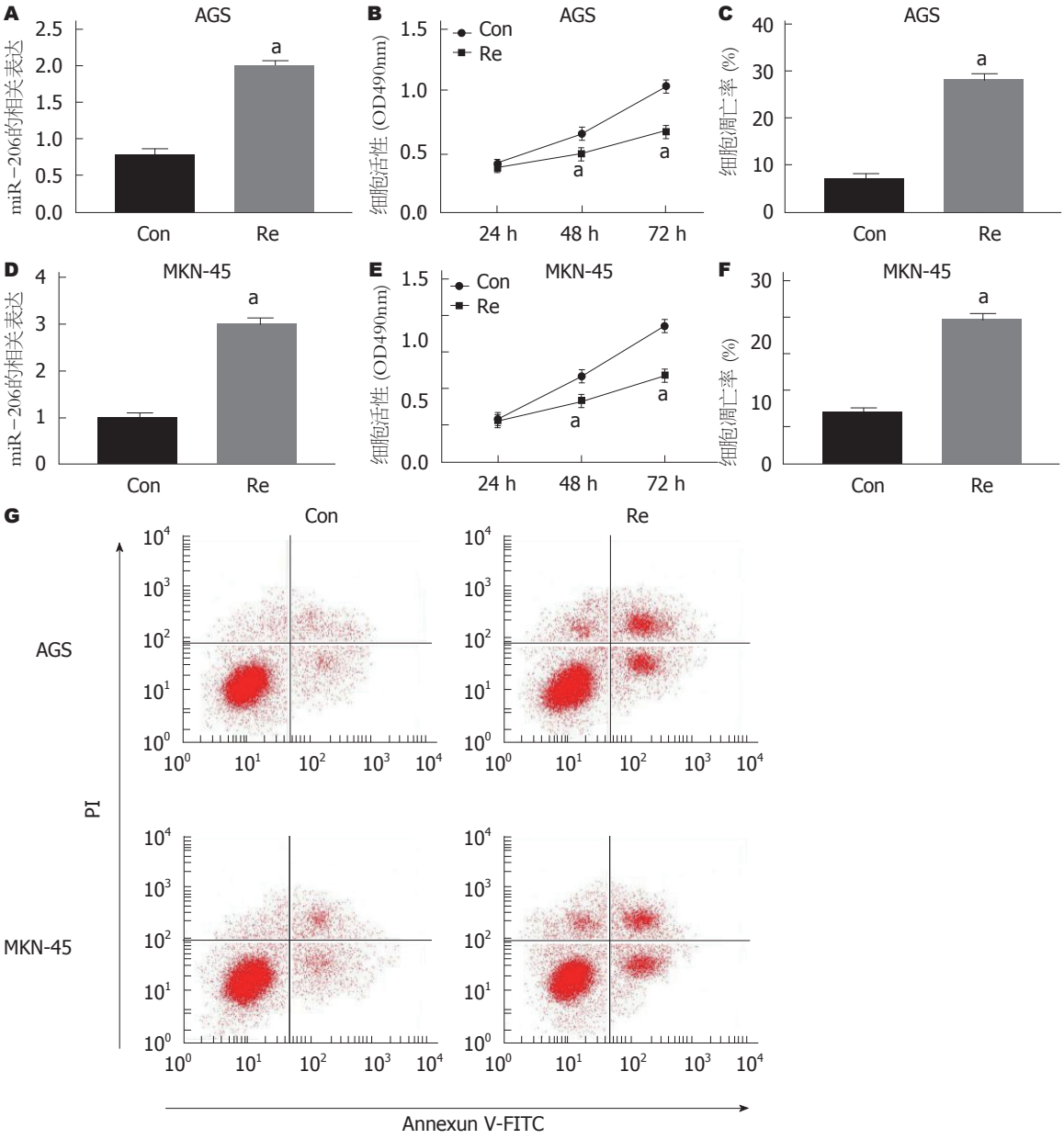


图 1　瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞miR-206表达和增殖、凋亡的影响. A-C: 瑞芬太尼对AGS细胞中miR-206表达、增殖和凋亡的影响; D-F: 瑞芬太尼对MKN-45细胞中miR-206表达、增殖和凋亡的影响; G: 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞凋亡的影响. $^aP<0.05$, 与Con组比较.

力均显著降低($P<0.05$), 同时细胞凋亡率均显著上升($P<0.05$)(图2).

2.3 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响　由图3可知, 40 nmol/L瑞芬太尼能够有效促进AGS和MKN-45细胞中miR-206表达($P<0.05$), 抑制细胞活力($P<0.05$)并诱导细胞凋亡($P<0.05$), 而将miR-206 inhibitors转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中miR-206表达水平、细胞活力和凋亡率均有所恢复($P<0.05$).

2.4 miR-206靶向调控GOLPH3蛋白表达　通过Target scan预测发现, GOLPH3 3'UTR上存在miR-206的结合位点, 同时, miR-206 mimics与GOLPH3 3'UTR野生型质粒共转染, 荧光素酶活性降低($P<0.05$), 而与GOLPH3 3'UTR突变型质粒共转染, 荧光素酶活性无明显变化; 并且miR-206可把调控GOLPH3蛋白表达($P<0.05$)(图4).

2.5 瑞芬太尼抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达　以40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS和MKN-45细胞, 细胞中GOLPH3在mRNA和蛋白水平的表达较Con组均显著下调($P<0.05$)(图5).

2.6 敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响　将GOLPH3 siRNA转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中GOLPH3蛋白表达均下调($P<0.05$), 对比si-NC组, si-GOLPH3组细胞活力均显著降低($P<0.05$)而凋亡率均显著升高($P<0.05$)(图6).

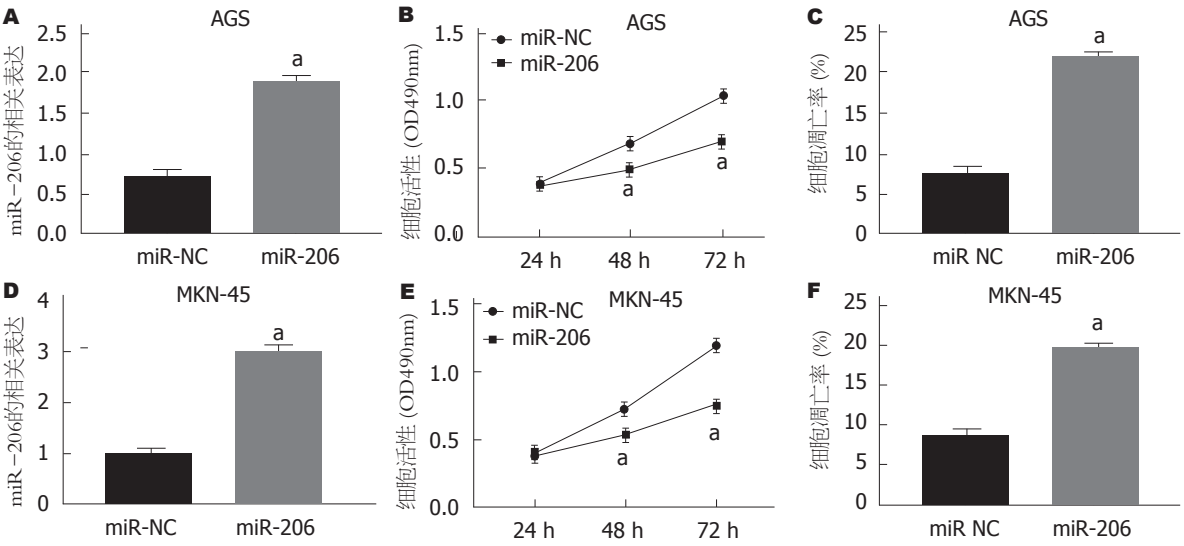


图 2　过表达miR-206对AGS细胞增殖和凋亡的影响. A-C: 过表达miR-206对AGS细胞增殖、凋亡的影响; D-F: 过表达miR-206对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. $^{a}P<0.05$, 与miR-NC组比较.

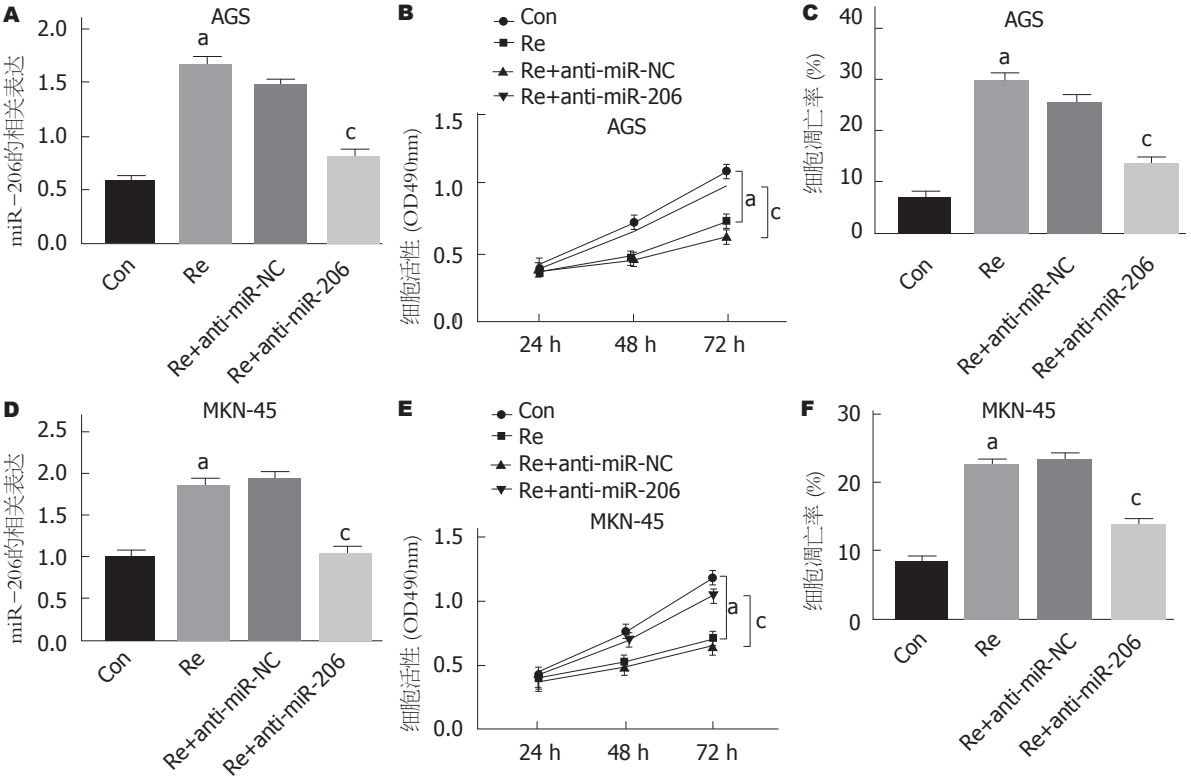


图 3　抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. A-C: 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS细胞增殖、凋亡的影响; D-F: 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. $^{a}P<0.05$, 与Con组比较; $^{c}P<0.05$, 与Re+anti-miR-NC组比较.

2.7 过表达GOLPH3可逆转瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞的增殖抑制和凋亡促进作用　由图7可知, 40 nmol/L瑞芬太尼能够有效抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达和细胞活力($P<0.05$)、促进细胞凋亡($P<0.05$); 而将pcDNA-GOLPH3转染至AGS和MKN-45细胞进行预处理后, 细胞中GOLPH3蛋白表达水平、细胞活力和凋亡率均基本恢复至正常水平($P<0.05$).

3　讨论

阿片类镇痛药在癌症患者手术治疗中具有广泛的应用, 其除镇痛外, 还具调节癌细胞增殖的作用[10,11]. 有研究报道, 吗啡具有促进癌细胞凋亡的作用, 瑞芬太尼可

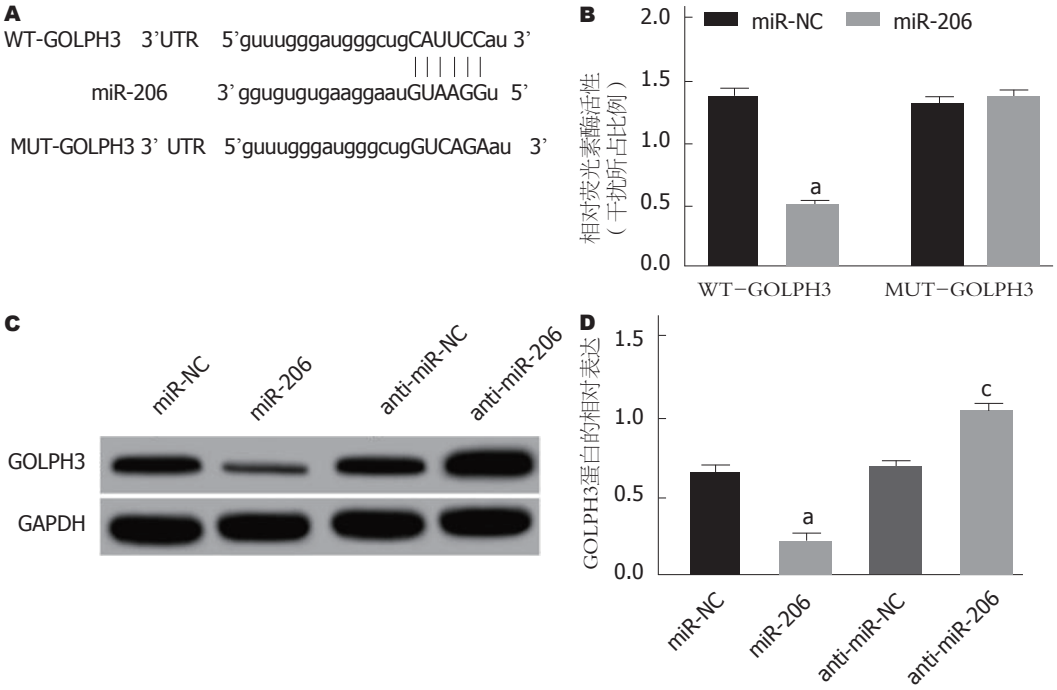


图 4 miR-206靶向调控GOLPH3蛋白表达. A: GOLPH3 3'UTR上含有miR-206的互补序列; B: 双荧光素酶活性检测; C: GOLPH3蛋白表达检测; D: miR-206调控GOLPH3蛋白表达. $^aP<0.05$, 与miR-NC组比较; $^cP<0.05$, 与anti-miR-NC组比较.

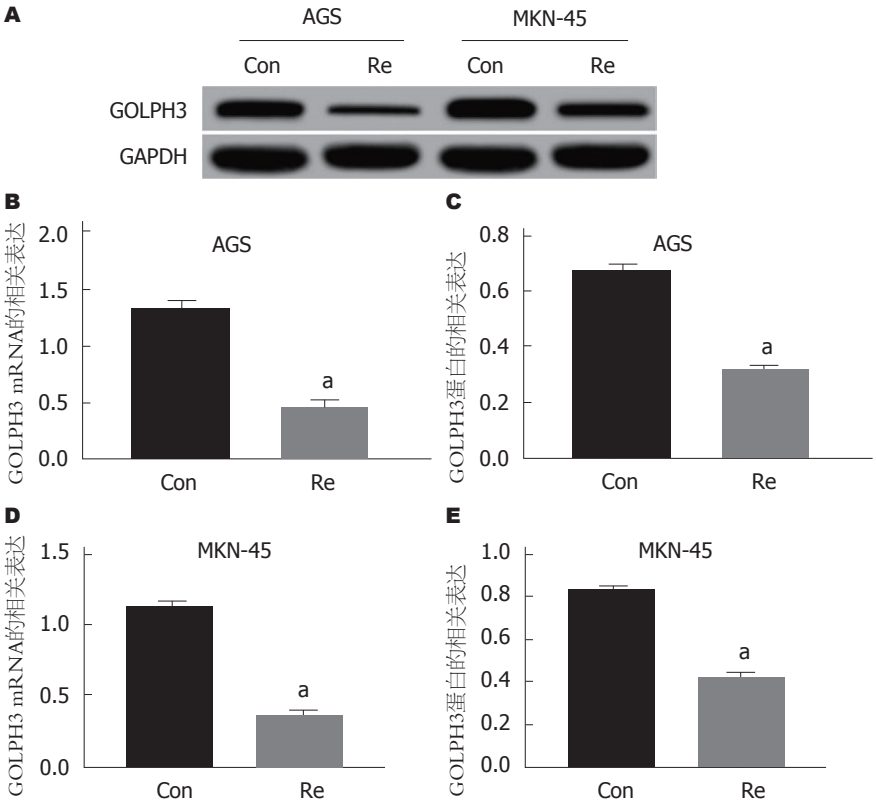


图 5 瑞芬太尼抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达. A: 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B和C: 瑞芬太尼对AGS细胞中GOLPH3 mRNA和蛋白表达的影响; C: 瑞芬太尼对MKN-45细胞中GOLPH3 mRNA和蛋白表达的影响. $^aP<0.05$, 与Con组比较.

抑制肺癌细胞生长[12]. 本研究运用qRT-PCR、Western blot检测了瑞芬太尼处理的GC细胞AGS、MKN-45中miR-206、GOLPH3的表达发现, 瑞芬太尼可上调miR-206的表达, 下调GOLPH3的表达.

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约18-22nt的内源性非编码RNA分子, 能够通过与靶mRNA

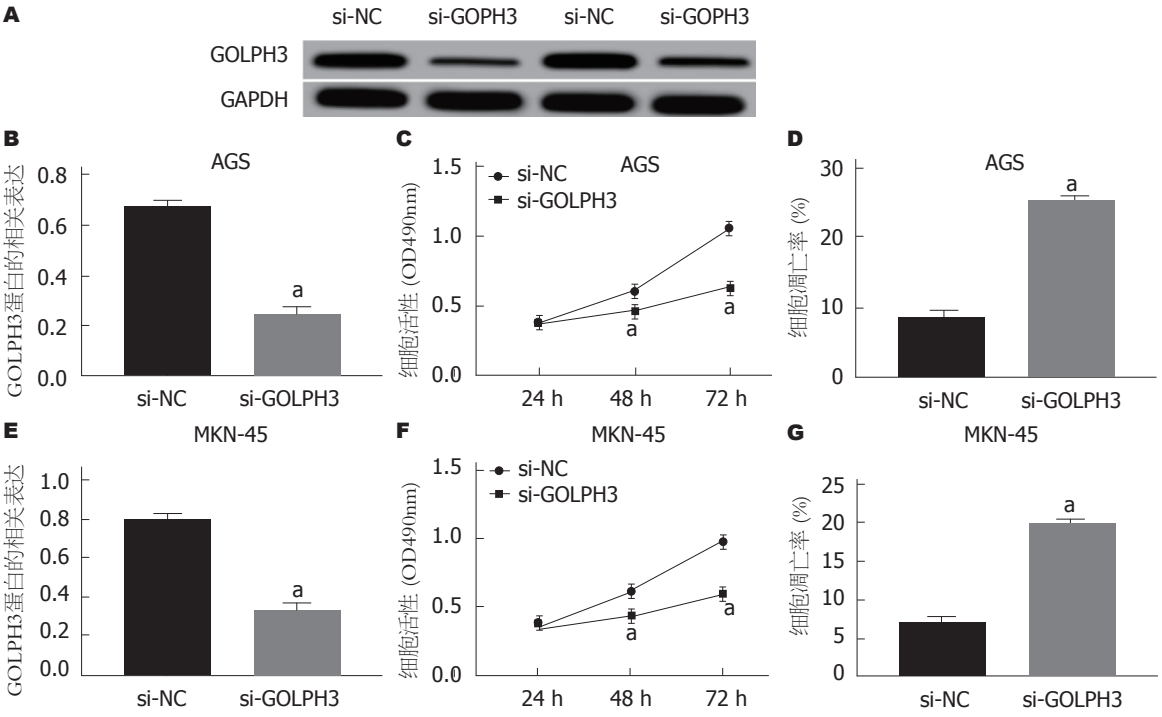


图 6　敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. A: 敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B-D: 敲减GOLPH3对AGS细胞增殖、凋亡的影响; E-G: 敲减GOLPH3对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. $^aP<0.05$, 与pcDNA组比较.

3'UTR区互补配对使其降解或抑制其翻译过程, 从而调控多种基因表达, 参与细胞生长、分化、胚胎发育、炎症反应、免疫应答等生理过程, 与人类肿瘤的发生发展密切相关[13]. 已有证据[14,15]显示, miR-519d、miR-138和miR-204等多种RNA分子在GC组织中异常表达, 其表达水平与肿瘤临床分期、淋巴结转移有关, 能够通过调节细胞周期、基质金属蛋白酶表达抑制细胞增殖和转移, 从而发挥抑癌作用. 而miR-206由于首次在骨骼肌中被发现, 被认为与骨骼肌的生理病理过程有关, 其在骨骼肌发育及相关疾病中的研究较多[16]. 但近年来发现, miR-206在肺脏、肝脏等组织器官中也有表达, 并且在非小细胞肺癌、肺腺癌、肝癌、鼻咽癌等肿瘤组织或细胞中低表达, 上调miR-206表达可通过阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、抑制细胞转移和血管生成发挥抑癌作用[17-19]. 此外, Wang等[20]研究发现, miR-206能够通过靶向调节三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(ABCB1)表达降低乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药性. 而在GC中, 已有研究[21]表明, miR-206在GC组织中低表达, 过表达miR-206能够抑制肿瘤起始细胞的形成, 并增强5-氟尿嘧啶的抗肿瘤作用.

本文检测发现, 过表达miR-206同样能够抑制细胞活力并诱导凋亡; 而下调miR-206表达则逆转瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞活力的抑制和凋亡的促进作用. 提示, 瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖和凋亡的抑制或促进作用可能是通过调节miR-206表达来完成. 进一步预测miR-206的靶基因发现, miR-206能够与GOLPH3 3'UTR区的部分序列互补配对; 同时, 双荧光素酶报告基因实验和Western blot结果显示, miR-206能够靶向调控GOLPH3蛋白表达. 提示, GOLPH3可能在瑞芬太尼调节miR-206表达抑制AGS、MKN-45细胞增殖并诱导凋亡的过程中发挥重要作用.

GOLPH3是一种新型癌基因, 定位于人染色体5p13.3, 主要存在于高尔基体囊泡反面的膜外围、小管、质膜等部位, 参与蛋白糖基化修饰、促进蛋白从高尔基体到细胞膜的囊泡运输、维持高尔基体结构并影响高尔基体分泌功能[22]. 多项研究[23,24]表明: GOLPH3在结肠癌、上皮性卵巢癌等多种实体瘤组织中高表达, 其表达水平与肿瘤生长、患者预后有关. GOLPH3能够通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合体的特定底物激活mTOR信号传导, 而mTOR信号通路与细胞生长、增殖、能量代谢等有关; 并激活Wnt信号通路, 促进癌细胞增殖, 减少细胞凋亡; 对食管鳞状细胞癌、肝癌等消化道肿瘤发挥促进作用[25,26]. 已有证据[27]表明, miR-134能靶向抑制GOLPH3表达从而抑制GC细胞增殖, 过表达GOLPH3则逆转miR-134对细胞增殖的抑制作用. 本文中, 沉默GOLPH3表达可有效抑制细胞活力并促进细胞凋亡; 过表达GOLPH3则逆转瑞芬太尼对细胞活力的抑制和凋亡的促进作用.

总之, 瑞芬太尼可能是通过miR-206靶向调控GOLPH3表达、同时下调GOLPH3表达, 从而抑制

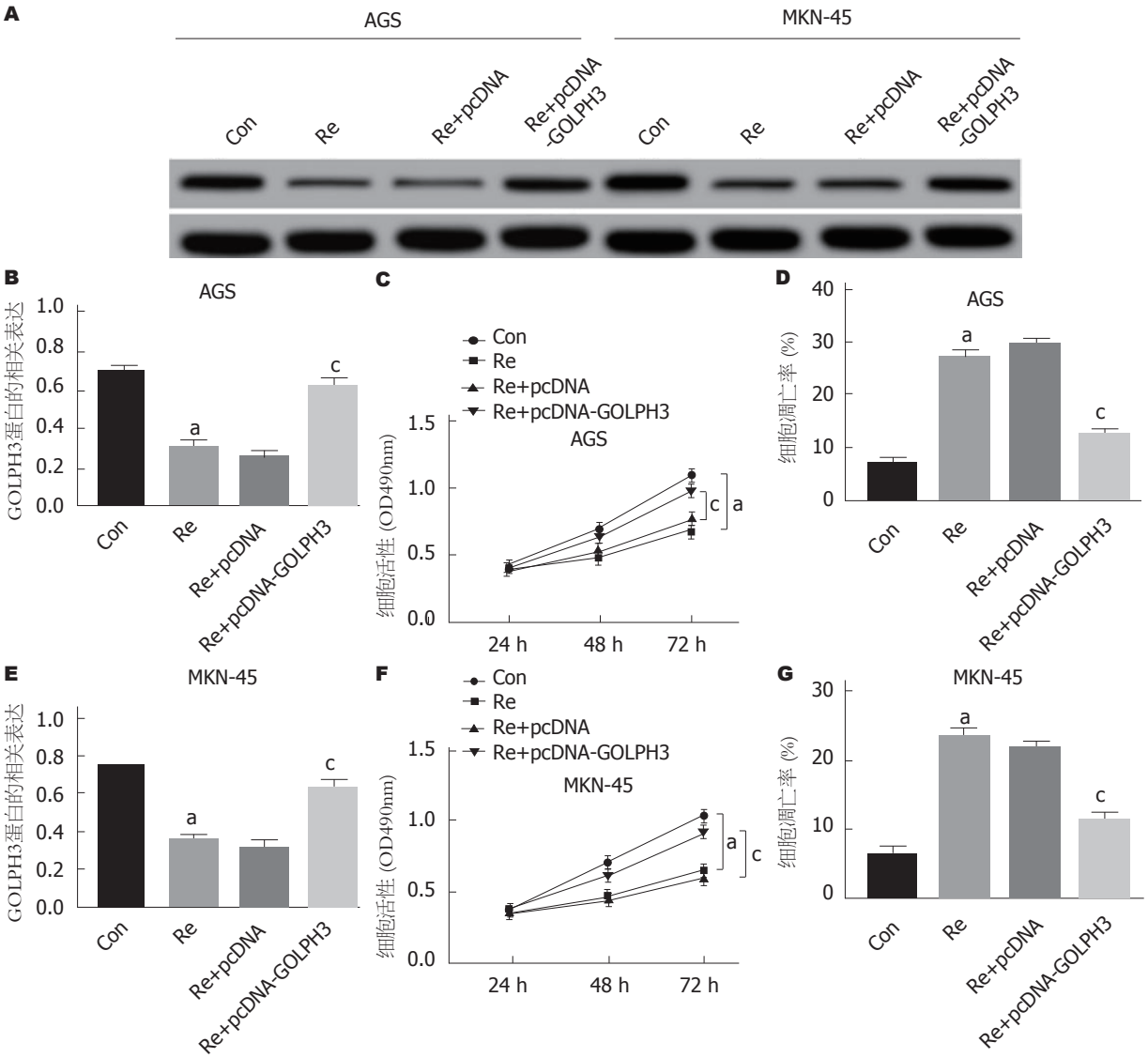


图 7　过表达GOLPH3可逆转瑞芬太尼对AGS细胞增殖的抑制和凋亡的促进作用. A: 过表达GOLPH3对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B-D: 过表达GOLPH3对AGS细胞增殖、凋亡的影响; E-G: 过表达GOLPH3对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. $^{a}P<0.05$, 与Con组比较; $^{c}P<0.05$, 与Re+pcDNA组比较.

AGS、MKN-45细胞活力、诱导细胞凋亡; 单独过表达miR-206或敲减GOLPH3, 同样能够抑制细胞活力并诱导凋亡. 这一研究结果有望为瑞芬太尼用于GC的治疗及miR-206和GOLPH3作为GC治疗的新靶点提供实验基础.

文章亮点

实验背景

近些年, 瑞芬太尼在癌症治疗中的新功能得到不断开发, 但其对胃癌(gastric cancer, GC)细胞的作用机制国内外尚未有人研究.

实验动机

本研究旨在研究瑞芬太尼对GC细胞增殖、凋亡的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期望为解决GC治疗过程中的耐药问题提供线索.

实验目标

探讨瑞芬太尼抑制为癌细胞增殖, 促进凋亡的作用及其机制, 以期为GC的治疗提供新药.

实验方法

将用40 nmol/L的瑞芬太尼处理的AGS和MKN-45细胞, 分别随机分成miR-206组、miR-NC组、anti-miR-206组、anti-miR-NC组、GOLPH3组、si-NC组、pcDNA-GOLPH3组、pcDNA组、Re组、Con组、Re+anti-miR-206组、Re+anti-miR-NC组、Re+pcDNA-GOLPH3组、Re+pcDNA组, 用MTT法、流式细胞术分析GC细胞的增殖、凋亡, Western blot检测GC细胞中GOLPH3的

蛋白表达, 双荧光素酶报告基因检测实验验证miR-206与GOLPH3的靶向关系.

实验结果

本研究建立瑞芬太尼治疗的GC细胞发现, 瑞芬太尼通过上调miR-206, 下调GOLPH3, 发挥抑制GC细胞增殖, 诱导其凋亡的治疗作用. 上调GOLPH3或下调miR-206均能逆转瑞芬太尼对GC的治疗功效.

实验结论

瑞芬太尼可抑制GC细胞的增殖, 诱导为癌细胞的凋亡, 其可能与调控miR-206/GOLPH3通路有关, 提示瑞芬太尼具有治疗GC的潜力.

展望前景

本研究仅在体外研究瑞芬太尼对GC细胞增殖、凋亡的影响, 后期还需增加瑞芬太尼对GC细胞的增殖、凋亡的裸鼠体内对比实验, 以更清晰的展示瑞芬太尼对GC细胞的治疗价值, 也为瑞芬太尼治疗GC提供更充分的理论依据.

4 参考文献

1 Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, Khubchandani J, Kumar GA, Kutz M, Lan Q, Larson HJ, Liang X, Lim SS, Lopez AD, MacIntyre MF, Marczak L, Marquez N, Mokdad AH, Pinho C, Pourmalek F, Salomon JA, Sanabria JR, Sandar L, Sartorius B, Schwartz SM, Shackelford KA, Shibuya K, Stanaway J, Steiner C, Sun J, Takahashi K, Vollset SE, Vos T, Wagner JA, Wang H, Westerman R, Zeeb H, Zoeckler L, Abd-Allah F, Ahmed MB, Alabed S, Alam NK, Aldhahri SF, Alem G, Alemayohu MA, Ali R, Al-Raddadi R, Amare A, Amoako Y, Artaman A, Asayesh H, Atnafu N, Awasthi A, Saleem HB, Barac A, Bedi N, Bensenor I, Berhane A, Bernabé E, Betsu B, Binagwaho A, Boneya D, Campos-Nonato I, Castañeda-Orjuela C, Catalá-López F, Chiang P, Chibueze C, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Damtew S, das Neves J, Dey S, Dharmaratne S, Dhillon P, Ding E, Driscoll T, Ekwueme D, Endries AY, Farvid M, Farzadfar F, Fernandes J, Fischer F, G/Hiwot TT, Gebru A, Gopalani S, Hailu A, Horino M, Horita N, Husseini A, Huybrechts I, Inoue M, Islami F, Jakovljevic M, James S, Javanbakht M, Jee SH, Kasaeian A, Kedir MS, Khader YS, Khang YH, Kim D, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, El Razek HMA, Malekzadeh R, Malta DC, Marcenes W, Markos D, Melaku YA, Meles KG, Mendoza W, Mengiste DT, Meretoja TJ, Miller TR, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nand D, Le Nguyen Q, Nolte S, Ogbo FA, Oladimeji KE, Oren E, Pa M, Park EK, Pereira DM, Plass D, Qorbani M, Radfar A, Rafay A, Rahman M, Rana SM, Søreide K, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou SG, Shaikh MA, She J, Shiue I, Shore HR, Shrime MG, So S, Soneji S, Stathopoulou V, Stroumpoulis K, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tessema GA, Thakur JS, Tran BX, Ukwaja KN, Uzochukwu BSC, Vlassov VV, Weiderpass E, Wubshet Terefe M, Yebyo HG, Yimam HH, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Zaidi Z, Zaki MES, Zenebe ZM, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3: 524-548 [PMID: 27918777 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, Yu B, Min Z. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 939-950 [PMID: 26216579 DOI: 10.1007/s10120-015-0516-x]

4 Yuan DD, Zhu ZX, Zhang X, Liu J. Targeted therapy for gastric cancer: Current status and future directions (Review). *Oncol Rep* 2016; 35: 1245-1254 [PMID: 26718131 DOI: 10.3892/or.2015.4528]

5 Izuishi K, Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 87-94 [PMID: 27014758 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.rv2]

6 Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2403-2414 [PMID: 26937129 DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2403]

7 Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: S7-14 [PMID: 10511072]

8 唐优仕, 王龙, 马浩文, 夏中元, 赵博. 瑞芬太尼对胰腺癌BxPC-3细胞增殖、凋亡的影响及其机制. 中国热带医学 2017; 17: 1193-1197 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2017.12.07]

9 赵莉, 王志红, 李学斌, 徐桂萍. 瑞芬太尼对人结肠癌COL0205细胞增殖及凋亡的影响 2017; 38: 401-403 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.05.004]

10 刘思同, 翟志超, 左明明, 刘金锋. 非阿片类镇痛药物在癌痛中的应用. 中国疼痛医学杂志 2016; 22: 223-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.014]

11 周成茂, 阮林. 阿片类受体在蛋白激酶B通路相关肿瘤复发中的作用. 国际麻醉学与复苏杂志 2015; 36: 479-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.05.023]

12 孟俊青. 芬太尼和瑞芬太尼对人肺癌细胞A549细胞活力的影响. 河北医科大学, 2012 [DOI: 10.7666/d.y2105588]

13 Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 203-222 [PMID: 28209991 DOI: 10.1038/nrd.2016.246]

14 Li YY, Shao JP, Zhang SP, Xing GQ, Liu HJ. miR-519d-3p Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Downregulating B-Cell Lymphoma 6. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154: 12-19 [PMID: 29510377 DOI: 10.1159/000487372]

15 Wang Y, Zhang H, Ge S, Fan Q, Zhou L, Li H, Bai M, Ning T, Liu R, Wang X, Deng T, Zhang L, Ying G, Ba Y. Effects of miR-138-5p and miR-204-5p on the migration and proliferation of gastric cancer cells by targeting EGFR. *Oncol Rep* 2018; 39: 2624-2634 [PMID: 29693184 DOI: 10.3892/or.2018.6389]

16 张霖, 廉姜芳, 周建庆. MicroRNA-206功能的研究进展. 中国细胞生物学学报 2015; 37: 1046-1052 [DOI: 10.11844/cjcb.2015.07.0083]

17 Pan JY, Sun CC, Bi ZY, Chen ZL, Li SJ, Li QQ, Wang YX, Bi YY, Li DJ. miR-206/133b Cluster: A Weapon against Lung Cancer? *Mol Ther Nucleic Acids* 2017; 8: 442-449 [PMID: 28918043 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.002]
18 Pang C, Huang G, Luo K, Dong Y, He F, Du G, Xiao M, Cai W. miR-206 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells via targeting CDK9. *Cancer Med* 2017; 6: 2398-2409 [PMID: 28940993 DOI: 10.1002/cam4.1188]
19 Wang T, Dong XM, Zhang FL, Zhang JR. miR-206 enhances nasopharyngeal carcinoma radiosensitivity by targeting IGF1. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 427-432 [PMID: 28865599 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.05.015]
20 Wang R, Zhang T, Yang Z, Jiang C, Seng J. Long non-coding RNA FTH1P3 activates paclitaxel resistance in breast cancer through miR-206/ABCB1. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4068-4075 [PMID: 29971911 DOI: 10.1111/jcmm.13679]
21 Gong YC, Ren GL, Liu B, Li F, Zhao HP, Chen JB, Li YP, Yu HH. miR-206 inhibits cancer initiating cells by targeting EHF in gastric cancer. *Oncol Rep* 2017; 38: 1688-1694 [PMID: 28714026 DOI: 10.3892/or.2017.5794]
22 Rizzo R, Parashuraman S, D'Angelo G, Luini A. GOLPH3 and oncogenesis: What is the molecular link? *Tissue Cell* 2017; 49: 170-174 [PMID: 27378035 DOI: 10.1016/j.tice.2016.06.008]
23 Zhou B, Wang G, Gao S, Chen Y, Jin C, Wang Z, Yang Y, Ma Z, Zhang W, Feng X. Expression of GOLPH3 protein in colon cancer tissues and its association with the prognosis of patients. *Oncol Lett* 2016; 12: 3936-3940 [PMID: 27895752 DOI: 10.3892/ol.2016.5215]
24 Sun J, Yang X, Zhang R, Liu S, Gan X, Xi X, Zhang Z, Feng Y, Sun Y. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 834-844 [PMID: 28332316 DOI: 10.1002/cam4.1040]
25 Wang JH, Yuan LJ, Liang RX, Liu ZG, Li BH, Wen ZS, Huang ST, Zheng M. GOLPH3 promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma via mTOR and Wnt/β-catenin signal activation. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7138-7144 [PMID: 28901498 DOI: 10.3892/mmr.2017.7495]
26 Liu H, Wang X, Feng B, Tang L, Li W, Zheng X, Liu Y, Peng Y, Zheng G, He Q. Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) promotes hepatocellular carcinoma progression by activating mTOR signaling pathway. *BMC Cancer* 2018; 18: 661 [PMID: 29914442 DOI: 10.1186/s12885-018-4458-7]
27 Liu Y, Sun Y, Zhao A. MicroRNA-134 suppresses cell proliferation in gastric cancer cells via targeting of GOLPH3. *Oncol Rep* 2017; 37: 2441-2448 [PMID: 28260021 DOI: 10.3892/or.2017.5488]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 238-244

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.238

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林 睿, 宋 岩, 周 璐, 王邦茂, 刘文天

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

基金项目: 天津市科委慢性病防治科技重大专项项目, No. 17ZXMFSY00210; 天津市卫计委卫生行业重点攻关项目, No. 15KG149; 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本课题设计与开展由刘会敏、张洪文与刘文天完成; 临床数据收集与整理由刘会敏、张洪文、林睿、宋岩及周璐完成; 数据分析由刘会敏、王邦茂及刘文天完成; 本文写作由刘会敏、林睿、王邦茂及刘文天完成.

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-11-30
修回日期: 2018-12-23
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-11-30
Revised: 2018-12-23
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics of refractory primary biliary cholangitis (PBC) and explore the factors affecting the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA), so as to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of PBC.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 53 patients with PBC following UDCA treatment. Fifteen patients (28.30%) who had a poor response were included in a refractory group, and 38 patients (71.70%) who had a complete response were included in a typical group. Clinical characteristics, biochemical parameters, autoantibodies, abdominal ultrasonography, liver pathology, and response to treatment were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS

There was a female predominance in both groups. There was no significant difference between the two groups in the gender distribution, the average age of onset, or general conditions such as comcomitant extra-hepatic autoimmune diseases. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), and anti-mitochondrial antibodies (AMA) in the refractory group were significantly higher than those in the typical group before treatment ($P < 0.05$). The proportion of patients with intrahepatic cirrhosis was 46.7% in the refractory group and 18.4% in the typical group; the proportion of patients with splenomegaly was 60% and 26.3%, respectively; the proportion of patients with intrahepatic cholestasis was 66.7% and 5.3%, respectively; the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that ALP and cholestasis were independent risk factors affecting the efficacy of initial treatment of UDCA.

CONCLUSION

High levels of ALT, AST, ALP, GGT, TBIL, DBIL and AMA at the initial treatment as well as concomitant cirrhosis, splenomegaly, and intrahepatic cholestasis may be closely related to a poor response to UDCA-based treatment.

Key Words: Primary biliary cholangitis; Ursodeoxycholic acid; Autoimmune disease; Refractory

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT. Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 238-244
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238

摘要

目的

分析难治型原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis PBC)患者的临床特征, 探讨影响熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗效果的相关因素, 为制定合理的治疗方案提供依据.

方法

回顾性分析53例经UDCA治疗后的PBC患者, 其中15例(28.30%)应答不良, 为难治组, 38例(71.70%)获得良好应答, 为典型组, 比较分析两组患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征及治疗应答反应.

结果

难治组与典型组均以女性为主, 两组男女比例、平均发病年龄及伴肝外自身免疫性疾病等一般状况无明显差异. 治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)均明显高于典型组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 难治组与典型组肝硬化比例分别为46.7%和18.4%; 脾大的发病率分别为60%和26.3%; 肝内胆汁淤积的比例分别为66.7%和5.3%, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 二元Logistics回归分析发现ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA初始治疗疗效的独立危险因素.

结论

初治时ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA水平较高, 伴有肝硬化、脾大并有肝内胆汁淤积的组织特征可能是PBC患者对UDCA应答不良的重要影响因素.

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 熊去氧胆酸; 自身免疫性疾病; 难治型

核心提要: 原发性胆汁性胆管炎患者初治时高水平的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素及抗线粒体抗体(及伴有肝硬化、脾大且有肝内胆汁淤积的组织特征可能会对熊去氧胆酸治疗应答不良.

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天. 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 238-244
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238

0 引言

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以肝内中、小胆管非化脓性炎症及小胆管的破坏、消失为特征的慢性肝内胆汁淤积性自身免疫性疾病[1]. 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)能够竞争性的抑制有毒有害的内源性的胆酸的吸收, 同时增加胆汁酸的分泌, 使体内淤积胆汁减少, 是目前被美国肝病协会和欧洲肝病协会指南推荐的治疗PBC的一线药物. 但仍有证据表明多达40%的PBC患者对UDCA治疗应答不良, 这部分患者我们在此称为难治型PBC(下称难治组), 应答良好的我们称之为典型PBC(下称典型组). 本文对难治型和典型PBC患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等进行对比分析, 探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 旨在为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津医科大学总医院2012-09、2017-06住院被诊断为PBC的53例病例, 全部接受UDCA13-15 mg/kg/d治疗并随访1年以上. 纳入的患者全部符合美国肝脏学会2009年修订的临床实践指南中的诊断标准: (1)胆汁淤积升高的生化组证据如碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)水平的升高; (2)抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或抗线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性; (3)肝穿刺病理存在非化脓性破坏性胆管炎及小叶间胆管破坏的组织学特征. 符合2项即可确诊. 排除标准: (1)血清肝炎病毒标志物阳性者; (2)有酗酒史者(≥20 g/d); (3)服用肝脏、胆管毒性或者导致胆道梗阻的药物者; (4)合并自身免疫性肝炎者; (5)肝移植术后患者.

治疗应答良好的定义为经过UDCA治疗1年以上, 其生化学指标ALP≤3正常上限(upper limit of normal,

ULN), AST≤2 ULN, 胆红素正常[2], 否则为治疗应答不良. 53例经UDCA治疗的PBC患者中, 15例(28.30%)应答不良, 为难治组; 38例(71.7%)获得良好应答, 为典型组.

1.2 方法 观察指标: (1)临床表现: 观察有无黄疸、乏力、皮肤瘙痒、肝硬化、脾大等症状及体征, 有无合并肝外自身免疫性疾病; (2)实验室指标: 生化指标及免疫学指标, 其中AMA采用间接免疫荧光法检测(滴度>1:40判断为阳性), AMA-M2采用ELISA法, 免疫印迹法检测抗GP210、抗SP100抗体; (3)肝脏穿刺病理学检查: 评价PBC组织病理学特点; (4)腹部B型超检查: 观察肝脏及腹腔淋巴结等异常表现.

统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用两独立样本t检验, 计数资料以率或百分比表示, 采用χ^2检验, 影响因素分析采用二元logistic回归分析. 检验水准为$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况及实验室检查结果 两组患者均以女性为主, 难治组和典型组性别比例分别为4/34(男/女)和3/12(男/女), 平均发病年龄分别为60.42岁±9.40岁和57.20岁±9.76岁(表1). 难治组生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)及AMA均高于典型组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2), 而ANA、抗Gp210抗体及抗sp100抗体阳性率无明显差异($P>0.05$)(表3). 经过UCDA治疗之后, 难治组较典型组生化指标有上抬趋势(图1).

2.2 临床表现 在53例PBC患者中, 有黄疸28例(52.8%)、肝硬化14例(26.4%)、脾大19例(35.8%)、乏力24例(45.3%)、纳差20例(37.7%)、皮肤瘙痒18(34%). 其中合并系统性红斑狼疮2例(3.8%), 合并类风湿性关节炎1例(1.9%), 干燥综合征6例(11.3%). 难治组与典型组系统性红斑狼疮的比例分别为0%和5.3%; 类风湿性关节炎的比例分别为6.7%和0%; 干燥综合征的比例分别为13.3%和10.5%; 组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 肝脏影像学及组织学特征 在腹部超声检查中, 在难治组和典型组肝硬化所占比例分别为46.7%和18.4%; 脾大在两组之间所占比例分别为60%和26.3%, 两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4). 两组PBC患者中肝内胆汁淤积的比例分别为66.7%和2%, 差异也具有统计学意义($P<0.05$), 难治组和典型组肝纤维化的比例分别为46.7%和26.3%, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表5).

2.4 多重影响因素的二元logistic回归分析 多因素分析比较难治组与临床指标之间的关系, 将以上统计存在组间差异及存在相关性的指标进行Logistic分析, 结果显示ALP和肝内胆汁淤积与PBC患者治疗应答不良呈独立相关性(表6).

3 讨论

PBC是一种具有明显的家族聚集倾向性的慢性自身免疫性疾病, 临床上以中老年女性多见. UDCA是被美国FDA批准用于治疗PBC的一线药物. 文献报道其可改善肝功能, 减轻肝脏损害, 提高生存率, 减少肝移植的需求治疗效果比较满意, 规律口服用药能够延缓疾病的进展程度[3], 尽管UDCA治疗效果如此明显, 但对UDCA应答不良的患者, 有一半在10年内进展至肝移植[2], 患者的应答情况很大程度上还反映了患者的预后, 因此对治疗应答不良的患者早期识别显得至关重要.

PBC是一种以肝内胆汁淤积为主要表现的自身免疫性疾病, 且可出现淤胆性肝损伤, 本研究中PBC患者均存在不同程度的肝功能损伤, 主要是ALP和(或)GGT升高, 大部分患者还存在胆红素的升高, 以TBil升高为主. 本研究中难治组比典型组PBC的患者有较高的ALP、GGT水平, AST、ALT、TBIL、DBIL水平也较高. Zhang等[4]等随诊187例患者, 观察1年后生化应答不良和应答良好的患者基线资料, 结果发现两组患者在AST、ALT、ALP、GGT 、TBIL 等方面差异均具有统计学意义, 这也与本研究结果基本一致. ALT、AST 的升高提示肝细胞的损伤, 损伤严重的PBC患者,更容易进展为肝纤维化而出现应答不良[5]. 本研究提示难治组ALP、GGT水平更高, 与Azemoto等[6]研究一致, 且本研究结果提示高ALP为PBC患者应答不良的独立危险因素, 由此高ALP、GGT的患者在UDCA治疗时多会出现治疗应答不良. 血清中TBil在经UDCA治疗后的水平可以预测出PBC患者10年的存活率, TBil明显异常的PBC患者预后更差[7]. 本研究中难治组TBil、DBil及肝内胆汁淤积水平较典型组高, 且肝内胆汁淤积为UDCA治疗应答不良的独立危险因素, 这也与Lammers等[8]的研究相一致. 由此提示高ALP、TBil、DBil及存在胆汁淤积的PBC患者在初始治疗时应反复评估UDCA治疗效果, 如出现应答不良应及时转换治疗方案.

自身抗体的(AMA、ANA、抗GP210、抗SP100检测对PBC的诊断、治疗及预后判断具有重要价值, AMA阳性是诊断PBC的特征性免疫标志. 在PBC中AMA的显著降低仅限于对UDCA治疗有反应的患者[9], 对UDCA反应不良的患者, 一般无明显变化, 但其滴度的变化一般不反映疾病的严重性及预后[5]. 抗GP210抗体的出现与肝组织学上严重的界面性炎及小叶炎症相关, 也是进

表 1　两组原发性胆汁性胆管炎患者一般资料

临床特点	难治组(n = 15)	典型组(n = 38)	检验值	P值
性别(男/女)	3/12	4/34	0.842	0.359
年龄(岁)	57.20 ± 9.763	60.42 ± 9.400	−1.093	0.285
系统性红斑狼疮n(%)	0	2 (5.3)	0.011	0.916
类风湿性关节炎n(%)	1 (6.7)	0 (0.0)	2.582	0.108
干燥综合征n(%)	2 (13.3)	4 (10.5)	0.084	0.771

表 2　两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前生化资料

生化指标	难治组(n = 15)	典型组(n = 38)	t值	P值
PLT(109/L)	167.67 ± 54.41	193.05 ± 63.98	−1.354	0.182
ALB(g/L)	41.93 ± 4.77	43.32 ± 5.18	−0.894	0.375
ALT(U/L)	118.80 ± 86.35	57.95 ± 35.75	3.660	0.018
AST(U/L)	91.13 ± 76.40	46.84 ± 20.91	3.315	0.043
ALP(U/L)	436.80 ± 293.24	167.47 ± 78.55	5.271	0.003
GGT(U/L)	488.60 ± 337.80	193.95 ± 112.42	4.802	0.005
TBIL(μmol/L)	32.73 ± 23.88	14.13 ± 7.62	4.328	0.010
DBIL(μmol/L)	18.68 ± 23.13	4.69 ± 3.01	3.704	0.035

PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

表 3　两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前免疫学资料

免疫指标	难治组(n = 15)	典型组(n = 38)	检验值	P值
IgM(g/L)	531.27 ± 422.83	376.26 ± 175.22	1.903	0.063
IgG(g/L)	1347.67 ± 349.00	1243.58 ± 251.32	1.212	0.231
ANA n(%)	14 (93.3)	36 (94.7)	0.040	0.842
AMA n(%)	12 (80)	38 (100)	8.056	0.005
抗SP100抗体阳性n(%)	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
抗GP210抗体阳性n(%)	3 (20)	4 (10.5)	0.842	0.359

IgM: 免疫球蛋白M; IgG:免疫球蛋白G; ANA: 抗核抗体; AMA: 抗线粒体抗体; 抗SP100抗体: 抗可溶性酸性磷酸化核蛋白; 抗GP210抗体: 抗核膜糖蛋白210.

表 4　两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前腹部超声资料n(%)

超声表现	难治组(n = 15)	典型组(n = 38)	χ^2值	P值
肝颗粒增粗	6 (40)	24 (63.2)	2.348	0.125
肝脏弥漫性病变	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
肝硬化	7 (46.7)	7 (18.4)	4.414	0.036
脾大	9 (60)	10 (26.3)	5.306	0.021
腹腔淋巴结肿大	4 (26.7)	18 (47.4)	1.898	0.168

展至肝功能衰竭的危险因素[10], Nakamura等[11]研究结果更进一步证实了此观点. 这些结果提示抗GP210抗体阳性的患者疾病更严重, 相对的预后也更差. 抗SP100抗体阳性的患者一般疾病进展较快, 预后较差[12]. 然而这些抗体在本研究中难治组和典型组的差异未得出统计学意义. 国内也缺乏抗GP210和抗SP100抗体对生化应答

表 5　两组原发性胆汁性胆管炎治疗前的组织病理表现*n*(%)

病理表现	难治组 (*n* = 15)	典型组 (*n* = 38)	χ^2值	*P*值
汇管区周围炎淋巴–浆细胞浸润	8 (21.1)	3 (20.0)	0.007	0.932
胆管改变	3 (20)	8 (21.1)	0.007	0.932
肝纤维化	7 (46.7)	10 (26.3)	2.044	0.153
肝内胆汁淤积	10 (66.7)	2 (5.3)	23.151	0.000

表 6　原发性胆汁性胆管炎患者应答不良的多因素Logistic回归分析

指标	B	SE	Wals (χ^2)	Sig	Exp (B)
ALP	0.013	0.006	4.079	0.043	1.013
肝内胆汁淤积	4.967	1.633	9.247	0.002	143.594

ALP: 碱性磷酸酶.

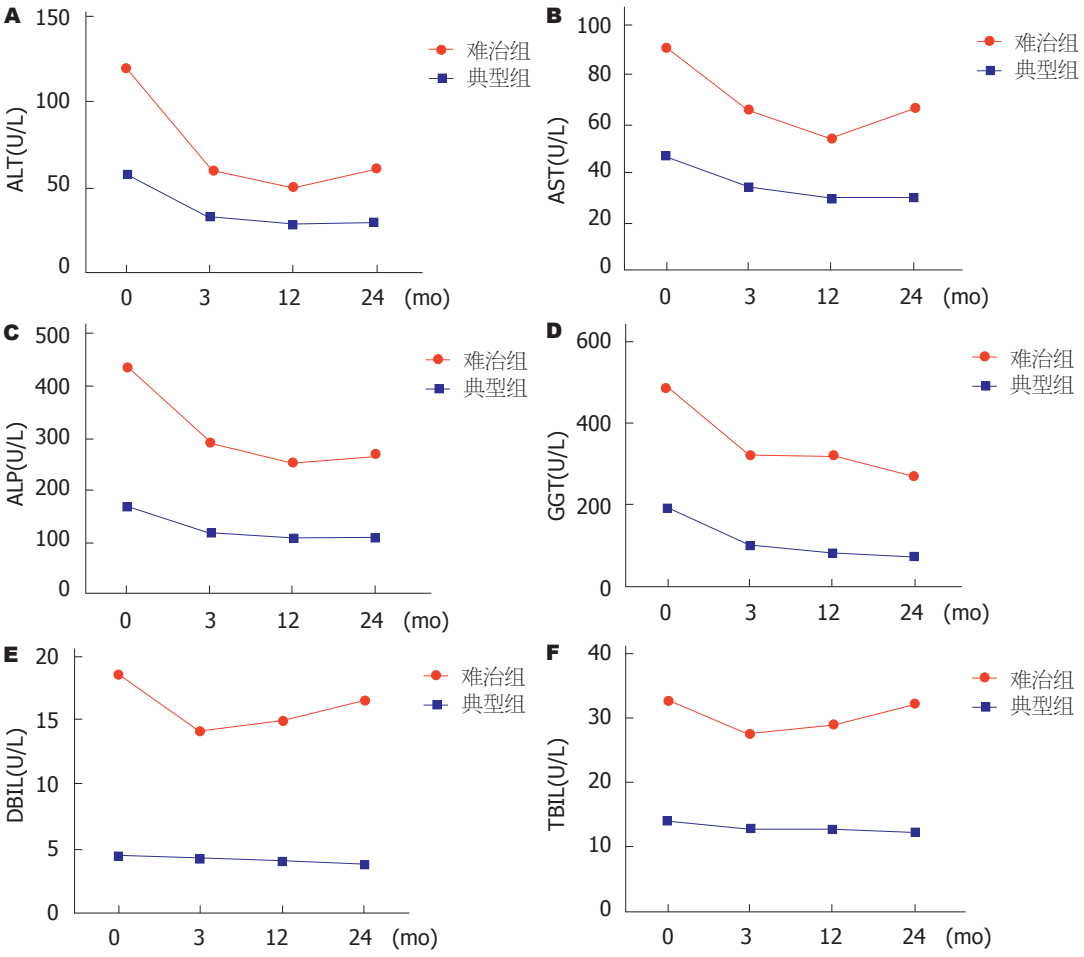


图 1　两组原发性胆汁性胆管炎患者生化指标变化. A: 谷丙转氨酶经熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗前后变化情况; B: 谷草转氨酶经UDCA治疗前后变化情况; C: 碱性磷酸酶经UDCA治疗前后变化情况; D: 谷氨酰转肽酶经UDCA治疗前后变化情况; E: 直接胆红素经UDCA治疗前后变化情况; F: 总胆红素经UDCA治疗前后变化情况.

的相关研究, 国外的文献报道也较少. 因此, 对于自身抗体对生化应答的意义仍需要进一步的研究.

本研究显示难治组肝硬化及脾大比例高于典型组, 肝硬化脾大表明患者疾病已经进行到了晚期阶段, 且患者发展到肝硬化, 更容易增加肝硬化相关并发症. 肝硬化的存在本身就与应答不良有关, 这与Loghmari等[13]的

报道一致. 这些结果提示疾病进展到晚期时一般多发对UDCA的治疗出现应答不良.

总之, 肝功能指标如胆红素、ALP、AST、ALT和肝硬化、脾大在预测PBC对UDCA的治疗反应的过程中显得尤为重要. 因此, 对于PBC患者初诊时, 我们首先应该对其肝功能指标、血清免疫指标、影像学特征以及组织病理学检查全面分析, 对肝功能明显异常及合并有肝硬化、脾大、胆汁淤积的PBC患者应进行系统的评估, 早期优化治疗方案, 对于改善患者预后, 延缓疾病进程具有重要意义.

文章亮点

实验背景

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者对熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗反应不尽相同, 应答不良是难治性的重要原因, 对比分析患者治疗前临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等, 寻找难治性相关影响因素, 以帮助我们早期选择和调整适合患者的治疗方案.

实验动机

本研究通过难治组和典型组的对比分析, 探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 为临床治疗提供参考及治疗依据.

实验目标

探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据.

实验方法

回顾性分析难治型和典型PBC患者的临床特点, 比较两组间生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征的差异.

实验结果

治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化均明显高于典型组, 差异具有统计学意义. 且ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素.

实验结论

治疗前难治组ALT、AST、ALP、GGT、TBILD、DBIL、 AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化高于典型组. ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素, 上述指标对早期及时调整相关治疗方案, 提高患者预后具有重要意义.

展望前景

本研究旨在探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 结果表明初治时高ALT、AST、ALP、GGT、TBILD、DBIL、 AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化患者更易对UDCA的治疗应答不良, 但本研究纳入的样本较少, 仍需要进一步扩大样本例数.

4 参考文献

1 Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565-1575 [PMID: 26364546 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3]

2 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]

3 Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e609 [PMID: 25789951 DOI: 10.1097/MD.0000000000000609]

4 Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 264-272 [PMID: 23408380 DOI: 10.1002/hep.26322]

5 Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 846-855 [PMID: 25220608 DOI: 10.1111/hepr.12423]

6 Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, Onji M. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 630-634 [PMID: 19370305 DOI: 10.1007/s00535-009-0051-9]

7 ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2044-2050 [PMID: 16848809 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x]

8 Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot

C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-1349.e5; quiz e15 [PMID: 25160979 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029]

9 Tang L, Zhong R, He X, Wang W, Liu J, Zhu Y, Li Y, Hou J. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 659-666 [PMID: 27529417 DOI: 10.1111/jgh.13534]

10 Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 386-392 [PMID: 15710222 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.016]

11 Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118-127 [PMID: 17187436 DOI: 10.1002/hep.21472]

12 Mytilinaiou MG, Meyer W, Scheper T, Rigopoulou EI, Probst C, Koutsoumpas AL, Abeles D, Burroughs AK, Komorowski L, Vergani D, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1211-1216 [PMID: 22503841 DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.020]

13 Loghmari MH, Jemmali D, Ben Mansour W, Guediche A, Bouhlel W, Safer L. Primary biliary cholangitis : therapeutic and evolving aspects about 46 cases. *Tunis Med* 2018; 96: 12-17 [PMID: 30324986]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 245-251

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.245

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

文献综述 REVIEW

溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

甄建华, 黄光瑞, 北京中医药大学生命科学学院 北京市 100029

甄建华, 中西医结合专业在站博士后, 主要从事中医免疫学相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目, No. 81430099; 国家国际科技合作专项, No. 2014DFA32950; 国家自然科学基金青年基金项目, No. 31500704.

作者贡献分布: 本论文的文献整理及写作由甄建华完成; 论文的审核、润色及修改由黄光瑞完成.

通讯作者: 黄光瑞, 副教授, 100029, 北京市朝阳区北三环东路11号, 北京中医药大学生命科学学院. hgr@bucm.edu.cn
电话: 010-64286526

收稿日期: 2018-11-08
修回日期: 2018-11-29
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Abstract

According to the modern medical research on ulcerative colitis (UC), many factors, including environmental and psychological factors as well as hereditary susceptibility, participate in the pathogenesis of UC, which is a complex process involving chronic inflammation. Intestinal mucosal barrier damage and disorder of neuroendocrine immune network, such as dysfunction of biological barrier, immune barrier, and brain-gut peptide, play a critical role in this process. Meanwhile, we suggest that the microbiome-gut-brain axis is the key to elucidating the pathogenesis of UC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Etiology; Pathogenesis

Zhen JH, Huang GR. Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 245-251
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245

Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81430099 and No. 31500704; National Special Program for International Cooperation in Science and Technology, No. 2014DFA32950.

Corresponding author: Guang-Rui Huang, Associate Professor, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, 11 Beisanhuan East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. hgr@bucm.edu.cn

Received: 2018-11-08
Revised: 2018-11-29
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

摘要

通过整理现代医学研究文献, 总结溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病是以遗传易感性为背景, 环境、心理等多种因素共同作用的结果, 是以肠黏膜屏障(以生物屏障、免疫屏障为核心)损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络(以脑肠肽为代表)的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 病因学; 发病机制

核心提要: 本文主要通过文献查阅与总结, 认为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生是以肠黏膜屏障损伤为核心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点.

甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 245-251
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的范畴, 是主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症, 临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要表现, 以发作、缓解及复发交替为疾病特点, 好发于直肠和乙状结肠, 多见于20-40岁青壮年人群, 是消化系统的常见病、多发病、疑难病. 目前有关UC的病因、发病机制尚不明确, 现代医学认为其是在遗传、环境、心理等多种因素的共同影响下, 导致肠黏膜屏障损伤, 神经内分泌功能失调和免疫失衡, 从而引起肠黏膜局部溃疡而发病.

1 现代医学对UC病因的认识

目前认为UC的发生是多因素共同作用的结果, 主要与遗传易感性、环境因素及心理因素有关, 现分述如下.

1.1 遗传易感性 UC的发病具有种族差异性和家族聚集性, 多见于白种人, 而黄种人和黑种人的发病率则相对较低, 且不同人种的病变程度、患病部位及肠外表现亦有所差别. 据一项来自泰国某国际医院的就诊资料显示, 在2005至2010年间, 白种人的UC发病率为2.82‰, 黑种人的UC发病率仅为0.92‰, 且前者中有11.90%的患者表现为重度UC, 45.35%为全结肠炎, 9.30%伴发肠外症状, 而后者中则几乎全部为轻中度UC, 但有60%的患者为全结肠炎, 40%伴发肠外症状[1]. 另有文献研究表明, UC患者中IBD家族史阳性率高达12%[2]. 近年来的遗传学研究显示UC具有多基因联合的复杂遗传背景, 基因的多态性和异质性与其易感性密切相关, 如白介素(interleukin, IL)及其受体、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)及其受体的基因多态性均在UC的发病密切相关. 目前已有研究证据支持的与UC发病相关的基因包括HLA-DR_2、HLA-DRB_1、IL-6R、IL-10、IL-17、IL-23R、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、死亡受体4(death receptor 4, DR4)、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)、溶质相关载体26A3(solute-linked carrier family 26 member A3, SLC26A3)、岩藻糖基转移酶3(fucosyltransferase 3, FUT3)、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶(methionine synthetase, MS)、酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)、PTPN-22、MT-ND4、MAGI3、PTEN、TJP1、GSTM1等[3-19].

1.2 环境因素 UC发病率的种族差异, 除与遗传易感性有关外, 当属环境因素的影响最为明确, 其中又以饮食结构和吸烟状态的作用最为突出. 如有研究表明, UC患者的高脂饮食率显著高于健康对照组(49.73%与20.13%, $P<0.01$)[20], 且卡拉胶摄食量是UC复发的诱因[21], 另外以反式脂肪、饱和脂肪为代表的促炎性饮食亦是UC发病的危险因素[22,23]; 而吸烟对于UC发病率的影响则是与GSTP1基因的多态性相关: 吸烟对UC发病的促进作用主要表现在GSTP1(GG/AG)个体中, 而在GSTP1(AA)个体中则表现得不甚明显[24].

1.3 心理因素 目前尚无明确的证据证明精神心理因素是UC发病的直接原因, 但不可否认的是, 精神心理状态与UC的病情之间具有双向作用[25]. 情绪紧张或低落抑郁均可加重UC患者的肠易激样症状[26], 而UC患者的消极应对情绪和压力感知水平也明显高于健康对照者[27,28], 并且也表现出更加明显的不安全感和依赖感[29].

2 现代医学对UC发病机制的认识

上已述及, UC的发病具有复杂的遗传背景, 在基因多态性和异质性的基础上, 环境、心理等多种因素共同作用, 导致肠黏膜局部屏障功能受损, 上皮通透性改变, 神经内分泌调节紊乱, 肠道菌群易位, 其代谢产物侵入肠黏膜, 甚至入血, 激发或加重肠黏膜局部炎症反应, 最终导致溃疡形成.

2.1 肠道局部免疫紊乱 UC患者结肠黏膜固有层内可见大量炎性细胞浸润, 且在其发病过程中伴随有多种IL、TNF等炎症因子的表达异常, 由此可见, 免疫失衡是UC发病的重要环节.

2.1.1 免疫细胞: 作为机体免疫调节的核心环节, T淋巴细胞据其功能的不同可分为辅助性T细胞(help T cell, Th)、抑制性T细胞(regulatory T cell, Treg)和细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc), 目前有关UC发病机制的研究中主要涉及前两者, 即Th细胞和Treg细胞. Th细胞通过分泌相关细胞因子, 分别参与调节细胞免疫(Th1)、体液免疫(Th2)及自身免疫(Th17), 且各种细胞因子间保持动态平衡. Treg细胞则具有抑制炎症反应、避免免疫过

度损伤机体的作用. 在正常肠道黏膜中, T淋巴细胞各组分处于动态平衡, 从而保持肠道黏膜免疫反应的稳定性, 若其中任何一种组分出现功能紊乱, 表现为亢进或低下, 均可导致平衡状态被打破从而引起炎症的发生. 如有研究指出, UC患者肠黏膜炎症组织中可检测出Th17、Treg细胞的富集, 且伴随有Th1、Th2、Th17细胞相关转录因子(T-bet、GATA-3、RORγt)含量的增高, 但外周血中Th17与Treg细胞含量的变化则不甚一致, 表现为Th17细胞比例的上调和Treg细胞比例的下调[30-34].

树突状细胞(Dendritic cells, DC)是目前所知功能最强大的抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC), 通过高效摄取、加工处理和递呈抗原, 激活T细胞从而参与机体的免疫应答, 处于启动、调控、维持免疫的中心环节. 据其来源可分为髓样DC(myeloid Dendritic cells, mDC)和浆细胞样DC(Plasmacytoid dendritic cells, pDC). 未成熟的DC通常分布于与外界接触的皮肤黏膜部位, 包括结肠黏膜上皮, 当其被外界抗原活化时即可迁移至肠黏膜淋巴组织中, 通过多种共刺激因子、跨膜糖蛋白的表达, 如CD11c、CD80、CD83、CD86、CD200/CD200R1等, 与其他免疫细胞相互作用, 刺激细胞因子的分泌, 从而导致炎症的发生. 已有研究表明, UC患者外周血中mDC和pDC的含量均较健康对照者明显减少, 但其细胞表面的CD80、CD86、CD200表达率明显上升[34-36]; 另有研究表明, UC患者肠黏膜局部的CD83mRNA含量明显上升, 表明活化的DC于肠黏膜内聚集并启动免疫反应[37,38].

2.1.2 细胞因子: 作为免疫反应中的重要信号传递者, 长期而持久的细胞因子分泌失衡可使炎症反应呈现慢性化表现. 目前已知与UC发病密切相关的细胞因子主要涉及IL、TNF、干扰素(interferon, IFN)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 如已知UC模型大鼠结肠组织及血清中的促炎性因子IL-1、IL-1β、IL-6、IL-23、TNF-α及IFN-γ含量均显著升高, 而IL-4、IL-13、TGF-β1含量显著降低[39-42], 结肠组织中IL-8含量显著升高[43,44], 外周血清中IL-8、IL-17、IL-18含量显著升高, 而IL-10含量显著降低[45-47]; UC患者中也表现出相同的变化趋势[48-52].

2.2 神经内分泌功能失调 神经内分泌功能主要由神经内分泌细胞分泌的神经激素介导调控, 是神经系统与内分泌系统之间协同作用、维持机体内部稳态的表现, 其既可以神经递质的形式调节神经反馈, 又能发挥内分泌激素的局部调节作用, 同时还可结合免疫细胞上的相关受体参与免疫应激, 因此又称为“神经-内分泌-免疫”网络. 目前UC相关发病机制研究中涉及的神经内分泌激素以脑肠轴相关多肽, 即脑肠肽, 为主要切入点. 如已有研究表明, UC患者血清中的胃动素(motilin, MTL)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)较之对照者显著升高, 而神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)则显著降低, 其结肠黏膜组织中的VIP mRNA含量却显著降低[53,54]. 脑肠肽分泌紊乱, 一方面作用于肠神经系统, 导致肠道平滑肌收缩、痉挛, 肠黏膜缺血, 另一方面以自分泌或旁分泌的形式作用于肠黏膜免疫系统, 促进其对肠道菌群的免疫应答, 引起多种促炎性因子的释放, 从而导致局部炎症的形成.

2.3 肠黏膜屏障损伤 肠黏膜屏障分为机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障四部分, 各屏障之间既相互独立, 又相互影响, 形成了一个能够共同抵抗外来致病物质侵害的复杂防御体系.

2.3.1 机械屏障: 机械屏障是指完整的彼此紧密连接的肠黏膜上皮细胞及其分泌的黏液, 其结构基础为肠黏膜上皮细胞的完整性及其之间的紧密连接, 可有效防止外源性物质侵入组织深部, 是肠黏膜屏障的重要组成部分. 肠黏膜上皮为单层柱状上皮, 其间分布有杯状细胞, 可分泌由水分、黏蛋白(mucin, MUC)、肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)等为主要成分的粘液[55], 除润滑肠道之外, 尚可避免肠道微生物与肠上皮直接接触, 减少机械性、化学性损伤的风险; 肠黏膜上皮细胞间的紧密连接由咬合蛋白occludin、闭合蛋白claudin、连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAMs)三种完整的跨膜蛋白和闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3)等外周胞浆蛋白组成, 能有效阻止病原微生物通过上皮细胞, 是固有免疫的主要组成部分. 既往研究提示, 在UC的发病过程中, 伴随有肠黏膜上皮细胞损伤, 杯状细胞数量明显减少, 且伴有线粒体肿胀、内质网扩张等结构破坏, 黏蛋白合成量也明显降低, 同时伴有紧密连接蛋白occludin、claudin及ZO-1表达异常[56-61].

2.3.2 生物屏障: 肠道微生态, 即定植于肠道内的正常细菌、病毒、真菌等微生物的总称, 总数可达10^{14}, 共同参与宿主的营养代谢与免疫应激, 并具有生物屏障功能. 其中以肠道菌群为当前研究的热点. 一方面, 肠道菌群可将饮食中的植物纤维分解为多种氨基酸、维生素及短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等, 除为宿主提供必需的营养成分之外, 以丁酸为代表的SCFAs亦是肠黏膜上皮细胞合成紧密连接蛋白的必要条件, 且可通过肠黏膜上皮细胞表面蛋白受体参与炎症反应; 另一方面, 肠道菌群亦可分泌多种抗菌肽抑制外来致病菌的定植与生长; 此外, 肠道菌群作为原驻优势微生物, 占据了主要的生存、定植空间, 在维持群落微生物稳态的情况下, 产生定植抗力以抵抗致病菌的侵袭. 已有研究证实,

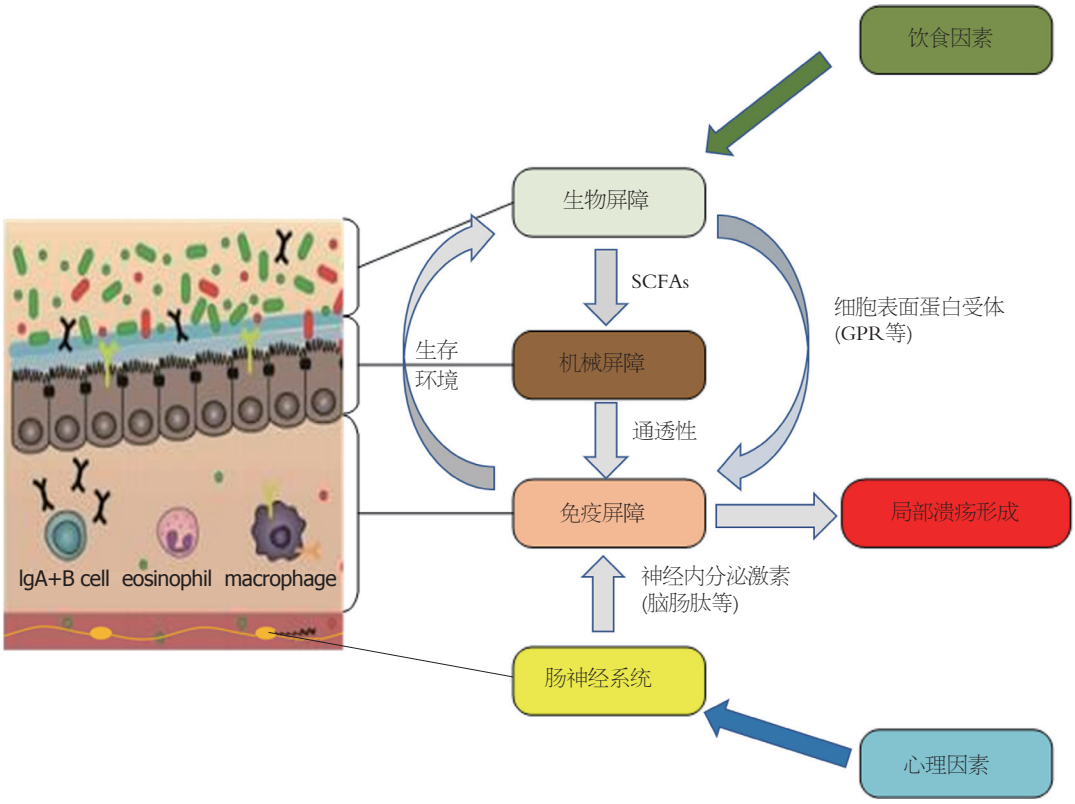


图 1　溃疡性结肠炎发病机制推测导图.

UC患者伴有肠道菌群失调, 主要表现为菌群多样性的减少及优势菌群丰度的变化, 优势菌群涉及厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门及梭杆菌门[62-65], 其中以Faecalibacterium为代表的丁酸产生菌丰度显著下降, 即可导致肠道机械屏障障碍、免疫失衡而引起UC发病.

2.3.3 免疫屏障: 肠黏膜免疫屏障由肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)构成, 包含有黏膜相关淋巴样组织及弥散免疫细胞, 前者主要是指分布于消化道内的集合淋巴小结, 即Peyer结, 及黏膜下淋巴组织, 后者主要是指分布于黏膜固有层及上皮下的相对密集或散在的免疫细胞, 以上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)和固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs)为代表[66,67]. Peyer结内包含B细胞及Th细胞, 主要行使免疫诱导与活化作用; IELs主要为Tc细胞, 具有较强的细胞毒性作用, 并能分泌多种细胞因子, 如IL、TNF-α、IFN-γ、TGF等, 参与炎症免疫; LPLs包括B细胞、T细胞、巨噬细胞等, 主要功能为合成、分泌免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和IgM, 其中部分IgA以外分泌的形式与黏膜上皮细胞的分泌片(secretory component, SC)结合形成分泌型IgA(secretory immunoglobulin A, sIgA), 与肠腔内的病原微生物形成抗原抗体复合物, 继而发挥免疫效应, 是肠黏膜局部免疫的重要组分[67,68]. 已有研究表明, 较之健康对照者, UC患者肠黏膜固有层中的$CD3^+$ T细胞明显增多, IELs增高虽无统计学意义, 但其主导分泌的IL-1β含量明显升高[69,70]; 而在UC动物模型中, IELs亚群比例发生改变, LPLs凋亡率降低, 且结肠组织内的sIgA含量明显降低[71-74]. 由此可知, 肠道免疫屏障受损是UC炎症持续存在的关键.

2.3.4 化学屏障: 消化系统内分泌的肠液、胆汁、胰液及各种消化酶等均汇聚于肠道内, 共同构成化学屏障, 发挥一定的抗菌作用. 但由于取样方法的限制及肠道环境的复杂性等因素, 目前尚无相关研究涉及于此.

前已述及, 肠黏膜屏障各部分之间存在相互联系; 如化学屏障构成的酸碱平衡为保持机械屏障完整性的重要条件, 也是免疫屏障中sIgA发挥效用的外环境, 直接影响其生物活性; 生物屏障产生的SCFAs既参与了机械屏障中紧密连接蛋白的合成[61], 亦是构成化学屏障的组分, 同时还可通过肠黏膜上皮细胞表面的蛋白受体参与炎症调节, 此外, 生物屏障中的微生物个体本身亦可作为免疫刺激源介导GALT内的免疫应答, 参与免疫屏障功能的发挥, 而化学屏障、机械屏障、免疫屏障也共同构成了生物屏障的生存环境, 对其群落结构具有调节作用. 由此可知, 肠黏膜屏障是一个复杂的防御体系, 而以肠道菌群为代表的生物屏障及免疫屏障处于其核心地位.

在上述UC相关病因、发病机制研究的基础上, 我们推测: 在遗传易感性的背景下, 饮食、心理等因素或直接作用于肠道菌群, 引起肠黏膜生物屏障损伤, 进而导致机械屏障功能障碍, 肠黏膜通透性增高, 外源性致病菌或肠道正常菌群及其代谢产物侵入肠黏膜上皮, 诱发免疫屏障紊乱而形成局部溃疡; 或通过影响神经内分泌激素参与调节免疫应答, 导致肠黏膜免疫屏障功能损伤, 进而引起肠道微环境的改变, 影响肠道菌群在肠黏膜及肠腔内的定植, 诱发生物屏障障碍, 加重免疫炎症损伤, 形成闭合环路反应而促进局部溃疡的发生(图1). 由此可见, UC的发生是以肠黏膜屏障损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程; 但当前研究多局限于单一视角、单一环节、单一靶点, 并未将肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络作为统一整体进行研究与阐述, 从而导致研究结果的不全面性与偏颇性.

3 结论

前已述及, UC发病过程中伴随着脑肠肽的分泌紊乱, 并通过“神经-内分泌-免疫”网络调节炎症反应, 导致局部溃疡形成; 肠道菌群失调亦可通过对肠黏膜机械、免疫屏障的影响, 诱发免疫失衡而形成局部溃疡. 但近年来有研究提示, 肠道菌群可通过分泌神经递质, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、γ-氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)等, 直接作用于肠神经系统, 调控脑肠轴相关活动; 而脑肠轴分泌的多种肽类物质, 如MTL、VIP等, 亦可通过调节炎症因子的合成与分泌, 影响肠腔内环境, 从而对肠道菌群结构产生一定的影响[75]. 因此, “菌-肠-脑轴”(microbiome gut brain axis, MGBA)这一双向调节概念应运而生, 为肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络的结合性研究提供了一个可能的切入点. 目前关于MGBA的研究多为理论探索, 预期所涉疾病主要涵盖消化系统疾病及神经系统疾病, 如肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、帕金森病(parkinson's disease, PD)、抑郁症等[76-78], 但尚无临床证据对其相关内容进行系统阐释. 既往研究中提示, UC患者的疾病活动与情绪心理障碍之间具有双向作用, 焦虑情绪可将UC复发风险提高6倍以上, UC患者的焦虑抑郁情绪也较之健康人明显升高[25,27-29], 因此, MGBA或可成为阐释UC发病机制的突破口.

4 参考文献

1 Permpoon V, Pongpirul K, Anuras S. Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 428-433 [PMID: 27602244 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i3.428]
2 Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1480-1497 [PMID: 24974207 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.05.008]
3 Venkateswaran S, Prince J, Cutler DJ, Marigorta UM, Okou DT, Prahalad S, Mack D, Boyle B, Walters T, Griffiths A, Sauer CG, LeLeiko N, Keljo D, Markowitz J, Baker SS, Rosh J, Pfefferkorn M, Heyman MB, Patel A, Otley A, Baldassano R, Noe J, Rufo P, Oliva-Hemker M, Davis S, Zwick ME, Gibson G, Denson LA, Hyams J, Kugathasan S. Enhanced Contribution of HLA in Pediatric Onset Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 829-838 [PMID: 29562276 DOI: 10.1093/ibd/izx084]
4 王丽英, 王江滨, 杨俊玲. HLA基因多态性与溃疡性结肠炎遗传易感关系的研究. 中国免疫学杂志 2007; 23: 131-133 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2007.02.010]
5 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, George MJ, Patel RS, Hemingway H, Hingorani AD. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 303-306.e2 [PMID: 29775600 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.022]
6 沈凤, 李德中. IL-10基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系及对临床预后的影响. 中国免疫学杂志 2016; 32: 1369-1373 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.09.028]
7 侯江涛, 曾志荣, 陈斌, 柯斌. IL-17F 7488A/G基因多态性与溃疡性结肠炎发病及虚实证候关系研究. 广州中医药大学学报 2016; 33: 159-163 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2016.02.001]
8 崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2109-2116 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i23.2109]
9 常廷民, 张超贤, 张利利, 李秀敏. 溃疡性结肠炎患者TNF-α基因启动子−308G/A单核苷酸多态性观察. 山东医药 2017; 57: 20-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.47.006]
10 姜利佳, 朱丽明, 胡向跃, 李成安, 金捷, 杜君彦, 黄志养,黄春伟, 蔡静, 周晴接. 溃疡性结肠炎患者DR4和DR5基因单核苷酸多态性分析. 实用医学杂志 2015; 31: 3684-3687 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.22.017]
11 蓝德云, 焦军强, 王永波, 陶学育. 死亡受体DR4基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系. 中国现代医生 2015; 53: 4-7
12 郑波, 闵小彦, 王建嶂, 裴继华, 徐昌隆, 蒋益. 维生素D受体基因Bsm I、Apa I、Taq I单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性分析. 中华全科医学 2016; 14: 368-370 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.009]
13 陈一鹏, 杨威, 吴超群, 吴小丽, 金捷, 余俐琴, 蒋益. 291例溃疡性结肠炎患者中溶质相关载体26A3基因多态性分析. 医学研究杂志 2017; 46: 105-111 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.027]
14 吴昊, 叶方鹏, 王文星, 林秀清, 林道泼, 金捷, 蒋益. FUT2和FUT3基因多态性及其表达与溃疡性结肠炎的关系. 解放军医学杂志 2017; 42: 34-40 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.01.07]
15 鞠红艳, 白洋. 同型半胱氨酸及代谢酶基因遗传多态性、叶酸和维生素B12与溃疡性结肠炎的相关性. 中国老年学杂志 2014; 8: 2113-2115 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.08.043]
16 刘昌恩, 黄玉红, 孙明军. PTPN2基因单核苷酸多态性与中国东北地区人群溃疡性结肠炎的关系. 解剖医学进展 2015; 21: 522-526 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2015.05.016]
17 Dankowski T, Schröder T, Möller S, Yu X, Ellinghaus D, Bär F, Fellermann K, Lehnert H, Schreiber S, Franke A, Sina C, Ibrahim SM, König IR. Male-specific association between MT-ND4 11719 A/G polymorphism and ulcerative colitis: a mitochondria-wide genetic association study. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 118 [PMID: 27716073 DOI: 10.1186/s12876-016-0509-1]
18 Norén E, Almer S, Söderman J. Genetic variation and expression levels of tight junction genes identifies association between MAGI3 and inflammatory bowel disease. *BMC*

Gastroenterol 2017; 17: 68 [PMID: 28545409 DOI: 10.1186/s12876-017-0620-y]
19 Moini M, Saadat M, Saadat H, Esmailnejad A, Safarpour A. Association Study of Glutathione S-transferases Gene Polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the South of Iran. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 67 [PMID: 28626742 DOI: 10.4103/2277-9175.190981]
20 张超贤, 郭李柯, 郭晓凤. 环氧合酶-2-1195G/A和锰超氧化物歧化酶9Ala/Val基因多态性与高脂饮食的交互作用及其与溃疡性结肠炎的关系. 中国医学科学院学报 2015; 37: 37-43 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.007]
21 Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging* 2017; 4: 181-192 [PMID: 28447072 DOI: 10.3233/NHA-170023]
22 Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory Potential of Diet and Risk of Ulcerative Colitis in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer* 2016; 68: 404-409 [PMID: 27030369 DOI: 10.1080/01635581.2016.1152385]
23 Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689-1696 [PMID: 23941862 DOI: 10.1017/S1368980013002115]
24 Ananthakrishnan AN, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic polymorphisms in metabolizing enzymes modifying the association between smoking and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 783-789 [PMID: 24651583 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000014]
25 Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
26 Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2630-2640 [PMID: 27636379 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000921]
27 Kuroki T, Ohta A, Aoki Y, Kawasaki S, Sugimoto N, Ootani H, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 522-527 [PMID: 17653646 DOI: 10.1007/s00535-007-2042-z]
28 潘淑慧, 杨丽萍, 颜伟萍, 王飞. 溃疡性结肠炎患者生存质量调查及心理社会影响因素分析. 医学与社会 2012; 25: 80-82 [DOI: 10.3870/YXYSH.2012.05.028]
29 Agostini A, Spuri Fornarini G, Ercolani M, Campieri M. Attachment and perceived stress in patients with ulcerative colitis, a case-control study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2016; 23: 561-567 [PMID: 27624586 DOI: 10.1111/jpm.12331]
30 Globig AM, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, Thimme R, Bengsch B. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN-γ+IL-17+coproducing CD4+ T cells in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2321-2329 [PMID: 25248005 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000210]
31 吴昊, 夏盛隆, 夏宣平, 徐昌隆, 胡定元, 邵晓晓, 蒋益. 结肠组织中Th1/Th2和Th17细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系. 解放军医学杂志 2017; 42: 793-798 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.09.08]
32 Li J, Ueno A, Fort Gasia M, Luider J, Wang T, Hirota C, Jijon HB, Deane M, Tom M, Chan R, Barkema HW, Beck PL, Kaplan GG, Panaccione R, Qian J, Iacucci M, Gui X, Ghosh S. Profiles of Lamina Propria T Helper Cell Subsets Discriminate Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1779-1792 [PMID: 27243594 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000811]
33 陈孝国, 王荣芋,施培华. Th17、Treg细胞及其相关细胞因子对溃疡性结肠炎发病的影响. 皖南医学院学报 2018, 37: 325-327; 331 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2018.04.006]
34 Elshal MF, Aldahlawi AM, Saadah OI, McCoy JP. Reduced Dendritic Cells Expressing CD200R1 in Children with Inflammatory Bowel Disease: Correlation with Th17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28998-29010 [PMID: 26690123 DOI: 10.3390/ijms161226143]
35 郑天送, 贾妮娜, 王香莉, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 树突状细胞及TLR2、TLR9表达在溃疡性结肠炎中的作用研究. 临床医药实践 2016; 25: 7-10 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2016.01.002]
36 王香莉, 郑天送, 贾妮娜, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 活动期溃疡性结肠炎患者外周血中CD11c+髓样树突状细胞频数和细胞表型的变化. 中国继续医学教育 2016; 8: 33-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.05.022]
37 田志颖, 王丽华, 苏新爱, 李炜, 班海玲, 王彦红, 孙建顺, 袁双珍. 溃疡性结肠炎患者树突状细胞及IL-6、IL-12研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 1036-1039 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.11.026]
38 巫华志, 蔡曼妮, 谭玲婵, 肖倩, 孙晓宁. RunX3基因调节TGF-β1介导的树突状细胞在溃疡性结肠炎中的作用. 海南医学院学报 2014; 20: 1305-1308; 1312 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140616.026]
39 殷银霞, 许雅清, 李海龙, 邱家权, 程小丽, 明海霞, 梁永林, 吴玉泓. IL-1、IL-6、TNF-α及IFN-γ在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清及组织中的表达. 中国实验动物学报 2015; 23: 139-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.007]
40 Zhang H, Gong C, Qu L, Ding X, Cao W, Chen H, Zhang B, Zhou G. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1β expression in a mouse model of ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1279-1286 [PMID: 27588050 DOI: 10.3892/etm.2016.3490]
41 何兰娟, 朱向东, 王燕, 郭婷婷, 王迪. 相关炎性因子在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清和结肠组织的动态表达. 中国中医药信息杂志 2017; 24: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.01.015]
42 Pervin M, Hasnat MA, Lim JH, Lee YM, Kim EO, Um BH, Lim BO. Preventive and therapeutic effects of blueberry (Vaccinium corymbosum) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. *J Nutr Biochem* 2016; 28: 103-113 [PMID: 26878787 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.006]
43 丁凌辉, 贾育新, 成映霞, 马文, 段永强, 明海霞, 万生芳, 程小丽. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠IL-13、IL-23及COX-2、CREB表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 67-72 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20181058]
44 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦, 姜威, 韩宇鹏, 杨川江. 美沙拉嗪联合布拉氏酵母菌散对大鼠溃疡性结肠炎IL-8、IFN-γ的表达. 黑龙江医药科学 2018; 41: 73-75
45 周天宇,王宏利, 宫照东. 中药清肠愈疡汤对TNBS溃疡性结肠炎大鼠血清IL-17、IL-18、IL-23影响. 辽宁中医药大学学报 2018; 20: 5-8 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.001]
46 赵欣. 平溃灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠双歧杆菌mRNA、IL-8、IL-13影响的实验研究. 南京中医药大学, 2018
47 张瑞芳, 陈朝晖, 李灿, 刘海荣, 刘漪沦, 刘卫华. 白头翁复方灌肠对溃疡性结肠炎模型大鼠MUC2、IL-6及IL-10的影响. 成都医学院学报 2018; 13: 135-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.02.004]
48 张海峰, 周国雄, 张彬. IL-1β在溃疡性结肠炎中的表达及意义. 南通大学学报(医学版) 2016; 36: 417-420 [DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2016.05.014]
49 王青, 沃铭毅, 沈彦, 贾鹏强. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及与TNF-α、IL-10、NO的关系. 现代实用医学 2018; 30:

320-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2018.03.017]
50 马旭园, 代志峰, 王慧超, 杨静楠, 唐向阳, 康玉华, 丁春生, 李玉霞, 杨瑞林, 林旭红. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与IL-23/IL-17轴的关系. 中国病理生理杂志 2018; 34: 884-892 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.05.017]
51 刘明军, 王升. 血清IL-23、IL-17、Hcy、D-二聚体水平的变化在溃疡性结肠炎的早期诊断价值. 实验与检验医学 2018; 36: 196-198 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.02.020]
52 Spagnuolo R, Dattilo V, D'Antona L, Cosco C, Tallerico R, Ventura V, Conforti F, Camastra C, Mancina RM, Catalogna G, Cosco V, Iuliano R, Carbone E, Perrotti N, Amato R, Doldo P. Deregulation of SGK1 in Ulcerative Colitis: A Paradoxical Relationship Between Immune Cells and Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis* 2018 [PMID: 29788407 DOI: 10.1093/ibd/izy158]
53 吕飞, 田书芳, 卢光新. 溃疡性结肠炎患者中神经肽Y的检测意义分析. 中国实验诊断学 2017; 21: 967-970 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.06.011]
54 徐敏仪, 郑丰平, 彭小婕, 陶金, 吴斌. VIP通过VPAC1/AKT通路抑制溃疡性结肠炎的肠道炎症反应. 新医学 2017; 48: 87-93 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.02.005]
55 董文逍, 曹海龙, 王邦茂. 杯状细胞在肠道疾病发病中作用的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 244-246; 269 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.04.005]
56 洪流东, 黄会云, 陈玉, 陈思羽, 张涛. 健脾清热活血类方药对溃疡性结肠炎肠黏膜功能障碍及claudin-2、claudin-5的影响. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 599-603; 607 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.09.01]
57 Poritz LS, Harris LR 3rd, Kelly AA, Koltun WA. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2802-2809 [PMID: 21748286 DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9]
58 谭悦, 郑长清. 紧密连接蛋白occludin、ZO-1在溃疡性结肠炎中的表达及其临床意义. 现代药物与临床 2018; 33: 1803-1808 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.055]
59 卫江鹏, 刘刚, 张霆, 王建林, 刘彤. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与STAT3信号通路关系的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2016; 25: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.01.011]
60 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
61 Devriese S, Eeckhaut V, Geirnaert A, Van den Bossche L, Hindryckx P, Van de Wiele T, Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, Laukens D. Reduced Mucosa-associated Butyricicoccus Activity in Patients with Ulcerative Colitis Correlates with Aberrant Claudin-1 Expression. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 229-236 [PMID: 27484096 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw142]
62 余今菁, 李欢, 胡邱宇, 魏舒, 王强, 方沈应, 吴清明. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究. 华中科技大学学报(医学版) 2018; 47: 460-465 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2018.04.015]
63 姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍. 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3191-3202 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i36.3191]
64 Shah R, Cope JL, Nagy-Szakal D, Dowd S, Versalovic J, Hollister EB, Kellermayer R. Composition and function of the pediatric colonic mucosal microbiome in untreated patients with ulcerative colitis. *Gut Microbes* 2016; 7: 384-396 [PMID: 27217061 DOI: 10.1080/19490976.2016.1190073]
65 Duranti S, Gaiani F, Mancabelli L, Milani C, Grandi A, Bolchi A, Santoni A, Lugli GA, Ferrario C, Mangifesta M, Viappiani A, Bertoni S, Vivo V, Serafini F, Barbaro MR, Fugazza A, Barbara G, Gioiosa L, Palanza P, Cantoni AM, de'Angelis GL, Barocelli E, de'Angelis N, van Sinderen D, Ventura M, Turroni F. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiol Ecol* 2016; 92 [PMID: 27604252 DOI: 10.1093/femsec/fiw191]
66 颜帅, 乐音子, 杨丽丽, 卞尧尧, 曾莉. 活血通腑方对术后腹腔粘连大鼠肠黏膜免疫屏障功能的影响. 南京中医药大学学报 2017; 33: 519-523 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0519]
67 余树山,于庆生, 彭辉, 张琦, 刘举达, 周富海, 范文华. 中医药保护肠黏膜免疫屏障研究进展. 安徽中医药大学学报 2017; 36: 93-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2017.04.027]
68 于庆生, 袁以洋, 刘举达, 张琦, 王振, 黄龙. 芪黄煎剂对大鼠胃切除后肠黏膜免疫屏障的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 1358-1363 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1358]
69 Torrente F, Barabino A, Bellini T, Murch SH. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 300-307 [PMID: 24813533 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000432]
70 Regner EH, Ohri N, Stahly A, Gerich ME, Fennimore BP, Ir D, Jubair WK, Görg C, Siebert J, Robertson CE, Caplan L, Frank DN, Kuhn KA. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 149 [PMID: 30029674 DOI: 10.1186/s13075-018-1639-3]
71 蒲爱民, 张治草, 韩宾, 杨桦. 姜黄素通过调节肠道IEL亚群缓解DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 第三军医大学学报 2016; 38: 1276-1280 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201511154]
72 李志晋, 詹丽英, 胡俊, 郑闽, 徐燕琴, 马春曦. 地塞米松对溃疡性结肠炎鼠外周血及肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡的影响. 江西医药 2013; 48: 386-387; 396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.05.005]
73 韩桂华, 王春敏, 孙雪丹, 遇常红, 郑强, 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦. 低聚果糖对溃疡性结肠炎模型小鼠肠黏膜屏障影响的研究. 中国微生态学杂志 2017; 29: 139-141 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201702004]
74 傅永锦, 张小牧, 连大卫, 吕俊华, 梁基智, 潘竞锵. 肠炎清对溃疡性结肠炎模型大鼠中分泌型免疫球蛋白A和P选择素的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 148-152 [DOI: 10.11653/syfj2014030148]
75 黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3032-3037 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i34.3032]
76 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
77 Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29882798 DOI: 10.3390/ijms19061689]
78 Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29: 39-44 [PMID: 27539375 DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15120410]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 252-259

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.252

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

文献综述 REVIEW

家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘 刚

李凯钰, 刘刚, 天津医科大学总医院普通外科 天津市 300052

李凯钰, 住院医师, 主要从事结直肠肛门外科领域的临床及研究工作.

作者贡献分布: 本文综述由李凯钰构思完成; 刘刚审校.

通讯作者: 刘刚, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普通外科. landmark1503@163.com
电话: 022-60363901

收稿日期: 2018-10-05
修回日期: 2018-11-05
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-02-28

Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Kai-Yu Li, Gang Liu

Kai-Yu Li, Gang Liu, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Gang Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. landmark1503@163.com

Received: 2018-10-05
Revised: 2018-11-05
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-02-28

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant genetic disease with a high tendency to develop colorectal cancer. The timing and choice of preventive surgical interventions should be based on the number, size and severity of adenomas, combined with a variety of considerations, in order to effectively prevent cancer and make patients easy to accept. Total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) procedure, which could minimize the residual rectal mucosa and reduce the risk of adenoma recurrence, has become the first choice for patients with FAP. Besides, laparoscopic IPAA has obvious advantages such as cosmetic appearance, quick recovery, little adhesion and high pregnancy rate. Patients with FAP should be managed by experienced surgeons working in specialized medical centers in order to get the most reasonable treatment at the best time and achieve long-term effective outcomes.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; Ileal pouch-anal anastomosis; Ileorectal anastomosis; Surgical treatment; Laparoscopic techniques

Li KY, Liu G. Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 252-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/252.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.252

摘要

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种癌变倾向较高的常染色体显性遗传病. 预防性外科干预的时机和手术方式的选择在以腺瘤的数量、大小和严重程度为主要决定因素的同时, 应结合多方面情况综合考虑, 在有效预防癌变的同时使患者易于接受. 全结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)已经成为FAP患者的首选治疗方案. IPAA能够最大限度减少直肠黏膜残留、降低腺瘤复发癌变风险, 而腹腔镜IPAA具有美观、恢复快、黏连少、妊娠率高等明显优势. FAP患者应由在专业的医疗中心工作的经验丰富的外科医生进行管理, 以便在最佳的时机得到最合理的治疗, 达到长期有效的治疗结果.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 家族性腺瘤性息肉病; 回肠贮袋肛管吻合术; 回肠直肠吻合术; 外科治疗; 腹腔镜技术

核心提要: 本文是一篇关于家族性腺瘤性息肉病患者外科手术治疗时机、方案选择策略相关的文献综述, 总结了目前该疾病外科领域的治疗进展, 帮助读者深入认识该疾病的复杂性和外科治疗的有效性, 以便读者了解该疾病并作以参考.

李凯钰, 刘刚. 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 252-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/252.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.252

0 引言

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)又名腺瘤性肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC), 是由5号染色体上的APC基因突变引起的常染色体显性遗传病[1,2], 其经典表型以结肠和直肠中发生成百上千枚腺瘤性息肉为特征, 具有左半优势[3,4]. FAP癌变倾向较高, 如不进行预防性干预, 在40岁以后几乎100%发生癌变[5]. 临床症状、息肉数量和患者年龄是FAP癌变的主要高危因素, 而在低危个体中腺瘤癌变的可能性依然存在[6]. 衰减型FAP(attenuated form, aFAP)在发病年龄、整体息肉负荷(通常为10-100)和癌症风险[7]等方面表现都更为良性, 并且具有右半优势[8]. 对FAP患者的临床管理的目的主要在于预防癌症死亡和保证生活质量. 迄今为止, 唯一合理的且具有良好预后的预防性手段仍是预防性手术切除[9]. 由于FAP病变主要发生于结肠和直肠, 几乎很少发生于小肠, 这为外科手术根治提供了可能. FAP外科手术的发展近半个世纪发生着巨大变化, 本文就其外科治疗进展作如下综述.

1 FAP的外科手术时机

通过外科手术切除FAP患者部分肠段实际上是一种预防性治疗手段, 其手术时机在不同中心甚至不同外科医生间存在差异, 目前尚无明确指南. 在防止癌变发生的基础上, 还应充分考虑患者遗传背景、身体一般情况、教育水平、社会情感、财务状况等多方面综合因素以决定手术时机[10]. 由于突变基因携带者从青春期开始就需要进行结肠镜检查, 故患者的教育、社交需求和财务状况等方面因素在决定手术时机时显得尤为突出, 应予以充分考虑合理规划手术[11].

1.1 临床症状 临床症状作为FAP癌变的高危因素影响着手术时机的决策. FAP的“特异性”症状包括血便、贫血、黏液便、腹泻、反复便秘腹泻交替等[12]. 有症状患者的结直肠癌的发生率约为60%[13], 当患者出现临床症状时往往表明癌变可能已经发生, 故即使是结直肠癌发病率较低的青少年FAP患者, 一旦出现症状也应尽早进行手术治疗[14].

1.2 肠镜表现 特定的肠镜下和组织病理学特征可能给予预防性结直肠切除充分的理由. 研究表明[6], 结肠息肉数量>1000枚的患者较<1000枚的患者癌症风险增加2.3倍. 且由于息肉较多的患者(>1000枚)内镜下检测和预防癌变存在困难, 故即使无症状的严重FAP患者(结肠息肉>1000枚和/或直肠息肉>20枚)一经发现也应尽早手术[14]. 中等量息肉患者(100-1000枚)及少量息肉患者(<100枚)需每年复查结肠镜, 若腺瘤直径<9 mm且无高度不典型增生, 可逐年推迟手术. 若腺瘤数量迅速增多、存在高度不典型增生、或腺瘤直径超过10 mm, 应立即手术治疗.

1.3 年龄 年龄同样决定着手术时机的把握. 年龄低于20岁的患者中, 癌症患病风险约为1%[15], 而在40岁以上的患者中, 65%被诊断为结直肠癌[12]. 此外, 每增加10岁年龄组的癌症风险增加2.4倍, 故FAP患者最好在25岁前行手术治疗[16]. 对于有明确家族史的儿童, 手术可推迟至十几岁[17], 待身体和心智发育成熟后再考虑手术治疗[18].

1.4 硬纤维瘤 硬纤维瘤是影响FAP患者生活质量的最具破坏性的因素, 也是FAP患者死亡的重要原因. 所有FAP患者必须被视为对于硬纤维瘤(肠系膜性纤维瘤病)具有潜在的敏感性. 由于手术创伤会触发硬纤维瘤的生长, 对于已发现硬纤维瘤家族史或个人病史的患者, 建议尽可能安全地推迟预防性结直肠手术[19].

1.5 遗传信息 遗传信息是否能够指导手术时机的选择尚未达成共识. APC基因型可能与FAP的严重程度有关. 重度FAP患者基因突变多存在于密码子1250和1464之间, 尤其是密码子1309突变; 而轻度FAP患者的基因突变多发生于基因的末端和外显子9的可变剪接部分[20]. 但由于疾病的发生发展过程相当多变, 即使在同一家系的不同个体间也存在着较大差异, 治疗时机的把握应该根据个体患者的结肠镜检查结果决定, 而非单纯基于基因突变位点[21]. Lynch等[22]人提出了一项以标准化FAP疾病进展为基础的评分系统以期明确阶段特异性干预措施. 该评分系统纳入了临床症状、组织病理学、年龄、职业、社会活动、硬纤维病史或家族史、既往手术、括约肌或骨盆功能障碍等诸多因素, 在标准化结直肠疾病进展的评估方面显示出了巨大的潜能, 但其能否在实际应用中实现标准化测量以及干预策略的有效性, 仍需

表 1 决定FAP手术时机的影响因素

影响因素	手术时机
出现明显临床症状者(具有高CRC风险)	尽快手术
少量息肉的无症状患者	可观察随诊
息肉较大或伴高度不典型增生	立即手术
重度FAP肠镜表现/家族史/基因型	尽快手术
衰减型FAP肠镜表现/家族史/基因型	根据患者意愿(建议25岁前)
存在硬纤维瘤家族史或遗传易感性	延迟手术(需评估CRC风险)

FAP: 家族性腺瘤性息肉病; CRC: 结直肠癌.

大量研究评估(表1).

2 FAP外科治疗的术式选择

FAP外科手术治疗的目的是通过切除已存在病变和可能发生病变的肠段预防结直肠癌的发生发展. 最初, 在结直肠全部切除后直接在腹壁进行永久性末端回肠造口术, 这种方法虽然切除了全部病变肠段, 有效预防了息肉的复发及结直肠癌的发生, 但永久性回肠造口严重影响了患者术后的生活质量, 降低了其社交参与度与社会融入感, 由此引发的情感心理问题也随之而来. 尤其对于年龄较小的患者及其家属, 永久性回肠造口多无法被接受. 而作为一种预防性治疗措施, 永久性回肠造口也并不理想, 目前已很少应用于FAP的预防性治疗.

为了保留肛门功能, 全结直肠切除、回肠-肛管吻合术[23], 部分结直肠切除、盲肠/升结肠-直肠吻合术等术式随后被引入FAP的治疗, 但由于术后便次较多严重降低患者生存质量、存在息肉复发及癌变高风险等原因, 在FAP的临床治疗上并未得到广泛应用. 目前, FAP手术方式的选择主要是结直肠次全切除、回肠-直肠吻合术(ileorectal anastomosis, IRA)和全结直肠切除、回肠贮袋-肛管吻合术(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)的选择[24,25].

2.1 结直肠次全切除、回肠-直肠吻合术 IRA手术切除了全部结肠, 只保留了部分直肠, 在有效预防了残余结直肠过多带来的FAP复发及癌变高风险的基础上, 保留了直肠的粪便存贮功能防止术后排便次数过多. 它避免了直肠周围神经损伤带来的危险和后遗症, 且手术操作相对简单, 并发症较少, 术后肠功能恢复更接近正常[26]. 但残余直肠仍存在复发风险, 需终身进行结肠镜检查, 及时内镜下切除直肠残留息肉, 且最终可能仍需要切除直肠. 1996年, Vasen等人提出[27]1250位点前基因突变的患者疾病发展更缓慢, 推荐此类患者行IRA手术治疗. IRA被推荐用于直肠腺瘤较少且有轻度表型家族史的年轻患者和轻度FAP患者, 前提是需终身接受结肠镜检查.

2.2 全结直肠切除、回肠贮袋-肛管吻合术 对于重度FAP患者及直肠息肉较多的患者, 切除全部结直肠是十分必要的, 任何直肠黏膜的残留都会带来腺瘤癌变的风险, 而为了减少回肠内容物对肛门的直接刺激, IPAA应运而生(图1). 该术式去除了几乎所有结直肠黏膜, 直肠癌风险最小[28]; 既避免了永久性回肠造口, 又有效控制了便失禁情况, 患者术后生存质量得到明显改善[29]. IPAA在儿童FAP患者中应用的安全性也得到了证实[30]. 但其手术操作相对复杂, 直肠周围神经保护相当重要, 尤其对于年轻患者. 且较低位的吻合往往需要预防性造口, 二次手术打击也应在决定手术方式时予以考虑. 演变而来的还有回肠贮袋-直肠残端吻合术, 在一定程度上降低了手术难度, 但残留的直肠仍存在复发风险, 而手术操作较IRA复杂, 临床已很少使用(表2).

3 相关问题的探讨

3.1 IPAA *vs* IRA 对于直肠中存在较大息肉的经典表型FAP患者, 推荐首选IPAA手术治疗. IPAA可以更彻底地清除肠黏膜, 最大限度地降低直肠癌的风险, 但由于技术的复杂性, 这一术式对外科医生手术技术要求较高[31,32], 且存在较高的并发症发生率[3,33], 如盆神经损伤, 可能导致泌尿功能和性功能障碍, 女性的生育能力下降[34], 术后贮袋失败废弃风险[35,36]等. 外科医生的经验和技术可能会影响最终的术式选择及预后[37].

IRA作为保留直肠的预防性结肠切除术, 术后具有良好的功能结果, 但术后残余直肠腺瘤复发癌变风险较高, 需要终生进行肠镜检查, 监测直肠疾病进展. 在IPAA出现以后, 术后直肠癌的发生率从15%-40%降低至不到10%[38,39]. IRA通常推荐用于直肠息肉少的患者、aFAP、轻度表型家族史以及有怀孕需求的年轻女性, 其余患者均应接受IPAA[39,40].

IPAA和IRA的选择实际上是是否切除直肠的抉择.

表 2 IPAA与IRA的比较

术式	IPAA	IRA
适应证	直肠腺瘤数量较多(>20枚)或较大(>2 cm)或伴高度不典型增生者; 结直肠癌变者; 经典表型FAP; 重度表型家族史	直肠腺瘤<20枚者; aFAP; 轻度表型家族史; 有生育需求的年轻女性
优势	癌变风险低, 生存质量较高	操作相对简单, 功能恢复良好; 并发症较少
劣势	操作复杂, 并发症风险较大; 多需预防性回肠造口, 行二期手术	终生直肠癌风险, 再次手术直肠切除可能较大
并发症	盆腔神经损伤, 远期贮袋炎等	肠梗阻、吻合口瘘等
随访	肠镜监测贮袋状况	肠镜监测直肠有无癌变

IPAA: 回肠贮袋肛管吻合术; IRA: 回肠–直肠吻合术.

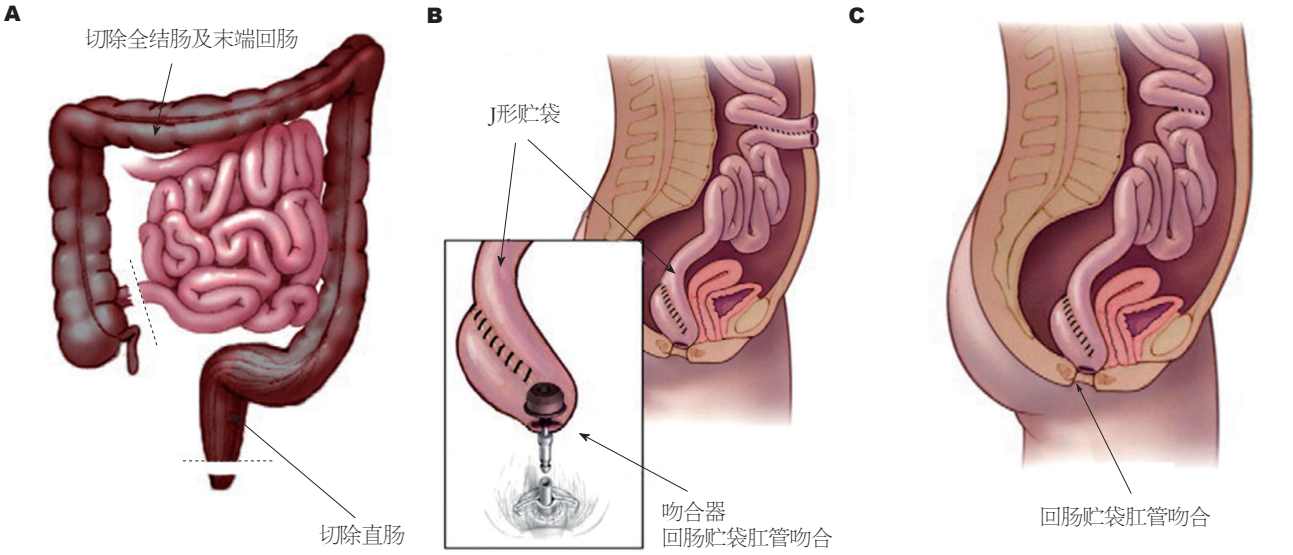


图 1 回肠贮袋肛管吻合术手术示意图[31]. A: 全结直肠切除术; B: 回肠贮袋肛管吻合术和预防性回肠造口术; C: 回肠造口还纳术.

芬兰一项研究表明[41], 结肠切除30年后, 二次行直肠切除术的累积风险为53%. 尽管长期监测, 仍有44%的人发生癌变. 这种风险与息肉的严重程度密切相关[42], 20个直肠腺瘤的阈值是决定是否切除直肠的合理方法[43]. 在经验丰富的FAP治疗中心推荐直肠息肉大于20枚的患者行IPAA术. 而手术治疗多年后腺瘤仍可能在回肠贮袋内发生[44], 同时存在一定的恶变风险[40,45].

2016年, Church等[11]人提出存在硬纤维瘤高风险的患者应行腹腔镜IRA手术, 其术后硬纤维瘤发生风险可能较低, 应尽量避免使用IPAA术, 尤其是避免使用腹腔镜IPAA. 因为在13%的案例中硬纤维瘤很可能在全结直肠切除后影响贮袋下拉至盆腔行IPAA手术, 但还没有数据表明术后发生硬纤维瘤会影响IRA以后的直肠切除[28]. 如果已患有硬纤维瘤的患者需要行全结直肠切除术, 肠切除后多采用末端回肠造口术.

3.2 开腹手术 *vs* 腹腔镜手术 微创技术的出现减轻了腹部结直肠切除术后患者的虚弱和痛苦程度, 腹腔镜手术的优势显而易见. 腹腔镜技术在直肠癌治疗中的应用价值已得到证实[46], 一些研究也验证了其在溃疡性结肠炎和FAP患者治疗中的有效性、可行性及安全性[47]. 而这些疾病通常累及年轻、有活力、自身形象意识较强的患者, 是微创技术应用的理想领域. 因其较开腹手术术后瘢痕小、更加美观而易被年轻人接受[48]. 除了能减小体表瘢痕外, 腹腔镜技术还可能具有其他潜在优势.

回顾腹腔镜手术相关文献, 尽管手术时间可能相对较长, 但在生存率[49]、并发症发生率、再次手术概率等方面与开腹手术组相比无明显差异[50]. 腹腔镜对术野的放大作用使得解剖层面能够显现得更加清晰, 无血管平面的游离使手术失血更少[51,52]. 此外, 由于腹腔镜手术创伤小, 感染风险更小[53], 患者术后恢复较快, 能够更快地恢复肠道的连续性[54]. 有大量证据表明[55], 腹腔镜手术对组织骚扰小, 术后腹腔和盆腔黏连较少, 可降低术后肠梗阻风险[56]、提高生育能力[57]. 术后妊娠率较高[57,58]使腹腔镜IPAA手术成为年轻女性FAP患者的最佳选择. 一项前瞻性随机对照研究表明[59], 通过腹腔镜进行结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术似乎没有任何

缺点, 尽管这项研究因受试者多要求入腹腔镜手术组而被迫提前终止.

3.3 吻合器吻合 *vs* 手工缝合 1978年, Parks等[60]首次描述了在黏膜切除术后, 于齿状线高度进行手工缝合的方法, 完成回肠贮袋-肛管吻合术. 这种方法理论上可以去除所有具有肿瘤潜能的黏膜, 但仍可能残存部分黏膜岛的报道一出, 证明在溃疡性结肠炎和FAP患者中除去所有风险黏膜的假设优势证明并不充分. 尽管黏膜切除可以降低腺瘤和癌症形成的风险, 但却会影响术后肛门功能[61]. 1986年, Heald[62]提出了双吻合器吻合法, 除了技术上更容易、更快捷以外, 与手工缝合相比, 由于括约肌操作较少、吻合口上方保留了部分直肠袖带, 这一方法能达到较好的吻合效果且术后肛门功能恢复更好. 但同时, 术后腺瘤复发风险可能更高, 也可能提高直肠癌的发病率[63,64]. 长久以来, 吻合器吻合和手工缝合利弊的比较一直受到学者们的关注. 一项Meta分析显示[61], 吻合器组的整体功能效果和可控性更好, 但吻合口愈合不良的发生率较高, 这在一项仅包含FAP患者的研究中得到证实[59]. 有研究表明[65,66], 手缝组的脓毒性并发症发生率较高, 可能产生肛门刺激症状, 且存在一定的吻合口瘘和吻合口狭窄发生率.

总体来说, 吻合器IPAA的优点在于它比手工缝合更简单, 吻合更确切, 并发症少, 具有较高的安全性[61]. 而其缺点是残余直肠或肛管移行区(anal transition zone, ATZ)易导致腺瘤复发, 这种风险约为手缝IPAA的两倍[67], 而不予干预复发腺瘤的ATZ最终可能导致癌变[68]. 但无论手缝还是吻合器吻合, 残余的直肠黏膜都可能导致腺瘤复发, 故每年进行结肠镜检查对所有回肠贮袋患者都是十分必要的[68]. 此外, 而由于目前研究随访时间较短, 且缺乏大规模的前瞻性研究, 残余直肠相关腺瘤形成的远期风险尚不清楚. 但随着近期FAP患者腺瘤复发率较高的报道的出现, 一些学者可能改变其对于吻合器技术的偏好.

4 结论

FAP作为一种潜在恶变风险极高的癌前病变, 其预防性外科干预不容忽视. 手术时机的把握需要根据临床表现、腺瘤负荷、患者年龄等癌变高危因素, 联合患者教育、社会、经济情况综合考虑. 在有经验的中心, 全结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术已经成为外科医生治疗FAP的首选而安全的治疗方案[69]. 在微创外科技术迅猛发展的今天, 腹腔镜系统的不断革新大大降低了结直肠手术的风险, 越来越多得到学者和大众认可, 但其是否能替代开腹手术还需要大量临床研究长期随访观察. 随着机器人医疗技术的发展, FAP外科治疗又将迈入全新的时代[70].

5 参考文献

1 Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-616 [PMID: 3039373 DOI: 10.1038/328614a0]

2 Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125 [PMID: 8199592 DOI: 10.1002/humu.1380030206]

3 Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M. Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1381-1387 [PMID: 20847619 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e56feb]

4 Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg* 1999; 36: 217-323 [PMID: 10212621]

5 Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1992; 33: 125-131 [PMID: 1310949]

6 Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1028-1030 [PMID: 8612989]

7 Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22 [PMID: 19822006 DOI: 10.1186/1750-1172-4-22]

8 Aretz S, Vasen HF, Olschwang S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP)--update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015; 23 [PMID: 25248397 DOI: 10.1038/ejhg.2014.193]

9 Yamadera M, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Inoue Y, Kanemitsu Y, Tomita N, Ishida H, Sugihara K. Current status of prophylactic surgical treatment for familial adenomatous polyposis in Japan. *Surg Today* 2017; 47: 690-696 [PMID: 27770209 DOI: 10.1007/s00595-016-1431-4]

10 Chittleborough TJ, Warrier SK, Heriot AG, Kalady M, Church J. Dispelling misconceptions in the management of familial adenomatous polyposis. *ANZ J Surg* 2017; 87: 441-445 [PMID: 28266097 DOI: 10.1111/ans.13919]

11 Church JM. Controversies in the surgery of patients with familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2016; 15: 447-451 [PMID: 26869170 DOI: 10.1007/s10689-016-9886-4]

12 Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer* 2005; 5: 24 [PMID: 15740631 DOI: 10.1186/1471-2407-5-24]

13 Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-746 [PMID: 12692062]

14 Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 887-889 [PMID: 12130875]

15 Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for

the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713 [PMID: 18194984 DOI: 10.1136/gut.2007.136127]
16 Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. *Surg Today* 2017; 47: 470-475 [PMID: 27506752 DOI: 10.1007/s00595-016-1398-1]
17 McGrath DR, Spigelman AD. In the beginning there was colectomy: current surgical options in familial adenomatous polyposis. *Hered Cancer Clin Pract* 2004; 2: 153-160 [PMID: 20233459 DOI: 10.1186/1897-4287-2-4-153]
18 Warrier SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25: 83-89 [PMID: 23730222 DOI: 10.1055/s-0032-1313778]
19 Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5: 275-285; discussion 287-288 [PMID: 16998673 DOI: 10.1007/s10689-005-5675-1]
20 Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, Griffioen G, Nagengast FM, Schouten WR, Kleibeuker JH, Vasen HF. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 374-378 [PMID: 17368237 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.014]
21 Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521 [PMID: 11247896]
22 Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, Rodriguez-Bigas M, Raju GS, Ricciardiello L, Iwama T, Rossi BM, Pellise M, Stoffel E, Wise PE, Bertario L, Saunders B, Burt R, Belluzzi A, Ahnen D, Matsubara N, Bülow S, Jespersen N, Clark SK, Erdman SH, Markowitz AJ, Bernstein I, De Haas N, Syngal S, Moeslein G. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 115-125.e4 [PMID: 26769407 DOI: 10.1016/j.gie.2015.12.029]
23 Kolster CE, Moore D, Carpenter S, Filler R, Shandling B, Wesson D, Sherman P. [Ileoanal anastomosis with and without reservoir in children and adolescents with ulcerative rectocolitis and familial polyposis]. *GEN* 1989; 43: 261-265 [PMID: 2562503]
24 Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ, Bülow S. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231-235 [PMID: 11454800]
25 Wolthuis AM, Leonard D, Kartheuser A, Bruyninx L, Van De Stadt J, Van Cutsem E, D'Hoore A. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileorectal anastomosis? *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 435-437 [PMID: 22103050]
26 Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom J, McGannon E. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1404-1408 [PMID: 8969666]
27 Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, Schouten WR, Oostvogel HJ, Kuijpers JH, Tops CM, Meera Khan P. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433-435 [PMID: 8709782]
28 Church JM, Xhaja X, Warrier SK, Laguardia L, O'Malley M, Burke C, Kalady MF. Desmoid tumors do not prevent proctectomy following abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 343-347 [PMID: 24509457 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a85d9f]
29 Köhler LW, Pemberton JH, Zinsmeister AR, Kelly KA. Quality of life after proctocolectomy. A comparison of Brooke ileostomy, Kock pouch, and ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 679-684 [PMID: 1650316]
30 Diederen K, Sahami SS, Tabbers MM, Benninga MA, Kindermann A, Tanis PJ, Oomen MW, de Jong JR, Bemelman WA. Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. *Br J Surg* 2017; 104: 1640-1647 [PMID: 28940230 DOI: 10.1002/bjs.10678]
31 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
32 Rencuzogullari A, Stocchi L, Costedio M, Gorgun E, Kessler H, Remzi FH. Characteristics of learning curve in minimally invasive ileal pouch-anal anastomosis in a single institution. *Surg Endosc* 2017; 31: 1083-1092 [PMID: 27412123 DOI: 10.1007/s00464-016-5068-6]
33 Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, Manilich E, Shen B, Martin ST. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013; 257: 679-685 [PMID: 23299522 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827d99a2]
34 Olsen KØ, Juul S, Bülow S, Järvinen HJ, Bakka A, Björk J, Oresland T, Laurberg S. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227-231 [PMID: 12555301 DOI: 10.1002/bjs.4082]
35 Sahami S, Bartels SA, D'Hoore A, Young Fadok T, Tanis PJ, de Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, Buskens CJ, Bemelman WA. External validation of a prognostic model of preoperative risk factors for failure of restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2017; 19: 181-187 [PMID: 27315787 DOI: 10.1111/codi.13414]
36 Quinn KP, Lightner AL, Pendegraft RS, Enders FT, Boardman LA, Raffals LE. Pouchitis Is a Common Complication in Patients With Familial Adenomatous Polyposis Following Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1296-1301 [PMID: 27085760 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.010]
37 Tanaka M, Kanemitsu Y, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Inoue Y, Tomita N, Ishida H, Sugihara K. Prognostic impact of hospital volume on familial adenomatous polyposis: a nationwide multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1489-1498 [PMID: 28831607 DOI: 10.1007/s00384-017-2885-6]
38 Smith KD, Rodriguez-Bigas MA. Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 705-715 [PMID: 19793576 DOI: 10.1016/j.soc.2009.07.006]
39 Bülow S, Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1318-1323 [PMID: 18523824 DOI: 10.1007/s10350-008-9307-3]
40 Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, Seid VE, Nahas SC, Cecconello I. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctolectomy? *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 294-299 [PMID: 20232009]
41 Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Lepistö A.

Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 225-230 [PMID: 24292488 DOI: 10.1007/s00384-013-1796-4]
42 Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1175-1181 [PMID: 12972960 DOI: 10.1097/01.DCR.0000084362.12488.48]
43 Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1249-1254 [PMID: 11584194]
44 Wasmuth HH, Tranø G, Myrvold HE, Aabakken L, Bakka A. Adenoma formation and malignancy after restorative proctocolectomy with or without mucosectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 288-294 [PMID: 23392141 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c970f]
45 Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 322-329 [PMID: 22469800 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318241e6f2]
46 Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E; COLOR II Study Group. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 194 [PMID: 26154803 DOI: 10.1056/NEJMc1505367]
47 da Luz Moreira A, Church JM, Burke CA. The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1481-1486 [PMID: 19617764 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ab58fb]
48 Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Kanemitsu Y, Inoue Y, Tomita N, Matsubara N, Komori K, Ozawa H, Nagasaka T, Hasegawa H, Koyama M, Akagi Y, Yatsuoka T, Kumamoto K, Kurachi K, Tanakaya K, Yoshimatsu K, Watanabe T, Sugihara K, Ishida H. Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 713-722 [PMID: 26820718 DOI: 10.1007/s10147-016-0953-5]
49 Seshadri RA, Swaminathan R, Srinivasan A. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Long-term outcomes of a propensity score matched study. *J Surg Oncol* 2018; 117: 506-513 [PMID: 29044538 DOI: 10.1002/jso.24868]
50 Campos FG, Real Martinez CA, Monteiro de Camargo MG, Cesconetto DM, Nahas SC, Cecconello I. Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy for Familial Adenomatous Polyposis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 47-52 [PMID: 29125801 DOI: 10.1089/lap.2017.0397]
51 Zhang X, Wu Q, Hu T, Gu C, Bi L, Wang Z. Laparoscopic Versus Conventional Open Surgery in Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 189-200 [PMID: 29232537 DOI: 10.1089/lap.2017.0495]
52 Hida K, Okamura R, Sakai Y, Konishi T, Akagi T, Yamaguchi T, Akiyoshi T, Fukuda M, Yamamoto S, Yamamoto M, Nishigori T, Kawada K, Hasegawa S, Morita S, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Open versus Laparoscopic Surgery for Advanced Low Rectal Cancer: A Large, Multicenter, Propensity Score Matched Cohort Study in Japan. *Ann Surg* 2018; 268: 318-324 [PMID: 28628565 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002329]
53 Quintana JM, Anton-Ladislao A, Lázaro S, Gonzalez N, Bare M, de Larrea NF, Redondo M, Briones E, Escobar A, Sarasqueta C, Garcia-Gutierrez S; REDISSEC-CARESS/CCR group. Outcomes of open versus laparoscopic surgery in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 99-103 [PMID: 29110087 DOI: 10.1007/s00384-017-2925-2]
54 Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, Mutch MG. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 377-383 [PMID: 20800195 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.018]
55 Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc* 2009; 23: 174-177 [PMID: 18855064 DOI: 10.1007/s00464-008-0139-y]
56 Dolejs S, Kennedy G, Heise CP. Small bowel obstruction following restorative proctocolectomy: affected by a laparoscopic approach? *J Surg Res* 2011; 170: 202-208 [PMID: 21474147 DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.004]
57 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
58 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bensdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048 [PMID: 22609840 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9]
59 Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi C, Büchler MW, Kadmon M. Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)--a critical issue. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 213-219 [PMID: 25586093 DOI: 10.1007/s00423-014-1263-x]
60 Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978; 2: 85-88 [PMID: 667572]
61 Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244: 18-26 [PMID: 16794385 DOI: 10.1097/01.sla.0000225031.15405.a3]
62 Heald RJ, Allen DR. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. *Br J Surg* 1986; 73: 571-572 [PMID: 3730791]
63 von Roon AC, Will OC, Man RF, Neale KF, Phillips RK, Nicholls RJ, Clark SK, Tekkis PP. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011; 253: 314-317 [PMID: 21173697 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318f3f498]
64 Friederich P, de Jong AE, Mathus-Vliegen LM, Dekker E, Krieken HH, Dees J, Nagengast FM, Vasen HF. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1237-1242 [PMID: 18848811 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.011]
65 Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery* 2009; 146: 723-729; discussion 729-730 [PMID: 19789032 DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.041]
66 Lewis WG, Kuzu A, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 120-125 [PMID: 8306830]

67 Ozdemir Y, Kalady MF, Aytac E, Kiran RP, Erem HH, Church JM, Remzi FH. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 808-814 [PMID: 23739186 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829005db]
68 Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1708-1713 [PMID: 15937627 DOI: 10.1007/s10350-005-0057-1]
69 Dafnis G. Early and late surgical outcomes of ileal pouch-anal anastomosis within a defined population in Sweden. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 842-849 [PMID: 26945126 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000618]
70 Lightner AL, Kelley SR, Larson DW. Robotic Platform for an IPAA. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 869-874 [PMID: 29878953 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001125]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 260-266

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.260

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

文献综述 REVIEW

淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张 颖, 季英兰, 江 勇

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

齐凤祥, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病, 特别是慢性肝病的诊疗.

作者贡献分布: 文献检索由张颖、季英兰及江勇完成; 论文写作由齐凤祥完成.

通讯作者: 齐凤祥, 副主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化科. qifx018@163.com

收稿日期: 2018-11-07
修回日期: 2018-12-29
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Feng-Xiang Qi, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Yong Jiang

Feng-Xiang Qi, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Feng-Xiang Qi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Avenue, Hexi District, Tianjin 300211, China. qifx018@163.com

Received: 2018-11-07
Revised: 2018-12-29
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

Abstract

Amyloidosis is a group of diseases which are caused by the extracellular deposition of amyloid fibrils, which have a beta lamella structure and are positive for Congo red staining. The diagnosis of amyloidosis still relies on histology. Brick red coloration in Congo red staining of biopsy tissue and apple green double refraction under a polarizing microscope are diagnostic features of amyloidosis. Patients with systemic amyloidosis often exhibit gastrointestinal symptoms, which have complicated patterns of manifestations, including giant tongue, dysphagia, constipation, diarrhea, abdominal pain, bleeding, malabsorption, and different levels of gastrointestinal bleeding. Clinical symptoms of amyloidosis are atypical and easy to be misdiagnosed, which often causes delayed treatment. In this review, we will briefly introduce the clinical and endoscopic features of gastrointestinal manifestations of amyloidosis as well as its treatment.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal amyloidosis; Amyloidosis; Light chain primary amyloidosis; Secondary amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 260-266
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.260

摘要

淀粉样变性是指具有β片层结构且刚果红染色阳性的淀粉样纤维结构物质在细胞外沉积而导致的一组疾病, 目前仍是一个通过组织学做出诊断的疾病, 活检组织刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断性特征. 系统性淀粉样变性患者, 常出现消化道症状, 表现形式复杂多样, 包括巨舌、吞咽困难、腹痛、出血、便秘、腹泻、吸收不良和不同程度的消化道出血.淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 导致治疗延迟. 本文就淀粉样变性累及消化系统的临床表现、内镜特征及相关治疗进展进行综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道淀粉样变性; 淀粉样变性; 原发性淀粉样变性; 继发性淀粉样变性

核心提要: 本文就消化系统淀粉样变性的临床表现及内镜下表现进行了系统的综述. 总结了消化道淀粉样变性的经典诊断方法, 介绍了生物标志物及蛋白亚型精准分型等新的诊断方法. 回顾了近年来淀粉样变性治疗的进展, 及其对临床预后的改善.

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇. 淀粉样变性的消化系统表现. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 260-266
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.260

0 引言

淀粉样变性是指具有β片层结构且刚果红染色阳性的淀粉样纤维结构物质在细胞外沉积而导致的一组疾病, 临床上分为: 原发性淀粉样变性(light chain primary amyloidosis, AL)、继发性淀粉样变性(secondary amyloidosis, AA)、透析相关性、遗传性、老年性和局限性[1]. 发病率6-10/百万/年, 平均65岁, 10%小于50岁[2].

淀粉样变性发病的共同病理生理机制为异常蛋白前体分子可引起系统性蛋白质毒性, 蛋白分子错误折叠后, 形成一种中间体, 聚集沉积为淀粉样蛋白间质纤维. 间质纤维对细胞和组织具有毒性, 最终导致广泛的器官功能障碍. 目前淀粉样变性仍是一个通过组织学做出诊断的疾病, 必须通过对受累器官或替代部位组织活检, 活检组织刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断性特征[3].

系统性淀粉样变性的临床表现包括乏力、体重减轻、神经病变、心脏病、肾病和关节病等[4]. 系统性淀粉样变性患者, 出现消化道症状也是很常见的. 但这些症状通常是非特异性的, 且表现形式复杂多样, 包括巨舌、吞咽困难、腹痛、出血、便秘、腹泻、吸收不良和不同程度的消化道出血[5]. 淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 导致治疗延迟. 本文就淀粉样变性累及消化系统的临床表现、内镜特征及相关治疗原则进行综述.

1 消化系统淀粉样变性的临床特点

胃肠道淀粉样变性最常见的是AL型, 其中λ轻链异常多于κ轻链. Freudenthaler等[6]一项纳入542例淀粉样变性患者共663例胃肠道活检组织的回顾性观察性研究, 显示了不同类型淀粉样变性在胃肠道各个部分的分布及其在黏膜到黏膜下层的解剖分布(图1和2). 胃肠道AL和AA淀粉样变性表现出不同的临床症状, 由于独特的受累模式. AA淀粉样蛋白的黏膜浸润可引起腹泻和吸收不良综合征, 而AL淀粉样蛋白的肌层黏膜沉积常伴有便秘或假性梗阻. 此外, 在AL淀粉样变患者中, 100%有十二指肠受累, 70%有食管受累. AL和AA淀粉样变均有神经肌肉浸润, 导致肠收缩功能受损或紊乱[7].

1.1 食管 食管症状包括: 吞咽困难、胸骨后痛、烧心及呕血, 部分病人伴有气管误吸症状, 偶见类似贲门失迟缓症的表现. 常见的影像学表现为食管扩张、蠕动减弱. 有时可以表现为远端狭窄, 近端扩张[8].

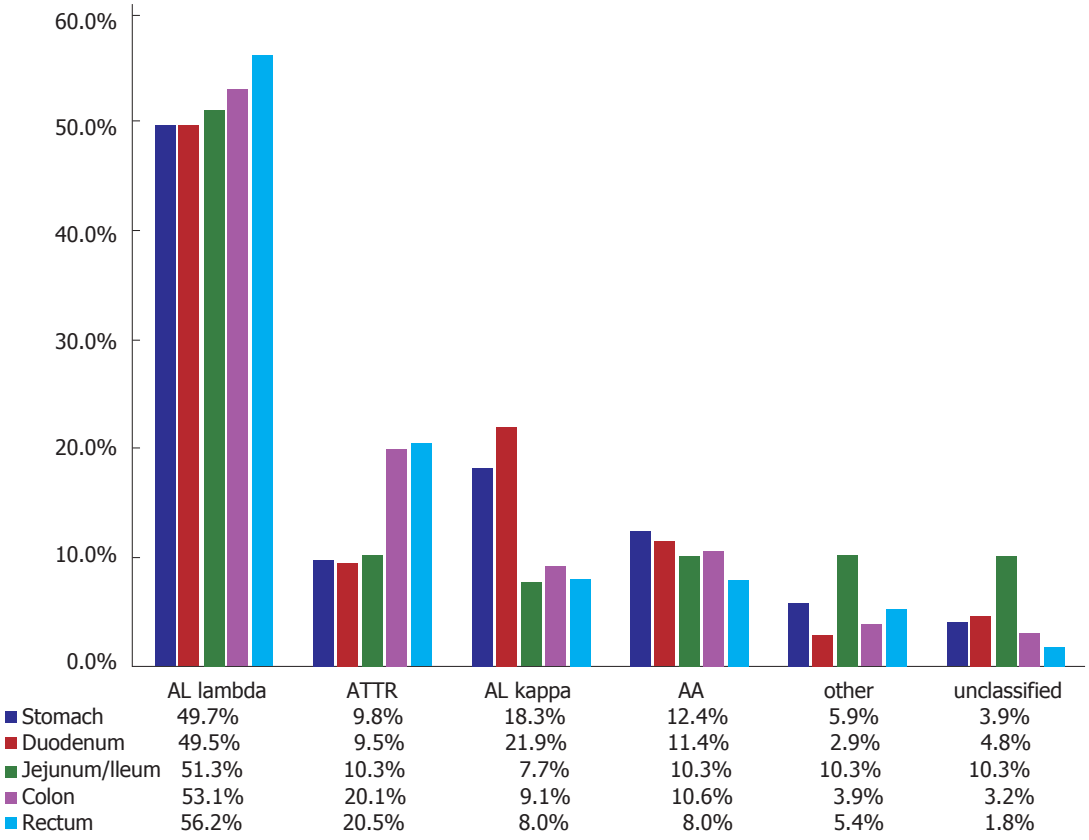
1.2 胃 淀粉样变性胃受累的症状包括: 恶心、呕吐、上腹痛及消化道出血等[9,10]. 淀粉样蛋白沉积在黏膜肌层、黏膜下层、肌层固有层, 导致正常胃皱襞减少或消失, 息肉状突起, 黏膜细颗粒外观. 胃溃疡可以表现为边缘不规则隆起、基底整洁, 有时形状似恶性肿瘤. 淀粉样物质侵犯黏膜下血管时, 可以出现血肿. 超声内镜可见发现胃壁不规则增厚, 黏膜及黏膜下层回声减低[11-13].

1.3 小肠 小肠是消化系统淀粉样变性最常受累的部位, 主要临床表现为腹泻、脂肪泻、蛋白丢失、出血、肠梗阻、肠系膜缺血、穿孔以及便秘等. 吸收不良、营养不良以及蛋白丢失可以引起低白蛋白血症、缺铁性贫血等[14]. 由于侵袭血管, 影响小肠血供, 可表现为缺血、溃疡、梗死和穿孔. 内镜下表现为弥漫的黏膜受累, 孤立的病变比较少见[12,15]. 腹泻形成的机制有几种可能: (1)小肠绒毛受累影响物质吸收; (2)肠壁神经丛和神经节受累引起自主神经功能异常, 胃肠运动障碍导致小肠细菌过度生长, 导致胆酸结合不良等, 可发生腹泻和脂肪泻; (3)当供应胰腺的血管受累时, 胰腺外分泌功能障碍也是引起腹泻的一个可能原因[12,15].

1.4 结肠 淀粉样变性的表现包括结肠扩张、狭窄、出血、梗死和穿孔. 当淀粉样蛋白侵及肠壁和神经导致结肠功能紊乱, 可出现腹泻与便秘交替[15,16]. 内镜下表现为息肉样病变、溃疡、结节样隆起或弥散的黏膜淤血. 其镜下表现与炎症性肠病、肿瘤、缺血性肠病或胶原性肠病相似[11,17].

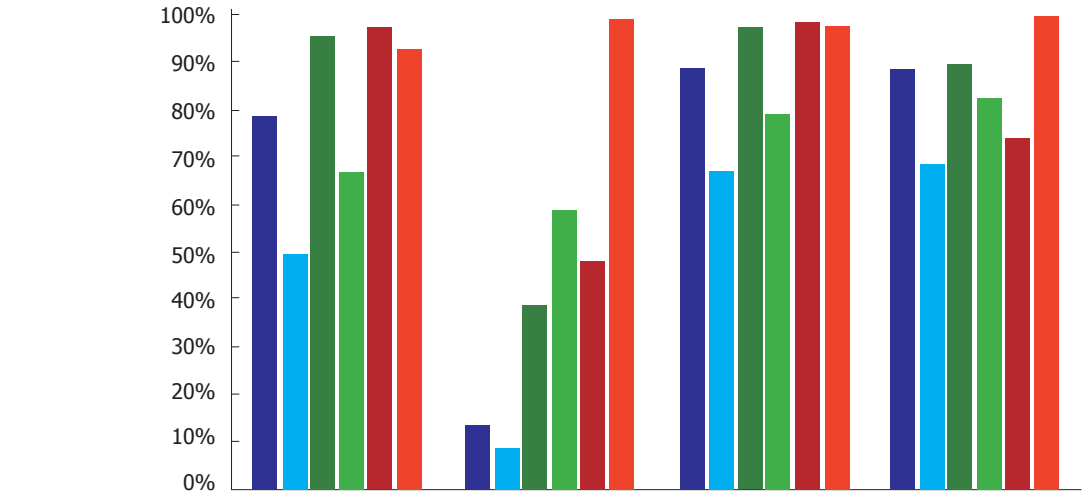
结肠淀粉样变性的内镜下表现取决于淀粉样物质沉积的部位. 按血管是否受累分为两型. Ⅰ型血管未受累, 少量组织沉积于黏膜及黏膜下层, 黏膜层完整, 内镜检查可能无异常发现. Ⅱ型血管受累, 淀粉样物质沉积在肠内膜或外膜的血管壁, 黏膜下血管最常受累血管管壁增厚, 管腔狭窄, 直至闭塞. 相应肠道缺血坏死, 类似缺血性肠病的表现[18].

1.5 肝脏 尸检结果显示, 约有56%-95%淀粉样变性患者肝脏受累. 这些患者中有半数曾出现肝脏受累表现, 临床表现大多较轻. 最常见的临床表现是肝脏肿大和ALP水平升高. 肝脏肿大见于约57%-83%的患者. 肝酶异常



	AL lambda	ATTR	AL kappa	AA	other	unclassified
Stomach	49.7%	9.8%	18.3%	12.4%	5.9%	3.9%
Duodenum	49.5%	9.5%	21.9%	11.4%	2.9%	4.8%
Jejunum/Ileum	51.3%	10.3%	7.7%	10.3%	10.3%	10.3%
Colon	53.1%	20.1%	9.1%	10.6%	3.9%	3.2%
Rectum	56.2%	20.5%	8.0%	8.0%	5.4%	1.8%

图 1　不同类型淀粉样蛋白在胃肠道活检中的比例分布.



	AL lambda	ATTR	AL kappa	AA
Lamina propria interstitial	79%	14%	89%	89%
Lamina propria vascular	49%	09%	68%	69%
Muscularis mucosae interstitial	96%	39%	98%	90%
Muscularis mucosae vascular	67%	59%	79%	83%
Submucosa interstitial	97%	48%	99%	74%
Submucosa vascular	93%	99%	98%	100%

图 2　不同淀粉样蛋白在胃肠道活检中的比例分布: 从黏膜到黏膜下的解剖分布.

是非特异性的, 与肝脏受侵程度、肝脏实质还是血管受累等无明确相关性.腹水往往由于心力衰竭和低白蛋白血症引起, 而非肝脏病变所致[19-21]. 约有5%的患者出现高胆红素血症, ALP和胆红素的水平具有重要意义, 后期指标的升高预示着生存期的缩短[22,23].

肝淀粉样变无特异性的影像学改变, 最常见的表

现为肝脏弥漫性增大.超声检查回声改变很大. CT平扫淀粉样物质沉积部位表现为灶性低密度改变, 称为“淀粉样假瘤”, MR检查也无特异性改变, FibroScan一般>75[24,25].

2 消化道淀粉样变性的诊断

淀粉样变性诊断的金标准是对受累器官进行组织活检, 刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断特征[3]. 对于淀粉样变性与内镜检查结果之间的相关性, 内镜检查结果可能存在很大差异. 一项涉及30名患者的研究发现, 原发性淀粉样变更多地与堆积沉积有关, 导致黏膜突出和肠皱褶增厚, 而继发性淀粉样变更多地与弥漫性沉积有关, 导致黏膜糜烂和溃疡[26]. 然而, 另一项单独的研究发现淀粉样变性与内镜检查结果[11]没有相关性.

关于系统性淀粉样变性在不同组织中的活检阳性率, 各文献报道不一. Freudenthaler等[6]回顾了542例胃肠道淀粉样变性活检结果, 其阳性率为结肠38.3%、胃23.1%、直肠16.9%、十二指肠15.8%、空肠/回肠5.9%. 国外一项纳入35例原发性系统性淀粉样变性患者的研究显示活检阳性率以受累组织器官为高, 分别为淋巴结100% 、肝脏80.0% 、肾脏66.7% 、胃十二指肠黏膜60.0%, 腹壁脂肪55.6% 、直肠黏膜40.0%[27]. 在肝脏淀粉样变性患者中由于淀粉样物质易沉积于血管壁, 使血管的脆性增加, 且血浆中淀粉样变性纤维能特异性地与X因子结合并在组织中沉积, 导致X因子下降, 出现凝血功能异常, 使得肝穿刺致肝脏破裂出血的风险大大增高, 故而针对肝淀粉样变性并不推荐肝穿刺活组织检查[23,28]. 最新的国外指南对于此病亦不推荐行多器官的活组织检查, 而更推荐皮肤脂肪抽吸活组织检查, 直肠活组织检查、骨穿也为可行方案[29,30].

生物标志物: 有研究表明, 血清游离轻链差值(free light chains, dFLC)大于20 mg/dL或复发时dFLC比基线增加20%或dFLC比最低点增加50%以上的患者被定义为高危dFLC进展, 这些患者的预后较差, 高危dFLC患者在可能出现器官进展前就出现需要抢救的危重症[31]. 另一个新的方法是使用锝99(99mTc)标记的丝氨酸蛋白酶抑制剂(抑肽酶), 它可能检测到身体重要器官中的早期淀粉样蛋白沉积. 但是这些新方法尚需要进一步的研究和验证[32].

淀粉样蛋白沉积的蛋白质亚基的精确分型也非常重要, 因为它可以指导治疗. 只有系统性免疫球蛋白轻链淀粉样变性可以通过化疗或干细胞移植进行治疗. 在所有其他形式的淀粉样蛋白中, 无论是系统性的还是局部性的, 化疗都是禁忌. 全身123I标记的血清淀粉样蛋白P闪烁显像对全身性AA淀粉样变的诊断灵敏度高达90%, 可显示除心脏外的器官受累程度[33]. 此外用质谱分析蛋白质组仍然是鉴定淀粉样蛋白亚基的金标准, 尽管价格昂贵且不是所有实验室都能做到[34].

3 消化道淀粉样变性的治疗

AL的治疗目的是清除克隆性浆细胞产生的毒性蛋白前体, 治疗的目标是血液学完全缓解.

3.1 *免疫调节治疗* 免疫调节治疗的目的是使患者尽快达到充分、长期的血清学缓解. 经典治疗方案为采用马法兰与泼尼松联合治疗方案. 免疫调节剂, 包括沙利度胺、来那度胺和波马度胺, 可以克服烷基化药物治疗的耐药性, 在复发的难治性AL患者中显示出了显著的活性[31], 少部分患者可达到完全缓解[35].

3.2 *自体外周血造血干细胞移植* 目前公认疗效最好的AL 型淀粉样变性治疗方案, 大剂量药物化疗后行自体外周血干细胞移植, 可清除克隆性增生的浆细胞, 改善受累器官的功能. 研究表明, 移植后60%以上的患者受累器官可获得症状缓解, 超过30%的患者可获得血液学完全缓解, 单独进行自体外周血造血干细胞移植完全缓解患者中远期生存时间可超过10年[36,37].

3.3 *淀粉样物质抗体和新型蛋白酶体抑制剂* 淀粉样变性的克隆浆细胞利用蛋白酶体,蛋白酶体抑制剂硼替佐米是一种潜在的靶向治疗方法. 两项研究表明, 在接受环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松(CyBorD)治疗的患者中, 有较高的治疗反应率和并可以延长无进展生存期[38,39]. 在以硼替佐米为基础的治疗中, *t*(11; 14)患者的应答率很低, 而*t*(11; 14)可以出现在近50%的AL淀粉样变患者中如果出现. 如果*t*(11; 14)存在应考虑干细胞移植而不是硼替佐米, 因为这种基因异常不会对移植患者产生不利影响[40].

3.4 *免疫治疗* 达雷木单抗Daratumumab是一种针对浆细胞表面CD 38抗原的人免疫球蛋白G1κ(IgG 1κ)单克隆抗体, 以往用于多发性骨髓瘤有良好的治疗作用[41]. AL中的克隆性浆细胞表达表面CD 38, 为Daratumab在AL淀粉样变中的应用提供了理论依据, 研究对标准化疗未达到完全反应的患者用达雷木单抗治疗8 wk, 总有效率为76%, CR 36%, 部分反应良好24%. 中位应答时间为1 mo, 且治疗耐受性好[31]. 托珠单抗(Tocilizumab)和肿瘤坏死因子也常用于AL的治疗, 有研究显示其治疗5年后临床和实验室缓解率为72.7%, 而抗肿瘤坏死因子治疗的患者中缓解率为40.7%[42].

3.5 *手术治疗* 胃肠道局限性淀粉样变性经手术治疗可获得长期缓解, 但系统性淀粉样变性累及胃肠道患者的总体预后较差[43]. 对于遗传因素所致的重症肝病而言,

表 1 器官受累与位生存时间的关系

分期	中位生存时间(mo)
Ⅰ(0)	94.1
Ⅱ(1)	40.3
Ⅲ(2)	14.0
Ⅳ(3)	5.8

肝移植也是一个可行的治疗方法[44,45].

3.6 抗纤维形成 强力霉素是一种抑菌抗生素, 可与30-50核糖体亚基结合, 抑制蛋白质合成. 在临床前研究中, 它已经被证明可以干扰淀粉样纤维的形成. 在标准化疗中加入强力霉素, 可以提高生存率[46].

3.7 支持治疗 对于胃肠道淀粉样变性, 支持治疗针对包括吸收不良、腹泻或梗阻的患者补充营养和维生素, 治疗相关的免疫损害而导致的感染. 奥曲肽可用于难治性腹泻和蛋白丢失性肠病[5].

4 结论

AL预后差, 患者平均存活 12-15 mo[31]. 梅奥2012年分期显示其中器官受累与位生存时间的关系(表1), 而出现胃肠道受累者, 中位生存时间更短[47].

心肌肌钙蛋白>0.025 ng/mL, N端脑钠肽前体(NT-proBNP)>1800 pg/mL, dFLC≥180 mg/L, 满足1项得1 分.

但是近十年来, 随着蛋白酶体抑制剂和自体造血干细胞移植等治疗方法的开展, AL淀粉样变性伴晚期疾病预后所改善. 最近对1551例AL淀粉样变患者的报告显示, 大约三分之一的患者的中位生存期超过10-34年. 近年来, 早期死亡率似乎从6 mo的40%降到了6 mo的24%[48,49].

总之, 胃肠道淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 即使这种疾病的治疗已经取得重大进展, 但仍无法帮助晚期诊断的病人. 因此在临床工作中应该提高对该病的认识, 以期早期发现、早期诊断、早期干预, 改善患者生活质量.

5 参考文献

1 Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221-224 [PMID: 25263598 DOI: 10.3109/13506129.2014.964858]

2 Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 369-377 [PMID: 25378951 DOI: 10.2147/CLEP.S39981]

3 Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, Quellard N, Lacombe C, Goujon JM, Lavergne D, Abraham J, Touchard G, Fermand JP, Jaccard A; Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. Al amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 54 [PMID: 22909024 DOI: 10.1186/1750-1172-7-54]

4 Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371 [PMID: 17554117 DOI: 10.1056/NEJMoa070265]

5 Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus* 2017; 9: e1228 [PMID: 28611935 DOI: 10.7759/cureus.1228]

6 Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens HM, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract-a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch* 2016; 468: 569-577 [PMID: 26915034 DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y]

7 Hoscheit M, Kamal A, Cline M. Gastroparesis in a Patient with Gastric AL Amyloidosis. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12: 317-321 [PMID: 30022922 DOI: 10.1159/000489297]

8 Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1109-1121 [PMID: 27362550 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000695]

9 Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, Doros G, Sanchorawala V. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98: 141-146 [PMID: 22733017 DOI: 10.3324/haematol.2012.068155]

10 Khan Z, Darr U, Renno A, Tiwari A, Sofi A, Nawras A. Massive Upper and Lower GI Bleed from Simultaneous Primary (AL) Amyloidosis of the Stomach and Transverse Colon in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 11: 625-631 [PMID: 29282382 DOI: 10.1159/000480073]

11 Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161 [PMID: 21954412 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]

12 刘继喜, 王晓娣. 淀粉样变性的消化系统表现. 中日友好医院学报 2011; 25: 362-364 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2011.06.013]

13 Grape T, Wurm Johansson G, Eriksson M, Toth E, Thorlacius H. Primary gastroduodenal amyloidosis. *Endoscopy* 2011; 43 Suppl 2 UCTN: E288 [PMID: 21915830 DOI: 10.1055/s-0030-1256420]

14 Inayat F, Hurairah A. Duodenal Amyloidosis Masquerading as Iron Deficiency Anemia. *Cureus* 2016; 8: e725 [PMID: 27625911 DOI: 10.7759/cureus.725]

15 Gaduputi V, Badipatla K, Patel H, Tariq H, Ihimoyan A. Primary systemic amyloidosis with extensive gastrointestinal involvement. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 511-515 [PMID: 24474901 DOI: 10.1159/000357589]

16 刘晓霞, 武金宝. 胃肠道淀粉样变性研究进展. 胃肠病学 2018; 23: 116-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.02.013]

17 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 776-787 [PMID: 18076735 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x]

18 刘继喜, 刘芳, 史艳芬, 罗杰, 王晓娣. 消化道淀粉样变性患者17例临床及内镜特征分析. 疑难病杂志 2017; 16: 84-86 [DOI: 10.1111/j1572-0241.2007.01669.x]

19 刘继喜, 张明刚, 王秀红, 王晓娣, 赵洪川. 结肠淀粉样变性的临床及内镜表现: 3例报道并文献复习. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1240-1242 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.10.038]

20 Hasan SM, Ahmed NN, Ahmed Z, Seibert A. Response of Bortezomib Chemotherapy in Hepatic Amyloidosis. *J Investig*

Med High Impact Case Rep 2018; 6: 2324709618760079 [PMID: 29552568 DOI: 10.1177/2324709618760079]
21 王家健, 莫南勋, 陶然, 尹自长, 侯晓涛, 李连青. 1例肝淀粉样变性的临床表现及病理特征. 实用检验医师杂志 2016; 8: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.018]
22 Sonthalia N, Jain S, Pawar S, Zanwar V, Surude R, Rathi PM. Primary hepatic amyloidosis: A case report and review of literature. *World J Hepatol* 2016; 8: 340-344 [PMID: 26962400 DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.340]
23 Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Chakraborty R, Gonsalves W, Kourelis TV, Warsame R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia* 2018; 32: 2240-2249 [PMID: 29581546 DOI: 10.1038/s41375-018-0060-x]
24 余思邈, 王亚超, 朱云, 王立福, 杜宁, 孙永强, 许文涛, 王丽苹, 景婧, 张 帆, 王睿林. 12例肝淀粉样变性患者临床特征分析. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 836-839 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018. 04. 028]
25 王慧慧, 田字彬, 丁雪丽, 荆雪, 孔心娟, 张翠萍, 魏良洲, 赵清喜. 中国人肝淀粉样变性的临床特点. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1261-1265 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i13.1261]
26 Matsuda S, Motosugi U, Kato R, Muraoka M, Suzuki Y, Sato M, Shindo K, Nakayama Y, Inoue T, Maekawa S, Sakamoto M, Enomoto N. Hepatic Amyloidosis with an Extremely High Stiffness Value on Magnetic Resonance Elastography. *Magn Reson Med Sci* 2016; 15: 251-252 [PMID: 27001387 DOI: 10.2463/mrms.ci.2015-0133]
27 Alcalde-Vargas A, Leo-Carnerero E, Rojas-Mercedes N, Trigo-Salado C, Herrera-Justiniano JM, Márquez-Galán JL. Correlation between location of amyloid deposits and endoscopic and clinical manifestations in symptomatic gastrointestinal amyloidosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 49-51 [PMID: 25603335 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]
28 吕红, 杨立新, 王志刚, 钱家鸣. 原发性系统性淀粉样变的消化系统临床表现和诊断. 胃肠病学 2006; 11: 404-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2006.07.005]
29 闫文姬, 罗小洋, 杨云生, 郭明洲. 7例肝淀粉样变性的临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 339-341 [DOI: 10.3969/j.issn.10065709. 2012.04.014]
30 Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Pratt G; BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 207-218 [PMID: 25312307 DOI: 10.1111/bjh.13156]
31 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8: 44 [PMID: 29795248 DOI: 10.1038/s41408-018-0080-9]
32 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412 [PMID: 27143678 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612]
33 Badar T, D'Souza A, Hari P. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. *F1000Res* 2018; 7 [PMID: 30228867 DOI: 10.12688/f1000research.15353.1]
34 Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Schmidt HHJ, Merlini G. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2451-2466 [PMID: 26610878 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.075]
35 Winter M, Tholey A, Kristen A, Röcken C. MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *Proteomics* 2017; 17 [PMID: 28994248 DOI: 10.1002/pmic.201700236]
36 Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, Merlini G. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017; 129: 2120-2123 [PMID: 28130212 DOI: 10.1182/blood-2016-12-756528]
37 Sher T, Gertz MA. Stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 129-137 [PMID: 28457657 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2017.03.001]
38 Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-1933 [PMID: 21483018 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271]
39 Yim B, Kertowidjojo E, Zhang Y, Patel P. Poor Outcomes in Hepatic Amyloidosis: A Report of 2 Cases. *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 7625940 [PMID: 27774327 DOI: 10.1155/2016/7625940]
40 Cohen AD, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Landau H, Vesole DH, Gomes CL, Gasparetto C, Lentzsch S, Rosenzweig M, Sanchorawala V, Smith DD, Comenzo RL, Durie BG. A Phase Ⅰ Dose Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 2014; 124: 4741
41 Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1207-1219 [PMID: 26308596 DOI: 10.1056/NEJMoa1506348]
42 Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130: 900-902 [PMID: 28615223 DOI: 10.1182/blood-2017-01-763599]
43 Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, Mokuda S, Murata Y, Takasugi K. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 137-143 [PMID: 24261770 DOI: 10.3109/14397595.2013.854048]
44 贾陌杨, 王要军. 胃肠道淀粉样变性二例并文献复习. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 121-122 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.02.013]
45 Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S. Liver Transplantation Is a Potential Treatment Option for Systemic Light Chain Amyloidosis Patients with Dominant Hepatic Involvement: A Case Report and Analytical Review of the Literature. *Intern Med* 2016; 55: 1585-1590 [PMID: 27301510 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6675]
46 Shin JK, Jung YH, Bae MN, Baek IW, Kim KJ, Cho CS. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with octreotide in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 406-411 [PMID: 22815005 DOI: 10.1007/s10165-012-0675-0]
47 Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017; 7: e546 [PMID: 28338670 DOI: 10.1038/bcj.2017.26]

48 Lim AY, Lee JH, Jung KS, Gwag HB, Kim DH, Kim SJ, Lee GY, Kim JS, Kim HJ, Lee SY, Lee JE, Jeon ES, Kim K. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 496-505 [PMID: 26161016 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.496]
49 Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Fonder A, Hobbs M, Hwa YL, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017; 129: 2111-2119 [PMID: 28126928 DOI: 10.1182/blood-2016-11-751628]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 267-275

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.267

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘 璐, 张连峰, 周 琳

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王照地, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81001103, 81472325.

作者贡献分布: 此文资料总结、数据分析及论文撰写由王照地完成; 资料收集由王照地、焦笑笑、彭孝倩及刘璐完成; 张连峰与周琳负责全文理论指导.

通讯作者: 周琳, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. zl372@126.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2018-12-10
修回日期: 2019-01-15
接受日期: 2019-01-21
在线出版日期: 2019-02-28

Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Zhao-Di Wang, Xiao-Xiao Jiao, Xiao-Qian Peng, Lu Liu, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou

Zhao-Di Wang, Xiao-Xiao Jiao, Xiao-Qian Peng, Lu Liu, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81001103 and No. 81472325.

Corresponding author: Lin Zhou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zl372@126.com

Received: 2018-12-10
Revised: 2019-01-15
Accepted: 2019-01-21
Published online: 2019-02-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of gastric neuroendocrine neoplasms (NENs) is on the rise. Gastric NENs have obvious heterogeneity. The clinicopathological characteristics and prognosis of gastric NEN of different clinical classifications are different. According to the diagnostic criteria developed by both Chinese and foreign scholars, Chinese clinical classification experts suggest four types of gastric NENs. Studying the clinicopathological characteristics of gastric NENs of different clinical classifications is of great significance for the diagnosis and treatment of patients with gastric NENs.

AIM

To investigate the clinicopathological characteristics, to screen risk factors for metastasis, and to analyze the prognosis of gastric NENs of different clinical classifications.

METHODS

Clinicopathological and follow-up data of 160 patients with gastric NENs admitted to The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2011 to 2017 were retrospectively analyzed. Gastric NENs were classified into four basic types by using the four-type classification. The χ^2 and t tests were used to analyze differences in clinicopathological characteristics of gastric NENs of different clinical classifications. Logistics regression method was used to analyze the risk factors for metastasis. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used for survival analysis.

RESULTS

The average age of 160 patients with gastric NENs was 58.3 years ± 10.8 years. Of 160 gastric NEN cases, there were two cases that were not clearly classified, 41 cases (25.9%) of type Ⅰ, 8 cases (5.1%) of type Ⅱ, 25 cases (15.8%) of type Ⅲ, and 84 cases (53.2%) of type Ⅳ. The median (lower quartile, upper quartile) diameter of types Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, and Ⅳ tumors was 0.5 cm (0.3 cm, 0.7 cm), 1.5 cm (1.0 cm, 1.9 cm), 3.5 cm (2.0 cm, 4.8 cm), and 5.0 cm (3.0 cm, 7.0 cm), respectively, and the difference was statistically significant (χ^2 = 64.532, P = 0.000). Of 150 patients, 83 had metastasis. Of 158 cases, 156 patients were followed, with a follow-up rate being 98.7%, and the follow-up period was 1 to 62 mo. At the end of follow-up (December 31, 2017), the overall survival rate was 97.6%, 85.7%, 64.0%, and 55.4% for types Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, and Ⅳ tumors, respectively.

CONCLUSION

The maximum diameter of tumor is an important predictor of metastasis. The prognosis of patients with gastric NENs of different types is different. The prognosis of types Ⅰ and Ⅱ is better than that of types Ⅲ and Ⅳ, and type Ⅳ is more common in male patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric neuroendocrine neoplasms; Clinical classification; Clinicopathological characteristics; Prognosis

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 267-275
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/267.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.267

摘要

背景

近年来, 胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的发病率呈上升趋势. 胃NEN具有明显的异质性, 不同临床分型的胃NEN的临床病理特点及预后各不相同, 结合国内外诊断标准, 中国临床分型专家建议分4型. 研究不同临床分型胃NEN的临床病理特点, 对胃NEN患者的诊断和治疗具有重要意义.

目的

探讨不同临床分型胃NEN的临床病理特征, 筛选转移危险因素, 分析各型患者的预后.

方法

回顾性分析2011-2017年在郑州大学第一附属医院就诊的160例胃NEN患者的临床病理资料及随访资料, 采用4型分类法将胃NEN分为4个基本类型, 采用χ^2检验、t检验分析不同分型胃NEN的临床病理特征差异, Logistic回归分析转移危险因素, Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行生存分析.

结果

全组160例胃NEN患者中, 平均年龄为(58.3±10.8)岁, Ⅰ型41例(25.9 %), Ⅱ型8例(5.1 %), Ⅲ型25例(15.8%), Ⅳ型84例(53.2%), 未明确分型者2例. Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型肿瘤最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.7 cm)、1.5 cm(1.0 cm, 1.9 cm)、3.5 cm(2.0 cm, 4.8 cm)、5.0 cm(3.0 cm, 7.0 cm), 四者比较差异有统计学意义(χ^2 = 64.532, P = 0.000). 150例报告转移情况的患者中, 发生转移者83例, 各型胃NEN患者中, 有2例患者失访, 156例患者获得随访, 随访率98.7%, 随访时间为1 mo-62 mo.截至随访结束, Ⅰ型患者总体生存率为97.6%(40/41), Ⅱ型患者总体生存率为85.7%(6/7), Ⅲ型患者总体生存率为64.0%(16/25), Ⅳ型患者总体生存率为55.4%(46/83).

结论

肿瘤最大径是转移的重要预测因素, 不同分型胃NEN患者的预后不同, Ⅰ型和Ⅱ型预后较好, Ⅲ型和Ⅳ型预后较差, 男性患者Ⅳ型多见.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃神经内分泌肿瘤; 临床分型; 临床病理特征; 转移; 预后

核心提要: 胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)具有高度异质性, 不同分型的胃NEN的临床病理特点不同, 治疗及预后亦不相同, Ⅰ型和Ⅱ型预后较好, Ⅲ型和Ⅳ型预后较差, Ⅳ型患者并不少见. 男性胃NEN发病率高, 女性以Ⅰ型多见, 男性则以Ⅳ型多见.

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳. 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 267-275
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/267.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.267

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标记物、能够产生生物活性胺和/或多肽激素的肿瘤, 可发生于全身多个器官[1]. 既往认为, NEN是一种相对少见疾病, 但近30年来发病率呈明显上升趋势. 1973年(1.09/10万)至2004年(5.25/10万), 美国的发病率增幅达38%[2]. 消化系统是NEN的主要发病部位, 胃肠胰NEN(gastroenteropanc

reatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)占全部NEN的65%-75%[3]. 既往认为胃NEN相对少见, 但近年来胃NEN发病率显著升高, 占GEP-NEN的23%左右[4].胃NEN具有明显的异质性, 不同分型的胃NEN临床病理特点不同, 治疗及预后亦不相同[5]. 本研究收集郑州大学第一附属医院2011-01/2017-12收治的160例胃NEN患者的临床资料, 采用4型分类法进行分型诊断, 探讨各型患者的临床病理特征及预后, 筛选转移危险因素, 为胃NEN的临床诊治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2017-12就诊于郑州大学第一附属医院的明确诊断为胃NEN的160例初治患者作为研究对象. 本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参照2010年WHO消化系统肿瘤分类标准[6], 2013年中国GEP-NEN病理学诊断共识[7]及AJCC第8版中胃的分期标准[8], 对胃NEN进行分类、分级和分期.

分级: 根据核分裂象数和Ki-67阳性指数, 将增殖活性分为3级: G1级, 低级别, 核分裂象数为1/10 HPF或Ki-67阳性指数≤2%; G2级, 中级别, 核分裂象数为2-20/10 HPF或Ki-67阳性指数为3%-20%; G3级,高级别, 核分裂象数>20/10 HPF或Ki-67阳性指数>20%.

分类: 将胃NEN分为3个基本类型: (1)神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 包括NET1级和NET2级; (2)神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma NEC), 包括大细胞NEC和小细胞NEC; (3)混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC), 此类型肿瘤的腺上皮和神经内分泌细胞两种成分至少占30%.将G3级中分化良好、Ki-67阳性指数>20%(一般≤60%)的NEN命名为高增殖活性的NET[7].

临床分型: 参照国内外诊断标准, 本文采用4型分类法将胃NEN分为4个基本类型[5]. 高分化的胃NET分为3型, Ⅰ型: 血清胃泌素升高伴胃酸缺乏,与自身免疫性萎缩性胃炎相关; Ⅱ型: 血清胃泌素升高伴胃酸分泌增多, 与胃泌素瘤或多发性内分泌腺瘤病Ⅰ型(MEN-1)相关; Ⅲ型: 血清胃泌素正常, 胃酸分泌正常, 无相关疾病, 散发性; 低分化的胃NEC以及MANEC属于Ⅳ型.

TNM分期: 按照AJCC第8版中胃的分期标准, 将分化好的NET分为: Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期, 分化差的NEC根据胃腺癌的标准进行分期[8].

1.2.2 诊断流程: 首先根据胃镜检查及活检, 若结果提示分化良好的胃NEN, 应进行血清胃泌素检测, 如有血清胃泌素升高者, 应进一步做胃酸检测; 若结果提示分化差的胃NEC以及MANEC, 则直接归于Ⅳ型[5]. 肿瘤TNM分期诊断按照AJCC第8版中胃NEN的分期标准, 联合CT、MRI、奥曲肽扫描或PET-CT等检查结果, 综合分析判定分期[8].

1.2.3 观察指标: 观察160例胃NEN患者的临床表现、临床分型、病理特征、治疗方法等, 肿瘤最大径是根据手术后大体标本或超声内镜检查获得, 评估转移的方式是根据术中、术后病理结果并结合CT、MRI等影像学检查获得.

1.2.4 随访方法: 采用电话回访、门诊复诊、住院复查等方式对患者或家属进行随访, 随访内容包括患者的复查情况、生存状态、疾病进展及死亡原因等, 随访日期截止至2017-12.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件进行分析. 呈正态分布的计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 呈偏态分布的计量资料以中位数四分位数表示, 比较采用秩和检验. 分类变量资料的比较采用χ^2检验和Fisher确切概率法. 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 预后影响因素的单因素分析采用Log-rank检验, 其中差异有统计学意义的变量纳入多因素Cox回归模型分析. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃NEN的临床特征 临床分型: 全组160胃NEN患者中, Ⅰ-Ⅲ型74例, Ⅰ型41例(25.9 %), Ⅱ型8例(5.1 %), Ⅲ型25例(15.8%), Ⅳ型胃NEC和MANEC 84例(53.2%), 未明确分型者2例.

临床资料: 160例胃NEN患者中, 男112例, 女48例, 男女之比为2.33: 1. 不同分型胃NEN患者的性别比例, 结果见表1. 各型患者的性别相比, 差异有统计学意义(χ^2 = 36.811, P = 0.000). 160例患者中, 年龄为28岁-84岁, 平均年龄为58.3岁±10.8岁. 男女患者平均年龄分别为59.0岁±10.1岁和56.9岁±12.3岁, 差异无统计学意义(t = 1.005, P = 0.318). 其中Ⅰ型年龄为28岁-76岁, 平均年龄为53.2岁±11.0岁, Ⅱ型年龄为31岁-62岁, 平均年龄为46.6岁±10.8岁; Ⅲ型年龄为40岁-77岁, 平均年龄为58.1岁±10.1岁; Ⅳ型年龄为31岁-84岁, 平均年龄为62.0岁±9.2岁. 4组平均年龄之间的差别有统计学意义(F = 11.165, P = 0.000). 进一步两两比较, Ⅰ型与Ⅳ型, Ⅱ型与Ⅲ型、Ⅳ型之间差异有统计学意义(P = 0.000、0.030、0.000). 患者自发病至首次就诊的中位时间为2 mo(3d-5a). Ⅰ型首诊中位时间为2 mo(6d-2a), Ⅱ型首诊中位时间为2 mo(1d-3a), Ⅲ型首诊中位时间为2

表 1 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的性别特点 *n* (%)

临床分型	*n* = 158	性别	
		男	女
Ⅰ型	41	17 (15.2)	24 (52.2)
Ⅱ型	8	2 (1.8)	6 (13.0)
Ⅲ型	25	20 (17.9)	5 (10.9)
Ⅳ型	84	73 (65.2)	11 (23.9)

mo(9d-1a), Ⅳ型首诊中位时间为2 mo(3d-5a), 4组患者首诊时间相比差别无统计学意义(P>0.05).

临床表现: 全组158例胃NEN患者中, Ⅰ型41例患者中表现为上腹痛16例(39.0%), 上腹胀者10例(24.4%), 上腹部不适者3例(7.3%), 有贫血史者2例(4.9%), 乏力、纳差、体重下降者10例(24.4%), 恶心、嗳气、吞咽困难者9例(22.0%). Ⅱ型8例患者中表现为上腹痛、上腹部不适者6例(75.0%), 反酸、烧心者4例(50.0%), PPI治疗有效者2例(25.0%), 腹泻者1例(12.5%). Ⅲ型和Ⅳ型患者临床表现不典型, 主要以腹部不适、消化道出血、体重减轻为主.

胃镜表现: 对不同分型患者的发病部位、肿瘤数目、大小、肿瘤形态、浸润深度等详细描述, 结果见表2. Ⅰ型中有1例累及胃窦-胃体, Ⅲ型中有3例累及贲门-胃底, Ⅳ型中有1例累及贲门、胃体、胃底, 有5例累及贲门-胃底.

影像学检查: 主要检查手段有消化内镜、消化道造影、CT、MRI、PET-CT, 内镜下主要表现为息肉或溃疡型病变, 检出率100.0%(160/160), 消化道造影主要表现为充盈缺损, 检出率85.9%(61/71), CT、MRI主要表现为占位性病变, 该组病历主要进行CT检查, 检出率86.8%(118/136), PET-CT表现为代谢异常增高, 检出率为100.0%(6/6).

2.2 胃NEN各分型患者的其他病理学特征 肿瘤最大径和转移特征: 全组158例胃NEN患者中, 记录肿瘤大小者117例, 最大径为0.2-12 cm, 其中最大径≤3 cm(67)例, >3 cm(50)例. 肿瘤分型Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.7 cm)、1.5 cm(1.0 cm, 1.9 cm)、3.5 cm(2.0 cm, 4.8 cm)、5.0 cm(3.0 cm, 7.0 cm). 四者比较差异有统计学意义(χ^2 = 64.532, P = 0.000). 肿瘤分级G1、G2、G3级最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.9 cm)、0.7 cm(0.4 cm, 2.0 cm)、4.5 cm(3.0 cm, 6.9 cm), 三者比较差异有统计学意义(χ^2 = 58.112, P = 0.000). 全组158胃NEN患者中, 报告转移情况的有150例, 发生转移者83例, 单因素分析结果显示, 肿瘤是否转移与患者的性别、年龄、肿瘤分级、临床分型及最大径有关, 结果见表3. 对单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素Logistic回归分析, 结果显示肿瘤最大径是转移的重要预测因素(P = 0.010), 结果见表4.

病理分级及肿瘤分期: 根据病理诊断结果, 158例胃NEN中, NET74例, NEC71例, MANEC13例; 肿瘤分级NET G1(26)例, NET G2(32)例, NET G3(16)例. 胃NEN各分型患者的病理分级及肿瘤分期见表5.

2.3 胃NEN各分型患者的治疗措施及随访 Ⅰ型41例患者中, 有39例进行手术治疗, 包括根治性手术和姑息性手术, 其中30例为内镜下治疗, 2例进行了生物治疗, 包括生长抑素、奥曲肽等; Ⅱ型8例患者中, 有7例进行手术治疗; Ⅲ型25例患者中, 有12例进行手术治疗, 其中2例为内镜下治疗, 6例只进行了单纯化疗, 2例进行了生物治疗, 化疗以依托泊苷+顺铂为主, 其余包括多西他赛+顺铂、伊利替康+顺铂、多西他赛+奥沙利铂等; Ⅳ型84例患者中, 有56例进行手术治疗, 均为外科手术, 其中29例进行术后化疗, 3例行术前化疗, 17例只进行了单纯化疗, 2例进行了生物治疗.

158例胃NEN患者中, 156例患者获得随访, 2例患者失访, 随访率98.7%, 随访时间为疾病确诊至2017-12, 随访时间为1 mo-62 mo, 患者中位生存时间为24.0 mo(95%CI: 10.9-37.1). 随访期间, Ⅰ型患者有1例因合并急性冠脉综合征死亡, Ⅱ型有1例患者因术后腹腔感染出血死亡, Ⅲ型9例患者及Ⅳ型37例患者均因肿瘤远处转移而死亡, 死亡患者的平均生存时间为12.0 mo(1 mo-41 mo). 截至随访结束, Ⅰ型患者总体生存率为97.6%(40/41), Ⅱ型患者总体生存率为85.7%(6/7), Ⅲ型患者总体生存率为64.0%(16/25), Ⅳ型患者总体生存率为55.4%(46/83). Kaplan-Meier法生存率估计, 不同分型胃NEN患者的生存率比较, 差异有统计学意义(χ^2 = 19.667, P = 0.000), 见图1. 转移组的中位生存时间为15.0 mo, 转移组患者的总体生存率为51.8%(43/83), 未转移组患者的总体生存率为87.9%(58/66), Log-rank检验转移组与未转移组生存曲线差异有统计学意义(χ^2 = 23.734, P = 0.000), 见图2.

3 讨论

既往认为, 胃NEN是一种罕见肿瘤, 占所有NEN的5.0%[9], 占GEP-NEN的6.9%[10], 近年来, 胃NEN的检出率不断上升, 国外近35年里的发病量以每年7.3%的速度增长[11]. 我国一项较大样本单中心研究分析了699例GEP-NEN, 胃NEN占29.6%[12]. 在2010-2016年就诊于本中心的440例GEP-NEN中, 胃也是最常见发病部位, 占24.3%[13]. 由此可见, 胃NEN并非既往认为的少见病.

表 2　不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的胃镜表现

分组	*n*	部位					数目			肿瘤大小(cm)			肿瘤形态				浸润深度				
		贲门	胃体	胃底	胃窦	不详	单发	多发	不详	≤3	>3	不详	息肉型	溃疡型	隆起型	不详	T1	T2	T3	T4	不详
Ⅰ型	41	0	32	6	4	0	14	25	2	38	2	1	39	0	0	2	13	4	0	0	23
Ⅱ型	8	0	5	1	2	0	4	3	1	6	1	1	6	0	0	2	3	2	0	0	3
Ⅲ型	25	9	11	6	1	1	20	0	5	7	8	10	12	5	1	7	2	4	8	0	11
Ⅳ型	84	41	18	23	8	1	69	0	15	16	39	29	0	55	14	15	2	13	38	3	28

表 3　150例胃神经内分泌肿瘤患者的临床病理特征与转移关系 *n* (%)

临床病理特征	*n*	转移(*n* = 83)	未转移(*n* = 67)	χ^2值	*P*值
性别				15.367	0.000
男	107	70 (65.4)	37 (34.6)		
女	43	13 (30.2)	30 (69.8)		
临床分型				59.778	0.000
Ⅰ型	35	2 (5.7)	33 (94.3)		
Ⅱ型	7	1 (14.3)	6 (85.7)		
Ⅲ型	25	17 (68.0)	8 (32.0)		
Ⅳ型	83	63 (75.9)	20 (24.1)		
肿瘤分级				49.242	0.000
G1	22	4 (18.2)	18 (81.8)		
G2	29	4 (13.8)	25 (86.2)		
G3	99	75 (75.8)	24 (24.2)		
肿瘤最大径				30.814	0.000
≤3 cm	61	13 (21.3)	48 (78.7)		
>3 cm	50	37 (74.0)	13 (26.0)		
年龄				9.306	0.002
≤60岁	80	35 (43.8)	45 (56.3)		
>60岁	70	48 (68.6)	22 (31.4)		

表 4　影响150例胃神经内分泌肿瘤转移的多因素回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald值	*P*值	RR值	95%CI
常数	−3.238	1.191	7.396	0.007	0.039	–
性别	0.706	0.814	0.754	0.385	2.027	0.411−9.984
年龄	0.585	0.523	1.248	0.264	1.794	0.643−5.004
肿瘤最大径	1.419	0.550	6.668	0.010	4.134	1.408−12.139
肿瘤分级	–	–	0.975	0.614	–	–
临床分型	–	–	3.050	0.384	–	–

胃NEN是一种高度异质性的肿瘤, 从惰性发展的Ⅰ型到高度恶性的Ⅳ型.分化良好的胃NET分3型, 分化差的胃NEC及MANEC归于第4型. 本研究分析了158例胃NEN的临床分型及其临床病理特点, 在74例分化良好的胃NEN中, Ⅰ型最常见, Ⅲ型次之, Ⅱ型罕见. 国内有研究显示, 分化差的Ⅳ型患者占36.1%[14], 本研究中分化差的Ⅳ型占全部患者的一半以上, 整体来看, Ⅳ型患者并不少见, 需引起临床重视.

国外研究显示, 女性胃NEN发病率较高[2], 本研究中, 男性发病率高于女性, 男女患者之比为2.33:1, 与国内研究结果相似[15], 这可能与地域差别有关, 需要进一步探讨. 进一步临床分型显示, 女性以Ⅰ型多见, 男性则以Ⅳ型多见. 本研究160例患者中, 男性与女性患者的平均年龄相比较, 差异无统计学意义(P = 0.318), 但不同分型胃NEN患者的平均年龄相比较, 差异有统计学意义(P = 0.000), Ⅳ型患者的平均发病年龄大于Ⅰ型

表 5　不同临床分型的胃神经内分泌瘤患者的病理分级及肿瘤分期特点

分组	WHO分级					TNM分期				
	NET G1	NET G2	NET G3	NEC G3	MANEC	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	不详
Ⅰ型	20	21	0	0	0	30	9	2	0	0
Ⅱ型	4	4	0	0	0	2	4	1	0	1
Ⅲ型	2	7	16	0	0	1	7	5	12	0
Ⅳ型	0	0	0	71	13	2	14	32	32	4

NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MANEC: 混合性腺神经内分泌癌.

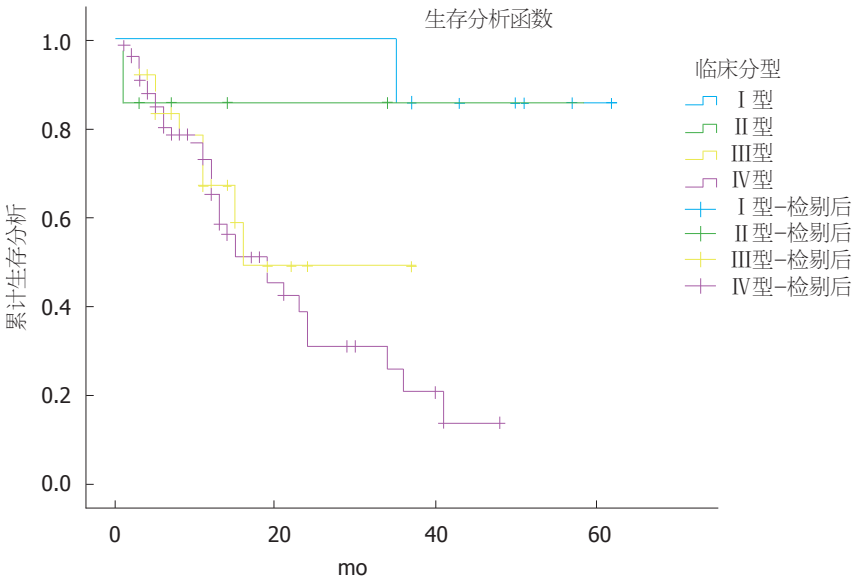


图 1　不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的生存曲线比较.

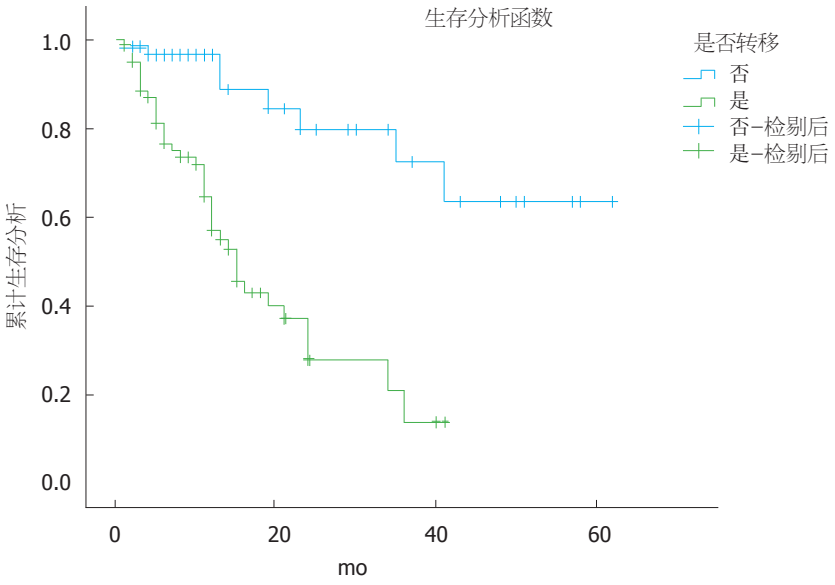


图 2　转移组与非转移组胃神经内分泌肿瘤患者的生存曲线比较.

(P = 0.000), 提示中老年患者应重视胃镜检查, 首诊尽量避免经验性治疗.

胃NEN的确诊依靠胃镜及病理学诊断. 本研究分析了158例胃NEN的内镜下表现, 结果显示, Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型主要发生在胃体, 大体分型以息肉型为主, Ⅳ型主要发生在胃贲门部, 大体分型以溃疡型为主. Ⅰ型胃NEN是由于自身免疫性萎缩性胃炎继发胃酸缺乏, 导致胃窦部G细胞增生分泌大量胃泌素, 从而刺激胃底/体部肠嗜铬样细胞增生而形成肿瘤, 胃镜下表现为胃底/体多发小的息肉样隆起[5], 复发常见, 这可能与胃底/体长期高胃泌素刺激有关. 本研究中Ⅰ型占25.9%, 国外研究报道Ⅰ型占70%-80%, 差异较大. 分析原因, 可能与Ⅰ型胃NEN在胃镜下主要表现类似于胃底腺息肉样的小隆起, 易导致内镜医师忽视活检而漏诊有关. 因此, 对于萎缩性胃炎背景下的小息肉样病变, 需加强重视, 积极活检, 避免直接按良性病变处理导致漏诊. Ⅱ型胃NEN与胃泌素瘤/MEN-1有关. Ⅱ型患者胃酸分泌增多, 与Ⅰ型不同的是Ⅱ型表现为肥厚性胃炎背景下的胃底/体多发的息肉样隆起, 同时伴有胃溃疡或十二指肠溃疡, 治疗效果差. Ⅲ型胃NEN无相关背景疾病, 血清胃泌素及胃酸分泌正常, 胃镜下呈息肉样或溃疡型, 病灶单发, 直径常>2 cm, 超过50%的Ⅲ型患者确诊时已有转移[5]. 低分化的胃NEC及MANEC属于Ⅳ型胃NEN, 胃镜下表现为单发巨大溃疡或球形息肉, 病灶直径常>5 cm, 确诊时80%-100%的患者已有转移[5]. 上述结果进一步强调胃镜体检及首诊胃镜检查的必要性.

转移与否是影响预后的重要因素. 国内外研究发现, Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型胃NEN的转移率分别为2%-5%、10%-30%、50%、80%-100%[5]. 本课题组既往研究发现, 胃NEN首诊转移率高达59.8%(64/107)[13]. 本研究中, Ⅰ型有2例患者发生转移, 转移率5.7%(2/35); Ⅱ型有1例患者发生转移, 转移率14.3%(1/7); Ⅲ型有17例患者发生转移, 转移率68.0%(17/25); Ⅳ型有63例患者发生转移, 转移率75.9%(63/83). 结果可见, 3型及4型有较高的转移率, 预后差. 本研究中, 危险因素分析结果显示, 是否转移与患者的性别、年龄、肿瘤的临床分型、分级、分类及肿瘤最大径有关. Logistic回归分析结果显示, 肿瘤最大径是转移的重要预测因素(P = 0.009), 最大径>3 cm的转移率(74.0%)明显高于最大径≤3 cm的转移率(21.3%). 手术治疗是胃NEN的首选方法, 不同分型的胃NEN的治疗方法也不相同. Ⅰ型患者首选内镜下切除, 对于直径>1 cm的肿瘤应行超声内镜检查, 根据浸润深度及淋巴结转移决定行内镜治疗或外科手术治疗; Ⅱ型患者主要通过外科手术切除原发灶及转移灶; Ⅲ型的G3和Ⅳ型患者按照胃腺癌的处理原则进行手术和术后治疗. 本研究中114例患者进行手术治疗, 包括根治性手术和姑息性手术, 其中32例为内镜下治疗. 术后化疗29例, 以依托泊苷+顺铂为主.生物治疗主要用于Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型治疗, 对于生长抑素受体显像阳性的Ⅳ型患者, 生长抑素类似物的作用价值目前仍存在争议[5].

本研究对156例患者进行长期随访, Log-rank检验单因素分析结果显示, 肿瘤的临床分型及是否转移影响患者的预后. Ⅰ型和Ⅱ型预后较好, Ⅲ型和Ⅳ型预后较差. 本研究发现Ⅲ型、Ⅳ型胃NEN患者的生存期差异无统计学意义(P>0.05), 这可能与Ⅲ、Ⅳ型在本研究中所占的比例差别较大有关, 需要进一步扩大样本量, 完善分型诊断标准来进一步研究胃NEN的分型诊断及各型患者的临床病理特征, 为胃NEN的诊断和治疗提供参考.

总之, 胃NEN作为一种高度异质性的肿瘤, 表现多样.因临床分型未受到广泛重视, 目前仍存在发现晚、首诊转移率高、治疗不规范等诸多问题. 加强对不同分型胃NEN的临床病理特征及内镜表现的认识, 有助于提高胃NEN的早期诊断率, 规范对各型患者的治疗, 进而提高生存及预后.

文章亮点

实验背景

近年来, 随着胃镜检查及影像学诊断技术的不断提高, 胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的检出率逐年升高. 胃NEN不同于其他消化系统NEN, 可根据发病机制和临床病理特点分为不同的亚型, 国内外对于胃NEN的临床分型存在争议, 中国胃NEN临床分型专家建议分4型. 目前国内尚缺乏不同临床分型胃NEN的大样本数据分析, 本研究旨在提高临床医师对于胃NEN分型诊治的认识, 为其临床诊治提供参考.

实验动机

本文研究了不同临床分型胃NEN的临床病理特征, 发现男性胃NEN发病率高, 女性以Ⅰ型多见, 男性则以Ⅳ型多见, 并且Ⅳ型患者的发病年龄明显大于Ⅰ型, 提示中老年男性应重视胃镜检查. 不同临床分型的胃NEN预后不同, Ⅳ型患者预后最差, 本研究发现Ⅳ型患者并不少见, 说明国内胃NEN患者就诊时大多已处于肿瘤晚期, 需引起临床重视.

实验目标

本文研究的主要目标是不同临床分型胃NEN的临床病理特征及预后的差异, 发现4型胃NEN在患者年龄、性别、肿瘤最大径、是否转移及预后差异明显, 在首诊时间上无明显差异, Ⅳ型患者预后最差, 与Ⅲ型存在明显

差别, 提示4型分类法对胃NEN的分型诊断具有实际的指导意义, 需各级临床医师加强重视, 进一步扩大病例, 得出更符合中国胃NEN临床病理特征及临床分型特点的数据.

实验方法

本文采用的是对临床数据的回顾性分析的方法, 采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 数值变量资料的比较采用*t*检验, 呈偏态分布的计量资料的比较采用秩和检验, 分类变量资料的比较采用χ^2检验和Fisher确切概率法. 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 通过Log-rank检验进行生存率比较. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 结果提示4型分类法对于胃NEN的分型诊断具有临床意义, 不同临床分型胃NEN的临床病理特点及预后各不相同. 在性别比例方面, 男性以Ⅳ型多见, 女性以Ⅰ型多见. 在患病年龄上, Ⅳ型患病年龄明显大于Ⅰ型、Ⅱ型, Ⅲ型患病年龄大于Ⅱ型, 提示对于中老年患者应加强胃镜检查及活检, 避免经验性治疗以漏诊. 在转移方面, Ⅲ型和Ⅳ型患者的转移率明显高于Ⅰ型和Ⅱ型, 并且转移患者的生存率(51.8%)明显低于未转移者(87.9%). Ⅰ型和Ⅱ型预后较好, Ⅲ型预后较差, Ⅳ型预后最差, Ⅳ型患者恶性程度高, 本研究中Ⅳ型患者并不少见, 可能与本中心就诊患者大多处于肿瘤晚期有关, 提示应加强各级临床医师及患者对该疾病的认识, 早诊断、早治疗, 改善患者的预后.

实验结论

本研究通过对就诊于我院的明确诊断为胃NEN患者的临床数据进行回顾性分析, 采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 发现4型分类法对胃NEN的临床分型具有实际的指导意义, 在分化好的胃NEN中, Ⅰ型最常见, Ⅲ型次之, Ⅱ型罕见, 分化差的Ⅳ型患者比例居多, 整体来看, 胃NEN恶性程度偏高者比例居多, 需引起临床重视, 且Ⅳ型患者男性发病率远高于女性, 可能与男性患者吸烟、饮酒有关, 需在后续工作中加入患者个人史等相关因素, 进一步完善临床数据分析. 同时提出应加强中老年患者的胃镜检查及活检, 注重胃镜体检的重要性, 对萎缩性胃炎背景下小的息肉样病变, 应加强活检, 避免直接按良性病变处理而导致漏诊. 转移是肿瘤预后的重要指标, 转移组患者的生存率明显低于未转移组. 本研究进一步完善了4型胃NEN的临床病理特点及治疗预后的数据, 从而建立符合我国胃NEN临床病理特征及临床分型特点的数据库, 有助于疾病的早期发现、早期诊断, 提高患者的生活质量.

展望前景

本研究存在病例数较少、资料不全等局限性, 且分化差的Ⅳ型患者比例较高, 可能与就诊我院的大部分病例已处于肿瘤晚期有关, 且本组资料缺乏患者个人营养状况评估等个体化数据, 下一步应扩大病例数, 进行多中心研究, 完善个人史、营养状况评估等资料, 以得出更全面的胃NEN的临床病理特征及临床分型的数据. 本研究未来研究的方向是通过对我国不同分型胃NEN的临床病理特点的完善, 来制定属于我国各临床分型胃NEN的诊断和治疗方法, 为胃NEN的早期发现、早期诊断及规范化治疗提供理论支持. 本研究未来研究的最佳方法是建立全国胃NEN患者的数据库, 对不同分型胃NEN患者进行定期随访, 完善患者的个人史、营养状况评估、家族史等个体化资料, 得出符合我国胃NEN患者的临床病理特点及不同地区患病率的差异, 指导临床医师制定胃NEN的预防策略, 改善患者的预后.

4 参考文献

1 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版). 临床肿瘤学杂志 2016; 21: 927-946 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013]

2 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

3 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]

4 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]

5 谭煌英, 娄彦妮, 罗杰, 刘继喜, 贾立群. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 11: 4-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.11.003]

6 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC press; 2010: 13-14

7 2013年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版). 中华病理学杂志 2013; 42: 691-694 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2013.10.011]

8 陈洛海, 周志伟, 陈洁. 美国癌症联合委员会(AJCC)第8版胃肠胰神经内分泌肿瘤分期解读及评价. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 972-976 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.003]

9 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-597 [PMID: 25312765 DOI: 10.1002/cncr.29099]

10 O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S,

Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomi N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684 [PMID: 25054030 DOI: 10.3892/mco.2014.332]

11 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18, vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]

12 邱旭东, 刘猛, 刘青, 杨志英, 刘继喜, 孟凡强, 王在勇, 史艳芬, 刘立国, 张盼, 罗杰, 谭煌英. 903例神经内分泌肿瘤发病部位与病理特征分析. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 993-996 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.008]

13 Zhang M, Zhao P, Shi X, Zhao A, Zhang L, Zhou L. Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 39 [PMID: 28705205 DOI: 10.1186/s12902-017-0190-6]

14 张盼, 张雨, 张驰, 史艳芬, 刘继喜, 刘青, 于莉莉, 王淼, 邹国铭, 罗杰, 陈洁, 谭煌英. 241例胃神经内分泌肿瘤的临床分型及其特点. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1241-1246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.009]

15 梁文全, 高云鹤, 李佶阳, 崔建新, 郁洪庆, 蔡爱珍, 陈凛. 104例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 427-431 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.017]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 276-281

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.276

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

张心荣, 欧阳骏, 浙江省德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

黄敬垣, 树兰(杭州)医院超声科 浙江省杭州市310022

张心荣, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断工作.

作者贡献分布: 此课题由张心荣设计; 研究过程由张心荣、欧阳骏及黄敬垣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄敬垣提供; 数据分析及论文写作由张心荣完成.

通讯作者: 张心荣, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院B超室. zhangxinrong2018@163.com
电话: 0572-8067530

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2019-01-01
接受日期: 2019-01-29
在线出版日期: 2019-02-28

Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Jing-Yuan Huang

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jing-Yuan Huang, Department of Ultrasonography, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2018-11-27
Revised: 2019-01-01
Accepted: 2019-01-29
Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the blood perfusion status of residual hepatocellular carcinoma (HCC) tumors after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) as well as the application value of CEUS.

METHODS

A total of 45 HCC patients with a total of 57 tumors who underwent TACE at our hospital were selected. CEUS was performed one day before treatment and one month after treatment. The blood perfusion parameters of residual tumors before and after TACE were compared.

RESULTS

The sensitivity, accuracy, and specificity of CEUS in the diagnosis of residual HCC lesions were 95.45%, 94.74%, and 92.31%, respectively. The enhanced intensity (56.87% ± 4.15%) of residual HCC tumors after TACE decreased significantly compared with that (75.09% ± 6.42%) before TACE ($P < 0.05$). The peak time (25.26 s ± 3.83 s) of HCC residual tumors after TACE was significantly longer than that (21.02 s ± 3.70 s) before TACE ($P < 0.05$). The area under the curve (581.29 ± 86.43) for residual HCC tumors decreased significantly compared with that (1017.83 ± 111.76) before TACE ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can directly reflect the residual state of HCC after TACE and quantitatively evaluate the blood perfusion change of residual tumors, which can provide hemodynamic information for further clinical treatment.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Blood perfusion

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY. Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 276-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/276.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.276

摘要

目的

探讨超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量评估经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)后原发性肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)残留肿瘤的血流灌注状态及其应用价值.

方法

选取浙江省德清县人民医院收治并接受TACE治疗的45例HCC患者作为研究对象, 共57个肿瘤, 分别于治疗前1 d、治疗后1 mo行CEUS, 比较TACE前后残留肿瘤的血流灌注参数.

结果

CEUS判定HCC肿瘤残留的灵敏度=95.45%, 准确度=94.74%, 特异度=92.31%; 术后HCC残留肿瘤的增强强度(56.87%±4.15%)较治疗前(75.09%±6.42%)明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 术后HCC残留肿瘤的达峰时间(25.26 s±3.83 s)较治疗前(21.02 s±3.70 s)明显延长, 差异有统计学意义(P<0.05); 术后HCC残留肿瘤的曲线下面积(581.29±86.43)较治疗前(1017.83±111.76)明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

CEUS能直观反映HCC经TACE治疗后肿瘤残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注变化, 可为临床进一步治疗提供血流动力学信息.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 原发性肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 血流灌注

核心提要: 运用超声造影实时显示经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)后原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的血流灌注状态, 并通过时间-强度曲线定量分析TACE后HCC的血流灌注参数变化, 为临床治疗提供血流动力学信息.

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣. 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 276-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/276.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.276

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种在我国有着较高发病率和死亡率的恶性肿瘤, 临床上常采用手术和非手术两种方法进行治疗[1-3]. 经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)作为一种HCC非手术治疗的主要方法已广泛用于临床, 故准确评估其治疗效果有着重要意义[4-6]. 超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)不仅能实时动态显示肿瘤组织微循环灌注过程, 而且能精确定量分析感兴趣区微循环血流灌注特征[7-9]. 本研究运用CEUS观察HCC经TACE治疗后的肿瘤残留情况并定量分析其血流灌注状态, 探讨其在TACE疗效评估中的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-07/2018-09期间, 浙江省德清县人民医院收治并接受TACE治疗的45例HCC患者作为研究对象, 男32例, 女13例, 年龄37-68岁. 平均年龄50.59岁±7.67岁, 纳入标准: (1)符合HCC诊断标准(2009年)[10]; (2)均经穿刺活检病理确诊; (3)Child-Pugh 分级A级-B级. 排除标准: (1)凝血功能障碍、肝肾功能衰竭; (2)并发严重感染; (3)并发其它恶性肿瘤. 共计57个肿瘤, 最大直径范围2.1-7.3 cm, 平均2.75 cm±0.94 cm, 分别于TACE治疗前1 d、治疗后1 mo接受CEUS.

1.2 方法

1.2.1 TACE术: 对股动脉拟穿刺部位进行常规消毒铺巾, 局部浸润麻醉后, 采用Seldinger技术穿刺, 将肝导管送至肝动脉, 超选插管至肿瘤供血动脉, 然后注入碘化油以及化疗药物. 术后拔出导管、动脉鞘, 加压包扎穿刺部位.

1.2.2 CEUS检查: 采用Acuson S2000超声诊断仪(Siemens公司), 配有频率为4.0 MHz的4C1探头以及对比脉冲系列成像技术, 机械指数设置为0.08. 采用Sono Vue(Bracco公司)作为超声造影剂, 使用前按照说明书注入5 mL生理盐水, 用力震荡摇匀备用.

首先行常规超声检查, 记录肿瘤位置、大小、边界、内部回声、血流等情况, 然后选择肿瘤显示最佳切面, 固定探头, 切换至CEUS模式, 抽取2.4 mL Sono Vue经前臂浅静脉团注, 同步计时, 观察并储存造影全程动态图像, 作后期分析. 记录肿瘤的增强特征, 并通

过时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)分析并记录肿瘤TACE治疗前后增强强度、达峰时间、曲线下面积等参数. 肿瘤的动脉相设定为0-30 s、门脉相设定为31-120 s, 延迟相设定为121-360 s(图1和图2).

1.2.3 CEUS判定标准: 肿瘤残留:肿瘤在动脉相、门脉相存在造影剂填充, 在延迟相消退; 肿瘤完全灭活:肿瘤在各期相均无造影剂填充, 边缘清晰, 表现为“黑洞征”. 以DSA结果作为肿瘤残留与否的“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理数据. 计量资料以mean±SD表示, 治疗前后比较采用配对样本*t*检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 DSA诊断情况 TACE治疗后, DSA证实13个肿瘤完全灭活, 44个肿瘤存在不同程度残留.

2.2 CEUS评估肿瘤残留情况 经TACE治疗后, CEUS显示14个肿瘤无残留, 彻底灭活, 表现为肿瘤内部三期均无增强, 呈“黑洞征”; 43个肿瘤存在不同程度残留, 灭活不彻底, 其中动脉期23个肿瘤表现为结节状高增强, 11个肿瘤表现为不规则形高增强, 5个肿瘤表现为团块状高增强, 4个肿瘤表现为周边环形高增强; 门静脉38个肿瘤表现为低增强, 5个肿瘤表现为等增强; 延迟期43个肿瘤均表现为低增强. CEUS判定HCC肿瘤残留时, 灵敏度 = 95.45%(42/44), 准确度 = 94.74%(54/57), 特异度= 92.31%(12/13)(表1).

2.3 CEUS分析残留肿瘤血流灌注 术后HCC残留肿瘤的增强强度较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后HCC残留肿瘤的达峰时间较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后HCC残留肿瘤的曲线下面积较治疗前明显减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

HCC是一种常见恶性肿瘤, 早期症状不明显, 隐匿性较强, 被发现时常处于晚期而致使患者错失手术切除最佳时机[11-13]. 对于晚期HCC患者, 临床常采用非手术方法进行治疗, 而TACE作为一种HCC非手术治疗的主要方法之一, 其主要以阻断肿瘤供血动脉的方式来消除肿瘤, 因其具有创伤小, 效果确切等优点已被广泛用于HCC治疗中[6,14-16]. 但是TACE后肿瘤仍可通过接受门静脉供血或形成侧支循环, 使部分肿瘤存活下来继续生长, 导致肿瘤灭活不彻底. 因此准确评估肿瘤有无残留及残留肿瘤的血流灌注情况, 对临床进一步制定治疗方案具有重要意义.

超声微泡造影剂是一种理想的血管示踪剂, 经外周浅静脉注入微泡造影剂后, 微泡能随血流灌注进入各动静脉及其分支血管, 甚至毛细血管内, 通过显著增加含造影剂组织和无造影剂组织的声阻抗差别, 致使含造影剂组织在CEUS模式下清晰显示[7,17,18]. 因此CEUS可通过实时动态观察造影剂在肿瘤及其周围组织中进入和消退全程, 全面直观反映肿瘤内部及周围的微循环血流灌注状态, 而在临床应用中可根据肿瘤内是否存在造影剂充填进而判断其是否被彻底灭活, 如若肿瘤病灶内探及血流灌注信号, 即表示肿瘤仍然存在活性[19]. 本研究结果中, CEUS判定HCC肿瘤残留时, 灵敏度 = 95.45%, 准确度 = 94.74%, 特异度 = 92.31%. 提示CEUS能有效监测TACE对HCC的治疗效果, 并具有较高的准确度及应用价值. 值得指出的是本研究结果中, 假阳性1例, 原因可能是肿瘤周围炎性充血带所致, 而假阴性2例, 原因可能是肿瘤位置紧靠膈顶部, 受肺气干扰所致.

实体肿瘤的血管生成是其发生、发展的必要条件. 肿瘤能否彻底灭活与其内部供血动脉网成熟度, 血管结构密切相关[20]. CEUS不仅能实时显示造影剂在肿瘤中的灌注过程, 而且能通过时间-强度曲线定量评估肿瘤组织内部新生毛细血管生成情况, 间接反映肿瘤的恶性程度、血流动力学状态以及转移复发能力[21]. 本研究结果中, 经TACE治疗后, HCC残留肿瘤的增强强度较治疗前下降, 而达峰时间较治疗前延长($P<0.05$), 证实了TACE对HCC治疗的有效性, 经TACE治疗后HCC肿瘤内的血流灌注状态反生改变. 肿瘤的血管密度、结构以及血流量与其发生、发展密切相关. CUES可通过分析时间-强度曲线的曲线下面积定量评估肿瘤内的血流量. 大量研究显示, 在维持仪器设置条件、造影剂使用量不变时, 曲线下面积与肿瘤组织内的血流量成正比[22]. 本研究结果中, 经TACE治疗后, HCC残留肿瘤的曲线下面积较治疗前明显减少($P<0.05$), 提示经TACE治疗后HCC病灶内的血流量明显下降. TACE可通过直接栓塞HCC的主要供血血管以及注入药物引起肿瘤血管的内皮细胞发生变性坏死, 肿瘤血管发生闭塞, 导致肿瘤内微小血管的分布、密度以及结构发生改变, 最终导致肿瘤血供减少, 血流量下降[23].

总之, CEUS能实时动态反映HCC经TACE术治疗后肿瘤残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注信息, 可作为一种评估HCC患者TACE疗效的可靠影像学方法, 为临床进一步治疗提供依据.

文章亮点

实验背景

经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-

表 1　超声造影诊断原发性肝细胞癌肿瘤残留情况

CEUS	DSA		总计
	残留	灭活	
残留	42	1	43
灭活	2	12	14
总计	44	13	57

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影.

表 2　残留肿瘤治疗前后超声造影参数比较(mean ± SD, n = 42)

参数	增强强度(%)	达峰时间(s)	曲线下面积
治疗前	75.09 ± 6.42	21.02 ± 3.70	1017.83 ± 111.76
治疗后	56.87 ± 4.15	25.26 ± 3.83	581.29 ± 86.43
t值	14.870	−4.845	23.240
P值	0.000	0.000	0.000

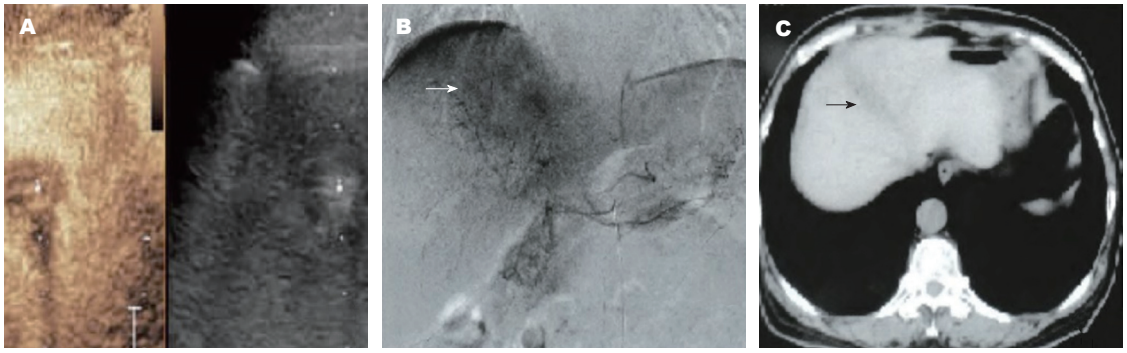


图 1　经导管肝动脉化疗栓塞术后超声造影、数字减影血管造影和CT对同一肿瘤成像. A: 超声造影显示动脉期肿瘤内存在高增强; B: 数字减影血管造影显示肿瘤存在团片状染色; C: CT平扫肿瘤内未见明显碘油沉积.

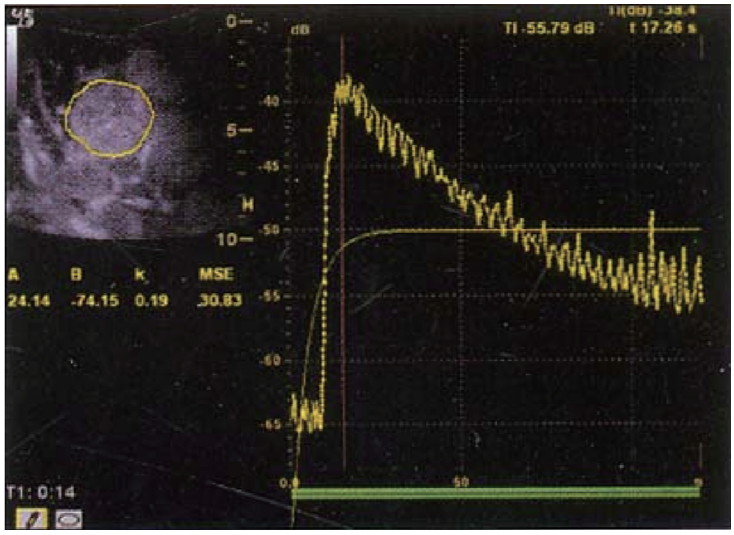


图 2　原发性肝细胞癌时间–强度曲线示意图.

embolization, TACE)是原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)非手术治疗的重要手段之一, 运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析TACE后HCC的血流动力学状态有利于指导临床治疗.

实验动机

运用CEUS判定TACE疗效, 通过时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)定量分析TACE后HCC的血流灌注参数变化, 以期为临床治疗提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用CEUS定量分析TACE后HCC的血流灌注变化, 结果表明CEUS能有效反映TACE后HCC残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注情况, 具有一定临床价值.

实验方法

本篇论文采用CEUS的TIC定量分析TACE后HCC的血流灌注特征. CEUS是一种敏感度极高的血流检测技术, 而TIC既能定量分析肿瘤的微循环血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示CEUS判定HCC残留的灵敏度 = 95.45%, 准确度 = 94.74%, 特异度 = 92.31%; 与治疗前比较, 治疗后HCC残留肿瘤的增强强度下降, 达峰时间延长, 曲线下面积减少(P<0.05). 本研究结果说明CEUS能有效监测TACE疗效, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注.

实验结论

本研究发现TACE后HCC的血流灌注状态反生改变. CEUS能定量分析TACE后HCC的血流灌注变化, 有效监测TACE疗效, 指导临床治疗. CEUS能有效评估TACE疗效, 为临床治疗提供血流动力学信息. CEUS可用于评估TACE疗效, 分析TACE后肿瘤的血流灌注特征.

展望前景

肿瘤周围炎性充血带可导致假阳性; 肿瘤位置紧靠膈顶部, 受肺气干扰可导致假阴性. 本研究未来研究的方向是三维CEUS分析TACE对HCC的疗效. 本研究未来研究的最佳方法是三维CEUS评估TACE后HCC的血流灌注状态变化.

4 参考文献

1 张修平, 李楠, 卫旭彪, 李姗姗, 程树群. 肝细胞癌合并门静脉癌栓诊断与鉴别诊断研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2017; 21: 507-511

2 Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36 [PMID: 26929917 DOI: 10.5493/wjem.v6.i1.21]

3 Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 77-86 [PMID: 26995632 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.008]

4 廖玉波, 赵妍, 胡鸿涛, 郭晨阳, 马俊丽, 蒋丽, 黎海亮. 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌预后影响因素分析. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 729-733 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201704027]

5 Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Waneck F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 2014; 60: 118-126 [PMID: 24012941 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.022]

6 Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA, Venook AP, Chen XP, Bronowicki JP, Dagher L, Furuse J, Ladrón de Guevara L, Papandreou C, Sanyal AJ, Takayama T, Ye SL, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Lencioni R. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology* 2016; 279: 630-640 [PMID: 26744927 DOI: 10.1148/radiol.2015150667]

7 Lekht I, Gulati M, Nayyar M, Katz MD, Ter-Oganesyan R, Marx M, Cen SY, Grant E. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of thermal ablation zone. *Abdom Radiol* (NY) 2016; 41: 1511-1521 [PMID: 26969495 DOI: 10.1007/s00261-016-0700-4]

8 Roccarina D, Garcovich M, Ainora ME, Riccardi L, Pompili M, Gasbarrini A, Zocco MA. Usefulness of contrast enhanced ultrasound in monitoring therapeutic response after hepatocellular carcinoma treatment. *World J Hepatol* 2015; 7: 1866-1874 [PMID: 26207168 DOI: 10.4254/wjh.v7.i14.1866]

9 Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 3070-3078 [PMID: 26360976 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.023]

10 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 295-304 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.06.002]

11 Burak KW, Kneteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): the Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 643-650 [PMID: 21157578 DOI: 10.1007/s12262-016-1474-1]

12 Uhlmann D, Witzigmann H, Geissler F, Tannapfel A, Hauss J. Hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 624-628 [PMID: 10960973 DOI: 10.1055/s-0033-1351783]

13 Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107 [PMID: 23213040 DOI: 10.1002/hep.26180]

14 Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, Buettner N, Kirste S, Nestle U, Grosu AL, Thimme R, Brunner TB. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 807 [PMID: 30092781 DOI: 10.1186/s12885-018-4696-8]

15 Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, Gog C, Lammert F, Schuchmann M, Walter C, Blondin D, Ohmann C, Häussinger D. TACE plus sorafenib for

the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 947-954 [PMID: 25173458 DOI: 10.1007/s00280-014-2568-8]
16 Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N, Osuga K, Takahashi M, Arai Y; Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group-JIVROSG. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci* 2013; 118: 16-22 [PMID: 23167460 DOI: 10.3109/03009734.2012.729104]
17 Schellhaas B, Görtz RS, Pfeifer L, Kielisch C, Neurath MF, Strobel D. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1036-1044 [PMID: 28562394 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000916]
18 Paul SB, Dhamija E, Gamanagatti SR, Sreenivas V, Yadav DP, Jain S, Shalimar, Acharya SK. Evaluation of tumor response to intra-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Comparison of contrast-enhanced ultrasound with multiphase computed tomography. *Diagn Interv Imaging* 2017; 98: 253-260 [PMID: 27692674 DOI: 10.1016/j.diii.2016.09.002]
19 Menozzi G, Maccabruni V, Marini G, Froio E, Garlassi E. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) appearance of hepatic myelolipoma. *J Ultrasound* 2014; 19: 61-65 [PMID: 26941876 DOI: 10.1007/s40477-014-0137-y]
20 刘玉海. 多层螺旋CT评估肝癌射频消融术后肿瘤灭活的临床价值. 中国医学装备 2016; 12: 77-80 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2016.02.024]
21 Haimerl M, Brünn K, Poelsterl S, Beyer LP, Wiesinger I, Stroszczynski C, Jung EM, Wiggermann P. Quantitative evaluation of real-time maximum liver capacity (LiMAx) and time intensity curve (TIC) analysis in CEUS-based microperfusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 67: 373-382 [PMID: 28885204 DOI: 10.3233/CH-179217]
22 魏芳, 何晶玲, 龙春艳, 段琬璐, 王莎莎, 李叶阔. 超声造影定量分析失血性休克复苏期肝血流灌注变化的实验研究. 中国医学影像学杂志 2017; 25: 409-413 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2017.06.003]
23 Wu X, Qin L, Fako V, Zhang JT. Molecular mechanisms of fatty acid synthase (FASN)-mediated resistance to anti-cancer treatments. *Adv Biol Regul* 2014; 54: 214-221 [PMID: 24080588 DOI: 10.1016/j.jbior.2013.09.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): 282-286

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i4.282

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程 鹏, 张玲利

鲁亚明, 程鹏, 张玲利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省 郑州市 450052

鲁亚明, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81802859.

作者贡献分布: 程鹏与张玲利负责设计与审校; 鲁亚明负责数据收集、整理、分析及论文撰写.

通讯作者: 程鹏, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. cpzxczzc2012@hotmail.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2019-01-15
接受日期: 2019-01-29
在线出版日期: 2019-02-28

Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Ya-Ming Lu, Peng Cheng, Ling-Li Zhang

Ya-Ming Lu, Peng Cheng, Ling-Li Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81802859.

Corresponding author: Peng Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cpzxczzc2012@hotmail.com

Received: 2018-11-27
Revised: 2019-01-15
Accepted: 2019-01-29
Published online: 2019-02-28

Abstract

BACKGROUND

Adenocarcinoma of the small bowel is rare in comparison with other gastrointestinal malignancies but its incidence is rising. The non-specific symptoms with which they present often pose a high rate of missed diagnosis and misdiagnosis. It is of great significance to explore the clinical characteristics of small bowel adenocarcinoma in order to improve its early diagnosis and prognosis.

AIM

To analyze the clinical characteristic of primary small bowel adenocarcinoma, in order to improve its early diagnosis and prognosis.

METHODS

From January 2012 to September 2017, 98 patients with pathologically diagnosed primary small bowel adenocarcinoma at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively enrolled.

RESULTS

There were 58, 29, and 11 cases of adenocarcinoma in the duodenum, jejunum, and ileum, respectively. The common clinical manifestations included abdominal pain (47 cases), jaundice (31 cases), intestinal obstruction (25 cases), and gastrointestinal bleeding (7 cases). The examination methods included digestive tract angiography, CT, endoscopy and so on. Preoperative misdiagnosis occurred in 35 (35.7%) cases. Univariate analysis showed that misdiagnosis was related to tumor location, growth pattern, and tumor size ($P < 0.05$). Ninety-six patients underwent surgical treatment.

CONCLUSION

The preoperative misdiagnosis rate of primary small bowel adenocarcinoma is high due to the absence of specific clinical manifestations. The main therapy is still surgery.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary small bowel adenocarcinoma; Small bowel adenocarcinoma; Clinical characteristics

Lu YM, Cheng P, Zhang LL. Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 282-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/282.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.282

摘要

背景

小肠腺癌是消化系统少见病, 但近年来发病率呈上升趋势. 因其临床表现无明显特异性, 漏诊及误诊率仍较高. 深入探讨该病的临床特点及诊治对提高早期确诊率、改善预后有重要意义.

目的

探讨原发性小肠腺癌的临床特点, 以提高其早期诊断率, 改善预后.

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2012-01/2017-09收治的98例经组织病理证实为原发性小肠腺癌患者的病例资料.

结果

肿瘤位于十二指肠58例, 空肠29例, 回肠11例. 主要临床症状包括腹痛47例, 黄疸31例, 肠梗阻25例, 消化道出血7例. 检查方法有消化道造影、CT、内镜等. 误诊35例, 误诊率为35.7%. 单因素分析提示误诊与肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小有关(P<0.05). 96例行手术治疗.

结论

原发性小肠腺无特异性表现, 临床误诊率较高, 手术切除是主要治疗方法.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性小肠腺癌; 小肠腺癌; 临床特点

核心提要: 原发性小肠腺癌临床表现无特异性, 早期诊断困难, CT、内窥镜等方法检出率较高, 肿瘤位于空回肠、呈溃疡型生长、体积较小者更易误诊, 手术仍是主要的治疗方法.

鲁亚明, 程鹏, 张玲利. 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 282-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/282.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.282

0 引言

小肠占全消化道黏膜表面的90%, 但仅有2%的恶性肿瘤发生[1], 其病理类型复杂多样, 腺癌约占40%[2], 按其生长部位可分为十二指肠腺癌、空肠腺癌和回肠腺癌. 由于其隐匿、非特异的临床症状以及缺少特异的检查方法, 导致临床上小肠腺癌的早期诊断率低、误诊率较高, 诊断时常处于晚期. 与其他胃肠道恶性肿瘤相比(如胃癌、结肠癌), 关于小肠腺癌的临床病理特点及标准治疗方法的相关文献较少. 本研究拟回顾性分析98例原发性小肠腺癌患者的病例资料, 旨在探讨小肠腺癌的临床特点, 以期提高临床工作对小肠腺癌的认识和诊断, 减少误诊,改善预后.

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学第一附属医院2012-01/2017-09收治的98例原发性小肠腺癌患者, 所有纳入患者均通过内镜活组织检查或手术标本病理结果确诊, 98例腺癌均为单发.

1.2 方法 回顾性分析98例原发性小肠腺癌患者的病例资料, 包括性别、起病年龄、发病病程、临床症状、检查方式、肿瘤部位、肿瘤分期、治疗方式等.

统计学处理 采用SPSS 21.0处理数据, 计量资料用mean±SD描述, 使用t检验比较不同组之间的连续变量, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示, 使用χ^2检验或Fisher精确检验比较不同组之间的非连续变量. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 基本临床特征 98例原发性小肠腺癌患者男52例, 女46例, 男女比为1.13:1, 发病年龄24-85岁, 平均年龄56.1岁±12.7岁, 发病病程3d-4年, 平均病程3.4 mo. 主要的临床症状有腹痛47例, 黄疸31例, 不同程度肠梗阻25例, 消化道出血7例, 余症状有纳差、消瘦9例, 发热7例, 腹胀7例, 腹部肿块2例, 腹泻1例, 肠穿孔1例.

2.2 检查结果 主要的检查方式有超声、消化道造影、CT、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及内窥镜等. 超声通常将肿瘤呈现为实性低回声, 检出率21.7%; 消化道造影表现为肠道充盈缺损、管壁狭窄僵硬, 检出率37.1%; CT和MRCP表现局部占位性病变, 增强CT上表现为病灶的不均匀强化, 检出率分别为CT 73.3%和MRCP 50.0%; 肿瘤在内镜下多表现管腔狭窄、结节样隆起或新生物形成, 检出率76.1%(表1).

2.3 肿瘤分期及治疗预后 十二指肠腺癌58例(59.2%), 空肠腺癌29例(29.6%), 回肠腺癌11例(11.2%). 依据美国

表 1 原发性小肠腺癌的影像学特征

检查方法	检查(*n*)	检出*n* (%)
超声	60	13 (21.7)
消化道造影	35	13 (37.1)
MRCP	20	10 (50.0)
CT	90	66 (73.3)
内窥镜	46	35 (76.1)

癌症联合委员会指南中TNM分期, Ⅰ期12例(12.2%), Ⅱ期27例(27.6%), Ⅲ期46例(46.9%), Ⅳ期13例(13.3%). 96例行手术治疗, 其中48例行胰十二指肠切除术, 6例行十二指肠部分切除术, 32例行小肠部分切除术, 10例行姑息性手术(单纯肿物切除、胃空肠吻合术、肠肠吻合术等), 余2例因广泛转移、营养状况等原因未接受手术. 98例患者均行电话或病例资料随访至2018-09, 随访时间2-75 mo, 中位生存时间为29.0 mo, 死亡47例, 其中Ⅰ期3例, Ⅱ期10例, Ⅲ期23例, Ⅳ期11例.

2.4 误诊分布特点 98例患者术前确诊63例, 误诊35例, 男女误诊比例为1.06:1, 空回肠误诊率较高(P = 0.046, 表2). 误诊疾病有肠梗阻12例, 胆胰腺疾病11例, 十二指肠腺瘤4例, 小肠淋巴瘤2例, 肠系膜上动脉压迫综合症、小肠溃疡、小肠血管瘤、泌尿系肿瘤、妇科肿瘤、腹腔转移瘤各1例等.

3 讨论

原发性小肠腺癌是源于小肠的恶性上皮性肿瘤, 是消化道恶性肿瘤中的少见病, 多发生于十二指肠, 其次为空肠、回肠[3]. 有研究表明小肠腺癌常在50-60岁被诊断, 且在男性中更为普遍[4], 本组病例发病中位年龄为58岁, 男性患者占总人数的53.1%, 较多于女性患者. 目前由于其罕见性, 小肠腺癌的发病机制尚未得到充分研究, 并且免疫表型和分子机制尚未最终确定, 导致诊断方法和治疗方面存在挑战.

小肠腺癌早期可无明显症状, 中晚期症状呈多样性, 且症状及体征与消化系统常见病、多发病表现类似, 无明显特异性[5], 常表现为腹痛、黄疸、肠梗阻、消化道出血等.小肠腺癌腹痛部位不固定, 一般为慢性疼痛, 常于餐后加重, 考虑与小肠盘曲腹部、活动度较大、饮食后肠道蠕动加快有关; 黄疸多见于十二指肠腺癌, 本组十二指肠腺癌患者约53.5%出现黄疸, 常为肿瘤压迫胆总管或十二指肠乳头部引起的阻塞性黄疸; 患者可出现不同程度肠梗阻, 常见于空回肠, 与肿瘤腔内生长或浸润肠壁导致局部肠壁僵硬、狭窄、蠕动减慢有关, 常伴有呕吐、腹胀, 呕吐物为胃内容物, 或带有胆汁; 另可有肿瘤表面血管糜烂、破溃、刺激肠壁神经丛蠕动加快而出现消化道出血、腹泻等. 检查方法中腹部超声和消化道造影因其操作简便是临床上常用的诊断方法, 但由于小肠重叠、肠内容物影响及不规则肠蠕动, 导致阳性率较低, 敏感性差[1,6], 本组病例中诊断符合率分别为21.7%和37.1%; MRCP检查可清晰显示胆道系统的形态结构, 常用于诊断十二指肠腺癌; CT包括普通CT和多层螺旋CT, 普通CT有助于判断肿瘤部位、大小, 但对肿瘤分期难以进行准确评估, 多螺旋CT对早期的小肠肿瘤有很好的诊断敏感性(85%-95%)和特异性(90%-96%), 并可准确进行病灶定位以及评估病变与毗邻血管、淋巴结之间的关系[7]; 传统的胃肠镜由于其可视范围的局限, 仅对十二指肠腺癌有一定的诊断价值, 小肠镜可直视全小肠并对肿块进行活检, 是较为理想的检查方法, 本研究中CT及内窥镜检查诊断阳性率较高. 因此, 对于任何非特异性腹痛或无法解释的贫血都应引起对小肠肿瘤的怀疑, 当粪便中检测到隐血时, 即使胃肠镜检查没有发现异常, 也应怀疑小肠病变, 对于阻塞性黄疸除考虑胰腺、胆道疾病外仍需警惕有无十二指肠肿瘤可能. 对疑为本病者应首选CT、内窥镜等检查, 经上述多项检查仍不能明确诊断者可行剖腹探查手术病理确诊.

由于腹腔内容物多、小肠与腹腔脏器重叠, 病变易分界不清, 小肠肿瘤可误诊为胆胰、妇科肿瘤等, 误诊病例中31.4%误诊为胆胰疾病, 8.6%误诊为其他腹腔脏器肿瘤.本研究单因素分析显示小肠腺癌患者的肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小等因素与其误诊相关(P<0.05). 不同的肿瘤部位误诊率不同, 空、回肠腺癌的误诊率较高, 可能与空回肠活动性大、位置不固定, 与多脏器重叠, 且普通胃肠镜不能观察到其结构有关.因呈溃疡型生长的小肠腺癌出现临床症状时间晚于隆起型、狭窄型, 其误诊率较高(61.1%, 11/18). 本研究显示肿瘤直径越小误诊率越高, 可能由于肿瘤体积较小时多无明显症状, 常易忽略, 随着疾病进展, 瘤体不断增大, 出现肿瘤压迫、梗阻及出血症状后多考虑本病可能.

小肠腺癌患者就诊时多已有淋巴结转移, 处于肿瘤中晚期, 预后差, 本组病例60.2%患者处于Ⅲ期、Ⅳ

表 2　影响原发性小肠腺癌误诊的单因素分析

	确诊(*n* = 63)	误诊(*n* = 35)	*P*值
男	34	18	0.809
年龄(岁)	57.5 ± 11.9	53.6 ± 13.6	0.139
肿瘤部位			0.046
十二指肠	43	15	
空肠	14	15	
回肠	6	5	
临床症状			
腹痛	26	21	0.075
黄疸	22	9	0.348
肠梗阻	16	9	0.972
消化道出血	5	2	0.514
生长方式			0.023
隆起型	28	19	
狭窄型	20	5	
溃疡型	7	11	
分化程度			0.805
低分化	16	11	
中分化	37	22	
高分化	2	2	
肿瘤大小(cm)			0.034
< 3	20	22	
3–5	25	11	
> 5	10	2	
是否转移			0.975
是	38	21	

期. 其原因一方面由于小肠腺癌起病隐匿, 常规腹部超声、胃肠镜很有可能漏诊或误诊; 另一方面由于小肠黏膜下有丰富淋巴结组织, 病灶早期易于通过淋巴结转移[8]. 小肠腺癌的治疗方法仍以手术切除为主, 根据肿瘤部位、侵及范围及与周围脏器关系而采用相应术式.根治性手术包括受累肠管、肠系膜以及区域淋巴结组织清扫, 若肿瘤侵犯范围广, 可行短路手术以解除梗阻.本研究96例手术治疗患者中50.0%行胰十二指肠切除术, 39.6%行小肠部分切除术, 余10.4%行姑息性手术以减轻临床症状.目前在临床工作中, 小肠腺癌化疗方案主要是参考结直肠癌以氟尿嘧啶为主的化疗方案, 但疗效尚不明确[9,10], 也有国外研究证明化疗联合分子靶向药物贝伐单抗治疗对小肠腺癌有一定的疗效[11], 但仍需大样本研究. 小肠腺癌预后不良, 据报道[12]总体5年生存率小于30%, 而肿瘤分期是影响小肠腺癌预后的最重要因素[13], 分期越晚, 生存状况越差, 本研究中Ⅰ、Ⅱ期患者总死亡率33.3%, Ⅲ、Ⅳ期患者总死亡率57.6%, 明显高于前者.

总之, 小肠腺癌的发病率低, 临床表现及检查方法均无明显特异性, 诊断困难, 易误诊, 延误治疗时机. 对于可疑小肠腺癌者, 应及时行CT、内镜或手术病理检查, 以便早期诊断, 早期治疗, 提高预后生存率.

文章亮点

实验背景

小肠腺癌是消化系统少见病, 但近年来发病率呈上升趋势. 因其临床表现无明显特异性, 漏诊及误诊率仍较高. 深入探讨该病的临床特点及诊治对提高早期确诊率、改善预后有重要意义.

实验动机

总结小肠腺癌的临床特征、误诊的相关影响因素, 以期提高临床诊断率, 改善疾病预后.

实验目标

归纳描述小肠腺癌的临床特征, 分析其误诊因素及结果, 提高临床对疾病的认知, 提高诊断率, 达到早治疗, 改善预后.

实验方法

回顾性分析小肠腺癌患者的病例资料, 包括年龄、性别构成比、病程、临床症状、检查方式、肿瘤病理特征等, 根据术前诊断的确诊与否分析相关误诊因素.

实验结果

本文归纳总结了小肠腺癌的主要临床特征, 其临床症状无特异性, 以CT、内窥镜检出率较高, 肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小影响其确诊, 对不明原因腹痛、黄疸、消化道出血患者及时性CT、内窥镜检查, 必要时手术明确诊断, 减少误诊率, 及早治疗.

实验结论

归纳了小肠腺癌常见临床症状, 进一步论证了其临床症状无特异性, 提出了不明原因腹痛、消化道出血、梗阻性黄疸等症状需警惕有无小肠腺癌发生可能. 通过比较常见检查方式, 提出了CT、内窥镜检查检出率较高, 应为首选. 明确空回肠腺癌、溃疡型肿物、肿瘤直径越小越易误诊. 通过本研究, 对小肠腺癌的临床特征有进一步的认知, 对临床工作中减少误诊率、提高早期诊断有一定的指导意义.

展望前景

手术是治疗小肠腺癌的主要方法, 但关于其新辅助化疗及化疗药物选择仍有争论, 需要大量临床疗效观察, 有待于进一步探讨.

4 参考文献

1 赵志勋, 关旭, 陈瑛罡, 王锡山. 原发性小肠恶性肿瘤诊疗进展. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 117-120 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.029]

2 Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 97-104 [PMID: 23796552 DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.013]

3 Ma JLG, Strauss PN. The elusive small bowel adenocarcinoma in the terminal ileum-A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 47: 97-99 [PMID: 29754035 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.04.021]

4 Zhang S, Yuan W, Zhang J, Chen Y, Zheng C, Ma J, Jiang Q, Zhao Y, Xu Q, Wang C. Clinicopathological features, surgical treatments, and survival outcomes of patients with small bowel adenocarcinoma. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e7713 [PMID: 28767610 DOI: 10.1097/MD.0000000000007713]

5 Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 534-544 [PMID: 23897080 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.132]

6 李开春, 杜杰, 程诗宇, 李进. 小肠腺癌诊治进展. 中国肿瘤临床 2016; 43: 585-588 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.13.363]

7 王刚, 李志明, 于澜, 周晓明, 赵蕊蕊. 256层螺旋CT小肠造影扫描技术在小肠疾病诊断中的临床应用价值. 中国现代医生 2017; 36: 183-185 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.15.183]

8 李亮, 隋梁, 刘铮. 原发性小肠腺癌临床诊治和病理特征分析. 消化肿瘤杂志(电子版) 2017; 9: 112-115 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2017.02.008]

9 Makino S, Takahashi H, Haraguchi N, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, Ikenaga M, Murata K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Mizushima T. A Single Institutional Analysis of Systemic Therapy for Unresectable or Recurrent Small Bowel Adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 1495-1500 [PMID: 28314324 DOI: 10.21873/anticanres.11476]

10 de Bree E, Rovers KP, Stamatiou D, Souglakos J, Michelakis D, de Hingh IH. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2018; 57: 712-722 [PMID: 29381126 DOI: 10.1080/0284186X.2018.1433321]

11 Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, Mitsugi K, Makiyama C, Makiyama A, Uchino K, Shirakawa T, Shibata Y, Shinohara Y, Inadomi K, Tsuchihashi K, Arita S, Ariyama H, Esaki T, Akashi K, Baba E. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 333-342 [PMID: 28653251 DOI: 10.1007/s00280-017-3371-0]

12 Chaiyasate K, Jain AK, Cheung LY, Jacobs MJ, Mittal VK. Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine: 13-year single institution experience. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 12 [PMID: 18237404 DOI: 10.1186/1477-7819-6-12]

13 Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010; 199: 797-803 [PMID: 20609724 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.037]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年2月28日; 27(4): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 8 日　　第 27 卷　　第 5 期　　(Volume 27 Number 5)



5/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 05>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年三月八日 第二十七卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年3月8日 第27卷 第5期 (总第625期)

述评

287 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达

基础研究

293 *COL6A3*基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

临床研究

299 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

305 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎性因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚

311 50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

318 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李鹏, 杨荣华, 张明华

文献综述

324 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

330 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

336 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

341 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

消　　息

298 《世界华人消化杂志》参考文献要求
317 《世界华人消化杂志》外文字符标准
323 《世界华人消化杂志》正文要求
329 《世界华人消化杂志》修回稿须知
340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王刚, 医学博士、博士后、教授、主任医师、博士研究生导师、硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. 擅长肝、胆、胰及胃肠疾病的临床诊治, 主要从事急慢性胰腺炎和胰腺癌发病机制的基础研究. 现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员、《中华医学会灾难医学分会》全国青年委员、《中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会青委会》委员、《中国医促会神经内分泌肿瘤分会》委员、《中华消化外科青英会胰腺外科学组》委员和国家自然科学基金通讯评审专家. 主持3项国家自然科学基金和7项国家级、省部级的课题研究. 已发表学术论文134篇, 第一作者及通讯作者81篇, 其中SCI收录文章24篇, 第一及通讯作者14篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

EDITORIAL

287 Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Chen Q, Li JY, Du SD

BASIC RESEARCH

293 Clinical significance of *COL6A3* expression in gastric cancer

Han YF, Zhu SJ

CLINICAL RESEARCH

299 Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia *vs* non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG

305 Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C

311 Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Jia LL, Zhang LF

318 Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Li P, Yang RH, Zhang MH

REVIEW

324 Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Liu T, Liu WH

330 Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Liu SY

336 Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW

341 Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

He Q

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 287-292

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.287

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

述评 EDITORIAL

肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈 瞧, 李佳忆, 杜顺达

陈瞧, 李佳忆, 中国医学科学院北京协和医学院 北京市 100005

杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 主任医师, 主要从事肝脏与胆管肿瘤相关治疗研究.

基金项目: CAMS创新医疗基金, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

作者贡献分布: 本文由陈瞧与李佳忆完成; 杜顺达审核.

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区帅府院1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com
电话: 010-69152836

收稿日期: 2018-09-28
修回日期: 2018-11-06
接受日期: 2018-11-29
在线出版日期: 2019-03-08

Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Shun-Da Du

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: CAMS Initiative for Innovative Medicine, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

Corresponding author: Shun-Da Du, Associate Professor, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2018-09-28
Revised: 2018-11-06
Accepted: 2018-11-29
Published online: 2019-03-08

Abstract

In the last decade, there have been an endless number of cancer therapy strategies, and the study of tumor neoantigens provides a new direction for cancer immune therapy. With the development of deep sequencing, especially whole-exome sequencing, great opportunities have been provided to precise immune therapy of malignant tumors. This article systematically summarizes the research on tumor neoantigens in the past ten years and the challenges most likely to be encountered, describes the role of neoantigens in the treatment of malignant tumors, and discusses their possible clinical applications.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neoantigen; Cancer therapy; Cancer prognosis

Chen Q, Li JY, Du SD. Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 287-292
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287

摘要

近年来随着二代测序技术, 特别是全外显子测序和生物信息技术的进步, 肿瘤的精准免疫治疗得到了很大发展; 肿瘤新抗原的研究更是为肿瘤的免疫治疗提供了新的研究方向. 本文基于近十年来关于肿瘤新抗原的研究, 系统介绍精准医疗时代肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗上的作用和可能的应用, 以及肿瘤新抗原研究中可能遇到的挑战.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新抗原; 肿瘤治疗; 肿瘤预后

核心提要: 肿瘤免疫治疗的有效性与免疫细胞对抗原的识别能力密切相关, 利用二代外显子测序技术及生物信息学分析研究肿瘤新抗原, 可为肿瘤的精准治疗和预后预测提供新方向和可能.

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达. 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 287-292
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287

0 引言

随着新一代测序成本的下降、多肽设计制作技术的成熟和计算机技术的进步, 找出肿瘤细胞不同于正常细胞的抗原成为可能. 这类抗原被称为肿瘤新抗原. 肿瘤新抗原可以用来培养靶向性更强的T淋巴细胞, 可以用于免疫检查点封锁疗法应答的预测, 也可以用于治疗性疫苗接种策略, 因而在诊断和治疗中的潜在用途越发重要.

1 肿瘤的抗原和新抗原

根据抗原的特异性程度, 肿瘤抗原分为: 肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)、肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)和癌症生殖/癌症睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA). CTA是指在肿瘤细胞中过度表达但在正常细胞中低水平表达的一类抗原. TAA能够直接参与致癌过程, 如在维尔姆斯肿瘤1(WT1[1]或Her2/neu)[2]中作为有促生长功能的蛋白; 也可以异常磷酸化后作用于蛋白质翻译后的修饰过程[3]. TSA也称为肿瘤新抗原(neoantigen), 是由非同义突变和其他遗传改变引起的、在正常宿主基因组中不编码的一类抗原, 可以表现为由体细胞突变而产生的致癌病毒蛋白或异常蛋白[4]. 因为TSA诱导产生的T细胞能够更好的适应免疫耐受机制, 因此和抗原有更强的亲和力, 意味着TSA能够更好地引导靶向作用[5]. CTA由各种肿瘤类型和生殖组织(例如睾丸, 胎儿卵巢和滋养层细胞)表达, 但在成人的其他正常组织中表达有限, 且不存在于不表达MHC Ⅰ类分子的正常生殖细胞上[6].

TSA、TAA和CTA都被认为是免疫治疗的目标. 到目前为止, 大多数癌症疫苗都集中在通常过度表达的TAA上, 因为相同的治疗性疫苗能够治疗各种不同的肿瘤. 虽然CTA靶点也在肿瘤之间共享, 但已知它们仅在有限数量的肿瘤类型中表达, 这大大降低了CTA靶向免疫治疗的适用性.

然而, 大多数以TAA为靶向的疫苗尝试都只取得了有限的成功, 并且伴随着较为严重的副作用. 这可能是因为TAA也是正常的宿主蛋白质, 因此受到中枢和外周耐受机制的影响. 与此同时, 研究发现一些起到治疗作用的TAA特异性T细胞很快出现治疗无效, 其中原因可能是尽管一些TAA特异性T细胞确实避免了阴性选择, 但TAA的高亲和性TCR被优先消耗, 剩下的其余TCR的亲和力很低, 我们知道T细胞的细胞毒性和活化与TCR结合亲和力相关, 因此一段时间后治疗效果无法维持. 而TSA特异性T细胞的TCR亲和力远高于TAA, TSA在恶性肿瘤治疗中逐步受到重视.

2 肿瘤的免疫效应机制及免疫治疗

肿瘤新抗原的发现提供了一种通过机体的免疫系统治疗肿瘤的思路, 即利用对抗原性异物的识别和清除能力, 杀伤或抑制肿瘤细胞, 达到控制恶性肿瘤的目的, 进而延长恶性肿瘤患者的生存期甚至达到治愈的目的.

机体识别和清除抗原性异物的功能被称为免疫监视[7]. 肿瘤细胞突变产生的新抗原就是一种抗原性异物, 当肿瘤细胞产生新抗原时, 机体的免疫系统能够通过免疫监视发挥抗肿瘤的效应. 目前发现的抗肿瘤的免疫效应主要由细胞免疫所介导, 主要包括: 依赖于MHC Ⅰ类分子的CD8+ CTL细胞介导的肿瘤细胞杀伤机制、依赖于MHC Ⅱ类分子的CD4+ Th细胞的抗肿瘤免疫辅助作用、非MHC限制的γδT细胞的肿瘤细胞杀伤机制、CD1d诱导活化的NKT细胞的肿瘤细胞杀伤机制、NK细胞的肿瘤细胞杀伤机制、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴因子等的非特异性杀伤和抑制肿瘤作用等. 近年来, 又提出了免疫编辑理论, 认为肿瘤与免疫系统相互作用中, 免疫监视只是其中一个阶段, 随后还要经过免疫平衡和免疫逃逸阶段, 这也对免疫治疗提出了挑战.

在此基础上, 经过长达几十年的肿瘤免疫治疗的探索, 目前肿瘤的免疫治疗主要分为: 主动免疫疗法、被动免疫疗法和免疫检查点抑制疗法等.

主动免疫治疗是通过激活患者自身免疫系统, 利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应, 从而增强机体的抗癌能力, 阻止肿瘤的生长、扩散和复发, 最终达到清除或控制肿瘤的目的. 被动免疫疗法即细胞免疫疗法, 又称为细胞过继免疫疗法, 其原理是将患者体内自身抗肿瘤的免疫细胞进行体外改造, 让这些细胞具备对癌细胞更有效、更精准的免疫能力. 改造后的免疫细胞回输到患者体内后, 它们会定向消灭癌细胞. 这类疗法主要利用的免疫细胞包括LAK、DC、CIK、DC-CIK、CAR-T、TCR-T、NK、CAR-NK以及肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)等. 其中, 很多免疫细

胞因为一些特殊要求或严重的毒副反应等[8]被淘汰, 而利用TIL的细胞过继免疫疗法则受到了关注. TIL是来源于浸润肿瘤组织的淋巴细胞, 它能够在体外良好扩增, 抗肿瘤作用强于LAK等细胞, 并且对IL-2的依赖性小[9]. 有研究证实[9]通过在体外用IL-2诱导激活、扩增TIL, 进而回输TIL能够高效而特异地杀伤肿瘤细胞. 免疫抑制检查点疗法则是针对CTLA-4及PD-1的单克隆抗体药物有效地抑制了上述抑制性检查点, 从而促进了抗肿瘤免疫, 产生临床疗效.

如今, 筛选肿瘤特异性抗原已经实现了技术上的突破. 通过使用NGS技术[10]和构建算法模型, 外显子测序[11]和转录组测序能得到肿瘤细胞的DNA和RNA的序列信息, 找出可能引起免疫细胞识别的肿瘤性突变. 生物信息学工具的发展则提高了肿瘤新生抗原的筛选能力, 基因组大数据和计算机算法加速了肿瘤表位预测以及MHC亲和力预测, 进而推动了个体化肿瘤疫苗的发展.

3 新抗原在肿瘤免疫治疗中的应用

随着肿瘤新抗原检测和预测技术的突破, 基于新抗原的精准免疫治疗热度不断提高, 并且在多种肿瘤的免疫治疗中取得了突破性的进展.

3.1 细胞过继免疫疗法中的应用 细胞过继免疫疗法的关键是过继细胞对肿瘤细胞的识别. 随着测序技术的进展, 已经实现了个体化筛选肿瘤抗原和T细胞受体. 多项个体化细胞过继疗法研究证实, 通过筛选出能够特异识别肿瘤突变抗原的TIL(多为Th1细胞), 能够实现对肿瘤细胞的有效杀伤.

2011年在一项针对黑色素瘤的临床试验中, 93例黑色素瘤患者接受了从肿瘤患者自身提取出的TIL输注, 有20例患者的肿瘤完全消退, 并且100%的患者生存时间超过3年[12]. 可惜的是, 这项研究对于TIL细胞识别的具体突变抗原仍然是未知的. 2013年Robbins团队[13]继而在这批接受TIL治疗的患者中选择了一个肝部结节得到有效缓解的患者, 用传统的cDNA文库筛选分离出了一个突变蛋白PPP1R3B, 并进一步证实从这名患者外周血分离出的T淋巴细胞可以识别这种突变蛋白. 另外, 他们还用全外显子测序方法, 找出了突变的新抗原, 并用一种验证MHC结合力的算法验证了可以被三种TIL识别的新抗原[14].

通过以上对方法学和新抗原-TIL相互作用的验证, TIL回输疗法成为可能. 全外显子测序则给我们提供了一个全新的思路, 即通过测序获得能被TIL识别的抗原和能识别新抗原的TIL细胞, 直接指导个体化治疗. 2014年Rosenberg团队[15]的个案报道实现了对肿瘤进行测序及对靶向免疫细胞进行筛选, 并成功指导治疗的过程. 他们招募了一个经过多方案化疗仍然持续进展的已有远处转移的胆管癌患者, 用全外显子测序的方法检测出患者癌症细胞中的26个非同义突变基因, 其中一个突变基因表达erbb2突变相互作用蛋白(ERBB2IP). 他们发现从该患者肿瘤组织中分离出的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)含有的Vβ22+CD4+T辅助细胞1(Th1)细胞能够特异识别ERBB2IP. 随后该团队在体外扩增这种可以特异识别突变蛋白的T细胞, 用过继细胞回输的方法输入含25%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在7 mo随访时, 肺和肝的转移灶共缩小了30%. 患者病情在随访至13 mo时依然稳定. 随后出现肺部进展, 再次向患者输入含>95%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在1 mo和6 mo随访时, 研究者观测到患者的肺转移灶再次缩小.

2015年Rosenberg团队[16]对10名转移性消化道肿瘤的患者的肿瘤细胞进行了外显子测序, 并证实了从9名患者体内分离出的CD4+或CD8+细胞可以识别3种经测序得到的新抗原. 并且一名患者体内分离出的含白细胞抗原-C*08:02-限制性T细胞受体的CD8+T细胞可以识别在很多消化道肿瘤中共有的突变KRAS G12D. 2016年这一团队利用从这些结直肠癌患者中分离出的4种靶向KRAS G12D突变的CD8+T细胞, 在实验室中扩增到一定的数量后, 通过静脉回输含75%浓度的TIL细胞到最后这名患者体内. 结果发现, 在回输后40天, 患者所有7个转移性肺结节消退, 且维持了9 mo. 9 mo后, 其中一个病变出现进展, 通过手术切除后维持了至少8 mo临床无病状态. 因此靶向共有突变的TIL细胞为治疗的广泛应用前景广泛[17].

3.2 个体化疫苗中的应用 癌症疫苗是通过向患者注射癌症特异性元素以引发针对肿瘤的免疫应答, 提高了免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞的能力[18]. 疫苗主要分为树突细胞[19,20]、DNA[21]、RNA[22]和肽类[23], 各自有优势和劣势. 在体内, 疫苗的组分激活专职抗原呈递细胞, 包括树突细胞等, 树突细胞接收并处理引入的抗原, 然后迁移到局部淋巴结; 进入淋巴结后树突细胞通过MHC Ⅰ类或Ⅱ类分子在细胞表面展示抗原. TCR与MHC Ⅰ类分子/肽复合物连接后, 新抗原特异性T细胞被激活, 经历增殖并分化成CD8+细胞毒性T细胞, 然后离开淋巴结并靶向结合肿瘤表面显示的抗原. 类似地, CD4+T细胞也可以被激活. 与传统疫苗类似, 肽疫苗可以由许多肽和佐剂组成, 佐剂是一类旨在加强对疫苗的免疫应答的免疫刺激剂. 到目前为止, 肽疫苗的耐受性良好, 治疗相关的不良事件很少. 研究者们利用靶向肿瘤特异性新抗原配制和注射突变的合成肽来制造个性化的治疗性癌症疫苗来治疗恶性肿瘤.

表 1 包括处于招募前、招募中、终止、撤销、完成等状态下的所有临床试验(截止到2017-12)

肿瘤类型	Ⅰ期试验	Ⅱ期试验	Ⅲ期试验	Ⅳ期试验	总计
黑色素瘤	136	130	9	0	275
乳腺癌	100	56	4	0	160
前列腺癌	65	79	9	0	153
肺癌	59	47	10	0	116
胶质瘤	59	34	3	0	96
结直肠癌	47	42	3	0	92
卵巢癌	57	33	0	0	90
白血病	42	38	3	1	84
胰腺癌	38	38	2	0	78
肾癌	26	30	2	0	58
淋巴瘤	19	28	4	0	51
肝癌	20	11	1	0	32
胃癌	19	8	1	0	28
宫颈癌	15	11	0	0	26
食管癌	11	5	1	0	17
总计	713	590	52	1	1356

有一部分治疗性癌症疫苗可能由于有缺陷的抗原靶标, 如免疫原性低, 抗原特异性低或肿瘤细胞表达水平低, 或弱佐剂而失败[24]. 但也有成功研制的疫苗, 如: 黑色素瘤疫苗[25-27]、胰腺癌疫苗[28]、多抗原疫苗[29].

关于肿瘤疫苗的研究层出不穷, 但是多数还停留在前期研究或者动物水平表1也有完成了Ⅳ期试验的疫苗, 如坦佩雷大学医院研究的治疗慢性淋巴细胞白血病的肺炎球菌多糖疫苗.

4 新抗原辅助下对肿瘤预后的预测

肿瘤对免疫检查点抑制治疗的反应与新抗原的数目和免疫原性相关[30,31], 免疫检查点抑制治疗前进行基因测序能够评估治疗的反应. 2013年在一例对抗-CTLA4 Ipilimumab单抗疗法有良好反应的Ⅳ期黑色素瘤患者中, Van[32]进行外显子测序和T细胞反应分析, 发现了体内出现了靶向针对两个新抗原的T细胞. 2016年McGranahan等[31]对接受PD-1抑制剂Pembrolizum单抗治疗的进展期非小细胞肺癌患者进行了外显子测序, 发现肿瘤新抗原数量越多且瘤内异质性越少的患者对免疫检查点抑制治疗敏感性更高, 并且总生存时间显著延长. 这显示了新抗原在免疫检查点抑制剂进行免疫治疗的效果及预后预测方面的作用.

肿瘤新抗原还影响肿瘤患者对免疫检查点抑制治疗的耐药性的产生. 2017年Anagnostou等[30]对接受抗PD-1/抗CTLA-4抗体治疗后产生耐药性的非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞进行全外显子测序, 发现出现耐药性的肿瘤丢失了一部分新抗原并产生了新的突变, 这些丢失的新抗原与剩余的新抗原相比, 有更强的MHC结合力.

此外, 对一些恶性肿瘤的分析也发现, 新抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关. Balachandran等[33,34]通过对胰腺癌肿瘤细胞进行外显子测序、MHC结合力、TCR测序及T细胞亚群分析发现, 新抗原数目、新抗原与MHC的结合力以及CD3+CD8+型T细胞多的个体生存期显著延长. Choudhury等[35]在肌层浸润性膀胱癌患者中发现, 表达更高的新抗原数目和更低的TCRβ多样性的患者可以获得更长的无复发生存期. Matsushita等[36]则在肾脏透明细胞癌患者中发现, 同时表达更高的新抗原数目和HLA分子的患者有更好的临床预后. Strickland等[37]也在高级别浆液性卵巢癌的患者中发现有更高新抗原负荷的患者总生存率更高.

这些研究提示对肿瘤进行基因测序在一定程度上可以预测其生存期, 并且测序结果可能提示对相应治疗的疗效反应.

5 结论

新抗原带来的个性化免疫治疗可能治愈高风险进展患者, 迄今已有较多临床研究取得了可喜的成绩. 然而未来还存在巨大的挑战. 我们需要更多关于新抗原处理和呈现的数据、改进预测算法, 以选择最理想的免疫原性表位. 肿瘤过继免疫疗法中使用的肿瘤浸润淋巴细胞主要来源于肿瘤组织, 制备的过程有创伤且需要一定时间. 而疫苗的生产需要更快、更经济、更高效的方法, 同时寻找最佳新抗原靶点也是需要解决的问题. 探索几

种免疫疗法的联合应用, 可以使疗法适用更为广泛肿瘤患者, 并且提高疗效. 在恶性肿瘤的疗效预测和生存期分析方面, 新抗原起了一定作用, 发现更为精准的预测靶点, 将为肿瘤的精准化治疗带来新的希望.

6 参考文献

1 Ohminami H, Yasukawa M, Fujita S. HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8(+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood* 2000; 95: 286-293 [PMID: 10607714]

2 Kawashima I, Tsai V, Southwood S, Takesako K, Sette A, Celis E. Identification of HLA-A3-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes from carcinoembryonic antigen and HER-2/neu by primary in vitro immunization with peptide-pulsed dendritic cells. *Cancer Res* 1999; 59: 431-435 [PMID: 9927058]

3 Liu CC, Yang H, Zhang R, Zhao JJ, Hao DJ. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care* (Engl) 2017; 26 [PMID: 26853428 DOI: 10.1111/ecc.12446]

4 Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2015; 125: 3413-3421 [PMID: 26258412 DOI: 10.1172/jci80008]

5 Blankenstein T, Leisegang M, Uckert W, Schreiber H. Targeting cancer-specific mutations by T cell receptor gene therapy. *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 112-119 [PMID: 25728991 DOI: 10.1016/j.coi.2015.02.005]

6 Whitehurst AW. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 251-272 [PMID: 24160706 DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140326]

7 Arum CJ, Anderssen E, Viset T, Kodama Y, Lundgren S, Chen D, Zhao CM. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: a study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer. *Neoplasia* 2010; 12: 434-442 [PMID: 20563246]

8 Interleukin-2: sunrise for immunotherapy? *Lancet* 1989; 1: 308 [PMID: 2563463]

9 Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318-1321 [PMID: 3489291 DOI: 10.1126/science.3489291]

10 Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Curr Genet Med Rep* 2015; 3: 158-165 [PMID: 26566462 DOI: 10.1007/s40142-015-0076-8]

11 Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG. Evaluation of whole exome sequencing by targeted gene sequencing and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta* 2017; 471: 222-232 [PMID: 28624499 DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.015]

12 Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550-4557 [PMID: 21498393 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-0116]

13 Lu YC, Yao X, Li YF, El-Gamil M, Dudley ME, Yang JC, Almeida JR, Douek DC, Samuels Y, Rosenberg SA, Robbins PF. Mutated PPP1R3B is recognized by T cells used to treat a melanoma patient who experienced a durable complete tumor regression. *J Immunol* 2013; 190: 6034-6042 [PMID: 23690473 DOI: 10.4049/jimmunol.1202830]

14 Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, Lin JC, Teer JK, Cliften P, Tycksen E, Samuels Y, Rosenberg SA. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013; 19: 747-752 [PMID: 23644516 DOI: 10.1038/nm.3161]

15 Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]

16 Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, Gartner JJ, Zheng Z, Li YF, Ray S, Wunderlich JR, Somerville RP, Rosenberg SA. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 2015; 350: 1387-1390 [PMID: 26516200 DOI: 10.1126/science.aad1253]

17 Tran E, Robbins PF, Lu YC, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, Pasetto A, Zheng Z, Ray S, Groh EM, Kriley IR, Rosenberg SA. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2255-2262 [PMID: 27959684 DOI: 10.1056/NEJMoa1609279]

18 Keilholz U, Weber J, Finke JH, Gabrilovich DI, Kast WM, Disis ML, Kirkwood JM, Scheibenbogen C, Schlom J, Maino VC, Lyerly HK, Lee PP, Storkus W, Marincola F, Worobec A, Atkins MB. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother* 2002; 25: 97-138 [PMID: 12074049 DOI: 10.1097/00002371-200203000-00001]

19 Tjoa BA, Murphy GP. Development of dendritic-cell based prostate cancer vaccine. *Immunol Lett* 2000; 74: 87-93 [PMID: 10996633 DOI: 10.1016/S0165-2478(00)00254-6]

20 Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity* 2013; 39: 38-48 [PMID: 23890062 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.004]

21 Zhou H, Luo YP, Kaplan CD, Krüger, JA, Lee SH, Xiang R, Reisfeld RA. A DNA-based cancer vaccine enhances lymphocyte cross talk by engaging the NKG2D receptor. *Blood* 2006, 107: 3251-3257 [DOI: 10.1182/blood-2005-10-4231]

22 McNamara MA, Nair SK, Holl EK. RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res* 2015; 2015: 794528 [PMID: 26665011 DOI: 10.1155/2015/794528]

23 Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T, Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. *Cancer Sci* 2016; 107: 590-600 [PMID: 26920496 DOI: 10.1111/cas.12919]

24 Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5323-5337 [PMID: 19723653 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-0737]

25 Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nellaiappan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547: 217-221 [PMID: 28678778 DOI: 10.1038/nature22991]

26 Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrörs B,

Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Müller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksmann O, Brück AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Höller C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547: 222-226 [PMID: 28678784 DOI: 10.1038/nature23003]

27 Hellmann MD, Snyder A. Making It Personal: Neoantigen Vaccines in Metastatic Melanoma. *Immunity* 2017; 47: 221-223 [PMID: 28813655 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.001]

28 Sonntag K, Hashimoto H, Eyrich M, Menzel M, Schubach M, Döcker D, Battke F, Courage C, Lambertz H, Handgretinger R, Biskup S, Schilbach K. Immune monitoring and TCR sequencing of CD4 T cells in a long term responsive patient with metastasized pancreatic ductal carcinoma treated with individualized, neoepitope-derived multipeptide vaccines: a case report. *J Tran Med* 2018; 16: 23 [DOI: 10.1186/s12967-018-1382-1]

29 Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, Zdrojowy R, Pluzanska A, Szczylik C, Staehler M, Brugger W, Dietrich PY, Mendrzyk R, Hilf N, Schoor O, Fritsche J, Mahr A, Maurer D, Vass V, Trautwein C, Lewandrowski P, Flohr C, Pohla H, Stanczak JJ, Bronte V, Mandruzzato S, Biedermann T, Pawelec G, Derhovanessian E, Yamagishi H, Miki T, Hongo F, Takaha N, Hirakawa K, Tanaka H, Stevanovic S, Frisch J, Mayer-Mokler A, Kirner A, Rammensee HG, Reinhardt C, Singh-Jasuja H. Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012; 18: 1254-1261 [PMID: 22842478 DOI: 10.1038/nm.2883]

30 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, Niknafs N, Bhattacharya R, White J, Zhang T, Adleff V, Phallen J, Wali N, Hruban C, Guthrie VB, Rodgers K, Naidoo J, Kang H, Sharfman W, Georgiades C, Verde F, Illei P, Li QK, Gabrielson E, Brock MV, Zahnow CA, Baylin SB, Scharpf RB, Brahmer JR, Karchin R, Pardoll DM, Velculescu VE. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 264-276 [PMID: 28031159 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0828]

31 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]

32 van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, Velds A, Toebes M, Heemskerk B, van Dijk LJ, Behjati S, Hilkmann H, El Atmioui D, Nieuwland M, Stratton MR, Kerkhoven RM, Kesmir C, Haanen JB, Kvistborg P, Schumacher TN. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: e439-e442 [PMID: 24043743 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7521]

33 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiyeh M, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandria Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnjatic S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]

34 Łuksza M, Riaz N, Makarov V, Balachandran VP, Hellmann MD, Solovyov A, Rizvi NA, Merghoub T, Levine AJ, Chan TA, Wolchok JD, Greenbaum BD. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature* 2017; 551: 517-520 [PMID: 29132144 DOI: 10.1038/nature24473]

35 Choudhury NJ, Kiyotani K, Yap KL, Campanile A, Antic T, Yew PY, Steinberg G, Park JH, Nakamura Y, O'Donnell PH. Low T-cell Receptor Diversity, High Somatic Mutation Burden, and High Neoantigen Load as Predictors of Clinical Outcome in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 2: 445-452 [PMID: 28723478 DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.007]

36 Matsushita H, Sato Y, Karasaki T, Nakagawa T, Kume H, Ogawa S, Homma Y, Kakimi K. Neoantigen Load, Antigen Presentation Machinery, and Immune Signatures Determine Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 463-471 [PMID: 26980598 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-15-0225]

37 Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 13587-13598 [PMID: 26871470 DOI: 10.18632/oncotarget.7277]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 293-298

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.293

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

基础研究 BASIC RESEARCH

*COL6A3*基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

韩一帆, 朱少俊, 温州医科大学附属第二医院普通外科 浙江省温州市 325000

韩一帆, 住院医师, 主要从事肠道免疫及肠道益生菌等相关研究.

作者贡献分布: 此课题由韩一帆与朱少俊设计; 研究过程由韩一帆与朱少俊操作完成; 研究所用分析工具由韩一帆与朱少俊提供; 数据分析由韩一帆与朱少俊完成; 本论文写作由韩一帆与朱少俊完成.

通讯作者: 朱少俊, 主任医师, 325000, 浙江省温州市学院西路109号, 温州医科大学附属第二医院普通外科. hansjwzmu@163.com
电话: 0577-88721778

收稿日期: 2018-12-25
修回日期: 2019-01-17
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-08

Clinical significance of *COL6A3* expression in gastric cancer

Yi-Fan Han, Shao-Jun Zhu

Yi-Fan Han, Shao-Jun Zhu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shao-Jun Zhu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 109 Xueyuan West Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. hansjwzmu@163.com

Received: 2018-12-25
Revised: 2019-01-17
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Elucidating the molecular mechanism of gastric cancer (GC) is of great significance, especially for improving the prognosis, and few studies have focused on the clinical significance of *COL6A3* expression in GC.

AIM

To analyze the clinical significance of *COL6A3* expression in GC, and to identify the potential role of *COL6A3* in GC.

METHODS

The biological big data of GC were collected, and retrospective analysis and survival analysis were conducted on the expression profile of *COL6A3* in tumor samples and its relationship with clinical data. Gene set enrichment analysis was used to identify the potential role of *COL6A3* in GC.

RESULTS

COL6A3 was highly expressed in GC ($P < 0.0001$) with good diagnostic value (AUC = 0.9516). High *COL6A3* expression was associated with deeper tumor invasion ($P = 0.001$). Patients with high expression of *COL6A3* showed a poorer prognosis than those with low expression ($P = 0.0018$). The tumor-related gene sets were enriched in the samples with high *COL6A3* expression.

CONCLUSION

The high expression of *COL6A3* is related to the occurrence and development of GC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *COL6A3*; Expression; Clinical significance

Han YF, Zhu SJ. Clinical significance of *COL6A3* expression in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 293-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/293.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.293

摘要

背景

从分子水平探析胃癌(gastric cancer, GC)病理机制对改善患者预后至关重要. 目前, *COL6A3*在GC中的表达情况及临床意义鲜有报道.

目的

研究*COL6A3*基因在GC中的表达情况和临床意义, 并探究可能的作用机制.

方法

收集GC相关生物大数据, 对肿瘤样本的基因表达谱数据及其对应的临床信息进行回顾性分析和生存分析; 采用基因集富集分析方法探讨*COL6A3*在GC中可能的作用机制.

结果

*COL6A3*在GC中表达明显升高(P<0.0001), 且具有较大诊断价值(AUC = 0.9516). *COL6A3*高表达与T分期显著相关(P = 0.001), *COL6A3*高表达的GC浸润深度更大. *COL6A3*高表达患者的预后明显差于低表达患者(P = 0.0018). *COL6A3*高表达样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集(n = 68).

结论

*COL6A3*高表达与GC的发生发展相关, 具有较大的临床意义.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; *COL6A3*; 表达水平; 临床意义

核心提要: 本文利用大数据分析的方法, 系统分析了*COL6A3*表达在胃癌(gastric cancer, GC)中的临床意义, 提示*COL6A3*在GC中可能是一种可靠的生物标志物. 同时, 本文所使用的研究方法, 也为其它疾病中生物标志物的挖掘提供了借鉴.

韩一帆, 朱少俊. *COL6A3*基因在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 293-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/293.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.293

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率占恶性肿瘤死亡率的第二位[1]. GC早期症状缺乏特异性, 诊断较难, 多数患者确诊时已属于中晚期, 五年生存率很低. 其浸润深度、分化程度与转移是影响其预后的重要因素, 肿瘤细胞的某些基因及其表达产物在这些病理过程中发挥着重要作用. 因此, 从分子水平探析GC病理机制对改善患者预后至关重要.

COL6A3(Collagen type Ⅵ alpha 3 chain)是Ⅵ型胶原蛋白三条α链的编码基因之一. 已有研究表明*COL6A3*与肌张力障碍、结直肠癌、胰腺癌等疾病有关[2-4], 但*COL6A3*在GC中的表达及作用鲜有报道. 因此, 明确*COL6A3*在GC中的表达情况及预后作用, 对阐明*COL6A3*参与肿瘤发生发展的作用机制具有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 在NCBI的GEO数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)中下载69例GC组织及癌旁组织的基因表达谱数据(研究号为GSE13911). 在UCSC数据库(https://genome-cancer.ucsc.edu/)中下载421例GC样本的RNA测序数据(均使用Illumina Hiseq技术)及相关临床数据.

1.2 方法

1.2.1 *COL6A3*与GC发生的相关性研究: GSE13911数据集收集了38例GC组织样本和31癌旁组织样本. 该数据集使用了Affymetrix公司的Human Genome U133 Plus 2.0表达谱芯片. 该芯片包含54675个探针, 其中201438_at为*COL6A3*的特异性探针.

1.2.2 *COL6A3*与临床病理学参数的相关性研究: 421例GCRNA测序数据中仅保留包含临床参数的病例. 根据表达谱数据, 对样本*COL6A3*的表达进行由高到低的排序, 前50%的样本作为高表达组, 后50%的样本作为低表达组.

1.2.3 *COL6A3*与预后的相关性研究: 在线工具Kaplan-Meier Plotter (http://kmplot.com/analysis/)收集了1065例GC患者的基因芯片数据及生存数据. 该工具可将样本根据指定基因的表达水平分成高表达组和低表达组, 分析两组患者在生存时间上的差异.

1.2.4 基因富集分析: 采用基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA) 2.2.2版软件进行分析. 根据*COL6A3*的表达水平分成高表达组和低表达组. 利用GSEA网站MSigDB数据库中的c2.cp.kegg.v5.1.symbols.gmt数据集作为功能基因集, 按缺省加权富集统计的方法, 设置随机组合次数为1000次, 分析*COL6A3*表达水平对各种生物通路基因集的影响.

统计学处理 计量资料采用GraphPad Prism 5软件进行t检验和作图. 计数资料使用SPSS 21.0软件进行χ^2检验. 生存分析采用Kaplan-Meier和log-rank检验法. P<0.05认为差异有统计学意义. 在GSEA分析中, P<0.05及错误发现率<0.05的基因集作为显著富集基因集.

2 结果

2.1 *COL6A3*与GC发生的相关性研究 GSE13911数据

表 1 *COL6A3*表达与胃癌临床病理特征的相关性分析

因素	*n*	*COL6A3*表达水平		χ^2值	*P*值
		高表达(%)	低表达(%)		
年龄(岁)					
<60	124	63 (50.8)	61 (49.2)	0.079	0.779
≥60	284	140 (49.3)	144 (50.7)		
性别					
男性	146	72 (49.3)	74 (50.7)	0.001	0.981
女性	267	132 (49.4)	135 (50.6)		
肿瘤分级					
G1	10	5 (50.0)	5 (50.0)	4.104	0.128
G2	150	84 (56.0)	66 (44.0)		
G3	244	111 (45.5)	133 (54.5)		
T分期					
T1	23	20 (87.0)	3 (13.0)	15.928	0.001
T2	87	46 (52.9)	41 (47.1)		
T3	188	91 (48.4)	97 (51.6)		
T4	112	47 (42.0)	65 (58.0)		
N分期					
N0	131	65 (49.6)	66 (50.4)	2.038	0.565
N1	113	60 (53.1)	53 (46.9)		
N2	84	43 (51.2)	41 (48.8)		
N3	77	33 (42.9)	44 (57.1)		
转移					
是	21	12 (57.1)	9 (42.9)	0.502	0.479
否	374	184 (49.2)	190 (50.8)		

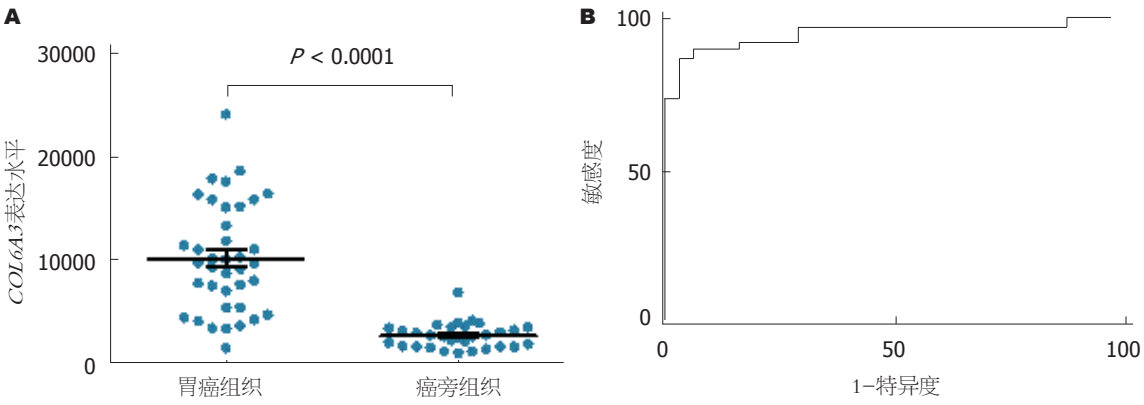


图 1 ***COL6A3*与胃癌发生的相关性及其在胃癌诊断中的价值**. A: *COL6A3*在胃癌和癌旁组织中的表达情况; B: *COL6A3*在胃癌中的鉴别诊断曲线.

集中, 与癌旁组织(n = 31)相比, *COL6A3*在GC组织(n = 38)中表达明显增高(P<0.0001), 见图1. 同时, *COL6A3*在癌组织和癌旁组织的鉴别诊断中也具有较高的诊断价值, 其受试者工作曲线下面积[area under the receiver operating characteristic curve (ROC), AUC]达到了0.9516.

2.2 *COL6A3*与临床病理学参数的相关性研究 421例GCRNA测序数据中, *COL6A3*表达水平与年龄、性别、肿瘤分级、N分期、转移均无明显关系(P>0.05), 与T分期显著相关(P = 0.001), 提示*COL6A3*高表达的GC浸润深度更大, 见表1.

2.3 *COL6A3*与预后的相关性研究 Kaplan-Meier Plotter在线数据分析发现, *COL6A3*高表达患者的预后明显差于低表达患者(P = 0.0018), 见图2. 更一步提示, *COL6A3*是预后不良因素, 高表达与患者生存期缩短显著相关.

2.4 *COL6A3*高表达的功能基因集富集 GSEA分析结果提示, *COL6A3*高表达样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集(n = 68), 提示*COL6A3*可能参与GC多个生物过程(图3).

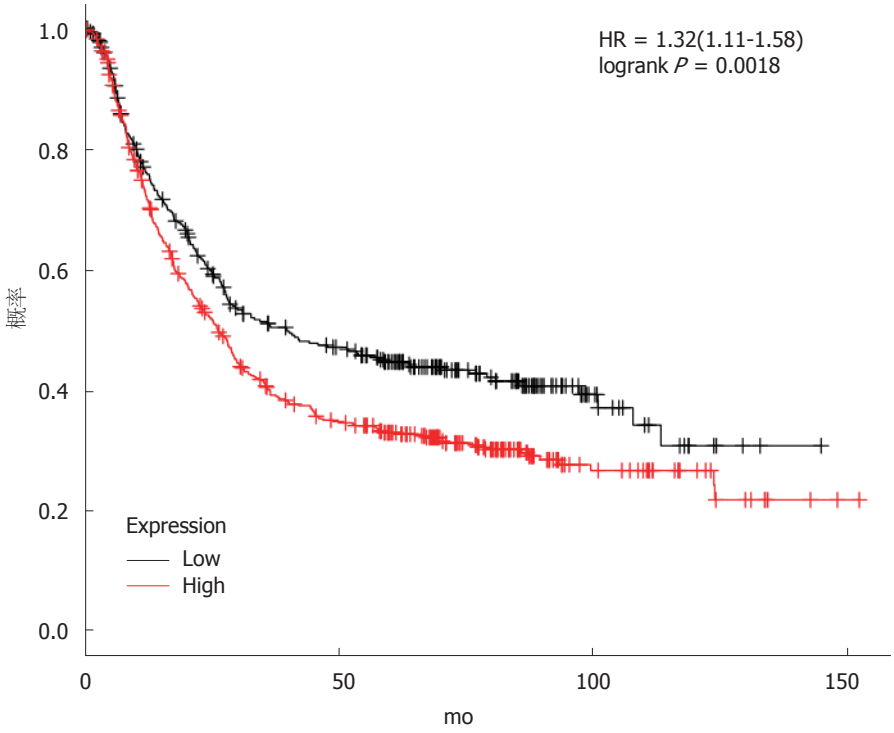


图 2 *COL6A3*表达水平与胃癌患者预后的关系.

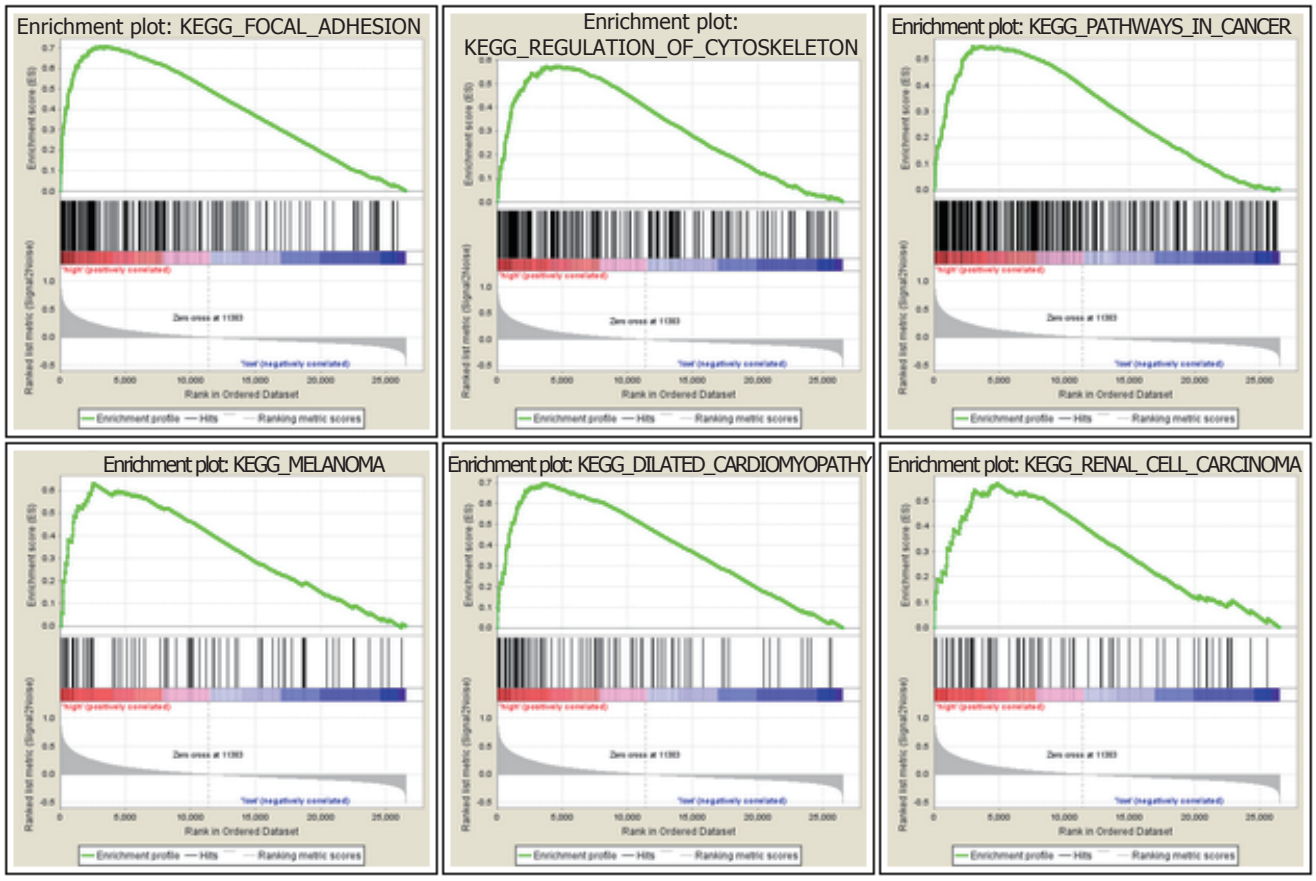


图 3 *COL6A3*相关基因富集分析(仅列出排名前六位的基因集).

3 讨论

骨骼肌肌细胞外基质中, Ⅵ型胶原蛋白参与构成了微纤维网, 连接肌纤维和其它结缔组织, 起着结构支持等作用. 此外, Ⅵ型胶原纤维也广泛存在于肌腱、关节软骨、皮肤等多种组织. Ⅵ型胶原蛋白由α1、α2、α3等三条多肽链组成, 分别由*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3*基因编码. 目前, 已有研究发现, *COL6A3*基因异常与多种肌肉疾病相关[5,6].

*COL6A3*也参与了结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌等肿瘤的发病, 多个研究有所报道. Qiao等[3]通过蛋白定量及数据库连锁分析后, 发现*COL6A3*与结直肠癌的Dukes分期、T分期、复发明显相关, 且与正常人相比, 结直肠癌患者外周血中的*COL6A3*表达量明显上调, 提示*COL6A3*在结直肠癌中是较好的诊断和预后指标. 对22例结直肠癌患者全外显子测序, 及对160例结直肠癌患者靶向测序后发现, *CDH10*、*COL6A3*、*SMAD4*、*TMEM132D*、*VCAN*等基因突变与结直肠癌预后明显相关. Kang等[4]对44例胰腺导管腺患者、30例年龄匹配的正常健康对照的外周血*COL6A3*进行分析后, 发现外周血*COL6A3*在胰腺癌中具有较高的诊断价值. Ismail等[7]也发现*COL6A3*在卵巢癌中高表达, 且与卵巢癌细胞低分化相关.

*COL6A3*在GC中的表达及作用报道较少. Sun[8]将12例GC标本和15例正常对照标本进行基因表达谱芯片检测后, 发现细胞外基质受体作用通路相关基因集在GC中显著富集, 其中包括*COL6A3*基因, 提示*COL6A3*可能参与了GC的发生. Xie等[9]通过基因芯片Meta分析, 也发现*COL6A3*基因在GC组织中表达明显升高. 尚无研究报道*COL6A3*表达与GC患者临床特征的相关性以及在GC中的预后作用. 本研究通过基因芯片数据分析发现*COL6A3*在GC中表达明显升高, 提示该基因参与了GC的发生. 然后, 通过大样本测序数据探究*COL6A3*表达与GC临床特征的关系, 发现其表达水平与T分期显著相关, *COL6A3*高表达的GC浸润深度更大. 对大规模基因芯片数据进行生存分析后, 也发现*COL6A3*高表达患者的预后明显差于低表达患者. *COL6A3*可能通过影响GC组织浸润深度来影响患者的预后.

为了进一步探究*COL6A3*在GC中可能的作用机制, 我们根据基因表达水平分组后进行了GSEA分析. 结果发现, *COL6A3*高表达的样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集, 提示*COL6A3*在GC中具有较大生物学意义, 值得进一步深入研究.

总之, 本研究通过生物大数据分析, 发现*COL6A3*在GC中表达明显增高, 且其高表达与肿瘤浸润深度、预后明显相关. 同时, GSEA提示*COL6A3*可能与多个肿瘤相关通路相关.

文章亮点

实验背景

从分子水平探析胃癌(gastric cancer, GC)病理机制对改善患者预后至关重要.

实验动机

目前, *COL6A3*在GC中的表达情况及临床意义鲜有报道.

实验目标

本研究利用生物大数据分析的方法, 系统分析了*COL6A3*表达在GC中的临床意义.

实验方法

首先, 我们利用基因芯片数据, 发现*COL6A3*在GC中高表达, 且具有较大的鉴别诊断价值. 然后, 利用RNA测序数据, 分析了*COL6A3*表达水平与GC临床病理学参数的相关性. 同时, 分析了*COL6A3*表达水平与GC预后的关系.

实验结果

为了进一步探究*COL6A3*在GC中可能的作用机制, 我们利用基因集富集分析发现, *COL6A3*与多个肿瘤相关通路相关.

实验结论

*COL6A3*在GC中具有较大的临床意义和生物学意义.

展望前景

*COL6A3*在GC中具有较大生物学意义, 值得进一步深入研究.

4 参考文献

1 Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA, et al. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4483-4490 [PMID: 24782601 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4483]

2 Jochim A, Zech M, Gora-Stahlberg G, Winkelmann J, Haslinger B. The clinical phenotype of early-onset isolated dystonia caused by recessive COL6A3 mutations (DYT27). *Mov Disord* 2016; 31: 747-750 [PMID: 26687111 DOI: 10.1002/mds.26501]

3 Qiao J, Fang CY, Chen SX, Wang XQ, Cui SJ, Liu XH, Jiang YH, Wang J, Zhang Y, Yang PY, Liu F. Stroma derived COL6A3 is a potential prognosis marker of colorectal carcinoma revealed by quantitative proteomics. *Oncotarget* 2015; 6: 29929-29946 [PMID: 26338966 DOI: 10.18632/oncotarget.4966]

4 Kang CY, Wang J, Axell-House D, Soni P, Chu ML, Chipitsyna G, Sarosiek K, Sendecki J, Hyslop T, Al-Zoubi M,

Yeo CJ, Arafat HA. Clinical significance of serum COL6A3 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 7-15 [PMID: 4002763 DOI: 10.1007/s11605-013-2326-y]
5 戴毅, 易鑫, 任海涛, 赵燕环, 陈琳, 崔丽英. VI型胶原蛋白相关肌病的临床特点与致病基因分析. 中华神经科杂志 2015; 11: 974-979 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.008]
6 曹望龙, 张亚南, 钟昌高, 卢光琇, 谭跃球. COL6A3基因新突变导致的Bethlem肌病家系研究. 中华遗传学杂志 2014; 31: 698-702 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.06.004]
7 Ismail RS, Baldwin RL, Fang J, Browning D, Karlan BY, Gasson JC, Chang DD. Differential gene expression between normal and tumor-derived ovarian epithelial cells. *Cancer Res* 2000; 60: 6744-6749 [PMID: 11118061]
8 Sun H. Identification of key genes associated with gastric cancer based on DNA microarray data. *Oncol Lett* 2016; 11: 525-530 [PMID: 26870242 DOI: 10.3892/ol.2015.3929]
9 Xie X, Liu X, Zhang Q, Yu J. Overexpression of collagen VI α3 in gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 1537-1543 [PMID: 24765172 DOI: 10.3892/ol.2014.1910]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 299-304

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.299

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于 琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

陈卫刚, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由陈卫刚、于琳、尚国臣及陈丽娜共同设计; 陈卫刚与尚国臣负责手术操作; 数据分析由于琳与陈丽娜完成; 写作由于琳、尚国臣及陈丽娜共同完成; 陈卫刚负责校审.

通讯作者: 陈卫刚, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科. 13579456959@126.com
电话: 0993-2859248

收稿日期: 2019-01-04
修回日期: 2019-02-13
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-08

Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia *vs* non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Lin Yu, Guo-Chen Shang, Li-Na Chen, Wei-Gang Chen

Lin Yu, Guo-Chen Shang, Li-Na Chen, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Wei-Gang Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, North 2nd Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 13579456959@126.com

Received: 2019-01-04
Revised: 2019-02-13
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Esophageal-gastro varices (EGV) is one of the common complications of cirrhosis, and esophageal gastric variceal bleeding (EGVB), characterized by acute onset and high severity, is one of the main causes of death in patients with cirrhosis. Painless endoscopic treatment is an important measure for the management of EGV rupture. At present, there are two ways of anesthesia: endotracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia.

AIM

To compare the safety and economy of endotracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of EGV.

METHODS

The study was performed in 58 patients with inactive bleeding who underwent endoscopic treatment for EGV from September 2017 to August 2018. They were randomly divided into an intravenous anesthesia group (non-intubation group) and a tracheal intubation anesthesia plus intravenous anesthesia group (intubation group). They were compared and analyzed in terms of basic conditions, safety, and economy. Measurement data were analyzed by the *t* test or rank sum test, and count data were analyzed by the chi-square test.

RESULTS

SpO_2 was significantly lower in the non-intubation group compared with the intubation group ($P < 0.05$), and there were no significant differences in blood pressure, heart rate, or other vital signs between the two groups ($P > 0.05$). The intraoperative incidence of adverse reactions such

as nausea, cough, hiccup, and snoring was significantly higher in the non-intubation group than in the intubation group, but these had little effect on the operation. The induction time, recovery time, and total operative time of the non-intubation group were significantly shorter than those of the intubation group ($P < 0.01$). There was no significant difference in endoscopic treatment time, endoscopic treatment cost, total hospitalization cost, or hospitalization days between the two groups ($P > 0.05$), but the anesthesia cost was higher in the intubation group than in the non-intubation group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

For patients with inactive bleeding undergoing endoscopic treatment for EGV, both tracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia can provide good anesthetic effects, and non-tracheal intubation anesthesia has shorter induction time, quicker recovery and lower anesthesia cost, representing a safe and economical anesthesia method.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic treatment; Esophago-gastric varices; Endotracheal intubation; Intravenous anesthesia

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG. Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia *vs* non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 299-304
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/299.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.299

摘要

背景

食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)是肝硬化常见并发症之一, 如其破裂出血则具有发病急、病情重的特点, 是肝硬化患者主要死因之一. 无痛内镜下治疗是EGV破裂出血的重要措施, 目前临床上有气管插管与非气管插管麻醉两种方式, 本文拟讨论对两种麻醉方式的安全性及经济性, 可在一定程度上指导临床治疗.

目的

探讨比较EGV内镜治疗中气管插管与非气管插管静脉复合麻醉的安全性及经济性.

方法

选择2017-09/2018-08石河子大学医学院第一附属医院行EGV内镜治疗的58例非活动性出血期患者, 随机分为静脉复合麻醉组(非插管组)28例和气管插管静脉复合麻醉组(插管组)30例, 对两组患者基本情况、安全性和经济性进行对比分析. 计量资料用*t*检验或秩和检验, 计数资料用卡方检验.

结果

非插管组患者术中血氧饱和度较插管组下降($P<0.05$), 血压、心率等生命征两组无明显差异($P>0.05$); 术中非插管组患者出现恶心、呛咳、呃逆、打鼾等反应, 发生率均高于插管组, 但程度较轻, 对操作影响不大; 非插管组麻醉诱导时间、苏醒时间、手术总时间均短于插管组($P<0.01$), 内镜治疗时间无明显差异($P>0.05$); 麻醉费用对比插管组高于非插管组($P<0.01$), 内镜治疗费用、总住院费用及住院天数两组无明显差异($P>0.05$).

结论

对于非活动性出血期EGV内镜治疗患者, 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉均可提供良好的麻醉环境, 内镜治疗效果无明显差异, 且非气管插管静脉复合麻醉诱导时间短, 苏醒快, 麻醉费用低, 是一种安全、经济的麻醉方式.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜治疗; 食管胃静脉曲张; 气管插管; 静脉复合麻醉

核心提要: 无痛内镜下治疗食管胃底静脉曲张是目前常用及推荐的治疗方式. 临床中常应用的有静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉两种, 目前国内外对于两种麻醉方式对比研究较少, 本文通过研究对于两种麻醉方式的安全性及经济性, 可进一步指导临床治疗选择应用.

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚. 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 299-304
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/299.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.299

0 引言

肝硬化失代偿期患者常面临食管胃静脉曲张破裂出血(esophageal gastric variceal bleeding, EGVB)的风险, 病死率较高[1,2]. 随着内镜检查及治疗技术的发展, 目前临床上将内镜下组织黏合剂注射术、硬化术、套扎术作为治疗及预防EGVB出血的首选措施. 因内镜检查及治疗容易引起患者恶心、体动、刺激出血, 甚至导致窒息及死亡等不良反应, 且操作时间长, 患者难以耐受, 所以一般选择麻醉状态下行内镜治疗. 目前临床上常用的麻醉方式包括静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉, 但两种麻醉方式在食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices,

EGV)内镜治疗中安全性及经济性的报道相对较少. 本文通过前瞻性研究来对比分析两种麻醉方式在EGV内镜治疗中的安全性及经济性.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-09/2018-08石河子大学医学院第一附属医院收治的EGVB患者, 符合2015年肝硬化EGV出血防治指南中二级预防行EGV内镜下治疗适应证, 无禁忌证, 同时符合美国麻醉医师协会分级(ASA)Ⅱ-Ⅲ级, 经知情同意后纳入58例作为研究对象, 其中男性32例, 女性26例, 年龄在38-80岁之间; Ⅱ级13人, Ⅲ级45人; Child-Pugh A级25例、B级33例(C级已排除); 病毒性肝炎后肝硬化46例, 自身免疫性肝炎后肝硬化2例, 酒精性肝硬化1例, 其他原因的肝硬化9例; 出血次数: 首次出血患者18例, 多次出血患者40例; 首次治疗患者27例, 再次治疗31例; 依据随机数字表将其分为2组, 非插管组28例, 插管组30例, 所有患者行内镜治疗时均无活动性出血, 均不存在上消化道内镜检查禁忌证, 无严重心肺肾功能障碍及休克, 无阿片类药物、镇静类药物依赖及过敏史, 肝性脑病未大于Ⅱ期, 无严重凝血功能障碍, 术前均自愿签署内镜治疗及麻醉知情同意书.

1.2 方法 患者入院后完善相关检查, 给予常规内科药物治疗, 麻醉前禁食、禁饮8 h, 手术前口服去泡剂, 常规给予6 L/min流量面罩吸氧, 同时监测血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SpO_2)和心电图(electrocardiogram ECG)等. 由副主任医师及以上麻醉医师进行麻醉操作, 建立静脉通道, 非插管组患者取左侧卧位, 首先给予丙泊酚静脉推注(北京费森尤斯卡比, 批号: 16LI8739, 规格: 50 mL:0.5 g)1-2.5 mg/kg, 30-45 s内注射完毕, 继续给予瑞芬太尼(宜昌人福, 批号: 6180919, 规格: 1 mg)0.25-2 μg/ kg进行诱导麻醉, 待患者呼之不应、睫毛反射及咽部反射消失后开始由指定的高年资内镜医师(1名)行胃镜检查及治疗, 两组患者根据静脉曲张情况均给予组织黏合剂+硬化剂注射治疗. 术中持续静脉泵入丙泊酚(25-75 μg/kg·min)维持麻醉, 根据患者对刺激的反应及手术时间可追加丙泊酚0.5-1.0 mg/kg以维持满意的麻醉效果. 插管组首先给予面罩吸入去氮纯氧3 min, 待生命体征稳定后给予咪达唑仑(江苏恩华, 批号: 20180306, 规格: 2 mL: 10 mg)0.075-0.15 mg/kg, 丙泊酚1.5-2.5 mg/kg, 舒芬太尼(宜昌人福, 批号: 1180412, 规格: 1 mL:50 μg)0.5 μg/kg, 复合顺式阿曲库铵(上海恒瑞, 批号: 18030621, 规格: 10 mg)0.2 mg/kg进行麻醉诱导, 待肌松药起效后行气管插管, 监测生命体征平稳后可行胃镜检查及治疗, 治疗方式同非插管组. 术中持续静脉泵入丙泊酚50-150 μg/kg·min及瑞芬太尼0.25-2 μg/kg维持麻醉. 两组患者术中若SpO_2<90%, 加大氧流量供氧, HR<55 次/min、MAP<60 mmHg时给予阿托品、麻黄素等对症处理, 操作结束退出内镜时停药. 若术中出现大出血, 镜下可见出血点, 可选择其上、下方进行注射, 一般多选择下方进行聚桂醇+组织粘合剂+聚桂醇联合硬化治疗; 若未见出血点可选择齿状线上2-3 cm内进行环形注射, 应尽量避免在同一层面多次注射, 防止食管狭窄的发生, 观察未见活动性出血后退镜. 操作完毕后继续监护15-30 min, 待患者完全苏醒、生命体征平稳后送回病房.

记录术前、术中、术后及苏醒时的BP、HR、SpO_2; 观察术中是否有恶心、呕吐、呛咳、误吸、窒息、体动及体动次数、呃逆、呼吸抑制(SpO_2<90%)、心律失常、大出血、死亡等不良反应. 开始麻醉用药至进镜前时间为麻醉诱导时间, 胃镜经食道入口平面至手术结束为内镜治疗时间, 停药至睁眼能准确回答自己姓名、年龄为苏醒时间. 术后统计患者手术全程时间、住院天数、麻醉费用、内镜治疗费用及总住院费用.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行统计数据分析, 对于统计描述定量资料服从正态分布的用mean±SD表示, 不服用正态分布的用中位数和四分位间距表示, 计数资料用率或百分率表示. 组内BP、HR比较用配对t检验; SpO_2和费用用秩和检验, 组间BP、HR及时间比较用成组t检验; 率的比较用χ^2检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 插管组和非插管组患者的性别、年龄、Child-Pugh分级、ASA分级、出血次数及治疗次数对比均P>0.05, 无明显差异. 见表1.

2.2 生命体征 两组患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、HR均在麻醉后下降(均P<0.01), 手术结束后逐渐恢复, 组间比较术中SBP、DBP无明显差异(P>0.05). 插管组患者术中及术后HR稍低于非插管组(P<0.05). 插管组SpO_2在术中升高(P<0.01), 术后恢复术前状态. 两组比较非插管组术中SpO_2有明显下降(P<0.05). 见表2.

2.3 不良反应 两组患者在麻醉准备及苏醒阶段均未发生不良反应, 术中非插管组出现恶心10例(35.7%), 呛咳8例(28.5%), 体动11例(39.3%), 呃逆5例(17.8%), 打鼾2例(7.1%), 呼吸抑制15例(53.6%). 插管组出现体动2例(6.7%). 两组均未出现呕吐、窒息、心律失常、大出血、死亡等其他不良反应, 均没有因不良反应导致手术停止. 非插管组不良反应发生率明显高于插管组, 两组

表 1 患者一般情况比较

一般情况		插管组(n = 30)	非插管组(n = 28)	统计量	P值
年龄(岁)		56.3 ± 12.1	55.7 ± 12.3	−0.242	0.809
Child-Pugh	A级	14	11	0.322	0.571
	B级	16	17		
ASA分级	II级	8	5	–	1.000
	III级	22	23		
出血次数	首次	10	8	0.153	0.695
	多次	20	20		
治疗次数	首次	14	13	0.00	0.986
	多次	16	15		

表 2 患者收缩压、舒张压、心率和血氧饱和度的变化

生命体征	分组	n	术前	术中	术后	苏醒
SBP(mmHg)	插管组	30	113.9 ± 13.2[a]	92.7 ± 12.9	95.4 ± 11.3[e]	111.4 ± 10.8
	非插管组	28	114.5 ± 13.3[a]	94.3 ± 11.9	97.2 ± 15.3[e]	104.9 ± 17.3
DBP(mmHg)	插管组	30	68.6 ± 9.7[a]	63.1 ± 7.6	56.0 ± 8.5[e]	67.4 ± 10.6
	非插管组	28	79.2 ± 9.6[a]	54.4 ± 10.6	56.5 ± 13.4[e]	63.0 ± 14.4
HR(次/分)	插管组	30	79.3 ± 15.7[a]	69.6 ± 18.1	73.2 ± 14.4[e]	83.8 ± 15.1
	非插管组	28	78.5 ± 11.1[a]	73.6 ± 9.6[c]	78.4 ± 10.4	81.0 ± 7.8
SpO_2(%)	插管组	30	98(97-99.3)[a]	100(99-100)	100(99-100)[e]	99(97-100)
	非插管组	28	98(96-99.5)	98(95.3-99)	97(96-98.8)	97(95.3-98)

[a]P < 0.05,与术中组比较; [c]P < 0.05,与术后组比较; [e]P < 0.05,与苏醒比较. SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HR: 心率; SpO_2: 血氧饱和度.

表 3 麻醉及手术时间

分组	n	诱导时间(min)	内镜治疗时间(min)	苏醒时间(min)	手术总时间(min)
插管组	30	7.5 ± 1.7	24.0 ± 6.2	19.9 ± 7.4	52.6 ± 9.38
非插管组	28	1.6 ± 0.4	21.4 ± 7.8	11.6 ± 5.4	34.5 ± 11.6
统计量		−9.096	−1.394	−4.801	42.944
P值		< 0.01	0.169	< 0.01	< 0.01

表 4 住院天数及费用情况

分组	n	麻醉费用(千元)	内镜治疗费用(千元)	总住院费用(千元)	平均住院日(天)
插管组	30	2.0 (1.8-2.1)	15.8 (13.6-18.1)	29.7 (21.5-34.1)	9.6 ± 3.7
非插管组	28	0.38 (0.36-0.56)	17.9 (13.7-21.8)	30.2 (21.6-33.6)	10.0 ± 3.5
统计量		−16.515	−1.062	0.558	0.180
P值		< 0.01	0.291	0.648	0.673

体动发生率比较有明显差异(P<0.01).

2.4 治疗效果 两组患者术后72 h内均未发生新鲜呕血、血便、黑便或血红蛋白水平继续下降30 g/L以上. 治疗成功率100%.

2.5 麻醉及手术时间 插管组患者麻醉诱导时间、苏醒时间及手术总时间均长于非插管组(均P<0.01). 内镜治疗时间两组比较无明显差异(P>0.05). 见表3.

2.6 住院天数及费用 住院天数两组比较无明显差异(均P>0.05). 麻醉费用插管组高于非插管组(P<0.01), 但内镜治疗费用及总住院费用两组比较无明显差异(P>0.05).

见表4.

3 讨论

近年来经颈静脉肝内门体分流术、外科手术、肝移植等治疗肝硬化EGVB有了快速发展, 但国内外各种指南仍将内镜联合药物治疗列为EGVB首选的一线治疗[2-4]. 国内研究也显示内镜治疗EGVB止血效果好[5,6], 重复治疗病例复发出血明显减少, 患者5年和10年生存率明显提高[7]. 同时内镜治疗手术操作相对方便, 快速, 创伤小, 单次治疗费用不高, 易于推广. 但在EGVB内镜治疗时, 内镜刺激容易引起患者恶心、呕吐、呛咳、体动, 不仅影响手术操作, 更显著增加了诱发曲张静脉破裂出血的风险. 因此, 除活动性出血患者行急诊内镜治疗外, 择期内镜治疗患者大多选择麻醉下进行内镜治疗[8]. 目前临床上常用气管插管和非气管插管静脉复合麻醉, 但两种麻醉方法在EGVB内镜治疗中各有何优劣, 目前仍未见报道.

在本研究中, 两组患者在行静脉复合麻醉后BP、HR明显下降. 非巴比妥类麻醉药物丙泊酚具有较强的循环功能抑制作用, 可直接抑制心肌收缩和扩张外周血管, 从而导致HR和BP明显下降[9]. 且EGVB患者多存在有效循环血量不足, HR和BP下降更为显著. 插管组患者心率恢复时间较晚, 考虑与术中持续泵入丙泊酚及瑞芬太尼、麻醉深度较深、循环抑制时间维持较长有关.

麻醉过程中非插管组术中出现较高的呼吸抑制, 考虑丙泊酚对呼吸有明显的抑制作用[10]. 研究证明诱导剂量的丙泊酚可引起呼吸频率减慢, 潮气量下降, 甚至呼吸暂停, 和阿片类药物瑞芬太尼合用后可加强呼吸抑制作用. 本研究中非插管组大部分患者术中氧饱和度下降, 最低低至30%, 通过加大氧流量、面罩吸氧及改善呼吸道通气情况后, 氧饱和度一般在2 min内可恢复在90%以上, 不影响内镜操作. 冯锐等[11]研究证明丙泊酚呼吸暂停的发生率在50%以上, 但认为丙泊酚复合瑞芬太尼用药能够提供安全的呼吸功能保证, 需进一步加强对呼吸的管理. 插管组联合使用了肌松药物和镇静药物抑制自主呼吸, 气管插管正压通气进行呼吸功能管理, 能保证术中氧饱和度的稳定, 不易出现呼吸抑制.

非插管组因麻醉药物剂量使用个体化差异较大, 术中较难准确预估麻醉程度及时补充药物, 麻醉深度较浅或不足, 且患者麻醉后咽喉反射被抑制, 术中咽喉部的分泌物增多及手术刺激易产生呛咳(28.5%), 呼吸道不畅可引起打鼾(7.1%), 体动(39.3%)、恶心(35.7%)、呃逆(17.8%)等不良反应的发生率也相对较高, 但未影响内镜治疗操作. 而插管组实施了呼吸功能管理, 使用肌松药, 麻醉程度相对较深, 因此上述不良反应明显下降. 结果与国内谢建亮等[12]的报道相似. 值得指出的是, 本研究中观察例数较少, 两组患者均未出现大出血、窒息、死亡等严重不良反应.

在麻醉时间方面, 非插管组静推丙泊酚30-60 s起效, 90 s到达峰效应; 瑞芬太尼是新型超短时效阿片类镇痛药, 消除半衰期约9 min, 作用时间短, 术后苏醒迅速. 插管组麻醉前需去氮给氧, 使用麻醉药物较多, 且需要进行气管插管. 插管组患者麻醉程度相对较深, 药物剂量相对较大. 另外麻醉药、镇静药、镇痛药多在肝中降解, 一些非去极化肌松药部分在肝中代谢. 肝硬化患者其自身肝功能皆存在不同程度损伤, 药物的降解和消除速率减慢, 药物时效延长. 顺式阿曲库铵消除的半衰期在肝肾功正常人群中长达24 min. 故插管组诱导麻醉时间明显长于非插管组, 且苏醒时间较长.

在麻醉费用方面, 插管组需要专用麻醉设备, 增加了插管操作和耗材, 使用麻醉药物较多, 剂量较大, 需要全程监测, 麻醉费用明显高于非插管组($P<0.01$). 但因麻醉费用在总住院费用中占比不高, 因此两组患者总住院费用差别不大.

总之, 对于非活动性出血期EGV内镜治疗患者, 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉均可提供良好的麻醉环境,内镜治疗效果无明显差异, 且非气管插管静脉复合麻醉诱导时间短, 苏醒快, 麻醉费用低, 是一种安全、经济的麻醉方式. 但本研究中观察例数较少, 可待进一步扩充样本量后再行观察.

文章亮点

实验背景

肝硬化食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)破裂出血是上消化道出血的常见原因, 病死率高, 无痛内镜下治疗的安全性值得大家重视. 本文通过对比分析两种麻醉方式的安全性和经济性, 可以给临床医师在麻醉方式的选择上提供参考依据.

实验动机

本文通过对比两种麻醉方式术中生命体征的变化, 手术、麻醉时间及费用, 住院天数及费用进行对比, 可进一步指导临床治疗麻醉选择.

实验目标

本文研究的主要目标即对比静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉的安全性及经济性, 为临床提供安全、省时、操作简单的麻醉方式, 同时减少患者的经济负担.

实验方法

前瞻性分析EGV患者58例, 随机分为插管组与非插管组, 记录其一般情况, 进行麻醉分级和Child分级, 统计

出血次数和治疗情况, 记录术中血压、心率、氧饱和度的变化, 手术时间、费用等情况. 运用统计学分析对比两种麻醉方式的差异.

实验结果

结果分析中, 两组患者治疗效果相当, 麻醉过程中生命体征波动无明显差异, 术中非插管组轻度不良反应发生率较插管组高, 非插管组麻醉诱导时间短, 苏醒快费用低, 无特殊耗材使用, 可为临床提供参考.

实验结论

通过本文研究分析, 两种麻醉方式均适用于EGV患者内镜治疗中, 气管插管静脉复合麻醉不良反应发生率低, 但麻醉诱导及苏醒时间长, 费用高. 静脉复合麻醉存在轻度不良反应, 治疗效果与气管插管麻醉无明显差异, 且麻醉时间短, 苏醒快, 费用低.

展望前景

本研究为前瞻性研究, 研究样本量有限, 可进一步扩充样本量进行研究. 此外可增加相关治疗后效果、预后的指标及术后不良反应的发生率进行统计分析, 更加全面的评估麻醉方式的安全及有效性.

4 参考文献

1 Ashkenazi E, Kovalev Y, Zuckerman E. Evaluation and treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 109-115 [PMID: 23516775 DOI: 10.1016/j.aprim.2012.12.010]

2 Silvano S, Elia C, Alessandria C, Bruno M, Musso A, Saracco G, Rizzetto M, Venon WD. Endoscopic banding for esophageal variceal bleeding: technique and patient outcome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 111-115 [PMID: 21587142]

3 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉, 曹颖, 古川, 张妍, 张霞霞. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 641-656 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.015]

4 Sarin SK, Kumar A. Endoscopic treatment of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 809-827 [PMID: 25438285 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.004]

5 马超. 内镜下治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效分析. 安徽医科大学, 2014

6 程留芳. 食管静脉曲张硬化治疗现状. 中国消化内镜 2007; 02: 38-42

7 李萍, 刘冰熔. 食管胃底静脉曲张出血的内镜下治疗.胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 105-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.01.024]

8 李兆申, 邓小明, 孙涛, 杜奕奇, 李金宝. 中国消化内镜诊疗镇静麻醉专家共识意见. 中国实用内科杂志 2014; 34: 756-764 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.08.001]

9 喻田, 王国林. 麻醉药理学第四版. 人民卫生出版社 2016; 49-121

10 郭曲练, 姚尚龙. 临床麻醉学第四版. 人民卫生出版社 2016; 88-148

11 冯锐, 郑颖, 高亚乾, 李东, 刘江, 杜文力. 瑞芬太尼对丙泊酚作用影响的研究现状. 中国药房 2015; 26: 3450-3453 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.48]

12 谢建亮, 张燕, 陈旭鹏, 杨嘹嘹, 黄智铭. 气管插管在食管胃静脉曲张破裂大出血急诊胃镜治疗中的临床应用. 中国内镜杂志 2014; 20: 999-1000

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 305-310

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.305

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

快速康复外科对肝胆外科手术患者炎性因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙 诚

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚, 湖州市中心医院普外科 浙江省湖州市 313000

周轼瑜, 副主任医师, 研究方向为普外、肝胆胰胃结直肠及腹部外科.

作者贡献分布: 本课题由周轼瑜、慎华平、张国雷及孙诚共同设计完成; 周轼瑜与慎华平主要负责快速康复外科方案设计与论文撰写; 张国雷与孙诚主要负责数据收集与检测分析.

通讯作者: 周轼瑜, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 湖州市中心医院普外科. xu839041626@163.com

收稿日期: 2018-12-25
修回日期: 2019-01-11
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-08

Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Shi-Yu Zhou, Hua-Ping Shen, Guo-Lei Zhang, Cheng Sun

Shi-Yu Zhou, Hua-Ping Shen, Guo-Lei Zhang, Cheng Sun, Department of General Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shi-Yu Zhou, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. xu839041626@163.com

Received: 2018-12-25
Revised: 2019-01-11
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatobiliary surgery, due to complex physiological and anatomical structures, is difficult and risky, and patients often have a strong stress reaction, which will affect the smooth operation and postoperative rehabilitation. Fast track surgery can strengthen perioperative process management by using various effective measures confirmed by evidence-based medicine, and its application in hepatobiliary surgery is worthy of affirmation. However, there are few studies reporting inflammatory factors and gastrointestinal hormones in patients undergoing hepatobiliary surgery using a fast track surgery program.

AIM

To study the effect of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery.

METHODS

A total of 126 patients undergoing hepatobiliary surgery from May 2017 to April 2018 were divided into an intervention group and a control group. The control group was given conventional surgical management, and the intervention group given was given fast track surgery management. Serum inflammatory factors, gastrointestinal hormones, gastrointestinal function recovery time, and complications were compared between the two groups.

RESULTS

Serum tumor necrosis factor-α, C reactive protein, and interleukin-6 were significantly lower in the intervention group than in the control group (36.20 pg/mL ± 5.32 pg/mL *vs* 43.55 pg/mL ± 6.12 pg/mL, 12.42 mg/L ± 2.35 mg/L *vs* 18.65 mg/L ± 3.24 mg/L, 10.24 pg/L ± 2.10 pg/L *vs* 15.04 pg/L ± 2.32 pg/L; t = 7.194, 12.355, 12.175; $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum motilin and gastrin were significantly higher in the intervention group than

in the control group (205.45 pg/mL ± 25.16 pg/mL *vs* 168.24 pg/mL ± 24.25 pg/mL, 124.32 pg/mL ± 24.15 pg/mL *vs* 104.36 pg/mL ± 20.42 pg/mL; t = 8.452, 5.009; P < 0.05, P < 0.01). Time to recovery of bowel sounds, time to anal exhaust, time to first defecation, and postoperative hospital stay were significantly shorter in the intervention group than in the control group [16.45 h ± 3.12 h *vs* 21.24 h ± 3.65 h, 20.34 h ± 4.54 h *vs* 41.25 h ± 6.12 h, 38.65 h ± 5.24 h *vs* 57.42 h ± 7.15 h, 9.21 d ± 1.32 d *vs* 13.54 d ± 2.12 d; t = 7.918, 21.780, 18.607, 13.762; P < 0.05 or P < 0.01). The rate of complications such as incision infection was significantly lower in the intervention group than in the control group (9.52% *vs* 26.98%, χ^2 = 6.436, P < 0.05).

CONCLUSION

Fast track surgery can promote gastrointestinal function recovery and reduce complications in patients undergoing hepatobiliary surgery, which may be related to inhibiting inflammatory response and regulating gastrointestinal hormones.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatobiliary surgery; Fast track surgery; Inflammatory factors; Gastrointestinal hormones; Gastrointestinal function

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C. Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 305-310
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/305.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.305

摘要

背景

肝胆外科手术因复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度及风险较大, 患者会出现强烈的应激反应, 影响手术的顺利进行及术后康复效果. 快速康复外科通过运用各种经循证医学证实的有效措施, 加强围术期过程管理, 应用于肝胆外科手术效果值得肯定. 但目前还少有从炎性因子、胃肠激素展开比较的文献报道. 本研究以炎性因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科对肝胆外科手术患者胃肠功能的影响的可能作用机制.

目的

探讨快速康复外科对肝胆外科手术患者炎性因子、胃肠激素及胃肠功能的影响.

方法

选择2017-05/2018-04拟行肝胆外科手术患者126例为研究对象, 随机分为干预组和对照组各63例. 对照组给予常规手术管理方法, 干预组给予快速康复外科管理方法, 比较两组患者血清炎性因子、胃肠激素、胃肠功能恢复时间、并发症等指标.

结果

干预组患者血清肿瘤坏死因子-α、C反应蛋白、白细胞介素-6含量明显低于对照组[(36.20±5.32 *vs* 43.55±6.12) pg/mL, (12.42±2.35 *vs* 18.65±3.24) mg/L, (10.24±2.10 *vs* 15.04±2.32) pg/L], 差异有统计学意义(t = 7.194, 12.355, 12.175, P<0.05, P<0.01); 血清胃动素、胃泌素含量明显高于对照组(205.45±25.16 *vs* 168.24±24.25, 124.32±24.15 *vs* 104.36±20.42) pg/mL, 差异有统计学意义(t = 8.452, 5.009, P<0.05, P<0.01); 肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组[(16.45±3.12 *vs* 21.24±3.65) h, (20.34±4.54 *vs* 41.25±6.12) h, (38.65±5.24 *vs* 57.42±7.15) h, (9.21±1.32 *vs* 13.54±2.12) d)], 差异有统计学意义(t = 7.918, 21.780, 18.607, 13.762, P<0.05, P<0.01); 切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%(χ^2 = 6.436, P<0.05).

结论

快速康复外科有助于促进肝胆外科手术患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 可能与抑制炎症反应、调节胃肠激素等因素有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝胆外科; 快速康复外科; 炎性因子; 胃肠激素; 胃肠功能

核心提要: 肝胆外科手术因复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度及风险较大, 患者会出现强烈的应激反应, 影响手术的顺利进行及术后康复效果. 快速康复外科通过运用各种经循证医学证实的有效措施, 加强围术期过程管理, 应用于肝胆外科手术效果值得肯定. 但目前还少有从炎性因子、胃肠激素展开比较的文献报道. 本研究以炎性因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科对肝胆外科手术患者胃肠功能的影响的可能作用机制.

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚. 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎性因子、胃肠激素及胃肠功能的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 305–310
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/305.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.305

0 引言

肝胆外科手术主要治疗肝脏、胆囊、胰腺等相关疾病, 因其复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度较大, 风险

系数较高, 术后常出现各种并发症, 加强围术期的管理尤为重要[1]. 快速康复外科是一种通过利用循证医学支持的各种有效方法, 加强围术期过程管理, 促进患者快速康复[2]. 有关快速康复外科应用于肝胆外科文献报道很多, 学者多从手术相关指标、术后并发症展开研究[3,4], 少有从炎性因子、胃肠激素进行比较的文献报道. 相关研究表明, 肝胆外科手术患者机体常处于高代谢状态, 炎性反应较为严重, 肝胆外科手术本身也是一个强烈的应激反应过程, 不可避免地会对胃肠激素造成影响[5]. 本文以炎性因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科在肝胆外科手术患者围术期管理中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-05/2018-04拟行肝胆外科手术患者126例为研究对象, 男82例, 女44例; 年龄25-72岁, 平均年龄44.80岁±6.24岁; 疾病类型: 胆囊结石59例, 胆囊息肉39例, 胆总管结石19例, 肝内肝管结石9例. 随机分为干预组和对照组各63例.

纳入标准: (1)均符合相关疾病诊断标准且行肝胆外科择期手术者; (2)有明确的相关手术指征; (3)具有正常沟通、交流与理解能力; (4)经患者或家属签署知情同意书. 排除标准: (1)伴有肝硬化、糖尿病、心血管疾病等并发症者; (2)合并精神疾病及认知功能障碍者.

1.2 方法

1.2.1 对照组给予肝胆外科手术患者常规围术期管理方法: (1)告知肝胆外科手术相关知识及注意事项; (2)术前1 d行皮肤准备; 术前禁食12 h, 禁饮4-6 h; 术前晚清洁灌肠; (3)术中常规放置引流管与胃肠减压管, 术后3-5 d拔除; (4)术后早期被动活动患者自愿进行, 肛门排气后开始进食流质食物.

1.2.2 干预组给予快速康复外科围术期管理: (1)告知患者肝胆外科手术快速康复外科管理相关知识、各个环节可能出现的情况与解决方法; (2)术前禁食6 h, 禁饮2 h; 术前晚20:00口服1000 mL葡萄糖溶液(10%), 术日晨6:00口服500 mL葡萄糖溶液(10%); 手术当天行皮肤准备; (3)术中酌情留置引流管, 如留置术后次日拔除; (4)术中保温(维持体温37 ℃左右); (5)术后镇痛采用包括自控镇痛泵、硬膜外阻滞麻醉、腹横筋膜平面阻滞等多模式镇痛方式; (6)鼓励协助患者早期自主活动, 术后6 h床上活动, 术后24 h床边活动, 术后72 h病房或走廊行走; (7)术后6 h进食流质食物, 逐渐过度到半流质食物、普食; (8)术后口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖等, 促进胃肠功能恢复.

1.2.3 观察指标: (1)炎性因子: 术前、术后3 d, 采集患者空腹静脉血4 mL取血清, 采用酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量; (2)胃肠激素: 术前、术后3 d, 同上取血清, 采用放射免疫法检测血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量; (3)胃肠功能: 比较两组术后肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间等; (4)并发症: 统计分析两组患者切口感染、尿路感染、肺部感染、胆漏、胆道出血等并发症发生率.

统计学处理 使用SPSS 21.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组内比较采用成组t检验, 组间比较采用配对t检验, 计数资料用n(%)表示, 采用χ^2, P<0.05, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料比较 两组肝胆外科手术患者性别、年龄、疾病类型、手术方式比较, 差异无统计学意义(t/χ^2 = 0.559, 1.015, 0.342, P>0.05)(表1).

2.2 炎性因子比较 手术前, 两组患者血清TNF-α、CRP、IL-6含量比较, 差异无统计学意义(t = 0.324, 0.293, 0.301, P>0.05); 术后3 d, 两组患者血清TNF-α、CRP、IL-6含量明显高于同组手术前(t = 9.153, 26.127, 17.001, P<0.01; t = 16.471, 34.273, 30.001, P<0.01), 干预组患者血清TNF-α、CRP、IL-6含量明显低于对照组(t = 7.194, 12.355, 12.175, P<0.05, P<0.01)(表2).

2.3 胃肠激素比较 手术前, 两组肝胆外科手术患者血清MTL、GAS含量比较, 差异无统计学意义(t = 0.349, 0.414, P>0.05); 术后3d, 两组患者血清MTL、GAS含量明显低于同组手术前(t = 10.260, 6.028, P<0.05, P<0.01; t = 18.376, 11.919, P<0.01), 干预组患者血清MTL、GAS含量明显高于对照组(t = 8.452, 5.009, P<0.05, P<0.01)(表3).

2.4 胃肠功能比较 干预组肝胆外科手术患者肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组(P<0.05, P<0.01)(表4).

2.5 并发症比较 干预组切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%(χ^2 = 6.436, P<0.05)(表5).

3 讨论

罹患肝胆外科疾病本身属于一个重大负生活事件, 不可避免地会给患者造成心理与生理的应激反应, 手术也属一个强烈的应激源, 而且肝胆系统结构复杂, 手术难度大, 术前长时间禁食禁饮、麻醉药物、机械性肠道准备、常规留置管道的刺激等, 均会加剧应激反应程度[6]. 强烈的应激反应不仅不利于手术的顺利进行, 也会影响

表 1　两组肝胆外科手术患者一般资料比较(n = 63)

分组	男/女	年龄(岁)	胆囊结石/胆囊息肉/胆总管结石/肝门胆管癌	开腹/腹腔镜
干预组	39/24	45.36 ± 6.21	28/20/10/5	20/43
对照组	43/20	44.24 ± 6.18	31/19/9/4	17/46
t/χ^2	0.559	1.015	0.342	0.344
P值	0.475	0.075	0.593	0.586

表 2　两组肝胆外科手术患者手术前后血清炎性因子含量比较(n = 63, mean ± SD)

分组	时间	TNF-α(pg/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
干预组	手术前	28.12 ± 4.56	4.30 ± 0.75	5.21 ± 1.02
	术后3 d	36.20 ± 5.32[be]	12.42 ± 2.35[bf]	10.24 ± 2.10[bf]
对照组	手术前	27.86 ± 4.44	4.26 ± 0.78	5.15 ± 1.21
	术后3 d	43.55 ± 6.12[d]	18.65 ± 3.24[d]	15.04 ± 2.32[d]

[b]P<0.01, 与干预组手术前相比; [d]P<0.01, 与对照组手术前比较; [e]P<0.05, [f]P<0.01, 与对照组术后3 d比较. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CRP: C反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6.

表 3　两组肝胆外科手术患者手术前后胃肠激素含量比较(n = 63, mean ± SD)

分组	MTL(pg/mL)				GAS L(pg/mL)			
	手术前	术后3 d	t	P值	手术前	术后3 d	t	P值
干预组	256.42 ± 30.36	205.45 ± 25.16	10.260	0.000	151.45 ± 26.32	124.32 ± 24.15	6.028	0.008
对照组	258.31 ± 30.42	168.24 ± 24.25	18.376	0.000	153.36 ± 25.45	104.36 ± 20.42	11.919	0.000
t	0.349	8.452			0.414	5.009		
P值	0.586	0.000			0.512	0.016		

MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素.

表 4　两组肝胆外科手术患者胃肠功能恢复时间比较(n = 63, mean ± SD)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	首次排便时间(h)	术后住院时间(d)
干预组	16.45 ± 3.12	20.34 ± 4.54	38.65 ± 5.24	9.21 ± 1.32
对照组	21.24 ± 3.65	41.25 ± 6.12	57.42 ± 7.15	13.54 ± 2.12
t	7.918	21.780	18.607	13.762
P值	0.004	0.000	0.000	0.000

表 5　两组肝胆外科手术患者并发症比较[n = 63, n(%)]

分组	切口感染	尿路感染	肺部感染	胆漏、胆道出血	合并
干预组	1 (1.59)	1 (1.59)	2 (3.17)	2 (3.17)	6 (9.52)
对照组	5 (7.94)	3 (4.76)	5 (7.94)	4 (6.35)	17 (26.98)
χ^2					6.436
P值					0.007

患者术后康复效果. 炎性应激反应是肝胆外科手术患者主要表现形式, 相关研究表明, 不论是开放性还是微创肝胆外科手术, 均会刺激机体分泌大量炎性因子[7]. 如何缓解肝胆外科手术患者炎性应激反应, 就成为临床医

护工作者共同关注的焦点.

快速康复外科是指应用经循证医学证实的一系列围手术期的有效方法, 以缓解手术应激反应, 促进患者术后快速康复, 提高康复质量[8]. 包括术前患者体质与精神方面准备、减少治疗性应激反应、阻断传入神经传导应激信号3个方面[9]. 术前长时间禁食会造成术后胰岛素抵抗导致血糖升高; 机械性肠道准备、长时间留置T管理均会给患者带来痛苦体验[10]; 术后疼痛更会增加应激反应程度[11]. TNF-α、CRP、IL-6作为常用炎性因子指标, 也是反应机体应激反应的标志物[12]. 本文研究中, 通过术前肝胆外科手术快速康复外科知识介绍、缩短禁食禁饮时间、酌情留置引流管、术中保温、术后多模式镇痛、术后早期自主运动、早期进食流质食物等方法, 结果表明, 术后3d患者血清TNF-α(36.20 pg/mL±5.32 pg/mL)、CRP(12.42 mg/L±2.35 mg/L)、IL-6(10.24 pg/mL±2.10 pg/mL)均明显低于对照组, 杨卫富等[13]将快速康复外科应用于腹腔镜结直肠癌手术患者(31例)中也有类似的文献报道, 说明快速康复外科可抑制手术创伤所致炎性因子分泌.

肝脏是人体多种物质代谢的中心, 胆道为肝脏分泌排泄通道. 相关研究表明, 肝脏外科手术患者多伴有胃肠功能障碍, 手术操作、麻醉药物刺激、炎症反应, 也会损伤胃肠功能[14]. 术前术后长时间禁食均可破坏肠黏膜屏障与结构功能的完整性. 也有研究认为, 肝胆外科手术胃肠功能受损属于一个自然、短暂的生理过程, 肠蠕动并未受到抑制, 术中不留置引流管更有利于促进胃肠功能恢复[15]. 胃肠激素与胃肠功能密切相关, MTL属小肠上部黏膜分泌胃肠激素, 主要负责小肠周期性移行性运动; GAS属胃窦G细胞分泌的胃肠激素, 主要负责促进胃酸与蛋白酶的分泌[16]. 杨如高等[17]研究报道, 不论是开腹胆囊切除术还是腹腔镜胆囊切除术, 均会明显降低患者血清MTL、GAS含量. 早期进食能刺激胃肠道分泌胃肠激素, 早期活动干预可促进胃肠道收缩与反射运动[18]. 硫酸镁能刺激肠液分泌, 诱导十二脂肠分泌胆囊素, 加快肠道蠕动; 乳果糖能调节结肠生理节律[19]; 咀嚼口香糖能刺激迷走神经, 促进胃肠激素分泌. 本文研究中, 将缩短术前禁食禁饮时间、早期自主活动、术后早期进食、口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖这些对促进胃肠激素分泌行之有效的方法, 应用于围术期管理中, 结果表明, 术后3 d时, 干预组患者血清MTL(205.45 pg/mL±25.16 pg/mL)、GAS(124.32 pg/mL±24.15 pg/mL)均高于对照组, 这也可能是干预组肠鸣音恢复等胃肠功能恢复明显短于对照组的主要原因. 快速康复外科属于一种综合性围术期干预方法, 在促进胃肠功能恢复的同时, 也能有效预防术后并发症的发生.

本文研究结果表明, 快速康复外科应用于肝胆外科手术患者围术期管理中, 能促进患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 其可能作用机制在于快速康复外科能抑制手术所致炎性应激反应, 促进胃肠激素分泌. 需要指出的是, 本文炎性因子、胃肠激素观测时间点偏少, 且缺乏胃肠功能恢复与炎性因子、胃肠激素的相关性分析, 这均需要后续研究不断拓展、完善.

本文研究创新性在于从炎性因子、胃肠激素等生化指标方面, 揭示快速康复外科对应激反应、胃肠功能恢复影响的可能作用机制, 不足之处在于炎性因子、胃肠激素观测时间点相对较少, 也缺乏胃肠功能恢复与炎性因子、胃肠激素的相关性分析. 未来将扩大样本、拓宽炎性因子与胃肠激素等观察指标、增加观测时间点, 进一步探讨快速康复外科应用于肝胆外科手术患者的临床效果及可能作用机制.

文章亮点

实验背景

肝胆外科手术对于患者而言是一个强烈的应激反应过程, 常规围术期管理过程中长时间禁食禁饮、机械性肠道准备、留置管道等刺激, 更会均会加剧应激反应程度, 而且患者多伴有胃肠功能障碍. 快速康复外科通过术前快速康复外科专项健康教育、缩短禁食禁饮时间、酌情留置引流管、术中保温、多模式镇痛、早期自主床上床下活动、口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖等一系列行之有效的围术期管理方法, 对于缓解应激反应、促进胃肠功能恢复效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚.

实验动机

本研究以炎性因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科缓解肝胆外科手术患者应激反应、促进胃肠功能恢复的可能作用机制.

实验目标

探讨快速康复外科对肝胆外科手术患者炎性因子、胃肠激素及胃肠功能的影响, 旨在从炎性因子、胃肠激素等方面分析快速康复外科应用于肝胆外科的临床的效果及可能作用机制.

实验方法

采用前瞻性随机对照研究的方法, 将126例肝胆外科手术患者随机分为干预组和对照组各63例. 对照组给予常规手术管理方法, 干预组给予快速康复外科管理方法, 比较两组患者血清炎性因子、胃肠激素、胃肠功能恢

复时间、并发症等指标.

实验结果

本文研究目的已经达到: 干预组患者血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量明显低于对照组(t = 7.194, 12.355, 12.175, P<0.05, P<0.01); 血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量明显高于对照组(t = 8.452, 5.009, P<0.05, P<0.01); 肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组(P<0.05, P<0.01); 切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%(χ^2 = 6.436, P<0.05).

实验结论

快速康复外科有助于促进肝胆外科手术患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 可能与缓解炎症反应、调节胃肠激素等因素有关.

展望前景

本文研究创新性在于从炎性因子、胃肠激素等生化指标方面, 揭示快速康复外科对应激反应、胃肠功能恢复影响的可能作用机制, 不足之处在于炎性因子、胃肠激素观测时间点相对较少, 也缺乏胃肠功能恢复与炎性因子、胃肠激素的相关性分析. 未来将扩大样本、拓宽炎性因子与胃肠激素等观察指标、增加观测时间点, 进一步探讨快速康复外科应用于肝胆外科手术患者的临床效果及可能作用机制.

4 参考文献

1 李民, 汪岩, 张陈, 孙平, 程翔, 李潼, 宋自芳, 张勇, 郑启昌. 加速康复外科在营养不良肝胆管结石病胆肠吻合术中的应用价值. 中华消化外科杂志 2016; 15: 42-46 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-9752.2016.01.010]

2 Sazhin AV, Nechay TV, Titkova SM, Tyagunov AE, Anurov MV, Melnikov-Makarchuk KY, Tyagunov AA, Ermakov IV, Glagolev NS, Kurashinova LS, Ivanova EA, Nechay VS, Karpov AV, Mirzoyan AT, Ivakhov GB, Balakirev YS. Comparison of standard and fast track rehabilitation in patients with acute appendicitis. Intermediate results of multicenter prospective randomized trial. *Khirurgiia* (Mosk) 2018; 2018: 15-23 [PMID: 30307416 DOI: 10.17116/hirurgia2018090115]

3 肖二卫, 王连才, 王亚峰, 石鹏飞, 穆森茂, 李勇, 李德宇. 快速康复外科在腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并肝外胆管结石中的应用. 中华普通外科杂志 2018; 33: 408-411 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.05.013]

4 Ratti F, Cipriani F, Reineke R, Comotti L, Paganelli M, Catena M, Beretta L, Aldrighetti L. The clinical and biological impacts of the implementation of fast-track perioperative programs in complex liver resections: A propensity score-based analysis between the open and laparoscopic approaches. *Surgery* 2018; 164: 395-403 [PMID: 29887422 DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.020]

5 魏建文. 腔镜下行胆囊切除术应用效果及对胃肠激素分泌和并发症情况的影响. 中国全科医学 2017; 22: 22-24

6 倪宏, 李长江, 项系青. 腹腔镜胆囊切除术对机体炎症反应、氧化应激及细胞免疫功能的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 160-162 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150928.011]

7 闻天学, 王郝. 腹腔镜胆囊切除术对老年慢性胆囊炎伴胆囊结石患者炎症因子及免疫球蛋白的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 2431-2433 [DOI: 10.12310/j.cnki.jhmu.20160715.002]

8 宋美璇, 李显蓉. 快速康复外科在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3960-3966 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3960]

9 Scardino M, D'Amato T, Martorelli F, Fenocchio G, Simili V, Di Matteo B, Bugada D, Kon E. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso® for postoperative analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop* 2018; 5: 8 [PMID: 29557999 DOI: 10.1186/s40643-018-0123-y]

10 Shah OJ, Bangri SA, Singh M, Lattoo RA, Bhat MY, Khan FA. Impact of centralization of pancreaticoduodenectomy coupled with fast track recovery protocol: a comparative study from India. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 546-552 [PMID: 27733326]

11 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝胆胰外科术后加速康复专家共识(2015版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 1-6 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.001]

12 Çakırgöz MY, Duran E, Topuz C, Kara D, Turgut N, Türkmen ÜA, Turanç B, Dolap MÖ, Hancı V. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion related to Guillain-Barré syndrome after laparoscopic cholecystectomy. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 195-198 [PMID: 24907880 DOI: 10.1016/j.bjane.2013.03.009]

13 杨卫富, 印山河, 王黎. 快速康复外科对腹腔镜结直肠癌手术患者胰岛素抵抗和炎性反应的影响. 中国微创外科杂志 2017; 17: 450-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.05.017]

14 Gad EH, Ayoup E, Kamel Y, Zakareya T, Abbasy M, Nada A, Housseni M, Abd-Elsamee MA. Surgical management of laparoscopic cholecystectomy (LC) related major bile duct injuries; predictors of short-and long-term outcomes in a tertiary Egyptian center- a retrospective cohort study. *Ann Med Surg* (Lond) 2018; 36: 219-230 [PMID: 30505442 DOI: 10.1016/j.amsu.2018.11.006]

15 Trevino CM, Katchko KM, Verhaalen AL, Bruce ML, Webb TP. Cost Effectiveness of a Fast-Track Protocol for Urgent Laparoscopic Cholecystectomies and Appendectomies. *World J Surg* 2016; 40: 856-862 [PMID: 26470696 DOI: 10.1007/s00268-015-3266-3]

16 Le Roy B, Fetche N, Buc E, Pereira B, Genty F, Antomarchi O, Gagnière J, Pezet D, Slim K. Feasibility prospective study of laparoscopic cholecystectomy with suprapubic approach. *J Visc Surg* 2016; 153: 327-331 [PMID: 27118171 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.03.005]

17 杨如高, 连立之, 张佳文. 腹腔镜与开腹胆囊切除对胃肠激素、炎症因子和血清淀粉酶的影响. 肝胆外科杂志 2018; 26: 52-54; 64 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2018.01.014]

18 刘莉萍, 漆婷婕, 彭冰华, 左武. 早期进食及活动干预对腹腔镜胆囊切除术后患者胃肠功能恢复的影响. 上海医学 2017; 38: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.08.010]

19 李司鹏. 酪酸梭菌活菌散联合乳果糖对儿童功能性便秘患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 322-324 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201503019]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 311-317

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.311

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

贾璐璐, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

贾璐璐, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

作者贡献分布: 张连峰负责设计与审校; 贾璐璐负责数据分析与论文撰写.

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

收稿日期: 2018-12-06
修回日期: 2019-01-16
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-08

Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Lu-Lu Jia, Lian-Feng Zhang

Lu-Lu Jia, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Corresponding author: Lian-Feng Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. lfzhang91999@126.com

Received: 2018-12-06
Revised: 2019-01-16
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Ischemic colitis (IC), the most common type of ischemic bowel disease, is one of the most common causes of lower gastrointestinal bleeding. The incidence of IC is increasing year by year, but its clinical diagnosis is difficult. Therefore, it is of great significance to investigate the clinical characteristics of IC.

AIM

To investigate the clinical characteristics of IC to improve its early diagnosis.

METHODS

Clinical data of 50 patients with IC diagnosed at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2012 to August 2018 were retrospective analyzed.

RESULTS

A total of 50 patients with IC were included with a mean age of 61.8 years ± 12.9 years and a female predominance (70.0%). The most common symptoms were abdominal pain, hematochezia, and diarrhea. The majority of patients had comorbidities of hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, *etc*. Non-steroidal antiinflammatory drugs, antihypertensive drugs, and statins were the most commonly used concomitant medications. Three cases were dignosed with idiopathic thrombocytopenic purpura at the same time. Colonic mucosal lesions presented regional distribution under colonoscope, with manifestations of erosions, hyperemia, edema, and ulcerations, and some were characterized by lumen stricture. Chronic inflammation was the most common pathological finding. All the patients were discharged after medical treatment. We followed these patient for 2 mo to 72 mo, of whom one died and six had a relapse.

CONCLUSION

IC has non-specific symptoms and changes quickly, and identifing the underlying risk factors of IC and early complete colonoscopy (within 48 h) together with biopsy are important to improve the early diagnosis of IC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemic colitis; Risk factor; Colonoscopy;

Clinical characteristics

Jia LL, Zhang LF. Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 311-317
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/311.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.311

摘要

背景

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的类型, 是下消化道出血最常见的原因之一, 发病率呈逐年上升趋势, 但临床诊断困难, 因此探讨本病的临床特点具有重要意义.

目的

分析IC的临床特点, 提高IC的早期诊断率.

方法

回顾性分析2012-01/2018-08期间在郑州大学第一附属医院确诊的50例IC患者的临床资料.

结果

本组50例IC患者平均年龄61.8岁±12.9岁, 以女性为主(70%), 临床多表现为腹痛、便血、腹泻, 多合并高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症等疾病及口服非甾体抗炎药、降压药、他汀类等药物史, 3例合并原发性血小板减少性紫癜. 结肠镜下病变呈节段分布, 多表现为糜烂、充血、水肿、溃疡, 部分可见狭窄, 病理结果以慢性炎症为主. 所有患者经内科治疗好转出院, 随访2 mo-72 mo, 1例死亡, 6例复发.

结论

IC的症状不典型,病情变化快, 全面了解患者可能的危险因素及早期结肠镜、活检检查(48 h内)有助于早期识别IC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缺血性结肠炎; 危险因素; 结肠镜检查; 临床特点

核心提要: 本文通过对郑州大学第一附属医院近6年的50例缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者的病历资料进行回顾性分析, 发现3例少见的合并原发性血小板减少性紫癜患者, 全面了解患者可能的危险因素及早期结肠镜、活检检查(48 h内)有助于早期识别IC.

贾璐璐, 张连峰. 50例缺血性结肠炎的临床特点分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 311-317
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/311.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.311

0 引言

IC又称结肠缺血(colonischemia, CI), 是指由于各种原因引起结肠某肠段血供减少,不足以维持细胞正常代谢而引起结肠缺血的疾病状态[1]. 据统计[2,3], IC的人群整体发病率约4.5-44/100000, 呈逐年上升趋势, 且随年龄增加发病率升高, IC是下消化道出血最常见的原因之一, 但IC患者症状不典型, 病情变化快, 临床上易误诊、漏诊. 本文对50例确诊的IC患者的临床资料进行回顾性分析, 重点探讨危险因素、内镜及病理特点, 以提高对该病的认识.

1 材料和方法

1.1 材料 50例患者中, 男15例(吸烟8例), 女35例, 男女比例1:2.33, 年龄25-87岁(平均为61.8岁±12.9岁), ≥60岁32例(64.0%), <60岁18例(36.0%), <50岁6例(12.0%), 均行结肠镜检查, 存在不同程度的结肠缺血表现, 伴或不伴影像学改变, 诊断标准参考ACG临床指南[1], 且除外急性肠系膜缺血、感染性结肠炎、炎症性肠病、假膜性肠炎、憩室、肠结核及结肠癌等疾病.

1.2 方法 分析50例IC患者的临床资料, 包括年龄、性别、合并症、服药史、个人史、临床表现、实验室检查、辅助检查、结肠镜下特点、病理结果、治疗及转归情况. 大便次数≥3次/d且伴便血归类于腹泻, 内镜下分型参考Marston分型标准[4], 分为坏疽型(包括一过型和狭窄型)和非坏疽型, 本组患者均为非坏疽型.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析, 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用率(%)表示.

2 结果

2.1 临床表现 腹痛41例(82.0%), 便血30 例(60.0%), 腹泻14 例(28.0%, 其中血性腹泻10例), 恶心8例(16.0%), 腹胀6 例(12.0%), 体质量下降13例(26.0%), 发热4例(8.0%), 部分患者伴纳差、呕吐、头晕、乏力、心悸. 腹痛多位于左下腹或脐周, 性质为阵发性绞痛或持续性隐痛或钝痛伴阵发性加剧, 便血多发生于腹痛后, 为鲜血便者或暗红色血便(37/40), 少数为脓血便(3/40), 4例无肉眼血便者粪潜血阳性, 大多数患者有腹部压痛.

2.2 合并症及用药史 高血压24例(48.0%), 冠心病17例(34.0%), 糖尿病14例(28.0%), 高脂血症11例(22.0%), 脂肪肝11例(22.0%), 腹部手术史9例(14.0%), 脑血管病7例(14.0%), 便秘7例(14.0%), 其他包括肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)2例、房颤3例、血液系统疾病4例[其中急性早幼粒细胞白血病1例, 原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,

ITP)3例]、慢性支气管炎2例、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)1例、肝硬化1例、结缔组织疾病3例、缺血性肾损伤1例、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)-5期1例、合并恶性肿瘤3例、甲状腺功能减退2例, 27例合并2种及2种以上疾病. 25例(50.0%)有服药史, 其中非甾体抗炎药(包括低剂量阿司匹林)11例(22.0%), 降压药17例(34.0%, 其中CCB类11例, ACEI/ARB类5例), 他汀类药物7例(14.0%), 另β受体阻滞剂3例、糖皮质激素3例、升血小板胶囊3例、达那唑2例(4%)、抗焦虑抑郁药物2例. 3例ITP患者特点如表1.

2.3 实验室及辅助检查 50例IC患者中,12例外周血白细胞(white blood cell, WBC)升高, 17例C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高, 18例D二聚体升高, 5例血小板(platelet, PLT)降低, 13例血红蛋白(hemoglobin, Hb)低于115 g/L, 6例行腹部X片检查, 肠腔胀气4例, 31例行CT和(或)增强CT检查, 11例正常, 20例提示肠壁增厚、水肿、渗出, 2例提示少量腹腔积液, 2例提示周围脂肪浸润或间隙模糊. 14例行腹部大血管彩超, 其中9例未见异常或显示不清, 5例提示腹腔血管不同程度狭窄, 15例行CT血管造影检查, 其中8例未见异常, 6例提示腹腔血管斑块形成, 管腔多为轻度狭窄, 1例提示腹主动脉附壁小血栓.

2.4 结肠镜及病理检查 50例患者全部行结肠镜检查(35例在入院3 d内完成, 仅15例在症状出现3 d内完成), 39例同时行内镜下活检, 病变呈节段性分布, 受累部位: 左半结肠38例(76.0%, 直肠3例), 横结肠+左半结肠4例, 横结肠4例, 横结肠+右半结肠1例, 右半结肠1例, 广泛结肠受累者2例, 最常见的受累部位为降结肠(68.0%)、乙状结肠(64.0%)、脾曲(30.0%). 镜下表现及病理结果见表2和表3, 镜下主要表现为结肠黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡, 溃疡多为纵行溃疡(13/17), 余为不规则或环形溃疡, 16例合并结直肠息肉, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主(84.2%), 部分为活动性炎症(15.8%), 典型的镜下及病理表现见图1A-D.

2.5 治疗及预后 所有患者均住院接受内科综合治疗, 除外1例CKD-5期血液透析患者, 均不需要输血, 2例给予低分子肝素抗凝治疗, 18例给予改善循环药物(前列地尔、丹参、血栓通等), 7例抗凝联合改善循环, 20例给予抗感染治疗(三代头孢、左氧氟沙星、奥硝唑等), 3例在短时间应用止血药物(去氨加压素、酚磺乙胺、卡络磺钠), 余治疗包括治疗原发病(稳定粥样斑块预防栓子脱落, 控制血糖、血压, 改善心功能等)、禁食补液、纠正电解质紊乱、抑酸、保护肠道黏膜、调节肠道菌群、解痉止痛等, 多数患者在5 d内症状好转, 无手术及死亡患者. 除外5例因治疗其他疾病延长住院时间的患者, 平均住院10.02 d±6.84 d. 18例在7 d-3 mo内复查肠镜, 多数恢复正常, 2例遗留肠腔狭窄或瘢痕形成, 随访期间2-72 mo, 1例在半年后因COPD急性加重死亡, 6例(12.0%)复发.

3 讨论

IC是缺血性肠病中最常见的类型, IC好发于老年人, 女性易患, 本研究中IC患者女性居多(70.0%), 年龄61.8岁±12.9岁, 与大多数研究一致. IC的临床表现无特异性, 在本次研究中, 腹痛、便血和腹泻是IC最常见的三种症状, 其中腹痛后排暗红色或鲜红色血便最为典型.

IC的病因尚不完全明确, 通常被认为是由结肠低灌注和再灌注损伤的结果, 动脉硬化的危险因素被高度推荐为IC的危险因素[5]. 本次研究中最常见的伴随疾病有高血压(48.0%), 其次为冠心病、糖尿病、高脂血症、脂肪肝. 有研究认为IC是腹主动脉瘤术后严重甚至导致死亡的并发症[6], 且在开放性腹主动脉瘤修补术后发生率更高, 高龄、女性、动脉瘤破裂、大量失血等均被认为是腹主动脉瘤术后发生IC的危险因素, 在本次研究中, 未发现腹主动脉瘤术后患者, 可能与病例数较少及结肠镜在此类患者中检查率较低有关. Suh等[7]发现便秘和IBS是IC的独立危险因素. 药物引起的IC容易被忽视, 本次研究中, 常见的口服药物有降压药, 以CCB类为主, 其次为他汀类, 其他据报道常见但在本组病例未见的药物有地高辛、利尿剂、雌激素、可卡因等[8].

值得注意的是本次研究中3例患者合并ITP, 均有口服升血小板胶囊和(或)达那唑等药物史, 达那唑可能通过便秘的副作用与CI有关[9], 升血小板胶囊是我国传统中药, 在ITP患者中应用广泛, 升血小板胶囊的主药成分是青黛, 国内曾有多篇文献报道含青黛成分的中药(如复方青黛丸、升血小板胶囊)可导致IC, 具体机制尚不清楚, 可能与以下因素相关[10,11]: (1)青黛直接刺激肠道, 损伤肠道黏膜; (2)导致腹泻, 剧烈腹泻可导致血容量降低、肠内压增高、血管痉挛等, 致使肠壁供血; (3)青黛的止血功效导致结肠黏膜血管血栓形成, 黏膜缺血坏死, 但本次研究中3例ITP患者均合并3种基础疾病, 1例服用CCB类降压药, 各种因素在IC发病中具体所起作用不明确, 需要扩充病例数后进一步研究.

本次研究中IC患者的实验室指标中有不同程度的WBC、CRP、D-二聚体升高及Hb、PLT降低, 但无特异性, 不能用于IC的早期诊断, 但可用鉴别诊断、判断病情程度和预后, 粪便培养可与感染性结肠炎鉴别. 腹部X光片可用于排除胃肠穿孔等急腹症, IC多是结肠微

表 1　3例原发性血小板减少性紫癜患者临床特点

编号	性别	年龄(岁)	其他基础疾病	口服药	PLT (1×10^9/L)	结肠镜表现	病理
1	女	63	高血压、冠心病、糖尿病	泼尼松、达那唑、升血小板胶囊、CCB	98	部位: 降结肠、乙状结肠, 表现: 充血、水肿, 多发溃疡、糜烂、坏死	黏膜慢性炎
2	男	65	脑梗塞、高血压、冠心病	升血小板胶囊	50	部位: 乙状结肠、直肠, 表现: 弥漫性糜烂/活动性渗血	黏膜慢性炎
3	女	52	高血压、糖尿病、子宫切除术后	泼尼松、达那唑、升血小板胶囊	30	部位: 全结肠, 表现: 弥漫性充血水肿, 点片状糜烂, 散在溃疡面	黏膜慢性炎

CCB: 钙通道阻滞剂; PLT: 血小板.

表 2　50例缺血性结肠炎患者的结肠镜下特点

镜下表现	*n* (%)
糜烂	32 (64.0)
充血	28 (56.0)
水肿	23 (46.0)
溃疡	17 (34.0)
出血点/斑、渗血	7 (14.0)
狭窄	7 (14.0)
隆起	3 (6.0)
颗粒状改变	3 (6.0)
血管纹理不清	2 (4.0)
白苔或脓白苔	10 (20.0)

表 3　39例缺血性结肠炎患者的病理特点

病理表现	*n* (%)
炎症	38 (97.4)
糜烂	4 (10.3)
溃疡	5 (12.8)
纤维素性坏死	1 (2.6)
中性粒细胞和(或)淋巴细胞浸润	3 (7.7)
隐窝炎、隐窝脓肿	3 (7.7)
固有层水肿	1 (2.6)
腺体破坏	1 (2.6)

血管的非闭塞性、一过性缺血性损害, CT血管造影及腹部大血管彩超不能显示三级分支以下血管, 诊断价值相对有限, CT检查是明确肠道受累部位和病变范围首选的检查方法, 本研究中CT主要表现为病变处肠壁增厚、水肿、渗出, 部分可见周围脂肪浸润、间隙模糊, 如出现肠壁积气征、门静脉和肠系膜静脉气体则提示透壁性病变[12].

在无肠穿孔及肠坏死等禁忌症情况下, 结肠镜检查是IC诊断、判断病情和预后的最重要手段. IC病变呈节段性分布, 与结直肠血管解剖和血流灌流特点相关, 左半结肠最易受累, 本研究中, 84%患者左半结肠受累, 但也有部分患者直肠、右半结肠甚至广泛结肠受累, 以降结肠(68%)、乙状结肠(64%)、脾曲(30%)最常见.本次研究中, 内镜下主要表现为充血、水肿、糜烂、溃疡形成、上覆白苔或脓白苔, 溃疡多为纵行溃疡, 部分可见管腔狭窄、隆起、出血、黏膜颗粒样改变、血管纹理不清, 如黏膜颜色变紫或发黑, 考虑坏疽可能, 本组IC患者无坏疽型. 39例结肠镜检查同时行黏膜活检, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主, 少数为活动性炎症, 部分可见中性粒细胞和(或)淋巴细胞浸润、隐窝炎、隐窝脓肿、固有层水肿、腺体破坏、纤维素性坏死, 病理结果无特异性, 仅从病理学上很难区分IC和IBD, 临床表现、内镜表现必须与病理表现相结合, 黏膜下层纤维素血栓和含铁血黄素细胞被认为是IC特征性病理表现[13]. 本组39例患者均无此表现, 可能与活检时机相关. 本研究中70%患者在入院3 d内行结肠镜检查, 但追溯症状出现时间, 发现症状出现 3 d内行结肠镜患者相对较少, 与就诊意识差及首诊误诊等因素相关, 且为取得较佳镜下观察效果, 多数患者口服清肠药, 进一步延长诊断时间. 美国最新的多中心研究表明[14], IC的病理结果与症状持续时间相关, 在症状出现后3 d内活检固有层透明样变性常见, 5 d以上活检更易出现隐窝炎和隐窝脓肿. 在Montoro等[15]人的一项研究中, IC患者在症状出现5 d后行结肠镜检查时, 典型的缺血改变仅为9.7%, 病理表现在前48 h活检中更为明显.一系列研究建议[8,12]可疑IC患者在症状出现后48 h内无需肠道准备即行结肠镜检查, 以达到诊断目的即可, 避免过度充气导致肠腔压力增加而加重IC, 早期结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的. 另外Zheng等[16]人首次在1例IC患者中, 利用探头式共聚焦激光显微内镜(probe-type confocal laser microendoscopy, pCLE)发现腺体萎缩, pCLE有可能用于因正在服用抗凝药物或凝血功能障碍等原因不能活检的IC患者的诊

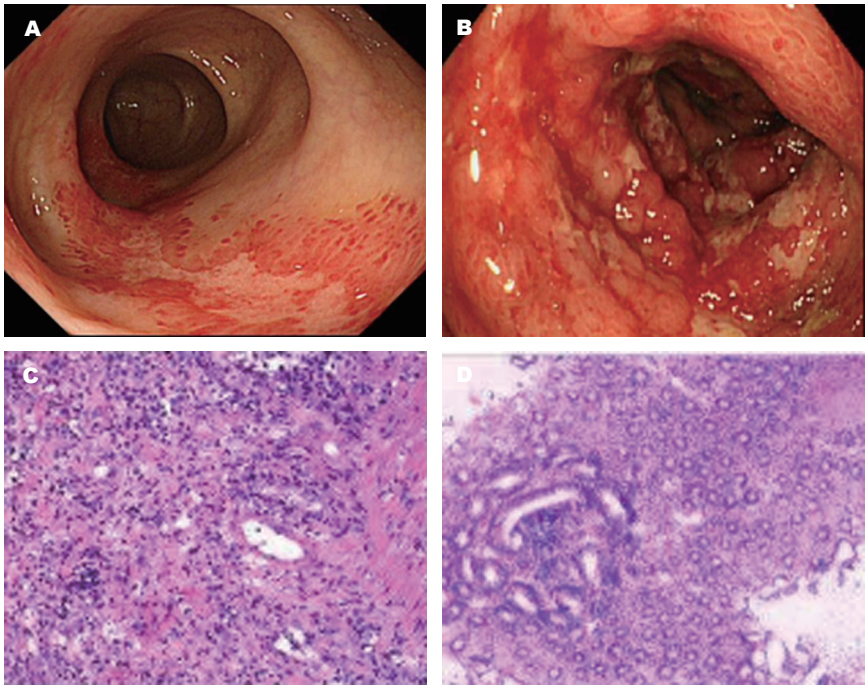


图 1　缺血性结肠炎典型的结肠镜下及病理表现. A: (降结肠)充血、糜烂, 可见纵行溃疡; B: (肝曲)严重水肿、糜烂, 可见浅溃疡; C: (降结肠)淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 可见纤维素性坏死; D: (降结肠)黏膜腺体部分破坏, 间质嗜酸性物质沉积伴中性粒细胞浸润.

断, 但需要进一步探讨.

多数IC患者病程呈自限性, 预后良好, 无需特殊治疗, 虽部分患者D-二聚体升高, 但抗凝治疗在IC患者中的应用缺乏前瞻性研究, 在IC患者中使用结肠血管舒张剂(西地那非、L-精氨酸等)缺乏证据[12]. IC患者短期内复查结肠镜, 病变恢复快, 可用于鉴别IC和IBD. 严重坏疽型IC通常需要手术治疗, 且死亡率较高. 本研究随访过程中, 1例患者因COPD急性加重死亡, 6例患者(12%)复发, 关于复发的危险因素有待进一步研究.

总之, IC临床表现无特异性, IC诊断有赖于临床病史、影像学及内镜下证据、活检病理的支持并排除其他结肠炎, 全面了解患者可能存在的危险因素及早期结肠镜检查有助于早期识别IC, 减少漏诊、误诊率.

文章亮点

实验背景

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的类型, 是下消化道出血最常见的原因之一, 发病率呈逐年上升趋势, 但临床诊断困难, 因此探讨本病的临床特点具有重要意义.

实验动机

IC的发病率逐年升高, 但临床诊断困难, 本研究旨在分析50例IC患者的临床特点, 寻找IC潜在的危险因素, 探讨IC影像学、结肠镜及病理特点, 有利于提高临床医师对IC的认识, 提高IC的诊断率.

实验目标

本研究的主要目标是回顾性分析50例IC的临床特点, 尤其是可能的危险因素、影像学、结肠镜及病理特点, 以提高临床医师对IC危险因素的识别, 寻找IC的早期诊断方法, 以达到IC的早诊断、早治疗, 改善IC患者的预后.本研究发现了IC许多可能的危险因素, 值得注意的是发现3例原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)合并IC患者, 分析了可能导致ITP患者发生IC的原因, 另外本研究中详细的总结了50例IC患者的结肠镜及病理特点, 分析了IC患者病理表现不典型的原因, 对提高IC的早期诊断率有一定的临床指导意义.

实验方法

本研究主要采用回顾性数据分析, 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析, 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用率(%)表示.

实验结果

本研究基本达到实验目标, 回顾性分析了50例IC的临床特点, 发现IC好发于老年人, 女性多见, 有许多潜在的危险因素, 最常见的疾病是高血压、冠心病、糖尿病、高

脂血症, 最常见的口服药物是降压药、他汀类降脂药, 本次研究中发现3例少见的ITP合并IC患者, 3例患者均有口服升血小板胶囊及达那唑药物史, 本研究中IC镜下主要表现为充血、水肿、糜烂、溃疡形成等, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主, 病理结果无特异性, 可能与肠镜检查时机相关, 早期(48 h内)结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的, 本研究引起了我们对ITP合并IC患者的重视, 且对IC的早期诊断有指导意义.

实验结论

本研究发现了许多IC可能的危险因素并结合既往研究进行归纳总结, 有利于提高临床医师对IC危险因素的识别, 本研究发现3例ITP合并IC患者, 均有口服血小板及达那唑药物史, 结合既往报道总结了升血小板胶囊及达那唑可能导致IC的机制, 使临床医师警惕ITP合并IC可能, 另外本研究详细总结了50例IC患者的结肠镜下及病理表现, 并结合结肠肠镜检查距症状出现的间隔时间, 分析了病理表现不典型的可能的原因, 提出早期(48 h内)结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的. 另外结合IC的最新研究, 提出共聚焦激光显微内镜有可能用于因正在服用抗凝药物或凝血功能障碍等原因不能活检的IC患者的诊断.

展望前景

通过这次研究, 我们发现IC在临床中诊断较为困难, 对临床中的出现腹痛、便血的患者(尤其是老年女性)应考虑IC可能, 应仔细询问病史(包括基础疾病及服用药物), 疑似IC患者应谨慎使用缩血管药物及其他止血药物, 在病情允许的情况下, 应早期(最好在48 h内)行结肠镜及病理检查, 以达到早期诊断的目的. 临床医师应警惕ITP合并IC患者, 在治疗此类患者时应权衡利弊, 选择合适治疗方案. 抗凝治疗对IC预后的影响未来可行进一步前瞻性的研究, 对IC复发的危险因素可行进一步的探讨.

4 参考文献

1 Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 18-44; quiz 45 [PMID: 25559486 DOI: 10.1038/ajg.2014.395]

2 Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738 [PMID: 15043513 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x]

3 Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 731-738 [PMID: 25130936 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.061]

4 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]

5 Peixoto A, Silva M, Gaspar R, Morais R, Pereira P, Macedo G. Predictive factors of short-term mortality in ischaemic colitis and development of a new prognostic scoring model of in-hospital mortality. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 432-439 [PMID: 28507756 DOI: 10.1177/2050640616658219]

6 Behrendt CA, Rieß HC, Schwaneberg T, Larena-Avellaneda A, Kölbel T, Tsilimparis N, Spanos K, Debus ES, Sedrakyan A. Incidence, Predictors, and Outcomes of Colonic Ischaemia in Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 507-513 [PMID: 30037737 DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.06.010]

7 Suh DC, Kahler KH, Choi IS, Shin H, Kralstein J, Shetzline M. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 681-692 [PMID: 17311601 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03250.x]

8 Sherid M, Sifuentes H, Samo S, Sulaiman S, Husein H, Tupper R, Sethuraman SN, Spurr C, Vainder JA, Sridhar S. Ischemic colitis: A forgotten entity. Results of a retrospective study in 118 patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 606-613 [PMID: 25139520 DOI: 10.1111/1751-2980.12182]

9 Hass DJ, Kozuch P, Brandt LJ. Pharmacologically mediated colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1765-1780 [PMID: 17488249 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01260.x]

10 武 军, 田字彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳. 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3000-3004 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.3000]

11 索宝军, 周丽雅, 丁士刚, 吕愈敏, 顾芳, 林三仁, 郑亚安. 青黛相关缺血性结肠黏膜损伤的内镜及临床特点分析. 中华内科杂志 2011; 50: 646-649 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.010]

12 Nikolic AL, Keck JO. Ischaemic colitis: uncertainty in diagnosis, pathophysiology and management. *ANZ J Surg* 2018; 88: 278-283 [PMID: 29124893 DOI: 10.1111/ans.14237]

13 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). 中华老年医学杂志 2011, 30: 1-6 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.01.001]

14 Fenster M, Feuerstadt P, Brandt LJ, Mansoor MS, Huisman T, Aroniadis OC. Real-world multicentre experience of the pathological features of colonic ischaemia and their relationship to symptom duration, disease distribution and clinical outcome. *Colorectal Dis* 2018; 20: 1132-1141 [PMID: 29969179 DOI: 10.1111/codi.14323]

15 Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, Bujanda L, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martinez B, Gisbert JP, Chaparro M, Jimenez Bernadó A, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Casal Nuñez E; Workgroup for the Study of Ischaemic Colitis of the Spanish Gastroenterological Association (GTECIE-AEG). Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 236-246 [PMID: 20961178 DOI: 10.3109/00365521.2010.525794]

16 Zheng M, Zhang M, Li C, Wang X, Zhong N, Zuo X, Li Y.

Gastrointestinal: "Ghost gland" in probe-based confocal laser endomicroscopy for diagnosing ischemic colitis: A novel approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1818 [PMID: 30022516 DOI: 10.1111/jgh.14314]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 318-323

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.318

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李 鹏, 杨荣华, 张明华

李鹏, 杨荣华, 张明华, 湖州市中心医院泌尿外科 浙江省湖州市 313000

李鹏, 副主任医师, 研究方向为泌尿系肿瘤微创治疗.

作者贡献分布: 李鹏负责课题的设计与论文的撰写; 杨荣华与张明华负责病例的随访与数据的收集; 彭江华负责数据分析和写作指导.

通讯作者: 李鹏, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区爱山街道红旗路198号, 湖州市中心医院泌尿外科. pc92342319zhanpo8@163.com

收稿日期: 2018-12-13
修回日期: 2019-01-29
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-08

Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Peng Li, Rong-Hua Yang, Ming-Hua Zhang

Peng Li, Rong-Hua Yang, Ming-Hua Zhang, Department of Urology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Peng Li, Associate Chief Physician, Department of Urology, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Aishan Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. pc92342319zhanpo8@163.com

Received: 2018-12-13
Revised: 2019-01-29
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hemorrhage is a common complication after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL) with laser lithotripsy. It has a high incidence in elderly patients and affects postoperative rehabilitation. Bleeding occurring after 3 d of surgery is associated with poor healing of surgical wounds, sloughing of clotting, and infection. We hypothesized that partial parenteral nutrition support can improve the nutritional status of patients and help achieve the goal of controlling chronic bleeding.

AIM

To investigate the effects of partial parenteral nutrition support on the nutritional status and recovery of elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive PCNL with laser lithotripsy.

METHODS

The selected subjects were elderly patients with chronic hemorrhage who underwent minimally invasive PCNL at in Huzhou Central Hospital from August 2013 to August 2017. According to different nutritional support programs, they were divided into an observation group, which was given partial parenteral nutrition combined with common enteral nutrition treatment (60 patients), and a control group, which was given common enteral nutrition treatment alone (70 patients). Nutritional indicators such as hemoglobin, globulin, prealbumin, and transferrin in the two groups were compared, and recovery indexes such as time to hemostasis, postoperative hospital stay, time to discontinuing intravenous infusion, and interventional embolization rate were compared.

RESULTS

After treatment, hemoglobin, globulin, prealbumin, transferrin, and retinol binding protein in the observation group were significantly higher than those in the control group (13.19 ± 3.31 *vs* 106.82 ± 1.91, 32.68 ± 2.66 *vs* 28.22

± 2.58, 0.41 ± 0.08 *vs* 0.25 ± 0.06, 2.67 ± 0.13 *vs* 2.19 ± 0.06, 0.85 ± 0.13 *vs* 0.63 ± 0.12; $P < 0.05$). Time to hemostasis, postoperative hospital stay, time to discontinuing intravenous infusion, and interventional embolization rate in observation group were significantly lower than those in the control group (46.12 ± 9.82 *vs* 73.36 ± 10.17, 8.31 ± 2.25 *vs* 15.25 ± 3.21, 6.58 ± 1.68 *vs* 13.31 ± 2.11, 8.33% *vs* 22.85%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of partial parenteral nutrition support program in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive PCNL can improve the nutritional status and promote the rapid recovery of patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laser lithotripsy; Postoperative; Hemorrhage; Parenteral nutrition; Rapid recovery

Li P, Yang RH, Zhang MH. Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 318-323
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/318.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.318

摘要

背景

慢性出血是微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)后常见的并发症, 在高龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复. 术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血痂脱落及感染等相关. 我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的.

目的

探讨在行PCNL后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持方案, 对其营养状态、促进其快速康复的影响.

方法

选择的研究对象为在2013-08/2017-08期间, 湖州市中心医院收治的行PCNL后慢性出血的高龄患者, 根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组, 共60例患者, 和单纯给予普通肠内营养的对照组, 共70例患者. 然后将两组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等营养指标, 出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间及介入栓塞率等恢复指标进行比较.

结果

在治疗后, 病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白分别为113.19±3.31、32.68±2.66、0.41±0.08、2.67±0.13、0.85±0.13, 明显高于对照组的106.82±1.91、28.22±2.58、0.25±0.06、2.19±0.06、0.63±0.12, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率分别为46.12±9.82、8.31±2.25、6.58±1.68、8.33%, 明显低于对照组的73.36±10.17、15.25±3.21、13.31±2.11、22.85%, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 激光碎石; 术后; 出血; 肠外营养; 快速康复

核心提要: 慢性出血是高龄结石患者微创经皮肾穿刺激光碎石术术后常见的并发症, 影响患者的术后康复. 术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血痂脱落及感染等相关. 我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的.

李鹏, 杨荣华, 张明华. 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 318–323
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/318.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.318

0 引言

近年来, 内窥镜技术在泌尿外科发展迅速, 微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)被广泛用于肾脏结石及输尿管上段结石的治疗, 具有创伤小、清石率高、术后并发症少的优势, 对于高龄结石患者尤为合适[1]; 据马涛等[2]报道, 慢性出血是PCNL术后常见的并发症, 在高龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复. 据向宸辉等[3]报道, PCNL术后3 d内的出血多与术中止血不彻底有关, 而术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血痂脱落及感染等相关. 在高龄的结石患者中往往存在多种慢性疾病, 营养状况一般较差, 若合并PCNL后慢性出血, 加之在PCNL术后患者胃肠功能下降, 单纯通过肠内营养无法充分补充机体所需, 可

导致营养不良一慢性出血一加重营养不良一持续慢性出血的恶性循环, 严重影响患者术后的康复, 若不及时诊治, 预后较差. 我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的[4,5]. 本研究主要探讨在行PCNL后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持方案, 对其营养状态、促进其快速康复的影响, 以期为临床治疗提供参考资料, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2013-08/2017-08, 湖州市中心医院收治的130例行微创经皮肾穿刺激光碎石的高龄患者, 经影像学检查及术中确诊, 术后3 d后均有慢性失血(肉眼或镜下血尿或造瘘道出血), 且给予抗感染、止血药物及膀胱冲洗等治疗后未见减轻的患者. 所选患者均无肝肾功能异常、均无内分泌系统疾病、术前均无长期禁食史, 均无长期口服抗血小板药物史; 所选患者均签署知情同意书, 均经过我院伦理委员会批准. 对上述患者的研究资料进行回顾性分析, 根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组, 共60例患者, 和单纯给予普通肠内营养的对照组, 共70例患者. 在病例组患者中, 男性有33例, 女性有27例, 年龄在62-80岁之间, 患者平均年龄为71.8岁±7.0岁, 身体质量指数(body mass index, BMI)在14.8-19.3 kg/m^{2}之间, 平均15.9 kg/m^2±2.9 kg/m^2, 在结石部位上, 38例患者为肾脏结石、22例患者为输尿管上段结石, 结石长径平均15.1 mm±3.6 mm, 有6例患者伴有感染; 在对照组患者中, 男性有41例, 女性有29例, 年龄在63-81岁之间, 患者平均年龄为72.3岁±6.9岁, BMI在14.4-20.1 kg/m^{2}之间, 平均16.1 kg/m^2±3.1 kg/m^2, 41例患者为肾脏结石、29例患者为输尿管上段结石, 结石长径平均15.3 mm±3.5 mm, 有7例患者伴有感染. 两组患者的性别、年龄、BMI、结石部位、长径等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1.

1.2 方法 两组患者均给予抗生素、止血剂, 维持水电解质平衡及血流动力学稳定治疗. 对照组给予普通肠内营养: 能全力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产], 能量密度4.28 kJ/mL, 热量分布蛋白质:脂肪:糖为16:35:49, 热量根据每天25-30 kal/kg计算, 液体不足部分, 经肠外途径补充, 监测患者的电解质等情况, 根据化验结果进行肠内或静脉补充; 观察者患者除给予普通肠内营养外, 另给予部分肠外营养: 其配置方法为: 热量根据每天25-30 kal/kg计算, 脂肪供能约占30%-40%, 每天氮摄入约0.15-0.2 g/kg, 热氮比值为120:1, 肠外营养内包含微量营养素、矿物质等, 根据化验结果调整电解质补充量; 制成所获得的全营养混合液, 经微量输液泵匀速经静脉泵入, 一般12-16 h输注完毕, 给予1 wk的肠外营养支持.

观察与记录内容: 两组患者在治疗前后均抽取血液, 检测血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白等营养指标; 记录两组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间等恢复指标, 对两组患者进行3 mo的随访, 记录两组患者的介入栓塞率.

统计学处理 用SPSS 17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或χ^2检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、BMI、结石部位、长径等情况无明显差异, 具有可比性(P>0.05), 见表1.

2.2 两组患者营养指标的比较 在治疗前, 两组患者在血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白等指标上无明显差异, 不具有统计学意义(P>0.05); 在治疗后, 病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白分别明显高于对照组, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

2.3 两组患者临床恢复情况的比较 病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率明显低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表3.

3 讨论

PCNL凭借其较高的清石率、较小的周围组织损伤等优点, 而被广泛用于上尿路结石的治疗中[6]. 如何预防PCNL术后并发症是患者快速康复的关键, 术后出血是十分常见且棘手的并发症, 研究发现术后早期出血(术后3 d内)和肾脏积水减压效应、肾脏或输尿管的损伤、肾盂内持续高灌注压、造瘘处损伤或拔出造瘘管损伤泌尿脏器及凝血功能障碍等因素关系密切[7-9]; 术后慢性出血(术后3 d)与感染、凝血焦痂和创口愈合不佳相关. 在临床中, 对于PCNL术后慢性出血的保守治疗包括给予绝对卧床休息、止血药物、补充血浆及红细胞、肾造瘘管夹闭或用气囊尿管压迫等方法[10,11], 在积极保守治疗无效, 患者持续出血, 具备指征时甚至需要行介入栓塞进行治疗[12]. 老年人胰腺萎缩, 功能退化, 致胰酶分泌降低, 消化及吸收能力降低, 因此极易出现营养不良; 对于高龄患者来说, 手术引起的失血及创伤, 手术后进食少且对肠内营养吸收差, 因此在PCNL术后极易并发慢性出血, 会增加住院时间, 影响患者的康复和预后. 高龄患者PCNL术后的慢性出血会加重营养不良, 进而

表 1　两组患者的一般情况比较(mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	结石部位		结石直径(mm)	并发感染(*n*)
	男	女			肾脏	输尿管上段		
对照组(*n* = 70)	41	29	72.3 ± 6.9	16.1 ± 3.1	41	29	15.3 ± 3.5	7
病例组(*n* = 60)	33	27	71.8 ± 7.0	15.9 ± 2.9	38	22	15.1 ± 3.6	6
t/χ^2	0.168		0.409	0.377	0.307		0.321	0.001
*P*值	0.919		0.683	0.706	0.857		0.751	0.999

BMI: 身体质量指数.

表 2　两组患者营养指标的比较(g/L, mean ± SD)

检测指标	对照组(*n* = 70)		病例组(*n* = 60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血红蛋白	102.31 ± 21.18	106.82 ± 1.91	102.56 ± 2.26	113.19 ± 3.31[a]
球蛋白	26.91 ± 2.69	28.22 ± 2.58	26.86 ± 2.67	32.68 ± 2.66[a]
前白蛋白	0.22 ± 0.08	0.25 ± 0.06	0.23 ± 0.08	0.41 ± 0.08[a]
转铁蛋白	2.03 ± 0.07	2.19 ± 0.06	2.09 ± 0.10	2.67 ± 0.13[a]
视黄醇结合蛋白	0.53 ± 0.09	0.63 ± 0.12	0.56 ± 0.11	0.85 ± 0.13[a]

[a]*P*<0.05, 与对照组治疗后相比.

表 3　两组患者临床恢复情况的比较(mean ± SD)

分组	出血停止时间(h)	术后住院时间(d)	停止静脉输液时间(h)	介入栓塞*n* (%)
对照组(*n* = 70)	73.36 ± 10.17	15.25 ± 3.21	13.31 ± 2.11	16 (22.85)
病例组(*n* = 60)	46.12 ± 9.82	8.31 ± 2.25	6.58 ± 1.68	5 (8.33)
t/χ^2	15.466	14.045	19.885	4.016
*P*值	0.0001	0.0001	0.0001	0.035

更易出血, 形成恶性循环[13]. 据富奇志等[14]报道, 在术后营养不良的状态下, 机体的免疫系统处于抑制状态, 并发术后感染的风险增高, 会导致术后慢性出血的发生. 因此在高龄PCNL术后慢性出血患者中, 应给予合适的营养支持方案, 改善其营养不良状态, 进而达到治疗慢性出血的作用, 促进患者的尽快康复.

在PCNL术后患者中, 机体处于应激状态, 体内茶酚胺、胰高血糖素、糖皮质激素等促分解激素分泌增多, 促进脂肪动员, 加剧脂肪氧化, 使血液中甘油三酯、极低密度脂蛋白及游离脂肪酸浓度升高; 体内蛋白加速分解, 骨骼肌等体内组织蛋白加速分解为氨基酸[15,16]; 在应激状态下, 肝脏摄取氨基酸的能力降低, 血液中支链氨基酸含量降低, 而苯丙氨酸、丙氨酸等含量升高, 使尿液中的尿素氮含量升高, 而发生负氮平衡; 在应激状态下, 还会发生电解质紊乱, 常常出现如低钾、低磷、低镁, 血清钙浓度升高, 而血清铁、血清锌浓度下降等微量元素的变化[17]. 因此, 需要针对PCNL术后营养状态的改变, 给予相应的营养支持方案, 来改善患者的营养不良状态.

PCNL手术无需经过腹腔, 对患者胃肠系统干扰较小, 手术后患者多可经口饮食, 但却无法完全满足患者术后需要, 因此需要联合部分肠外营养来改善营养不良状态. 肠外营养通过中心静脉或周围静脉插管给机体输入氨基酸、脂肪乳、葡萄糖、电解质、维生素、微量元素等机体所需的营养液, 维持正氮平衡, 使其保持良好的营养状态[18]; 营养状态的改善, 能够促进造瘘口、出血创面的快速愈合, 从而促进止血. 通过部分肠外营养联合普通肠内营养的支持方案, 能够减少完全肠外营养所带来的肠黏膜萎缩、肠道菌群失调等并发症[19,20]. 在本次研究中, 我们对病例组患者给予普通肠内营养联合部分肠外营养, 对照组患者仅给予普通肠内营养. 在治疗前, 两组患者在血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转

铁蛋白等指标上无明显差异; 在治疗后, 病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醛结合蛋白明显高于对照组, 表明部分肠外营养能够显著改善PCNL并发慢性出血高龄患者的营养不良状态. 我们进一步比较了两组患者的出血停止时间及康复相关指标, 我们发现病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率明显低于对照组. 表明通过给予病例组患者部分肠外营养的支持方案, 使其营养不良状态改善后, 能够显著的促进出血停止, 通过保守治疗即可, 减少介入栓塞治疗率, 减少患者的住院时间, 促使其早日康复.

总之, 在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复.

文章亮点

实验背景

慢性出血是微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)后常见的并发症, 在高龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复. 术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血痂脱落及感染等相关. 我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的.

实验动机

观察部分肠外营养的支持方案能否改善PCNL术后慢性出血患者的营养状态, 治疗慢性出血, 促进患者康复.

实验目标

部分肠外营养方案通过改善PCNL术后慢性出血患者的营养状态, 起到治疗慢性出血的目的, 进而促进患者康复, 能够为PCNL术后慢性出血的治疗提供更多选择.

实验方法

通过回顾性分析我院收治的130例行行PCNL后慢性出血的高龄患者, 根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组, 和单纯给予普通肠内营养的对照组. 观察两组患者的营养指标, 和出血治疗情况和康复相关指标.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复, 为PCNL后慢性出血的高龄患者的治疗提供了新的参考.

实验结论

在PCNL后慢性出血的高龄患者中, 通过给予部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复. 对于PCNL后慢性出血的高龄患者, 建议给予部分肠外营养进行治疗.

展望前景

本研究未来研究的方向是研究部分肠外营养治疗PCNL后慢性出血的具体机制. 本研究未来研究的最佳方法是进行前瞻性、多中心的大样本随机对照研究.

4 参考文献

1 王英. 介入治疗PCNL后迟发性出血的全程护理研究. 成都医学院学报 2015; 1: 123-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2015.01.034]
2 马涛, 王静, 哈木拉提•吐送, 马军, 王峰. PCNL治疗不同年龄组肾结石单中心研究. 新疆医科大学学报 2018; 6: 706-710 [DOI: 10.396/j.issn.1009-5551.2018.06.011]
3 向宸辉, 刘小勇, 王鹏桥, 陈胜龙. PCNL治疗ESWL失败的老年肾结石患者的有效性及安全性. 西南国防医药 2017; 5: 456-459 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.05.009]
4 向宸辉, 刘小勇, 王鹏桥, 陈胜龙. 单通道PCNL联合输尿管软镜治疗老年复杂性肾结石疗效观察. 西南国防医药 2017; 7: 676-678 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.07.010]
5 晁亮, 吴永第, 仇兰香, 张春红, 徐玉梅, 王军起, 谢叔良, 上官卓华, 孙家庆. ESWL术后即刻PCNL在无积水鹿角形肾结石中的临床应用. 海南医学 2018; 15: 2167-2169 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.15.028]
6 廖文成, 李优笙, 张焱, 林峰, 徐开鑫, 吴检发, 张国玺. 斜仰截石位经皮肾镜联合软性输尿管镜治疗经皮肾镜取石术后残石的初步研究. 微创泌尿外科杂志 2018; 3:173-176 [DOI: 10.19558/j.cnki.10-1020/r.2018.03.008]
7 李翔. Medicine: CTU辅助超声引导在PCNL治疗肾结石中的应用. 现代泌尿外科杂志 2017; 7: 555 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2017.07.018]
8 黎春明, 韩朝晖, 孙飞, 伍晟赟, 刘文育. 18例PCNL术后并发尿脓毒血症临床分析. 重庆医学 2018; 17: 2356-2358 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.028]
9 Cormio L, Preminger G, Saussine C, Buchholz NP, Zhang X, Walfridsson H, Gross AJ, de la Rosette J. Nephrostomy in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): does nephrostomy tube size matter? Results from the Global PCNL Study from the Clinical Research Office Endourology Society. *World J Urol* 2013; 31: 1563-1568 [PMID: 23073656 DOI: 10.1007/s00345-012-0969-z]
10 李立昌, 刘玉婷. 经皮肾镜碎石术治疗上尿路结石的疗效分析. 河北医药 2018; 17: 2671-2673 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.17.028]
11 Ganpule AP, Shah DH, Desai MR. Postpercutaneous nephrolithotomy bleeding: aetiology and management. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 189-194 [PMID: 24445556 DOI: 10.1097/MOU.0000000000000025]
12 潘婷婷, 刘强. 泌尿外科微创术后的肠外营养支持对慢性出血现象的影响. 医学理论与实践 2016; 14: 1900-1901; 1902 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2016.14.042]
13 党博文, 米华. 经皮肾镜碎石取石术并发出血的原因及防治. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2018; 3: 214-216 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2018.03.017]

14 富奇志, 单琦, 陈文娜, 张建强, 马弯弯. 肠外联合肠内序贯营养降低重症卒中病人肺部感染及上消化道出血风险. 肠外与肠内营养 2017; 5: 292-295 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.04.009]
15 马良. 早期肠内营养与肠外营养在防治昏迷患者应激性溃疡出血和感染的疗效对比. 实用医学杂志 2013; 16: 2713-2715 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.16.047]
16 白雪, 李世拥, 于波, 崔伟, 许越平. 橄榄油脂肪乳在老年胃肠手术患者肠外营养治疗中的应用. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2014; 3: 251-255 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2014.03.073]
17 Xiao B, Chen S, Zhang X, Hu WG, Liu YB, Tang YZ, Li JX. A Novel Semi-rigid Nephroscope Percutaneous Nephrolithotomy: The Best Therapy for Renal Staghorn Calculi. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 3109-3111 [PMID: 26608995 DOI: 10.4103/0366-6999.169109]
18 张智, 秦卫军, 袁建林, 尚磊, 杨力军, 王福利, 冯文婷, 刘飞. 经皮肾镜碎石取石术严重出血的相关因素分析. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2018; 3: 194-198 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2018.03.012]
19 王尚前, 邵国安, 张虎, 刘贵峰. 低氮低热量肠外营养临床应用价值的系统评价. 中国全科医学 2012; 2: 128-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.02.006]
20 朱明炜, 韦军民, 赵旭, 曹金铎, 唐大年, 陈悦, 蒋朱明. 肠内营养对老年术后患者营养代谢和肠粘膜屏障的影响. 中华老年医学杂志 2002; 1: 34-36 [DOI: 10.3760/j:issn:0254-9026.2002.01.013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 324-329

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.324

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

文献综述 REVIEW

基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

刘涛, 天津市南开大学附属南开医院中医科 天津市 300100

刘维红, 天津市第四中心医院中医科 天津市 300140

刘涛, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗脑血管病.

作者贡献分布: 刘涛与刘维红对此文所作贡献两均等; 此课题由刘涛与刘维红设计; 本论文写作由刘涛与刘维红完成.

通讯作者: 刘维红, 副主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1-3号, 天津市第四中心医院中医科. 451709851@qq.com
电话: 022-26249121

收稿日期: 2018-11-17
修回日期: 2019-01-14
接受日期: 2019-01-29
在线出版日期: 2019-03-08

Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Tao Liu, Wei-Hong Liu

Tao Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300100, China

Wei-Hong Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Corresponding author: Wei-Hong Liu, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, 1-3 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. 451709851@qq.com

Received: 2018-11-17
Revised: 2019-01-14
Accepted: 2019-01-29
Published online: 2019-03-08

Abstract

Gastrointestinal function is closely related to insomnia. The brain-gut axis theory provides a new way to regulate gastrointestinal function in the treatment of insomnia. By analyzing the nervous, endocrine, immune, and intestinal flora systems of the brain-gut axis that affects brain function as well as the regulatory effect of acupuncture and the traditional theoretical basis for the relationship of the brain-gut axis with the gastrointestinal tract and insomnia, we discuss the feasibility of acupuncture treatment of insomnia by regulating the gastrointestinal tract based on the brain-gut axis theory.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Brain-gut axis; Gastrointestinal regulation; Acupuncture; Insomnia

Liu T, Liu WH. Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 324-329
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/324.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.324

摘要

胃肠道功能与失眠关系密切, 脑肠轴理论的提出为调理胃肠功能治疗失眠提供新的思路. 通过分析脑肠轴影响脑功能的神经、内分泌、免疫及肠道菌群系统, 结合针灸的调节效应及脑肠轴与胃肠道和失眠关系的传统理论依据, 探讨基于脑肠轴理论调理胃肠在针灸治疗失眠中应用的可行性.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脑肠轴; 调理胃肠; 针灸; 失眠

核心提要: 脑肠轴是沟通胃肠道与脑之间的重要途径, 通过分析针灸调理胃肠, 对脑肠轴四条作用通路的影响, 探

讨针灸调节脑肠轴功能治疗失眠的可行性, 力求为针灸治疗失眠提供新思路.

刘涛, 刘维红. 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 324-329
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/324.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.324

0 引言

失眠是指由于入睡困难或维持障碍导致睡眠质量不能满足机体需要, 进而产生日间瞌睡、情绪障碍甚至出现机体疾病的一种主观体验[1]. 流行病学调查显示, 全球范围内约有12.1%的人患有失眠相关症状[2], 长期的睡眠障碍不仅会造成生理上的损害(糖尿病、肥胖等), 还会引起焦虑、抑郁等心理问题[3,4]. 研究发现[5], 在失眠导致的诸多躯体和精神症状中, 胃肠道功能异常最常见, 高达36.17%. 国外研究人员发现[6]约68%的功能性消化不良患者伴有睡眠障碍, 国内学者调查发现[7]睡眠异常在功能性消化不良、上腹疼痛综合征、餐后饱胀不适综合征、肠易激综合征的发生率分别为71.1%、45.3%、61.9%、26.6%. 这些研究有力证实了胃肠道与失眠的密切关系, 近年国际专家学者提出了“脑肠轴”这一概念, 将胃肠道功能与失眠的相关性研究推至一个新的高度. 传统医学在失眠的治疗上亦重视胃肠与大脑的关系, 甚至形成了“胃不和则卧不安”这一中医理论. 现代基础研究[8]亦发现针刺足三里、中脘调理胃肠能够明显促进大鼠胃溃疡的愈合, 并延长睡眠时间. 笔者主要基于脑肠轴理论, 探讨针灸调理胃肠道功能治疗失眠的可行性, 以期为针灸治疗失眠的临床应用提供系统客观的证据支持.

1 脑肠轴与胃肠道和失眠关系的传统理论依据

《素问·逆调论》中提出“胃不和则卧不安”, 是对现代“脑肠轴”理论最早的中医理论阐释. “人有逆气不得卧……是阳明之逆也……阳明者, 胃脉也, 胃者, 六腑之海, 其气亦下行. 阳明逆不得从其道, 故不得卧”. 此处之“胃”, 并不单指胃腑, 而是包括胃、大肠、小肠等, 如《灵枢·本输》云: “大肠属上, 小肠属下, 足阳明胃脉也. 大肠小肠, 皆属于胃, 是足阳明也”. 脑为元神之府, 总司五脏之神志, 主宰人身之寤寐. 脑与胃肠从经络循行、脏腑功能、病理变化三个方面相互联系, 相互影响.

从经络循行来看, 胃经经脉“起于鼻, 交頞中……过客主人, 循发际, 至额颅”, 其经别“循胫骨外廉, 上络头项, 合诸经之气”; 大肠经经脉“从缺盆上颈贯颊, 入下齿中”, 其经别“上循臂, 乘肩髃, 上曲颊伤齿……入耳, 合于宗脉”; 小肠经经脉“从缺盆循颈上颊, 至目锐眦, 却入耳中……至目内眦, 斜络于颧”. 由此看出, 胃经、大肠经、小肠经均与脑在经络分布上有密切联系.

从脏腑功能来看, 胃为“仓廪之官”, 主受纳和腐熟水谷, 小肠为“受盛之官”, 主泌别清浊, 吸收精微, 大肠为“传导之官”, 主传化糟粕. 三者功能相辅相成, 气调血和, 水谷精微才能上荣于脑, 维持机体正常的生命活动, 正如《素问·六节脏象论》云: “五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自生”.

从病理变化来看, 胃、大肠、小肠功能失调常可导致脑部活动异常. 《灵枢·经脉》曰“胃足阳明之脉……是动则病……闻木声则惕然而惊, 心欲动, 独闭户塞牖而处. 甚则欲上高而歌, 弃衣而走”, 《素问·厥论》云: “阳明之厥, 则癫疾欲走呼……妄见而妄言”, 均说明胃肠经络受邪, 可沿经脉循行上传于脑引起神志病变. 《伤寒论》记载“阳明病, 脉迟, 食难用饱, 饱则微烦, 头眩, 必小便难”(第195条), “阳明病, 其人多汗, 以津液外出, 胃中燥, 大便必硬, 硬则谵语”(第214条), 说明胃肠腑病变, 邪气亦可上犯于脑.

由上可知, 胃肠与大脑功能活动密切相关, 脑肠轴理论是对中医“胃不和则卧不安”的现代的、科学的阐释, 亦说明传统医学的理论认识对现代临床研究及应用仍具有重要的指导意义.

2 脑肠轴、神经-内分泌-免疫系统与针灸效应

脑肠轴是指通过中枢或外周神经系统将胃肠道与大脑联系起来的神经-内分泌网络, 具有双向调节的作用[9]. 大脑中枢神经系统可以通过脑肠轴将信号冲动下传来调节胃肠道功能, 而胃肠道功能异常亦会影响中枢或外周系统的相关神经活动[10], 这种通过脑肠轴联结的神经-内分泌网络与胃肠道的双向调控作用又称为脑肠互动[11]. 研究发现由胃肠道传至大脑的信息主要是通过神经、内分泌、免疫及肠道菌群四条信息传导通路进行的[12].

2.1 神经因素介导的通路调节 脑肠轴对胃肠道与神经系统的双向调控作用主要是通过肠神经系统、自主神经系统及中枢神经系统三个层次来实现的[13]. 胃肠感觉信号通过肠神经系统、迷走神经传入纤维和脊髓传入神经元传至脑内的孤束核、弓状核和丘脑中心[12], 其中迷走神经是将胃肠信息传至大脑的主要通路[14]. 在神经传导通路中, γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(Glu)是参与冲动传导的重要神经递质, 对睡眠

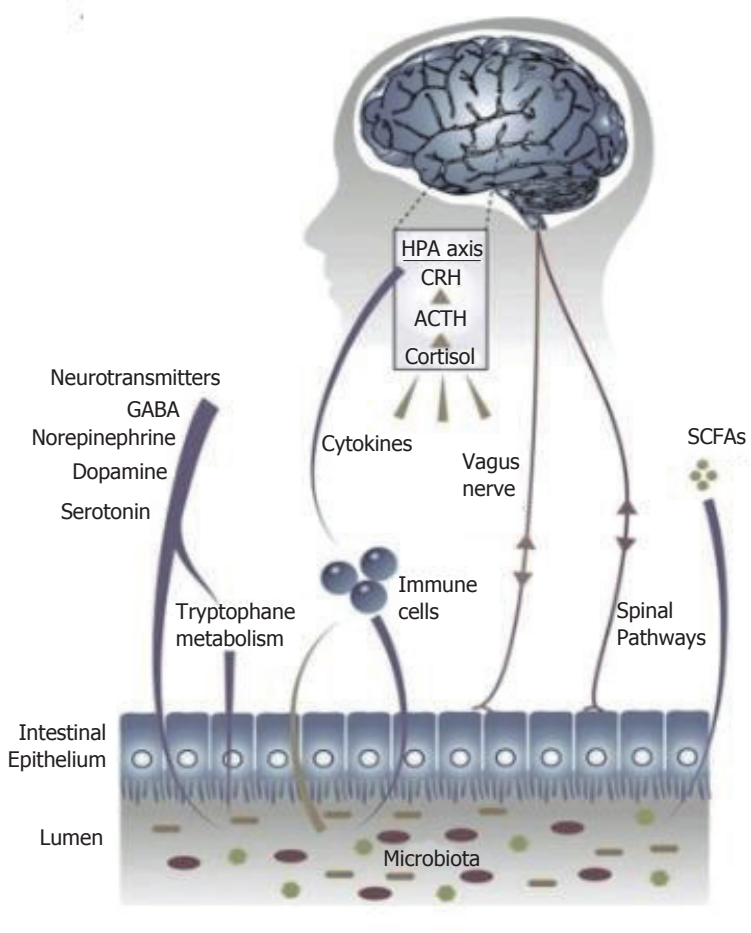


图 1　脑肠轴双向调节示意图[34].

节律的调节起着决定性作用[15]. GABA作为抑制性神经递质, 有研究证实在原发性失眠患者脑内含量明显低于正常人[16]. Glu可以通过兴奋Orexin神经元以及胆碱能神经元来提高大脑皮层的觉醒状态[17]. 人类肠道细菌亦可以产生GABA、Glu[18], 通过血脑屏障、迷走神经影响中枢神经系统内的GABA、Glu[19], 进而影响睡眠节律.

2.2 内分泌因素介导的通路调节　脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)是一种具有激素与神经递质双重功能的小分子多肽, 既存在于中枢神经系统, 也存在于胃肠道内, 对脑肠系统活动起着重要的调控作用. 胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)和褪黑素(melatonin, MT)均属于BGP, 对胃肠黏膜有保护作用, 同时对睡眠也产生重要影响[20]. GAS主要是由胃肠道细胞分泌的多肽类激素, 同时也存在于中枢神经系统的延髓迷走神经背核[21]. SS广泛存在于下丘脑和胃肠道内, 是重要的睡眠因子之一, 其含量减少会导致促觉醒机制发生障碍, 延长睡眠时间[22]. 此外, SS可以作用于结肠环形肌细胞来抑制胃酸和胃肠激素的分泌, 从而减缓胃肠运动, 延长胃排空时间. MT是参与调控睡眠-觉醒周期的重要物质[23], 可以抑制调节昼夜节律等人体生命活动的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrena, HPA), 降低应激时血液皮质醇浓度, 进而改善睡眠[24]. MT还可以抑制胃酸分泌, 保护胃黏膜, 促进胃肠道运动.

2.3 免疫因素介导的通路调节　胃肠道是人体最大的免疫器官, 约70%的淋巴组织附于肠道黏膜, 起到黏膜免疫、保护机体的作用[25]. 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)是由活化的巨噬细胞和单核细胞生成的能够引起溃疡形成的烈性介质, 在胃肠黏膜的损伤中发挥重要作用. 白介素-25(interleukin-25, IL-25)可以诱导细胞因子及聚集嗜酸性粒细胞, 促进趋化因子的活性, 破坏细胞因子间的动态平衡, 与应激性胃溃疡的发生密切相关[26]. 基础研究证实当大鼠被剥夺快速动眼睡眠时, 血浆中的TNF-α、IL-25等免疫因子含量显著增加[27]. 睡眠剥夺、过度进食等实验干预措施均可引起动物非快速眼动睡眠时间延长, 同时伴有TNF-α水平的升高.

2.4 肠道菌群介导的通路调节　肠道菌群是脑肠轴的核心通路, 可以直接分泌小分子物质通过血脑屏障作用于大脑或间接通过参与神经、内分泌、免疫的调节对大脑功能产生影响[28]. 肠道菌群可生成多种细胞因子与趋化因子如IL-1, 通过血脑屏障进入脑血管与脑细

胞中的IL-1受体结合产生前列腺素, 进而调节脑的功能和活动[29]. 此外, 肠道菌群可产生并调控神经递质如GABA[30]、5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)、多巴胺[31]等, 通过肠道菌群-肠道神经系统-迷走神经-脑[32]这一信息传导通路影响大脑功能. 肠道菌群还可刺激肠道内分泌细胞分泌激素直接作用于脑, 如调节肠嗜铬细胞分泌5-HT, 进而调节大脑的情绪活动[33].

如图1所示, 脑肠轴在胃肠道与大脑的交互作用中起着重要的调节作用, 主要通过神经、内分泌、免疫、肠道菌群等通路发挥其功能, 其中肠道菌群是核心通路, 直接或间接参与其他三条通路的调节活动. 胃肠道与脑的互动关系, 正是通过脑肠轴借助于神经-内分泌-免疫网络系统以及肠道菌群来实现的[34].

2.5 针灸调节脑肠轴治疗失眠的可行性分析 针灸治疗失眠具有明显优势, 但基于脑肠轴理论通过调理胃肠来实现治愈失眠的相关研究较少. 笔者建议从以下四个方面入手.

2.5.1 针灸调节神经通路: 临床研究发现[35]针刺足三里可明显提高下丘脑内GABA含量, 改善机体免疫能力, 因而起到安神镇静的作用. 动物实验亦证实[36]电针能同时调节失眠大鼠脑内的GABA、Glu含量及$GABA_A$受体活性, 使神经抑制作用占优势地位, 延长睡眠时间, 改善睡眠质量.

2.5.2 针灸调节内分泌通路: 针刺足三里、中脘能够明显改善应激性溃疡大鼠的失眠状态, 其机制可能是针灸效应通过神经内分泌网络同时作用于中枢和外周, 降低GAS含量, 提高SS和MT水平, 调节脑肠轴以恢复神经内分泌系统的动态平衡, 在修复溃疡的同时, 产生一定的抗应激作用, 从而降低应激时血液皮质醇浓度, 改善睡眠状态[37]. 针刺效应还可以刺激大脑相关核团中的神经元产生神经冲动, 刺激BGP中GAS的释放, 进而介导针灸对胃肠道功能的调节作用[38,39]. 研究证实失眠伴有胃肠道疾病患者的SS水平明显高于正常[40-42], 而针刺足三里、太冲或中脘穴可显著降低SS含量[43,44]. 此外, 针刺足三里、中脘可以明显升高大鼠血清和下丘脑中的MT水平, 降低胃溃疡损伤指数, 减少胃黏膜充血, 并缓解大鼠焦虑状态, 改善睡眠质量[37].

2.5.3 针灸调节免疫通路: 大量研究[45,46]证实针灸对胃肠道的运动和分泌具有良好的调节作用, 例如增加血清分泌型免疫球蛋白的含量, 增强胃肠道局部免疫, 有效保护胃肠黏膜的完整性和屏障作用[47]. 针刺足三里、中脘等腧穴不仅可以降低TNF-α和IL-25在血清和脑组织中的含量, 缩小溃疡面积和降低胃黏膜损伤指数, 并且能够缩短睡眠诱导时间, 进而提高溃疡率的愈合并改善睡眠状态[48].

2.5.4 针灸调节肠道菌群通路: 现代研究发现[49], 针灸足三里、关元穴可以促进溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群多样性的恢复, 并证实针灸调节脑肠轴可能是缓解溃疡性结肠炎小鼠焦虑样行为的重要机制.

3 结论

综上所述, 脑肠轴是沟通胃肠道与脑之间联系的桥梁, 是实现临床调理胃肠治疗失眠的基础. 针灸调理胃肠, 进而调节脑肠轴功能, 为针灸治疗失眠提供了新思路. 《灵枢·海论》云: “夫十二经脉者, 内属于脏腑, 外络于肢节”, 经络系统将人体的五脏六腑、气血阴阳联系贯通, 生理上相互依存, 病理上相互影响. 胃经、肠经分别络属于体内相应脏腑, 其循行、病候又与脑密切相关, 间接证实了胃肠道疾病与脑之间的联系, 为脑肠相关理论提供了可靠依据, 为探讨针灸调理胃肠治疗失眠提供了可行性理论依据. 目前, 有关针灸调理胃肠治疗失眠的作用机制尚未完全明确, 脑肠轴在其中发挥的作用有待深入研究. 因此, 笔者认为在研究胃肠道与脑之间的重要关系的过程中, 应遵循传统的“step by step”循证医学研究模式, 先进行文献研究、观察性研究和小型随机对照试验研究(randomized controlled trail, RCT), 进而在大量可靠的研究证据基础上再进行高质量的大样本多中心RCT研究, 以期为临床针灸治疗失眠提供最佳的优化方案.

4 参考文献

1 Bastien CH. Insomnia: Neurophysiological and neuropsychological approaches. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 22-40 [PMID: 21249453 DOI: 10.1007/s11065-011-9160-3]
2 Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* 2005; 6: 5-13 [PMID: 15680289 DOI: 10.1016/j.sleep.2004.10.006]
3 Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 567-575 [PMID: 21163346 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006]
4 Janszky I. Insomnia is associated with risk of future cardiovascular events irrespective of comorbidities. *Evid Based Med* 2016; 21: 107 [PMID: 26887423 DOI: 10.1136/ebmed-2015-110380]
5 罗莹莹. 从脾胃调治失眠的理论及临床研究. 广州中医药大学, 2013
6 Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1195-2000 [PMID: 10811327 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02009.x]
7 马桂凤, 华建平, 张双霞, 王邦茂, 刘艳迪. 功能性胃肠病患者不同消化道症状与睡眠质量、情绪障碍的研究. 医学信息 2016; 29: 315 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2016.08.252]
8 杨萍, 彭磊, 李捷婷, 马惠芳. 针刺对胃黏膜损伤大鼠睡眠时间的改变及血清和纹状体多巴胺含量的影响.针刺研究 2014; 39: 52-57 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2014.01.010]
9 高飞, 刘铁钢, 白辰, 李卓, 李旖旎, 于河, 谷晓红.脑肠轴与胃肠动力之间相关性的 研究进展. 天津中医药大学学报 2018; 37:

520-524 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.06.18]
10 张璐, 刘懿萱, 段丽萍. 肠道菌群与脑−肠轴功能相互影响的研究进展. 胃肠病学 2014; 19: 563-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.09.013]
11 Mertz HR. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 463-476 [PMID: 12858602 DOI: 10.1016/S0889-8553(03)00019-0]
12 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
13 包春辉, 窦传字, 徐斌, 刘慧荣, 吴焕淦. 炎症性肠病的脑肠互动及针灸干预. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2300-2307 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i23.2300]
14 Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 115-133 [PMID: 24997031 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5]
15 Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 19-30 [PMID: 23123053 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.027]
16 Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced γ-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1548-1557 [PMID: 22318195 DOI: 10.1038/npp.2012.4]
17 Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 615-644 [PMID: 26600100 DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.002]
18 Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63: 1-9 [PMID: 25772005 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021]
19 Boonstra E, de Kleijn R, Colzato LS, Alkemade A, Forstmann BU, Nieuwenhuis S. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Front Psychol* 2015; 6: 1520 [PMID: 26500584 DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01520]
20 马佳佳. 从脑肠轴角度探讨针刺对应激性溃疡模型大鼠GAS、SS和MT含量的影响. 北京中医药大学, 2018
21 尹伯元. 标记免疫学. 原子能出版社, 1998
22 方健, 方以群. 睡眠剥夺对大鼠下丘脑生长抑素mRNA表达的影响. 解放军医学杂志 2008; 33: 1104-1104 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.09.034]
23 彭静微, 韩旭. 褪黑素与睡眠的关系探讨. 国际中医中药杂志 2014; 36: 550-551 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2014.06.021]
24 Zhong LY, Yang ZH, Li XR, Wang H, Li L. Protective effects of melatonin against the damages of neuroendocrine-immune induced by lipopolysaccharide in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 463-469 [PMID: 19449282 DOI: 10.1055/s-0029-1202790]
25 Joscelyn J, Kasper LH. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. *Mult Scler* 2014; 20: 1553-1559 [PMID: 25070675 DOI: 10.1177/1352458514541579]
26 张永梅, 徐青. IL-25的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志 2008; 24: 1034-1036 [DOI: 10.3321/j.issn:1007-8738.2008.10.032]
27 Yehuda S, Sredni B, Carasso RL, Kenigsbuch-Sredni D. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 393-398 [PMID: 19450150 DOI: 10.1089/jir.2008.0080]
28 黄凯裕, 梁爽, 傅淑平, 于美玲, 卢圣锋. 基于脑肠轴理论探讨胃肠调理在针灸治疗脑病中的应用. 中医杂志 2016; 57: 1099-1104 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.13.006]
29 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
30 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci* USA 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
31 Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Kurihara S, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome. *Sci Rep* 2012; 2: 233 [PMID: 22724057 DOI: 10.1038/srep00233]
32 Powley TL, Wang XY, Fox EA, Phillips RJ, Liu LW, Huizinga JD. Ultrastructural evidence for communication between intramuscular vagal mechanoreceptors and interstitial cells of Cajal in the rat fundus. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 69-79 [PMID: 17931338 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00990.x]
33 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
34 Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 77-89 [PMID: 28164854 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007]
35 周艳丽, 高希言, 王培育, 任珊. 针刺不同腧穴对失眠大鼠下丘脑γ−氨基丁酸和γ-氨基丁酸A受体的影响. 针刺研究 2012; 37: 302-307 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2012.04.010]
36 阮继源. 电针对失眠大鼠脑内谷氨酸、γ−氨基丁酸含量及γ−氨基丁酸A型受体表达的影响. 中华中医药杂志 2013; 28: 3657-3660
37 马佳佳, 闫亚南, 关翰宇, 付晨露, 李婧婷, 薛婷, 王旒靖, 邵一轩, 熊敏, 葛东宇, 董瑞娟, 马惠芳. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠血清和下丘脑中GAS、SS和MT表达的影响. 环球中医药 2018; 11: 486-491 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.04.002]
38 许冠苏, 申国明, 方正清, 刘自兵, 徐颖, 张荣军. 针灸防治功能性胃肠病进展. 基础医学与临床 2003; 23: 36-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2003.z1.024]
39 虞意华, 金肖青, 俞迈红, 龚仕金, 刘秉宇, 李莉. 针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能及胃肠激素影响的临床研究. 中华中医药学刊 2015; 33: 1953-1956 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.08.048]
40 张超, 王景杰, 卢王, 唐华, 陈慧群, 王庆莉, 刘莉, 黄裕新. 失眠伴便秘型肠易激综合征患者睡眠特征及胃动素、生长抑素的临床观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 735-737 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2009.08.018]
41 张海燕, 鲁格兰, 朱冬梅, 张津,林思远, 耿文飞. 厌食和睡眠障碍儿童血清胃动素、生长抑素、Ghrelin水平变化及临床意义. 临床儿科杂志 2010; 28: 659-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2010.07.017]
42 朱晓玲, 常文丽, 吕丽红, 王丽. 睡眠障碍对胃运动功能的影响及相关机制研究. 中外医学研究 2018; 3: 171-172 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.3.092]
43 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺"足三里"、"太冲"穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. 针刺研究 2012; 37: 363-368 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2012.05.006]
44 马培宏. 合募配穴针刺对功能性消化不良患者症状改善及血浆SS水平影响的研究. 成都中医药大学, 2018
45 Jin Y, Zhao Q, Zhou K, Jing X, Yu X, Fang J, Liu Z, Zhu B. Acupuncture for Functional Dyspepsia: A Single Blinded, Randomized, Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 904926 [PMID: 26294930 DOI: 10.1155/2015/904926]
46 Da N, Wang X, Liu H, Xu X, Jin X, Chen C, Zhu D, Bai J, Zhang X, Zou Y, Hu G, Zhang J. The Effectiveness of Electroacupuncture for Functional Constipation: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *Evid Based Complement*

Alternat Med 2015; 2015: 670963 [PMID: 26064169 DOI: 10.1155/2015/670963]
47 Li G, Li S, Wang B, An L. The effect of electroacupuncture on postoperative immunoinflammatory response in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Exp Ther Med* 2013; 6: 699-702 [PMID: 24137250 DOI: 10.3892/etm.2013.1225]
48 黄迎华, 李倩, 杨萍, 闫亚南, 马惠芳. 针刺对胃黏膜损伤大鼠睡眠时间及血清和海马中肿瘤坏死因子-α及白介素-25含量的影响. 针刺研究 2015; 40: 131-135 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2015.02.009]
49 魏大能. 针灸对UC模型小鼠焦虑情绪的改善作用及其与肠道菌群的关系研究. 成都中医药大学, 2017

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 330-335

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.330

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

文献综述 REVIEW

外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

刘树业, 天津市第三中心医院医学检验中心 天津市 300170

刘树业, 主任技师, 研究方向为基于液质联用蛋白质组学方法的肝脏肿瘤诊断新技术, 新型肝病诊断方法、试剂, 以及肝癌个体化诊疗代谢标志物研究.

作者贡献分布: 本文写作由刘树业独立完成.

通讯作者: 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院医学检验中心. lshye@163.com
电话: 022-24384350

收稿日期: 2018-09-18
修回日期: 2018-11-15
接受日期: 2018-11-29
在线出版日期: 2019-03-08

Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Shu-Ye Liu

Shu-Ye Liu, Medical Testing Center, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Chief Technician, Medical Testing Center, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2018-09-18
Revised: 2018-11-15
Accepted: 2018-11-29
Published online: 2019-03-08

Abstract

Exosomes are nanovesicles that may play a role in intercellular communication by acting as carriers of functional contents such as proteins, lipids, RNA molecules, and circulating DNA between cells. In addition, exosomes may play a potential role in immunosurveillance and tumor pathogenesis and progression. Recently, research has increasingly focused on the role of exosomes in hepatocellular carcinoma (HCC), the most common primary liver malignancy. In addition to their diagnostic value in HCC, exosomes are also involved in different mechanisms of HCC pathogenesis and progression including angiogenesis and immune escape. Moreover, exosomes have been demonstrated to change the tumor microenvironment to a less tolerogenic state, favoring immune response and tumor suppression. These results underline a practical and potentially feasible role of exosomes in the treatment of patients with HCC, both as a target and a vehicle for drug design. Future studies need to further elucidate the exact role and reliability of exosomes as screening, diagnosis, and treatment targets in patients with HCC. We herein review the data on emerging experimental and clinical studies that focused on the role of exosomes in the pathogenesis, progression, diagnosis, and therapy response of patients with HCC.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosomes; Hepatocellular carcinoma; Biomarkers; miRNA; Therapy

Liu SY. Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 330-335
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/330.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.330

摘要

外泌体是一种介导细胞间信息交流的功能载体, 通过传递功能活性物质(如蛋白质、脂质、RNA分子、循环DNA等)在细胞间发挥作用, 主要集中在免疫监测和肿瘤发生进展中方面. 最近, 越来越

多的研究关注于外泌体在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用, 除了诊断HCC外, 还与发生和发展的机制包括血管生成和免疫逃逸等密切相关. 因此, 我对外泌体在HCC发生发展、诊断和治疗中的最新实验和临床研究数据做一综述. 外泌体通过调节肿瘤微环境的耐受状态来调节免疫反应和肿瘤抑制, 说明其在治疗HCC中具有作为靶点和药物载体的实用性和潜在可行性. 未来将进一步阐明外泌体作为肝癌患者筛查、诊断和治疗靶点的确切作用和可靠性.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 外泌体; 肝细胞肝癌; 生物标记物; miRNA; 治疗

核心提要: 外泌体是细胞外囊泡的一种亚型, 参与癌症进展、转移、免疫调节、血管生成和组织再生等生理和病理过程. 通过外源性或内源性方法选择性操控外泌体内容物可以为肝细胞癌的个体化治疗提供依据, 是癌症诊断和治疗的潜在工具.

刘树业. 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 330-335
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/330.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.330

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居全球第二, 且发病率逐年上升. 2013年美国有约30640例新发病例和21670例死亡病例[1]. 由于病原学因素, HCC的发病率在不同年龄、性别、种族和地理区域不同. 近年来, 尽管预防和筛查手段有所改善, 诊断和治疗的新技术也得到了发展, 但HCC的发病率和死亡率未降反升[2]. 70%-90%的HCC患者患病主要危险因素是慢性肝炎和由肝炎发展而来的肝硬化[3]. 全球大多数HCC病例与慢性乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染有关, 其他常见的危险因素包括丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)[4]. 目前, 主要的治疗方法包括肝移植和手术切除. 手术切除患者五年生存率能达到50%-70%, 肝移植的患者5年的总生存率约为75%-85%. 然而, 由于发现即处于疾病晚期导致只有不到30%的患者能够进行手术治疗[5,6].

任何监测指标都需要能做到早期检测, 从而增加有效手术干预的机会. 通常包括血清生物标志物[如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)], 腹部超声(ultrasound, US), 计算机成像(computde tonography, CT), 磁共振(magnetic resonance imaging, MRI), 肝脏活检[7]等. 30%的HCC患者血清AFP水平升高, 且AFP水平>400 ng/mL与HCC[7]高度相关. 然而, AFP敏感性较差, 经常漏检早期的小肿瘤. 因此, 需要更有效的生物标记物来改进小肿瘤的检测.

细胞外囊泡是恶性肿瘤潜在的生物标志物之一. 细胞外囊泡是由细胞释放到胞外空间并被双层脂质膜包裹的内含细胞蛋白、脂质、DNA和RNA的微小囊泡. 大量证据表明这些囊泡可以作为细胞间通信的一种机制[8]. 外泌体是细胞外囊泡的一种亚型, 参与多种生理和病理过程, 包括癌症进展、转移、免疫调节、血管生成和组织再生等. 外泌体也被认为是癌症诊断和治疗的潜在工具[9,10]. 通过外源性或内源性方法选择性操控外泌体内容物可以为HCC的个体化治疗提供依据. 本综述目的在于总结和评估外泌体在HCC发生发展和治疗中的作用.

1 外泌体生物学及在肿瘤中的作用

外泌体直径在40-100 nm间, 具有双层膜结构, 由细胞以胞吐方式分泌到细胞外. 几乎所有细胞可以分泌外泌体. 外泌体广泛存在人体的血、尿、腹 腔积液等体液中, 以及培养细胞[11]的上清液中.

外泌体的形成机制中最经典的是内体分选复合物(endosomal sorting complexs required for transport, ESCRT)途径[5]. 多泡体(multivesicular body, MVB)与细胞膜的融合、胞吐及外泌体的释放密切相关. CD81、CD63等蛋白可作为外泌体的鉴定标志[10]. 另外, MVB还可以通过多种途径参与胞内多泡体的分选和多种细胞器形态的发生相关[6].

最新研究显示肿瘤外泌体的主要效应是免疫抑制[9]. 异常细胞间信息交流导致肿瘤发生. 外泌体通过激活间质纤维母细胞与细胞外基质相互作用, 产生转移前微环境, 抑制宿主免疫反应和诱导血管生成等方式参与肿瘤的产生、生长、发展和化疗耐药[12]. 免疫抑制微环境的产生是肿瘤发病机制的重要前提, 而外泌体参与了许多免疫抑制过程[13].

Melo等[14]在癌源外泌体中发现了与miR生物合成和促进肿瘤发生有关的复合物蛋白、DICER、TRBP和AGO2. Chowdhury等[15]发现来自恶性细胞的外泌体能够转化脂肪来源的间充质干细胞(MSC)成为支持肿瘤生长和血管生成的肌成纤维细胞细胞.

miR-126被报道[16]通过胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS1)调节血管生成和癌症代谢. IRS1通过何种机制支持肿瘤生长还不完全清楚. 一种假设是通过胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)放大信号, 而IGF1R参与细胞分裂生成、血管生成、转化、分化、

组织调控以及细胞凋亡和细胞活力的调控[17].

癌细胞通过携带高水平microRNA 122(miR-122)[18]抑制非肿瘤细胞对葡萄糖的摄取. miR-122是胆固醇和脂肪酸代谢的重要调节因子, 可导致脂质储存和代谢失衡[19], 也可通过“转移前微环境”促进癌细胞增殖和转移. 此外, 有研究发现miR-122具肝脏特异性. 因其负载的脂肪间充质干细胞(Axungemesenchymal stem cell, AMSC)外泌体(122-Exo)使HCC细胞变得敏感, 提示AMSC外泌体可能是HCC治疗中抗肿瘤miR的新型载体[19].

2 外泌体在肝细胞癌发生发展中的作用

HCC源性外泌体中蛋白质和RNA含量与正常细胞含量差异很大[20]. 这些外泌体可以被其他细胞吸收, 因此在肿瘤的局部扩散、肝内转移和多灶性生长中起着重要作用. 肝脏微环境是诱导免疫反应如耐受性、抵抗病毒感染的炎症反应和肿瘤免疫监测的关键因素. 外泌体中的生物活性RNA和蛋白能够影响肿瘤的微环境, 从而导致HCC的发展和转移.

2.1 外泌体对HCC细胞增殖及转移的作用 HCC源性外泌体促进受体细胞中转化因子的生长、参与促进肝癌的局部扩散、肝内转移和多灶性生长[20,21]. HepG2细胞通过分泌IGF1来对抗导入的miR-122, 进而抑制邻近细胞内产生miR-122, 调节微环境, 促进细胞增殖, 表明miR-122和IGF1都是潜在的治疗靶点. 免疫细胞中miR在细胞间转移可作为抵抗有害细胞增殖或肿瘤生长的防御机制[22]. 巨噬细胞通过miR-142和miR-223抑制癌HCC细胞的增殖[22].

超保守区域RNA(ucRNA)的转移是外泌体影响细胞间信号传递的新机制. 在HCC源性外泌体中, 表达ucRNA量最高的是TUC339. TUC339参与调节肿瘤细胞的生长、黏附和扩散. 有体外研究发现小干扰RNA(short RNA, siRNA)通过抑制TUC339降低了HCC细胞的增殖, 其转染的HCC细胞由于ECM细胞黏附减少, 增殖和转移潜能明显增加, 促进肿瘤微环境中的细胞间相互作用[23].

外泌体与p53信号转导途径也有着密切的关系. 核孔蛋白Nup98是p53基因选择性调节器. 有报道称Nup98以Nup98 siRNAs的形式转移到HepG2肝癌细胞(野生型p53)时, 影响p21的表达, 提示Nup98在调控p53靶基因选择方面发挥着重要作用[24]. 在人类肝癌细胞外泌体中还发现了转谷氨酰胺酶2(TGM2)和annexin A2两种肝细胞相关蛋白. TGM2通过外泌体介导的非经典途径分泌, 可能是一种有价值的肿瘤标志物[25].

He等[26]发现肝癌细胞系(HKCI-C3, HKCI-8, MHCC97L和MIHA)产生的外泌体通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT和MAPK信号通路, 导致活性基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的分泌增加, 提示HCC来源的外泌体可动员正常肝细胞.

在体外实验中, Vps4A抑制HCC细胞的生长、菌落形成和迁移及侵袭[21], 通过PI3K/AKT通路的灭活改善细胞对外泌体的反应, 随肿瘤进展和转移在HCC组织中下调[27]. 通过小RNA测序发现, VPS4A促进了外泌体中致癌miRNA和细胞中抑癌miRNA的积累和摄取[12].

2.2 外泌体在肝细胞癌血管微环境生成中的作用 HCC是一种高密度血管侵润的实体肿瘤, 索拉非尼等抗血管生成治疗对总体生存率的改善有限[7,10]. 因肿瘤中存在癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs), CSCs主要通过释放血管生成因子和外泌体来驱动血管生成. 另一方面, 肿瘤微环境中的血管也通过邻分泌和旁分泌机制释放生长因子, 以支持CSCs的生长并维持其干细胞特征. 肝肿瘤血管生成与CSCs之间的正反馈循环加速形成了肿瘤进展的血管微环境[28].

血管加压素(vasorin, VASN)是一种跨膜蛋白, 在肿瘤发生和血管生成中起关键作用, 是肿瘤与内皮细胞间通信的关键因素[29]. 最新研究表明VASN在HCC中的血清和组织样本中高度表达, 其水平随增殖和转移程度增加[30]. 值得注意的是, hepG2来源的VASN通过外泌体可促进受体人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的迁移到HUVECs中[29].

3 外泌体在HCC诊断中的作用

外泌体广泛存在于人体血液、尿液中, 稳定、易获得, 故外泌体内含物具有潜在生物标记功能, 可成为较理想的临床诊断和疾病复发预测的生物标记物.

miR-939和miR-595都是HCC的独立危险因素[31]. 此外, 根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析, miR-939, miR-595和miR-519作为HCC诊断或预后标志物优于Alpha fetoprotein (AFP)[31], 说明外泌体miRNA作为早期HCC分子生物标志物仍值得进一步研究.

与慢性乙型肝炎患者和肝硬化患者相比, HCC患者血清外泌体miR-18a、miR-221、miR-222和miR-224的水平上调, miR-101水平下调. miR-21与慢性乙型肝炎高度相关($r = 0.636$, $P = 0.048$); mir-221与肝硬化相关($r = 0.770$, $P = 0.009$); mir-222和mir-224与肝癌相关($r = 0.547$, $P = 0.012$; $r = 0.508$, $P = 0.022$)[32]. Wang等[33]发现HCC患者血清外泌体miR-21水平高于慢性乙型肝炎患者或健康志愿者, 且其高表达与肝硬化和晚期肿瘤有关. 血清miR-21的敏感性远低于血清外泌体miR-21[33]. 与血清相

比, 血清外泌体miR-21更适合作为HCC诊断的潜在生物标志物.

Liu等[34]通过实验表明, 与血清AFP水平相比, 血清外泌体miR-10b、miR-21、miR-122和miR-200a水平与肝癌显著相关. 当外源体和血清miR与AFP联合监测HCC时, 其预测能力增强.

与慢性HCV相比, 丙肝相关HCC血清外泌体miR-16明显低于HCV患者. 对HCV患者血清miR-16进行ROC分析, 当cutoff值为0.904时, 其敏感性和特异性分别为57.5%和70%. 血清miR-16与AFP联合使用可提高灵敏度(85%)和诊断准确率(87.5%). 此外, 血清miR-199a和miR-16水平与HCC肿瘤的大小和数量相关[35].

4 外泌体在HCC免疫治疗中的作用

晚期HCC对传统化疗策略具有耐药性. 一方面在抗肿瘤药物的刺激下, HCC细胞可以分泌耐受性外泌体以增强NK细胞的自溶作用和减弱HSP的抗肿瘤效应. 另一方面, 铂类和伊立替康等抗肿瘤药产生更多含HSP的外泌体, 可能会上调并激活NK细胞受体CD69, NKG2D, NKp44的表达, 同时下调CD94表达, 增加了颗粒酶B的产生和激活NK细胞的细胞毒性反应[36]. Takahashi等[37]评估了外泌体信号传递在肝癌对TGF-β反应中的作用, 指出 TGF-β降低了HCC细胞对索拉菲尼和链霉素的敏感性, 从而增加了化疗耐药性. HCC源性外泌体内CD9和CD63激活HGF/c-MET/AKT信号通路诱导索拉菲尼抗体产生, 并抑制索拉菲尼诱导的细胞凋亡. 此外, 高侵袭肿瘤细胞外泌体CD9和CD63表达更强, 因而更易发生索拉菲尼耐药[38].

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)通过肿瘤微环境影响肝细胞癌的生长[39,40]. 骨髓基质细胞(BMSCs)能够自我更新和发育成多种谱系, 其抗肿瘤活性由白细胞介素2(IL-2)和干扰素β(IFN-β)等细胞因子诱导[41]. 在IFN-γ存在的情况下, 骨髓间充质干细胞与肿瘤分泌的外泌体(TEX)在共同培养中, 由于BMSC与细胞周期的相互作用以及G0/G1期细胞的阻滞, HCC细胞(H22细胞系)的增殖受到抑制[39]. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体也是有效的运输治疗性siRNA和紫杉醇等活性药物的载体[42]. 说明骨髓间充质干细胞来源的外泌体可能是一种很有前途的药物传递载体.

脂肪源性间充质干细胞(AMSC)分泌的外泌体促进T细胞抗肿瘤效应[40]. 与HCC肿瘤细胞来源外泌体(exosomes, TEX)脉冲节律一致的树突状细胞(DC)通过增加激活性T细胞和干扰素(IFN)-r水平, 降低抗炎cytokines、IL-10和TGF-b水平, 诱导细胞免疫反应[43]. AMSC外泌体可作为miRNA的有效运载体, 实现特定miRNA向肝癌细胞的传递,通过调控肿瘤相关靶基因的表达进而发挥miRNA的抗肝癌或化疗增敏作用.

5 外泌体在HCC肝移植复发中的作用

研究发现在接受肝移植的HCC患者中, 血清外泌体中的miR-718和miR-1246可作为为肝移植手术后HCC复发的标志物[44]. 在微阵列芯片分析时发现miR-718低表达与肝癌转移和侵袭性相关. 在转染Huh7细胞前体mir-718时, 发现细胞增殖受到抑制[44]. miR-718的靶点是HOXB8表达, 其上调与HCC患者整体生存率和无复发率显著相关. 因此, miR可以作为肝细胞癌肝移植后复发的生物标志物.

6 结论

本文旨在总结外泌体生物学特性及其在肝癌发生发展、诊断和治疗中的作用作一简要综述. HCC对传统的化疗手段有很强的抵抗力. 索拉非尼、5-氟尿嘧啶和阿霉素是目前全身性或局部性疾病的标准治疗方法, 但疗效有限. 因此, 需要发现新的治疗靶点并开发新的临床方法来提高肝癌化疗敏感性. 肿瘤细胞来源的外泌体对癌症的发生、发展、转移和复发有着复杂而重要的作用, 故对肝癌患者体液中外泌体miRNA进行检测和分析能够为癌症的早期诊断、治疗效果评估和预后提供一定的参考和依据.

然而, 外泌体广泛应用于肝脏恶性肿瘤尚需解决以下问题: (1)缺乏建立可靠的参考基因来评估血清外泌体靶miRNA的表达水平; (2)循环miR在诊断各种肝脏疾病中的敏感性和特异性之间存在差异; (3)miR诊断受血清、组织、体液和外泌体miR表达差异的影响[31-34]; (4)外泌体的分泌水平及其所载蛋白质组成可能随体外培养介质的不同而变化[45].

未来的研究需要进一步阐明外泌体作为肝癌患者筛查、诊断和治疗靶点的确切作用和可靠性, 从而实现个性化治疗.

7 参考文献

1 Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10223-10237 [PMID: 25132740 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10223]

2 Bruix J, Han KH, Gores G, Llovet JM, Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol* 2015; 62: S144-S156 [PMID: 25920083 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.007]

3 Moris D, Lu L, Qian S. Mechanisms of liver-induced tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 71-78 [PMID: 27984276 DOI: 10.1097/MOT.0000000000000380]

4 Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016; 36: 317-324 [PMID: 26601627 DOI: 10.1111/liv.13031]

5 Moris D, Vernadakis S, Papalampros A, Petrou A, Dimitroulis D, Spartalis E, Felekouras E, Fung JJ. The effect of Guidelines in surgical decision making: The paradigm of hepatocellular carcinoma. *J BUON* 2016; 21: 1332-1336 [PMID: 28039690]
6 Moris D, Felekouras E. Ignore reality but not the consequences of its ignorance: Broaden guidelines in surgery of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017; 65: 1772-1773 [PMID: 27997677 DOI: 10.1002/hep.28984]
7 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
8 Mohankumar S, Patel T. Extracellular vesicle long noncoding RNA as potential biomarkers of liver cancer. *Brief Funct Genomics* 2016; 15: 249-256 [PMID: 26634812 DOI: 10.1093/bfgp/elv058]
9 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
10 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmer L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
11 Yao H, Liu N, Lin MC, Zheng J. Positive feedback loop between cancer stem cells and angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2016; 379: 213-219 [PMID: 27108065 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.014]
12 Kosaka N. Decoding the Secret of Cancer by Means of Extracellular Vesicles. *J Clin Med* 2016; 5 [PMID: 26861408 DOI: 10.3390/jcm5020022]
13 Roma-Rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Exosome in tumour microenvironment: overview of the crosstalk between normal and cancer cells. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 179486 [PMID: 24963475 DOI: 10.1155/2014/179486]
14 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, Qiu L, Vitkin E, Perelman LT, Melo CA, Lucci A, Ivan C, Calin GA, Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707-721 [PMID: 25446899 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.005]
15 Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
16 Zhao X, Zhu D, Lu C, Yan D, Li L, Chen Z. MicroRNA-126 inhibits the migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting insulin receptor substrate 1. *Oncol Lett* 2016; 11: 1207-1212 [PMID: 26893720 DOI: 10.3892/ol.2015.4001]
17 El Tayebi HM, Abdelaziz AI. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2668-2677 [PMID: 26973407 DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2668]
18 Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 68-84 [PMID: 25755680 DOI: 10.1177/1758834014564775]
19 Lou G, Song X, Yang F, Wu S, Wang J, Chen Z, Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 122 [PMID: 26514126 DOI: 10.1186/s13045-015-0220-7]
20 Jang E, Kim E, Son HY, Lim EK, Lee H, Choi Y, Park K, Han S, Suh JS, Huh YM, Haam S. Nanovesicle-mediated systemic delivery of microRNA-34a for CD44 overexpressing gastric cancer stem cell therapy. *Biomaterials* 2016; 105: 12-24 [PMID: 27497057 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.036]
21 Wei JX, Lv LH, Wan YL, Cao Y, Li GL, Lin HM, Zhou R, Shang CZ, Cao J, He H, Han QF, Liu PQ, Zhou G, Min J. Vps4A functions as a tumor suppressor by regulating the secretion and uptake of exosomal microRNAs in human hepatoma cells. *Hepatology* 2015; 61: 1284-1294 [PMID: 25503676 DOI: 10.1002/hep.27660]
22 Aucher A, Rudnicka D, Davis DM. MicroRNAs transfer from human macrophages to hepato-carcinoma cells and inhibit proliferation. *J Immunol* 2013; 191: 6250-6260 [PMID: 24227773 DOI: 10.4049/jimmunol.1301728]
23 Kogure T, Yan IK, Lin WL, Patel T. Extracellular Vesicle-Mediated Transfer of a Novel Long Noncoding RNA TUC339: A Mechanism of Intercellular Signaling in Human Hepatocellular Cancer. *Genes Cancer* 2013; 4: 261-272 [PMID: 24167654 DOI: 10.1177/1947601913499020]
24 Singer S, Zhao R, Barsotti AM, Ouwehand A, Fazollahi M, Coutavas E, Breuhahn K, Neumann O, Longerich T, Pusterla T, Powers MA, Giles KM, Leedman PJ, Hess J, Grunwald D, Bussemaker HJ, Singer RH, Schirmacher P, Prives C. Nuclear pore component Nup98 is a potential tumor suppressor and regulates posttranscriptional expression of select p53 target genes. *Mol Cell* 2012; 48: 799-810 [PMID: 23102701 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.09.020]
25 Zhu L, Qu XH, Sun YL, Qian YM, Zhao XH. Novel method for extracting exosomes of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6651-6657 [PMID: 24914390 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6651]
26 He M, Qin H, Poon TC, Sze SC, Ding X, Co NN, Ngai SM, Chan TF, Wong N. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1008-1018 [PMID: 26054723 DOI: 10.1093/carcin/bgv081]
27 Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α-synuclein. *PLoS One* 2011; 6: e29460 [PMID: 22216284 DOI: 10.1371/journal.pone.0029460]
28 Ji H, Greening DW, Barnes TW, Lim JW, Tauro BJ, Rai A, Xu R, Adda C, Mathivanan S, Zhao W, Xue Y, Xu T, Zhu HJ, Simpson RJ. Proteome profiling of exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components. *Proteomics* 2013; 13: 1672-1686 [PMID: 23585443 DOI: 10.1002/pmic.201200562]
29 Huang A, Dong J, Li S, Wang C, Ding H, Li H, Su X, Ge X, Sun L, Bai C, Shen X, Fang T, Li J, Shao N. Exosomal transfer of vasorin expressed in hepatocellular carcinoma cells promotes migration of human umbilical vein endothelial

cells. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 961-969 [PMID: 26157350 DOI: 10.7150/ijbs.11943]
30 Li S, Li H, Yang X, Wang W, Huang A, Li J, Qin X, Li F, Lu G, Ding H, Su X, Hou L, Xia W, Shi M, Zhang H, Zhao Q, Dong J, Ge X, Sun L, Bai C, Wang C, Shen X, Fang T, Wang F, Zhang H, Shao N. Vasorin is a potential serum biomarker and drug target of hepatocarcinoma screened by subtractive-EMSA-SELEX to clinic patient serum. *Oncotarget* 2015; 6: 10045-10059 [PMID: 25826090 DOI: 10.18632/oncotarget.3541]
31 Fornari F, Ferracin M, Trerè D, Milazzo M, Marinelli S, Galassi M, Venerandi L, Pollutri D, Patrizi C, Borghi A, Foschi FG, Stefanini GF, Negrini M, Bolondi L, Gramantieri L. Circulating microRNAs, miR-939, miR-595, miR-519d and miR-494, Identify Cirrhotic Patients with HCC. *PLoS One* 2015; 10: e0141448 [PMID: 26509672 DOI: 10.1371/journal.pone.0141448]
32 Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e184 [PMID: 26380927 DOI: 10.1038/emm.2015.68]
33 Wang H, Hou L, Li A, Duan Y, Gao H, Song X. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 864894 [PMID: 24963487 DOI: 10.1155/2014/864894]
34 Liu WH, Ren LN, Wang X, Wang T, Zhang N, Gao Y, Luo H, Navarro-Alvarez N, Tang LJ. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1767-1778 [PMID: 25724413 DOI: 10.1007/s00432-015-1943-0]
35 El-Abd NE, Fawzy NA, El-Sheikh SM, Soliman ME. Circulating miRNA-122, miRNA-199a, and miRNA-16 as Biomarkers for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mol Diagn Ther* 2015; 19: 213-220 [PMID: 26133725 DOI: 10.1007/s40291-015-0148-1]
36 Lv LH, Wan YL, Lin Y, Zhang W, Yang M, Li GL, Lin HM, Shang CZ, Chen YJ, Min J. Anticancer drugs cause release of exosomes with heat shock proteins from human hepatocellular carcinoma cells that elicit effective natural killer cell antitumor responses in vitro. *J Biol Chem* 2012; 287: 15874-15885 [PMID: 22396543 DOI: 10.1074/jbc.M112.340588]
37 Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Hagiwara K, Takeshita F, Ochiya T. Competitive interactions of cancer cells and normal cells via secretory microRNAs. *J Biol Chem* 2012; 287: 1397-1405 [PMID: 22123823 DOI: 10.1074/jbc.M111.288662]
38 Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, Sala E, Shiva S, St Croix CM, Stolz DB, Watkins SC, Di YP, Leikauf GD, Kolls J, Riches DW, Deiuliis G, Kaminski N, Boregowda SV, McKenna DH, Ortiz LA. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun* 2015; 6: 8472 [PMID: 26442449 DOI: 10.1038/ncomms9472]
39 Ma B, Jiang H, Jia J, Di L, Song G, Yu J, Zhu Y, Lu Z, Wang X, Zhou X, Ren J. Murine bone marrow stromal cells pulsed with homologous tumor-derived exosomes inhibit proliferation of liver cancer cells. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 764-773 [PMID: 22855153 DOI: 10.1007/s12094-012-0860-9]
40 Ko SF, Yip HK, Zhen YY, Lee CC, Lee CC, Huang CC, Ng SH, Lin JW. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 853506 [PMID: 26345219 DOI: 10.1155/2015/853506]
41 Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19: 180-192 [PMID: 11359943 DOI: 10.1634/stemcells.19-3-180]
42 Pascucci L, Coccè V, Bonomi A, Ami D, Ceccarelli P, Ciusani E, Viganò L, Locatelli A, Sisto F, Doglia SM, Parati E, Bernardo ME, Muraca M, Alessandri G, Bondiolotti G, Pessina A. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: a new approach for drug delivery. *J Control Release* 2014; 192: 262-270 [PMID: 25084218 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042]
43 Rao Q, Zuo B, Lu Z, Gao X, You A, Wu C, Du Z, Yin H. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro. *Hepatology* 2016; 64: 456-472 [PMID: 26990897 DOI: 10.1002/hep.28549]
44 Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Shirabe K, Ochiya T, Maehara Y, Mimori K. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer* 2015; 112: 532-538 [PMID: 25584485 DOI: 10.1038/bjc.2014.621]
45 Li J, Lee Y, Johansson HJ, Mäger I, Vader P, Nordin JZ, Wiklander OP, Lehtiö J, Wood MJ, Andaloussi SE. Serum-free culture alters the quantity and protein composition of neuroblastoma-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 26883 [PMID: 26022510 DOI: 10.3402/jev.v4.26883]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 336-340

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.336

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

文献综述 REVIEW

调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨 丹, 郝微微

王凯强, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

温红珠, 吴清远, 郝微微, 上海市中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

王凯强, 研究生, 主要从事消化系统疾病中炎症性肠病的实验研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81874450, 81403362, 81703986; 中医药适宜技术社区提升项目(上海市虹口区“国医强优”三年行动计划); “治未病”预防保健服务人员培训现状和体系研究(上海市三年行动计划“治未病”项目子项目).

作者贡献分布: 文本综述由王凯强撰写; 温红珠与郝微微共同指导; 选题由郝微微与温红珠共同完成; 文献收集由郑沁薇、吴清远、王孟然、苑致维及杨丹共同完成; 郝微微审校.

通讯作者: 郝微微, 教授, 主任医师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科.
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-02
修回日期: 2018-11-02
接受日期: 2018-11-29
在线出版日期: 2019-03-08

Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Kai-Qiang Wang, Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao

Kai-Qiang Wang, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Wei-Wei Hao, Research Institute of Spleen and Stomach Diseases, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450, No. 81403362, and No. 81703986; Community Promotion Project on Traditional Chinese Medicine Appropriate Technology (Three-year Plan for Improvement of Traditional Chinese Medicine in Hongkou District of Shanghai); Current Situation and Systematic Research on Training of Preventive Health Care Service Personnel (Subproject of Three-year Plan for Preventive Treatment of Diseases in Shanghai).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2018-10-02
Revised: 2018-11-02
Accepted: 2018-11-29
Published online: 2019-03-08

Abstract

T-helper 17 (Th17) cells promote tissue inflammation and T-regulatory (Treg) cells inhibit autoimmunity in inflammatory bowel disease (IBD). Thus, the balance between Th17 and Treg cells is crucial. Many factors that influence the generation and maintenance of these cells are also important for appropriate regulation of the Th17/Treg balance; these include TCR signals, costimulatory signals, cytokine signals, Foxp3 stability, metabolic processes, and the microbiota. This article will focus on what we know about these factors, their roles in regulating the Th17/Treg balance, and their clinical implications in IBD.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T-helper 17; T-regulatory; Balance; Inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW. Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 336-340
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336

摘要

在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中, 自身免疫由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞驱动并被调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)抑制, 因此重塑Th17/Treg细胞的平衡对于治疗IBD至关重要. 有许多因素参与影响了Th17/Treg平衡, 其中包括TCR信号, 共刺激信号, 细胞因子信号, 代谢水平, 微生物群等. 下面, 本文将讲述它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 辅助性; T细胞17; 调节性T细胞; 平衡; 炎症性肠病

核心提要: 在近几年的实验研究中有大量证据表明炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与辅助性T细胞17(T-helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)平衡受损有关, 且近来的动物模型中人们发现了各种新颖的分子有利于重新塑造Th17/Treg的平衡. 本文就将从它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响进行论述.

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微. 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 336-340
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因及发病机制尚不十分明确的慢性非特异性肠道炎症, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)[1]; 其病因可能包括环境、感染、免疫和遗传因素等. 近年来的研究发现肠黏膜免疫系统异常反应在炎症性肠病的发生、发展、转归过程中发挥着重要的作用, 其中辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)失衡与IBD密切相关已经大量研究证实; 而影响Th17/Treg平衡的因素主要包括以下5个方面: T细胞受体信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群. 本文将结合近年来的研究热点, 对上述5个因素及其对IBD的影响进行概述.

1 Th17/Treg平衡

Th17细胞和Treg细胞均为$CD4^+$T细胞的重要亚群. 初始$CD4^+$T淋巴细胞接受抗原信号的刺激, 在共刺激信号以及共刺激分子的共同作用下被活化, 在不同的条件下分化为不同的T淋巴细胞, 包括传统的Th1、Th2型效应细胞和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)、调节性T细胞(regulatory cells, Tregs). 胸腺来源的Treg细胞称为tTreg细胞, 而外周组织中由抗原刺激T细胞分化出来的Treg细胞称为pTreg细胞, 其分化依赖于TGF-β的参与[2]. 初始$CD4^+$T细胞在TGF-β的诱导下分化为Treg细胞, 在TGF-β和IL-6或IL-21的共同作用下分化为Th17细胞, Th17细胞产生IL-17, IL-22和IL-23, 募集中性粒细胞, 并在感染部位促进炎症. 相反, Treg细胞在被同源抗原激活后发挥着负性免疫调节作用, 主要分泌IL-10、TGF-β等抗炎细胞因子, 抑制多种免疫细胞的活性, 从而抑制免疫应答[3].

2 炎症性肠病中的Th17/Treg平衡

Thl7和Treg细胞在分化上相互联系, 在功能上相互抑制, 共同维持着机体免疫微环境的平衡, 一旦这种平衡被打破, 多种自身免疫性疾病包括IBD就随之发生[4]. Th17细胞是炎症性肠病的主要参与者, 研究发现, 与正常组织相比, IBD患者的肠黏膜中Th17细胞大量浸润, 并且由Th17细胞特异性分泌的细胞因子IL-17数量增加[5]. 而经流式细胞术分析显示, 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血中同样出现了Thl7细胞数量的上升[6]. 与Th17细胞相反, Treg细胞除了具有抑制自身免疫性疾病发生的能力, 同时还具有控制肠道炎症的作用[7]. 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血Treg细胞的数量下降[8], 而通过增加IL-10、TGF-β的分泌可以使小鼠腹泻症状得到显著改善[5], 故Treg细胞可能是通过调节IL-10、TGF-β以及其它抗炎因子的分泌来抑制肠道炎症级联和放大反应, 从而改善IBD的临床症状[9]. 相关的临床观察和动物实验显示Treg细胞及其抑制机制对抑制自发性肠道炎症至关重要[10,11], 因此Treg细胞缺陷可能是IBD发病机制的中心环节[12].

3 Th17/Treg细胞平衡的影响因素

3.1 T细胞受体信号 幼稚T细胞的激活需要接受来自T细胞受体(T cell receptor, TCR)的信号. 当TCR与共受体CD4或CD8一起结合抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面上的肽-MHC复合物时, 会激活CD3链尾部于细胞质中的基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)[13], 之后通过一系列复杂的化学反应最终激活幼稚T细胞. 研究表明, 在$Itk^{-/-}$细胞中衰减的TCR信号可以通过抑制Akt/mTOR途径将幼稚T淋巴细胞诱导优先分化为Treg细胞而非Th17细胞[14], 从而调节Th17/Treg平衡. 此外, 在对活动期UC患者体外黏膜T细胞的研究中发现, N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)可导致T细胞受体支

链N-糖基化的增强, 从而抑制Th1/Th17免疫应答并减弱其细胞活性[15].

3.2 共刺激信号 共刺激分子是由参与适应性免疫的免疫细胞表面所表达的不同共刺激分子及其受体相互结合而产生的. 幼稚T细胞的激活和分化需要来自APC的共刺激信号. APC表面上的共刺激分子B7.1(CD80)和B7.2(CD86)与幼稚T细胞上的CD28结合. CD28的细胞质尾部含有信号分子的对接位点, 其中膜近端YMNM基序与PI3K结合, 远端PYAP基序与Grb2和Lck结合[16]. tTreg和pTreg细胞生成都需要共刺激信号. 多项研究表明, 缺乏CD28信号传导的小鼠Treg数量减少或者丧失了抑制活性[17,18], 从而导致自身免疫性疾病的发生. 然而, 有研究表明, 选择性共刺激调节剂阿巴西普(abatacept)对中重度CD和UC患者无明显作用[19]. 这可能与Treg细胞的抑制活性有关[20], 又或者阿巴西普未靶向的其他共刺激分子如OX40/OX40L可能在肠道炎症中发挥了重要作用[21].

3.3 细胞因子 细胞因子是细胞分泌的具有多重生物活性的、采用自分泌与旁分泌作用方式的小分子蛋白和多肽. 研究发现参与Th17/Treg平衡调节的细胞因子包括TGF-β、IL-6和IL23等[5,22]. TGF-β作用于初始CD4$^+$T细胞诱导Th17和Treg细胞发育, 而IL-6则在后续细胞增殖分化中起着关键作用. IL-6通过磷酸化和激活STAT3, 诱导Th17细胞特异性基因, 驱动Th17细胞分化RORC、IL17和IL23R[22,23]. 另一方面, TGF-β和IL-2对于Treg细胞的分化是必需的, 同时IL-2信号传导也是维持Treg细胞稳态的重要因素. 有趣的是, 在IBD患者的肠道中, TGF-β高度产生但其介导的免疫抑制却明显受损. 研究者发现这与Smad7有关, Smad7是一种细胞内蛋白质, 可与TGF-β受体结合并抑制TGF-β1驱动的Smad依赖性信号传导. 有研究表明, 用特异性反义寡核苷酸沉默Smad7可恢复TGF-β1/Smad信号传导, 从而下调炎症细胞因子的产生并改善小鼠的实验性结肠炎[24]. 最新有关CD患者的研究显示, 其结肠组织中肿瘤抑制因子(cylindromatosis, CYLD)的剪接形式增加, 而sCYLD可介导Smad7的泛素化和核转位, 从而减少Treg细胞中TGF-β的信号传导[25]. 此外有研究发现STAT3可通过下调Foxp3中TGF-β表达抑制Treg细胞分化[26].

3.4 代谢途径 当T细胞被TCR及共刺激分子等信号激活后, 细胞代谢由静息状态下的分解代谢(异化作用)转变成为合成代谢(同化作用). 这主要是因为初始T细胞所需的能量仅用于维持自身代谢平衡, 而活化的效应T细胞则需要大量的能量及生物原料进行增殖分化, 形成新一代的子细胞. 静息状态下初始T细胞的无氧酵解代谢活性降低, 主要通过葡萄糖的有氧氧化或脂肪酸氧化来产生ATP[27,28]. 细胞一旦被激活后, 体积明显增大, 并且对葡萄糖的利用从原先的有氧氧化途径向糖酵解途径转变. 在这过程中, 一些细胞因子如IL-2和共刺激分子CD28可以引起PI3K介导的AKT通路的激活, 激活的AKT可以引起mTOR信号通路转导, 从而促进氨基酸和葡萄糖代谢[29]. 通过检测mTOR, 我们可以发现代谢重编程对T细胞分化和功能的影响. 当幼稚T细胞被激活时, mTOR会被激活并作为调节T细胞分化和功能的关键调节因子[30]. 研究发现在离体培养细胞和人类移植模型中, 雷帕霉素(一种mTOR抑制剂)可将Th17/Treg平衡转向Tregs[31]. 另一项实验发现AZD8055(一种mTOR抑制剂)能抑制UC小鼠的CD4$^+$T、CD8$^+$T细胞的增殖和Th1、Th17细胞的分化, 从而促进Treg细胞生成, 并通过调节T辅助细胞极化和增殖发挥抗炎作用[32]. 另一项研究亦发现mTOR抑制剂INK128可能通过调节骨髓来源的抑制性细胞来促进Treg细胞生成从而减弱DSS诱导的结肠炎[33].

3.5 肠道菌群 肠道微生物是指定植于肠道内各种微生物的组合, 近年来的研究表明菌群失调可能与IBD相关. 如在无菌饲养和使用抗生素的条件下, 肠道的Th17细胞显著降低[34]. 还有研究发现某些肠道菌群能驱动Th17/Treg细胞平衡的转化, 如分段丝状菌、脆弱拟杆菌等[35]. 分段丝状菌(SFB)可通过诱导肠道中Th17细胞的分化产生自身免疫性炎症[36,37]. 脆弱拟杆菌可通过释放多糖A(PSA), 可促进Foxp3$^+$Treg细胞生成从而缓解实验性结肠炎症状[38]. 虽然肠道菌群如何在肠道中诱导Treg/Th17细胞分化的机制目前尚不明确, 但微生物代谢物在触发Treg细胞分化中的作用正变得越来越清晰[36]. 现认为肠道菌群所产生的短链脂肪酸Clostridales可诱导Treg细胞分化[37,39]. 有实验表明SCFAs(短链脂肪酸)的口服给药通过诱导G蛋白受体(GPR)15促进Treg细胞向结肠运输[40], 从而将Th17/Treg平衡倾向于Th17细胞.

4 结论

Th17/Treg失衡在IBD的发生发展中起着重要作用. Th17/Treg平衡主要受到TCR信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群等因素的影响, 目前已有研究证实可通过调节这些影响因素, 进而恢复Th17/Treg失衡, 从而治疗IBD, 这些研究结果为IBD的治疗提供了新的方向. 但是目前研究多在动物模型层面, 未来需要开展更多高质量的临床研究进一步探讨调节Th17/Treg平衡影响因素治疗IBD的有效性及安全性.

5 参考文献

1 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair

AW, Malfertheiner, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
2 Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, Lu Q, Yoshimura A. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol* 2016; 37: 803-811 [PMID: 27623114 DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012]
3 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]
4 Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev* 2010; 238: 247-262 [PMID: 20969597 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00951.x]
5 Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2009; 15: 199-207 [PMID: 19362058 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.03.002]
6 Yao J, Wei C, Wang JY, Zhang R, Li YX, Wang LS. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6572-6581 [PMID: 26074695 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6572]
7 Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11236-11245 [PMID: 26523099 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11236]
8 Xu Z, Wei C, Zhang RU, Yao J, Zhang D, Wang L. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2231-2238 [PMID: 26668622 DOI: 10.3892/etm.2015.2824]
9 王程玉林, 孙车刚, 耿煜, 吴巧凤, 余曙光. Treg/Th17平衡轴在溃疡性结肠炎发病中的意义及流式细胞术检测进展. 免疫学杂志 2015; 31: 541-544 [DOI: 10.13431/31/j.cnki.immunol.j.2.j.20150115]
10 Geem D, Harusato A, Flannigan K, Denning TL. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1409-1418 [PMID: 25793328 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000343]
11 Boehm F, Martin M, Kesselring R, Schiechl G, Geissler EK, Schlitt HJ, Fichtner-Feigl S. Deletion of Foxp3+ regulatory T cells in genetically targeted mice supports development of intestinal inflammation. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 97 [PMID: 22849659 DOI: 10.1186/1471-230X-12-97]
12 Elshal MF, Aldahlawi AM, Saadah OI, McCoy JP. Reduced Dendritic Cells Expressing CD200R1 in Children with Inflammatory Bowel Disease: Correlation with Th17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28998-29010 [PMID: 26690123 DOI: 10.3390/ijms161226143]
13 Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591-619 [PMID: 19132916 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706]
14 Kim HS, Jang SW, Lee W, Kim K, Sohn H, Hwang SS, Lee GR. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production. *J Exp Med* 2017; 214: 3381-3398 [PMID: 29018045 DOI: 10.1084/jem.20170523]
15 Dias AM, Correia A, Pereira MS, Almeida CR, Alves I, Pinto V, Catarino TA, Mendes N, Leander M, Oliva-Teles MT, Maia L, Delerue-Matos C, Taniguchi N, Lima M, Pedroto I, Marcos-Pinto R, Lago P, Reis CA, Vilanova M, Pinho SS. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E4651-E4660 [PMID: 29720442 DOI: 10.1073/pnas.1720409115]
16 Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity* 2016; 44: 973-988 [PMID: 27192564 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020]
17 Mahmud SA, Manlove LS, Schmitz HM, Xing Y, Wang Y, Owen DL, Schenkel JM, Boomer JS, Green JM, Yagita H, Chi H, Hogquist KA, Farrar MA. Costimulation via the tumor-necrosis factor receptor superfamily couples TCR signal strength to the thymic differentiation of regulatory T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 473-481 [PMID: 24633226 DOI: 10.1038/ni.2849]
18 Zhang R, Huynh A, Whitcher G, Chang J, Maltzman JS, Turka LA. An obligate cell-intrinsic function for CD28 in Tregs. *J Clin Invest* 2013; 123: 580-593 [PMID: 23281398 DOI: 10.1172/JCI65013]
19 Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, Bressler B, Geboes K, Schreiber S, Aranda R, Gujrathi S, Luo A, Peng Y, Salter-Cid L, Hanauer SB. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 62-69.e4 [PMID: 22504093 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.010]
20 Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 957-965 [PMID: 21147109 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.002]
21 Griseri T, Asquith M, Thompson C, Powrie F. OX40 is required for regulatory T cell-mediated control of colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 699-709 [PMID: 20368580 DOI: 10.1084/jem.20091618]
22 Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol* 2008; 9: 641-649 [PMID: 18454151 DOI: 10.1038/ni.1610]
23 Durant L, Watford WT, Ramos HL, Laurence A, Vahedi G, Wei L, Takahashi H, Sun HW, Kanno Y, Powrie F, O'Shea JJ. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. *Immunity* 2010; 32: 605-615 [PMID: 20493732 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.003]
24 Sedda S, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Monteleone G. The TGF-β/Smad System in IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2921-2925 [PMID: 26230862 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000542]
25 Tang Y, Reissig S, Glasmacher E, Regen T, Wanke F, Nikolaev A, Gerlach K, Popp V, Karram K, Fantini MC, Schattenberg JM, Galle PR, Neurath MF, Weigmann B, Kurschus FC, Hövelmeyer N, Waisman A. Alternative Splice Forms of CYLD Mediate Ubiquitination of SMAD7 to Prevent TGFB Signaling and Promote Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 692-707.e7 [PMID: 30315770 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.023]
26 Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, Xia B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut* 2010; 59: 227-235 [PMID: 19926618 DOI: 10.1136/gut.2009.184176]
27 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/imr.12029]
28 MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 259-283 [PMID: 23298210 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956]
29 Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249: 43-58 [PMID: 22889214 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x]
30 Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell

fate decisions. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 325-338 [PMID: 22517423 DOI: 10.1038/nri3198]
31 Kim KW, Chung BH, Kim BM, Cho ML, Yang CW. The effect of mammalian target of rapamycin inhibition on T helper type 17 and regulatory T cell differentiation in vitro and in vivo in kidney transplant recipients. *Immunology* 2015; 144: 68-78 [PMID: 24974886 DOI: 10.1111/imm.12351]
32 Zou Y, Dai SX, Chi HG, Li T, He ZW, Wang J, Ye CG, Huang GL, Zhao B, Li WY, Wan Z, Feng JS, Zheng XB. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 1873-1887 [PMID: 25269538 DOI: 10.1007/s12272-014-0486-2]
33 Zhang L, Zhang Y, Zhong W, Di C, Lin X, Xia Z. Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance. *J Biol Chem* 2014; 289: 26847-26858 [PMID: 25112868 DOI: 10.1074/jbc.M114.590554]
34 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
35 Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol* 2013; 190: 1389-1395 [PMID: 23378581 DOI: 10.4049/jimmunol.1203100]
36 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
37 Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, Laufer TM, Ignatowicz L, Ivanov II. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014; 40: 594-607 [PMID: 24684957 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.005]
38 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci* USA 2010; 107: 12204-12209 [PMID: 20566854 DOI: 10.1073/pnas.0909122107]
39 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
40 Kim SV, Xiang WV, Kwak C, Yang Y, Lin XW, Ota M, Sarpel U, Rifkin DB, Xu R, Littman DR. GPR15-mediated homing controls immune homeostasis in the large intestine mucosa. *Science* 2013; 340: 1456-1459 [PMID: 23661644 DOI: 10.1126/science.1237013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): 341-346

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i5.341

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

何琼, 暨南大学附属一医院消化内科 广东省广州市 510630

何琼, 主治医师, 主要从事炎症性肠病和消化道肿瘤基础与临床应用研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81500420; 广东省自然科学基金, No. 2015A030310114.

作者贡献分布: 本文有何琼独立完成.

通讯作者: 何琼, 主治医师, 510630, 广东省广州市天河区黄埔大道西613号, 暨南大学附属一医院消化内科. heqiong_82@126.com

收稿日期: 2018-10-13
修回日期: 2018-11-02
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-03-08

Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

Qiong He

Qiong He, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500420; Guangdong Natural Science Foundation, No. 2015A030310114.

Corresponding author: Qiong He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, 613 West Whampoa Road, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. heqiong_82@126.com

Received: 2018-10-13
Revised: 2018-11-02
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease that mainly affects the digestive tract. In addition to intestinal manifestations, it also has many extraintestinal manifestations. There have been a number of reports of IBD with secondary opportunistic infections, perforation, cancer, *etc*. IBD is reported with more and more cardiovascular events, but the conclusions are still controversial. At present, clinicians pay insufficient attention to the assessment of cardiocerebral and peripheral vascular risks in IBD. This article reviews the relevant literature on cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular risks in IBD published in recent years, with an aim to help clinicians be familiar with these risks and develop individualized management regimens in clinical practice.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Cardiovascular; Cerebrovascular; Peripheral vascular; Risk

He Q. Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 341-346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/341.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.341

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种主要累及消化道的慢性疾病, 除了肠道症状以外还有肠道外其他临床表现. IBD继发机会性感染、穿孔、狭窄、癌变等已有诸多报道. 随着IBD并发心血管事件报道越来越多, 且研究存有争议, 而临床医生也对其风险评估和重视不足. 本文查阅国内外近年来发表的相关文献, 就IBD心血管风险研究进展进行综述, 旨在让临床医生对其风险熟悉并结合临床制定好个体化管理.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 心血管风险

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率和患病率在我国有上升趋势, 同时其合并症也多见. 机会性感染、穿孔、狭窄、手术风险、癌变等风险已存在诸多报道. 心脑血管风险在近年来报道逐渐增多, 了解和熟悉IBD继发心脑血管风险, 有助于临床对其风险的预估和患者个体化管理.

何琼. 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 341-346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/341.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.341

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种主要累及消化道的慢性炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)2种类型. UC好发年龄30-40岁, CD好发于20-40岁, 两者均无明显性别分布差异. 近年来的流行病学数据显示, IBD在世界范围内的发病率呈升高趋势, 其中发达国家高于发展中国家, 城市高于农村[1,2]. IBD是一种慢性疾病, 其并发症也多见, 既往研究对IBD并发机会性感染、穿孔、肠道狭窄、癌变、手术风险有诸多报道和描述. 随着近些年来IBD发病率在欧美和亚洲都有升高, 对IBD认识增多和诊疗水平的进步, 其继发心血管风险的报道逐渐增多, 我们就IBD心血管风险予以重点阐述.

1 IBD与冠状动脉性心脏病

近年来有研究发现, 促炎因子导致的炎症可引起动脉僵硬和内膜增厚. 动脉粥样硬化被认为是一种炎症性疾病, 其激活的内皮细胞产生的趋化信号驱使免疫细胞在动脉壁浸润[3]. 此外, 激活的巨噬细胞、T细胞、肥大细胞在斑块破裂的位置分泌促炎因子如IL-6、TNF、蛋白酶、凝血因子、氧自由基和活性分子等物质使其病变不稳定[4]. 这些分子抑制稳定的纤维帽的形成、促使血小板的激活、破裂、血栓形成和缺血的发生.

研究者把动脉僵硬度和颈动脉内膜厚度作为早期动脉粥样硬化的标志物, 结果发现IBD患者与主动脉僵硬度、左心室收缩和舒张功能不全有关, 他们发现IBD患者的平均动脉内膜中层厚度要比非IBD患者更厚, 血管扩张度更低, 但其潜在的机制并不十分清楚[5-8]. 众所周知, 临床上高脂血症与心血管疾病风险紧密相关, 增加心血管事件的发生率和死亡率. 进一步有研究发现高总胆固醇和高甘油三酯在IBD患者比对照组患者更为常见, 特别是CD, 且与IBD严重性呈正相关[9].

随着基础研究和亚临床研究发现, 临床研究也进一步开展. 2008年由加拿大Bernstein等[10]人发起的一个群体研究发现相对于非IBD患者, IBD增加患缺血性心脏病风险高达26%, 其中CD患者风险比UC患者略高, 但没有性别差异. 另一项来自美国的临床研究发现, >40岁的女性IBD患者患心肌梗死(myocardial infarction, MI)的风险明显增加[11]. 同样, 一项来自美国单中心研究对纳入住院的IBD患者进行分析后发现, 住院IBD患者并发冠状动脉性心脏病(coronary heart disease, CHD)的风险是因其他原因住院非IBD患者的4倍, 在调节年龄、性别和其他CHD风险因素后分析后, 住院IBD患者CHD风险仍是对照组的2.6倍[12]. 一项纳入3个研究的系统回顾表明, 相对于普通人群, 不论是年轻IBD还是老年IBD患者, 其CHD风险都是增加的[13]. 然而一项横断面研究纳入住院IBD和对照组发现, IBD并不增加CHD风险, 反而是一种保护性因素[14]. 由于该研究存在明显的选择偏倚, 其结果仍需谨慎解释. 2011年一项来自英国社区数据库研究纳入了9829名CD患者, UC 15498名患者, 其研究结果发现IBD患者患急性MI的风险明显增加[15]. 由于该研究并未控制混杂因素而进行分析得出的结论, 其MI的风险可能更低.

另一项来自丹麦全国注册数据库超过4600000个体的研究分析了28833个IBD患者, 随访后发现IBD患者的CHD风险高达59%, 明显高于非IBD患者. 在排除混杂因素后分析发现, IBD明确诊断后随访的第1年内患者的CHD风险增加了2倍, 而在随后的随访1-13年期间, CHD的风险增加了20%, UC和CD风险无明显差异, 女性风险高于男性[16]. 随后的一项研究使用与上述研究同样的数据分析, 与其不同的是, 研究者将IBD分类为加重、持续活动、缓解期进行分析, 结果发现其增加CHD风险分别占49%、5%、1%, 可以认为IBD缓解期发生CHD的风险是很小的[17]. 然而, 该研究的测量偏倚和纳入人群的急性疾病(比如血容量过低、贫血)本身就增加短期心血管事件的发生率, 有助于增加上述的风险比. 而一项来自瑞典的研究发现住院UC患者明显增加CHD风险, CD风险也升高, 但不如UC明显[18].

一项来自台湾随访长达13年的队列研究显示, IBD急性冠脉综合征发生率高达占87%, 总体来说是非IBD患者的1.72倍, 其中20-39岁的IBD患者风险最高, 是非IBD患者的3.28倍[19]. 研究发现每年至少住院2次的IBD患者发生ACS风险是仅住院1次IBD患者20倍, 且与IBD严重程度密切相关. 而一项英国研究发现, IBD虽然并

发缺血性心脏病的风险增高, 但许多患者在诊断IBD前就发生了心肌缺血, 而在IBD诊断后第1年缺血性心脏病发生率也发现明显升高, 其中UC并发缺血性心脏病风险最高[20]. 来自美国的McAuliffe等[21]人对30000多例IBD患者的数据分析后发现(其中60%患者随访超过1年), 中-重度IBD患者比轻度的更易发生MI. 而另一项来自美国的研究, 纳入超过500,000住院IBD患者发现, 相对于其他人群因急性MI住院, IBD发生急性MI住院的比例明显更少[22]. 同样地, Card等[23]和Emanuel等[24]人研究也发现IBD并未像既往报道的发生CHD的风险那么高. 最近一项纳入10个队列研究的Meta分析仍表明IBD CHD的风险是有增高, 但由于纳入研究异质性较大, 其结果仍需进一步研究验证[25].

总的来说大多数研究提示IBD有增加CHD的风险, 但由于上述研究性质以及混杂因素影响, 需要更严格设计、更多的随机对照研究来进一步证实. 对于在IBD前就诊断为高血压病、代谢综合征、糖尿病、高脂血症和动脉硬化的患者, 初次诊断IBD后, 是否继发心血管风险需要引起临床的高度重视, 而对于是否进行CHD的预防策略目前仍未有进一步研究.

2 IBD与脑血管疾病

众所周知, 高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动是卒中的高危因素, 明显增加卒中发生率. 而正如前述所说, 近十年来已发现炎症可以促进动脉粥样硬化的形成和发展, 一些研究者提出IBD是否是脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)高危因素的假设, 由此一些研究者在此假设上进行了研究.

2008年Bernstein等[10]人的研究第一次对IBD的脑血管风险进行了评估, 他们发现CD的CVD风险是对照组的1.32倍, 而UC并未发现有CVD风险. 随后一项来自英国数据库的巢式病例对照研究表明, 该研究基于群体数据纳入8054个CD患者, 其中1748例患者发生缺血性脑卒中, 是对照组非CD患者的1.1倍[26]. 同时他们发现, 与对照组相比, 年轻的患者(<50岁, 18-49岁)比年龄稍大的患者(>50岁, 50-80岁)的脑卒中风险更高. 根据CD的流行病学特点, 为了排除年龄、性别对结果的影响, 他们根据年龄、性别进行分层分析, 最后认为年龄和性别对此结果无明显影响. 同样来自英国的另一项研究也表明, IBD与卒中明显相关, 主要是CD, 而UC并未发现关联[27]. 2012年, 一项来自瑞典的研究对分别纳入2万多名住院CD和UC患者的数据分析发现, CD和UC均增加脑卒中风险, 无论是缺血性脑卒中还是出血性脑卒中[28]. 由于该研究对纳入的CD和UC是缓解期还是活动期以及是否合并CVD疾病的高危因素疾病等并未明确说明, 因此该结果需要进一步验证. 而3项来自台湾的研究表明CD和UC均增加卒中的风险, 但由于这几项研究使用的数据有重叠, 其研究结果样本其代表性仍有不足[29-31]. Kristensen等[32]人的研究发现, 活动期的IBD不仅增加心房颤动风险, 也增加卒中的风险, 但该研究并未分层分析CD和UC其卒中风险差异. 进一步最新的两个系统回顾和Meta分析均表明IBD与卒中存在正相关关系, 其结果均提示IBD增加患者患卒中的风险[33,34].

3 IBD与静脉栓塞

IBD发生静脉栓塞(venous thromboembolism, VTE)在多年前就有报道, 但并未引起临床重视, 直到2008年美国胸科医师协会提出IBD是VTE的风险因素之一[35], 但在2012年版本又并未提及. 欧美国家曾发起问卷调查, 得出的结论是临床医师对其VTE的风险及管理仍是存在不确定性[36-38]. 随后陆续有研究开始对IBD的VTE风险进行大样本评估, 许多研究表明IBD发生VTE的风险是非IBD患者1-4倍, 有些研究甚至更高, 达8-9倍, 特别是活动期的IBD[39-41]. 这些研究显示, VTE常见的是深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE), 其他部位如脑静脉、门静脉、肠系膜静脉、视网膜静脉的VTE少见. 对于发生过静脉栓塞的IBD, 再发VTE的风险也升高[42-44]. 而对于术后IBD, 已有研究表明发生VTE风险是明显升高的[45,46]. 一项系统回顾和Meta分析研究, IBD患者患VTE是非IBD的2.2倍[39].

随着对VTE认识增多, 2010年ECCO共识[47]在对CD共识中指出: 一旦IBD患者诊断DVT和PE, 建议遵循国际指南进行抗凝治疗, 且如果没有明显禁忌, 建议至少抗凝治疗3 mo, 初始治疗可以使用低分子肝素、普通肝素和磺达肝癸钠, 随后用维生素K拮抗剂维持治疗. 同时建议对于严重的CD、长期卧床的和术后CD患者可以进行预防性抗凝治疗, 2017年最新共识意见仍继续上述推荐[48]. 对于UC, 2012年ECCO共识也提出, 预防性使用低分子肝素可以减少栓塞风险, [49]最新2017年ECCO共识仍继续建议对住院的或严重非住院UC患者预防性使用, 对已经诊断VTE的患者遵循国际指南进行抗凝治疗[50].

2014年加拿大胃肠病协会专门提出对IBD静脉血栓的风险评估、预防和治疗[51], 共识指出: 对于初发且病情活动、没有活动性出血或出血并不严重的住院IBD患者, 建议进行血栓预防性抗凝治疗; 同时对于中-重度的非住院患者, 既往有VTE病史的, 也建议预防性抗凝治疗. 2015年该协会对非住院UC患者的提出更具体和详尽的管理策略[52]. 次年, 多伦多共识对孕妇合

并IBD进行更细化的阐述[53]. 由于孕妇本身生理的特殊性, 对于住院的孕妇合并IBD仍然推荐预防性抗凝治疗. 2016年亚太针对CD的共识意见对血栓的预防和治疗未针对性提出相关指导性意见.

2017年一项全国多中心研究显示我国IBD患者VTE发生率为41.45/10万, 54.17%为下肢深静脉血栓, 1.98%接受预防性抗凝治疗[54]. 既往的国内IBD诊治共识并未将心血管风险考虑在内, 随着对IBD认识的不断加深, 我国临床和基础研究更趋标准化和规范化, 最新炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2018)已将IBD血栓的预防和治疗纳入规范, 考虑重度UC的血栓风险增加, 建议预防性使用低分子肝素[55]; 而对于CD, 目前暂未做出推荐.

总的来说, 即使当前对IBD的VTE风险认识明显提高, 各国也提出预防和治疗策略, 然而对于预防性和治疗性抗凝治疗的风险与获益目前尚未有大样本数据研究. 而且IBD治疗会使用激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物, 这些药物使用会是机会性感染的风险增加, 从而增加VTE的风险.

4 IBD与外周动脉疾病

近年来研究发现, 早期动脉粥样硬化在IBD患者中较为常见. 陆续一些研究发现, IBD跟外周动脉栓塞有关, 但由于样本量较小, 不足以说明IBD增加外周动脉栓塞的风险[10,11]. 最近有研究显示, IBD增加肠系膜动脉缺血的风险, 其风险达1-6倍[14,56,57]. 而对于外周动脉栓塞, 我国目前仍未有流行病学数据研究.

5 IBD和心血管疾病死亡率

即使许多研究显示IBD有增加心血管疾病的风险, 但来自系统回顾和Meta分析的研究显示, IBD并不增加由心血管风险导致的死亡率, 无论是UC还是CD[58-61].

6 结论

总体来说, 目前各国对IBD并发心血管风险有了进一步的认识和提高, 也提出来相应的预防和治疗管理策略. 但IBD病因复杂, 临床表现多样, 同时可继发其他疾病比如CHD、卒中或机会感染作为首要表现, 这些会导致我们对IBD并发心血管风险预防和治疗存在认识和重视程度不够, 且国内存在流行病学数据不足等情况, 对于今后的临床实践, 加深对其认识、 开展前瞻性、大样本的多中心临床研究, 同时进一步做好预防和获益分析, 以期更好地为IBD患者制定个体化防治策略.

7 参考文献

1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]

2 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]

3 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241 [PMID: 11001066 DOI: 10.1038/35025203]

4 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695 [PMID: 15843671 DOI: 10.1056/NEJMra043430]

5 Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2017; 68: 447-461 [PMID: 27252243 DOI: 10.1177/0003319716652031]

6 Cappello M, Licata A, Calvaruso V, Bravatà I, Aiello A, Torres D, Della Corte V, Tuttolomondo A, Perticone M, Licata G, Craxì A, Cammà C. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 83-89 [PMID: 27773555 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.004]

7 Aslan AN, Sarı C, Özer Sarı S, Tayfur Yürekli Ö, Baştuğ S, Sivri S, Ersoy O, Bozkurt E. Association between aortic stiffness and left ventricular function in inflammatory bowel disease. *Cardiol J* 2016; 23: 202-210 [PMID: 26779973]

8 Fan F, Galvin A, Fang L, White DA, Moore XL, Sparrow M, Cicuttini F, Dart AM. Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J Inflamm* (Lond) 2014; 11: 29 [PMID: 25337037 DOI: 10.1186/s12950-014-0029-0]

9 Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Hashash JG, Barrie A, Swoger J, Baidoo L, Schwartz M, Dunn MA, Koutroubakis IE, Binion DG. Association Between Long-Term Lipid Profiles and Disease Severity in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 865-871 [PMID: 26514677 DOI: 10.1007/s10620-015-3932-1]

10 Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 41-45 [PMID: 18063423 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.016]

11 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]

12 Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 741-747 [PMID: 21386828 DOI: 10.1038/ajg.2011.63]

13 Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 382-393.e1 [PMID: 23978350 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.023]

14 Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 287-294 [PMID: 21683298 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.011]

15 Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 875-880 [PMID: 21749853 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.032]

16 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E,

Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62: 689-694 [PMID: 22961677 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285]
17 Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e56944 [PMID: 23457642 DOI: 10.1371/journal.pone.0056944]
18 Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012; 7: e33442 [PMID: 22438933 DOI: 10.1371/journal.pone.0033442]
19 Tsai MS, Lin CL, Chen HP, Lee PH, Sung FC, Kao CH. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 502-507 [PMID: 24412991 DOI: 10.1097/01.MIB.0000441200.10454.4f]
20 Close H, Mason JM, Wilson DW, Hungin AP, Jones R, Rubin G. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database. *PLoS One* 2015; 10: e0139745 [PMID: 26461954 DOI: 10.1371/journal.pone.0139745]
21 McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, Parikh A, Faich G, Porter J, Holick C, Esposito D, Zhao Y, Fox I. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the HealthCore Integrated Research Database. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1655-1664 [PMID: 26135040 DOI: 10.1185/03007995.2015.1065242]
22 Barnes EL, Beery RM, Schulman AR, McCarthy EP, Korzenik JR, Winter RW. Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction Are Decreased Among Patients with Inflammatory Bowel Disease Using a Nationwide Inpatient Database. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2229-2237 [PMID: 27542135 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000899]
23 Card TR, Langan SM, Chu TP. Extra-Gastrointestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease May Be Less Common Than Previously Reported. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2619-2626 [PMID: 27193564 DOI: 10.1007/s10620-016-4195-1]
24 Emanuel G, Charlton J, Ashworth M, Gulliford MC, Dregan A. Cardiovascular risk assessment and treatment in chronic inflammatory disorders in primary care. *Heart* 2016; 102: 1957-1962 [PMID: 27534979 DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310111]
25 Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 [PMID: 28768646 DOI: 10.1161/JAHA.117.005892]
26 Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1387-1392 [PMID: 20014016 DOI: 10.1002/ibd.21187]
27 Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130: 837-844 [PMID: 24970784 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990]
28 Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012; 12: 41 [PMID: 22708578 DOI: 10.1186/1471-2377-12-41]
29 Huang WS, Tseng CH, Chen PC, Tsai CH, Lin CL, Sung FC, Kao CH. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 561-565 [PMID: 24906568 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.009]
30 Keller JJ, Wang J, Huang YL, Chou CC, Wang LH, Hsu JL, Bai CH, Chiou HY. Increased risk of stroke among patients with ulcerative colitis: a population-based matched cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 805-812 [PMID: 24740513 DOI: 10.1007/s00384-014-1862-6]
31 Keller JJ, Wang J, Hwang YL, Chou CC, Wang LH, Hsu JL, Bai CH, Chiou HY. Increased risk of stroke among patients with Crohn's disease: a population-based matched cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 645-653 [PMID: 25608496 DOI: 10.1007/s00384-015-2132-y]
32 Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 2014; 16: 477-484 [PMID: 24108228 DOI: 10.1093/europace/eut312]
33 Xiao Z, Pei Z, Yuan M, Li X, Chen S, Xu L. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2774-2780 [PMID: 26360973 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.008]
34 Yuan M, Zhou HY, Xiao XL, Wang ZQ, Yao-Zhi, Yin XP. Inflammatory bowel disease and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2016; 202: 106-109 [PMID: 26386936 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.190]
35 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S [PMID: 18574271 DOI: 10.1378/chest.08-0656]
36 Razik R, Bernstein CN, Sam J, Thanabalan R, Nguyen GC. Survey of perceptions and practices among Canadian gastroenterologists regarding the prevention of venous thromboembolism for hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 795-798 [PMID: 23166902]
37 Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e1-e6 [PMID: 22476043 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824c0dea]
38 Sam JJ, Bernstein CN, Razik R, Thanabalan R, Nguyen GC. Physicians' perceptions of risks and practices in venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 46-52 [PMID: 23053902 DOI: 10.1007/s10620-012-2435-6]
39 Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, Mine T. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 953-962 [PMID: 23550660 DOI: 10.1111/apt.12294]
40 Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, Biedermann L, Calanca L, Mazzolai L; Swiss IBD Cohort Study Group. Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1200-1205 [PMID: 27211077 DOI: 10.1080/00365521.2016.1185464]

41 Kuy S, Dua A, Chappidi R, Seabrook G, Brown KR, Lewis B, Rossi PJ, Lee CJ. The increasing incidence of thromboembolic events among hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Vascular* 2015; 23: 260-264 [PMID: 24986868 DOI: 10.1177/1708538114541799]

42 Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139: 779-787, 787.e1 [PMID: 20546736 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.026]

43 Canero A, Parmeggiani D, Avenia N, Atelli PF, Goffredi L, Peltrini R, Madonna I, Ambrosino P, Apperti S, Apperti M. Thromboembolic tendency (TE) in IBD (Inflammatory bowel disease) patients. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 313-317 [PMID: 22759469]

44 Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, Hollenbeak CS, Koltun WA, Messaris E. Ulcerative Colitis Is Associated With an Increased Risk of Venous Thromboembolism in the Postoperative Period: The Results of a Matched Cohort Analysis. *Ann Surg* 2015; 261: 1160-1166 [PMID: 24983992 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000788]

45 Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1138-1144 [PMID: 23044674 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60]

46 Brady MT, Patts GJ, Rosen A, Kasotakis G, Siracuse JJ, Sachs T, Kuhnen A, Kunitake H. Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Abdominal Surgery for IBD: A Common but Rarely Addressed Problem. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 61-67 [PMID: 27926558 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000721]

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

48 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-149 [PMID: 27660342 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169]

49 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]

50 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784 [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]

51 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]

52 Ananthakrishnan AN, Kane SV. The Toronto consensus guidelines for nonhospitalized ulcerative colitis: a welcome update but not the end of the story. *Gastroenterology* 2015; 148: 877-880 [PMID: 25805424 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.025]

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

54 曹倩, 柳高, 陈梅, 朱韩, 田张, 张缪, 于施. 中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查: 一项全国多中心回顾性研究. 中华炎性肠病杂志 2017; 1: 24-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007]

55 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]

56 Huerta C, Rivero E, Montoro MA, García-Rodriguez LA. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 969-978 [PMID: 21366637 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04614.x]

57 Tsai MS, Lin CL, Chen HP, Lee PH, Sung FC, Kao CH. Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Am J Surg* 2015; 210: 80-86 [PMID: 25457233 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.026]

58 Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 662-667 [PMID: 17156143 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01018.x]

59 Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 347-353 [PMID: 19572377 DOI: 10.1002/ibd.21007]

60 Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 599-613 [PMID: 23388544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae]

61 Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469-479 [PMID: 24183231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.021]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年3月8日; 27(5): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日　　第 27 卷　　第 6 期　　(Volume 27 Number 6)



6/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 06>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年三月二十八日 第二十七卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年3月28日 第27卷 第6期 (总第626期)

述评

347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈锃烺

367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消　　息

375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gasrtroinestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People`s Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 347-351

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.347

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

述评 EDITORIAL

NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨 成, 崔梅花

杨成, 崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

杨成, 住院医师, 主要从事幽门螺杆菌、胃癌发病机制及炎症性肠病等方面的研究.

基金项目: 航天中心医院特色临床医学发展科研项目, No. YN201604.

作者贡献分布: 本文由杨成初步完成; 崔梅花修改及审校.

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

收稿日期: 2018-11-23
修回日期: 2019-01-08
接受日期: 2019-01-29
在线出版日期: 2019-03-28

NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Cheng Yang, Mei-Hua Cui

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

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

Supported by: Aerospace Center Hospital Featured Clinical Medical Development Research Project, No. YN201604.

Corresponding author: Mei-Hua Cui, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Peking University Clinical Medical College, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. cuimeih@sina.com

Received: 2018-11-23
Revised: 2019-01-08
Accepted: 2019-01-29
Published online: 2019-03-28

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice. It was well known in the past that the main side effect of NSAIDs was gastric mucosal injury. However, with the advancement of the diagnostic and therapeutic technology, NSAIDs have been found to cause much more severe damage to the small intestinal mucosa than we expected in recent years. Therefore, it is of great significance to elucidate the mechanism for NSAIDs to cause small intestinal mucosal injury to aid the clinical prevention and treatment of this condition. This paper aims to review the progress in the research of the mechanism, prevention, and treatment of NSAID-induced small intestinal mucosal injury.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Intestinal mucosal injury; Mechanism; Prevention; Treatment

Yang C, Cui MH. NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.347

摘要

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)广泛应用于临床, 胃黏膜损伤是其主要的不良反应. 随着诊疗技术的进步, 近年发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤远比以往估计的严重. 阐明NSAIDs对小肠黏膜的损伤机制对临床防治具有重要的意义, 本文结合国内外文献综述此方面的研究进展.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非甾体抗炎药; 小肠黏膜损伤; 机制研究; 防治

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)致胃黏膜的损伤常见, 而随着诊疗技术的进步, 近年发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤远比以往估计的严重, 阐明对小肠黏膜的损伤机制对临床防治其不良反应具有重要的意义, 本文对该方面的研究进展进行综述.

杨成, 崔梅花. NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.347

0 引言

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)因有解热、镇痛、抗炎、抗风湿等作用广泛应用于临床, 其代表药之一的阿司匹林更因具有抗血小板作用广泛应用于心脑血管疾病的防治. 由此带来的副作用影响到患者健康, 其中最明显的不良反应发生在胃肠道, 如胃黏膜的糜烂、溃疡、出血甚至穿孔[1], 严重者可致死亡[2], 故全面系统的认识NSAIDs对胃肠系统的致病机制有非常重要的意义. 最初多数研究者将NSAIDs的副作用归因于其对环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的抑制作用, 导致前列腺素的缺乏, 大量的研究揭示了前列腺素在胃黏膜防御系统中的重大意义[3]. 由于胶囊内镜和小肠镜的发展和临床应用, 发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤作用远比以往估计的严重[4-6], 研究者们开始将目光转向NSAIDs对小肠黏膜的损伤作用. 本文将对NSAIDs相关性小肠黏膜损伤的作用机制及其临床防治的研究进展作一综述.

1 NSAIDs致小肠黏膜损伤的作用机制

NSAIDs致胃黏膜损伤机制主要是由于胃酸和NSAIDs等致病因素和胃黏膜保护机制失衡而致, 其中前列腺素在胃黏膜保护机制中发挥重要的作用[7]. 目前对于NSAIDs致小肠黏膜损伤作用机制的认识不如对胃黏膜损伤机制详尽, 普遍认为是一个多因素、多步骤的过程, 提出了“三级打击”学说[8]. 首先, NSAIDs被肠上皮黏膜细胞吸收, 抑制了线粒体氧化磷酸化; 其次, 氧化磷酸化的抑制作用导致上皮间的紧密连接功能障碍致肠黏膜上皮通透性增加; 最后, 由于肠上皮黏膜屏障受损, 肠上皮细胞暴露于肠腔内容物, 肠道细菌也可通过肠上皮, 导致中性粒细胞的趋化及中性粒细胞的激活, 使黏膜产生非特异性的炎症和溃疡发生.

1.1 线粒体氧化磷酸化的解耦联 在小肠黏膜损伤的致病过程中, NSAIDs导致细胞内线粒体氧化磷酸化的抑制作用可能是重要的机制之一[9]. 有研究对大鼠小肠黏膜的微观结构进行观察, 在应用吲哚美辛1 h后, 大鼠的小肠黏膜细胞肿胀, 空泡形成, 肠上皮细胞线粒体膨胀和破坏, 证实了这是由于线粒体氧化磷酸化解偶联的存在而导致[10]. 然而, NSAIDs如何抑制或者解偶联线粒体氧化磷酸化的确切生物化学机制并不明确. 体外研究表明, NSAIDs解偶联作用在一定程度上是由于凋亡蛋白的上调和抗凋亡蛋白Bcl-2家族的下调导致的, 由此诱导凋亡蛋白Bax易位至线粒体, 进一步诱导和打开线粒体渗透性转变孔道(mitochondrial permeability transition pore, MPTP). MPTP是一种蛋白孔道, 是由线粒体膜在某些病理条件或者药理条件下诱导产生的, 该孔道的改变导致线粒体的跨膜电位降低, 从而导致线粒体氧化磷酸化的抑制. MPTP的开放也会导致细胞色素C释放进入胞浆, 启动细胞凋亡[11]. 线粒体氧化磷酸化解偶联的直接结果将使ATP产生减少, 线粒体中的钙离子漏入胞浆中, ATP的缺乏、ADP和AMP的积聚促进了肠上皮细胞的糖酵解反应, 使乳酸产生增多. 胞浆钙离子的增加活化了对钙离子敏感的蛋白酶、核酸内切酶、磷脂酶等, 从而增强了细胞脂质过氧化[12,13].

1.2 肠道上皮黏膜通透性增加 线粒体氧化磷酸化解偶联增加肠道上皮黏膜通透性的具体作用机制尚未完全阐明, 目前认为线粒体氧化磷酸化解偶联导致细胞内ATP缺乏, 线粒体中的钙离子外漏, 造成胞浆中的钙离子增加, 从而增加活性氧的生成. 而活性氧会干扰钠离子和钾离子的比例, 导致细胞电位失平衡, 最终使细胞紧密连接蛋白减少, 致肠道上皮黏膜的通透性增加. 闭锁小带蛋白1(zonula occludens protein 1, ZO-1)和Occludin是最重要的紧密连接蛋白, 它们的完整性是构成紧密连接的前提, 对肠黏膜屏障的完整性起关键作用. 当NSAIDs持续与肠黏膜接触, 使紧密连接蛋白表达减少, 可导致黏膜通透性增加及黏膜屏障的障碍, 从而导致小肠黏膜上皮的损伤[14,15]. 另外, 研究显示NSAIDs导致小肠黏膜损伤中, 细胞凋亡也参与了肠道黏膜通透性的改变[16].

1.3 肠道菌群与炎症产生 一旦肠黏膜屏障受损, 肠腔内的侵袭因素将进一步导致炎症的发生. 肠腔内的环境与胃腔内的环境差异很大, 胃黏膜的侵袭因素主要是胃酸和胃蛋白酶, 而小肠黏膜的侵袭因素主要为胆汁酸、蛋白水解酶、胰液的分泌和肠道内的细菌等. 因此, 肠腔内有别于胃腔内的侵袭性因素在一定程度上可以解释肠黏膜损伤与胃黏膜损伤机制上的不同. 在一项动物实验中, 结扎胆道使NSAIDs导致小肠黏膜损伤的程度明显降低, 证实了NSAIDs导致小肠黏膜损伤中胆

汁酸的重要作用, 虽然具体的生物学机制尚不清楚, 但研究者认为胆汁酸可能使小肠内的肠球菌数量增加[17]. NSAIDs与胆汁酸可形成共轭连接, 在细菌的作用下转变为游离的活性形式. 肠道中的细菌也是NSAIDs致小肠黏膜损伤中的重要因素[18], 研究表明对无菌小鼠给予NSAIDs或对服用NSAIDs的小鼠给予抗生素都明显减轻肠黏膜的损伤. 在黏膜损伤过程中, 中性粒细胞的集聚发挥了重要作用, 而微生物的侵袭和黏膜的受损是最重要的趋化因子, 中性粒细胞的激活会产生大量活性氧自由基, 对小肠黏膜有明显破坏作用.

1.4 前列腺素在NSAIDs致小肠黏膜损伤中的作用 前列腺素缺乏在NSAIDs诱导小肠黏膜损伤中的作用并不明确, 也存在一定争议. 部分研究认为前列腺素在动物模型上能为NSAIDs诱导小肠黏膜损伤提供保护作用, 前列腺素缺乏为NSAIDs诱导小肠黏膜损伤的主要因素[19]. 然而, 也有研究认为前列腺素在小肠黏膜损伤中是非重要因素. Somasundaram等[20]应用动物模型研究, 证实了经胃肠外应用阿司匹林能减少前列腺素的产生, 但并未影响肠上皮线粒体和细胞通透性, 也未产生炎症作用. 应用解偶联剂二硝基苯酚, 会增加肠黏膜通透性, 造成炎症反应, 但并不影响前列腺素的水平. 因此, 研究者认为内源性前列腺素的减少在短期内并不足以影响小肠黏膜通透性.

2 NSAIDs致小肠黏膜损伤的防治策略

目前可用于防治小肠损伤的药物有限, 其中很大部分原因是由于对阿司匹林导致小肠黏膜损伤的作用机制认识不足. 目前临床上用于防治NSAIDs致小肠黏膜损伤的药物主要有新型NSAIDs类药、黏膜保护剂、抗生素和益生菌类药物[21]、可溶性食物纤维素[22,23]等.

2.1 安全性更高的新型NSAIDs类药 以往认为传统的NSAIDs对胃肠道的副作用主要是对COX-1的抑制作用, 使得研究人员致力于研究安全性能更高的选择性COX-2抑制剂, 期望由此减轻对胃肠道的损伤作用. 但在之后的临床研究中, 发现它出现了严重的心血管毒性作用, 且发现长期应用选择性COX-2抑制剂与应用传统NSAIDs患者的胃肠道损伤并无太大差别, 无论应用传统NSAIDs类药还是应用选择性COX-2抑制剂, 其药物安全性都有不理想的方面. 因此, 迫切需要研发新型且安全性更高的NSAIDs类药. 目前基于NSAIDs最新研究主要包括NO-NSAIDs和H2S-NSAIDs、抗胆碱能NSAIDs、COX与LOX双重抑制剂、倾向型 COX-2抑制剂、氨基酸NSAIDs和糖类NSAIDs、磷脂酰胆碱NSAIDs、抗氧化型NSAIDs[21]. 这些新型药物的研制基于对小肠黏膜损伤机制的研究, 其安全性能和疗效均会得到很大提升, 具有较好的应用前景.

2.2 黏膜保护剂 近年研究发现多种胃黏膜保护剂对小肠黏膜损伤也有保护作用. 瑞巴派特为新型抗溃疡药, 主要是通过增加胃黏膜血流量、前列腺素E2合成和胃黏液分泌、清除氧自由基等环节, 促进消化性溃疡的愈合及炎症的改善. 近年的研究发现瑞巴派特对小肠黏膜损伤也有很好的保护作用. 一项多中心随机双盲的临床研究[24]表明, 大剂量瑞巴派特治疗阿司匹林所致中重度小肠黏膜损伤取得很好的疗效, 且病人有很好的耐受性. 在动物实验研究[25,26]中发现, 瑞巴派特能上调肠道中α-defensin的表达, 增加乳酸菌的比例, 减少拟杆菌属和梭杆菌属的比例, 从而减轻吲哚美辛所致的小肠黏膜损伤. 瑞巴派特还能通过增加β-Catenin的表达, 促进肠黏膜再生, 加速阿司匹林所致小肠黏膜损伤的修复[27]. 该药还具有保护肠上皮细胞线粒体的作用, 从而减轻由双氯芬酸引起的小肠黏膜通透性的增加[28]. 国内学者陈琳等[29]制备吲哚美辛所致大鼠小肠黏膜损伤疾病模型, 应用云母颗粒等药物对大鼠进行保护, 研究结果提示云母可以治疗NSAIDs相关小肠黏膜损伤, 其机制与抑制小肠黏膜通透性的增加从而增强肠黏膜屏障作用、拮抗小肠黏膜细菌移位有关. 同时, 黏膜保护剂米索前列醇和蒙脱石也可以通过上述机制在一定程度上起到保护作用. 谷氨酰胺不仅是快速生长和分化肠黏膜上皮细胞的重要氧化燃料和能量合成底物, 也是维护肠黏膜结构完整性、黏膜屏障功能、肠道免疫功能和微生态环境的重要调节因子. 大量研究表明, 谷氨酰胺营养支持在肠道黏膜屏障功能、改善肠道内微环境和预防肠源性细菌和内毒素移位中起着非常重要的作用[30].

2.3 抗生素和益生菌类药物 肠道菌群在NSAIDs肠病的发生发展中起重要作用, 大量的研究证明应用NSAIDs后肠道菌群发生了改变, 而应用抗生素治疗能取得一定疗效. Scarpignato等[31]给予志愿者口服NSAIDs, 发现同时口服作用于肠道的广谱抗生素利福昔明组小肠黏膜损伤少仅为20%, 且没有出现严重损伤, 而没有口服利福昔明的空白对照组中43%的人发生了黏膜损伤. Fornai等[21]同样证明应用利福昔明可以平衡由吲哚美辛导致的变形杆菌和厚壁菌数量的改变, 从而稳定肠道内环境, 减轻肠道损伤. 其他抗生素如青霉素G、红霉素和甲硝唑等也能减轻炎症的程度[32,33]. 应用益生菌尤其是双歧杆菌、乳酸杆菌也有一定的治疗前景[34].

2.4 抑酸药物 临床常规应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)治疗NSAIDs相关胃黏膜损伤取得较理想的疗效, 但对于抑酸药物能否减少NSAIDs相关肠病的发生还存在争议. (1)有研究显示应用PPI对NSAIDs相关小肠黏膜损伤有一定的治疗效果. 日本学者Yoda

等[35]应用兰索拉唑治疗吲哚美辛所致大鼠小肠黏膜溃疡, 发现通过减少诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)mRNA的表达及炎性指标髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的生成, 而减轻黏膜损伤程度, 然而奥美拉唑没有相同的治疗效果. 国内学者陈汉卿等[36]也进行了相似的研究, 应用四种PPI(奥美拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑)治疗NSAIDs肠黏膜损伤, 结果显示除奥美拉唑外, 其余三种PPI能使NSAIDs肠黏膜损伤缓解, 其机制可能与上调血红素氧合酶1的表达有关. (2)有研究显示奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑与NSAIDs联合应用并没有起到保护作用, 反而导致肠道菌群发生改变使肠道黏膜溃疡和出血加重[37], 此观点近年随着PPI在临床过度使用而得到更多重视, 多项研究结果均支持长期应用PPI是导致NSAIDs肠病加重的因素. 对于PPI对NSAIDs小肠黏膜损伤方面相对立的研究结果, 还需要进一步的临床研究去明确.

3 结论

鉴于目前PPI在胃黏膜损伤的防治地位, 以及其对小肠黏膜损伤防治作用的不确定性, 临床上对于应用NSAIDs类药的患者可以考虑以下两种治疗策略: (1)对于有上消化道疾病的高危患者, 如伴有反流性食管炎、消化性溃疡、胃出血等病史, 可同时应用PPI加黏膜保护剂, 可同时保护胃黏膜和肠黏膜. (2)非上消化道高风险患者可只应用黏膜保护剂来对整个消化道进行保护. 具体治疗方案还需结合不同病人的差异性, 根据患者对NSAIDs药和保护性药的反应适时调整, 做到个体化治疗. 为了更好防治NSAIDs相关小肠黏膜损伤, 相关的基础机制研究和大样本临床研究还需要进一步完善.

4 参考文献

1 Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thiefin G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2012; 156: 69-75 [PMID: 21093073 DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.027]

2 Millington E. Death related to Ibuprofen, valdecoxib, and medical errors: case report and medicolegal issues. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 1383 [PMID: 24316721 DOI: 10.1097/JOM.0000000000000022]

3 Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135: 41-60 [PMID: 18549814 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030]

4 Cho KM, Park SY, Chung JO, Jun CH, Kim TJ, Son DJ, Kim BS, Park CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis* 2015; 16: 499-504 [PMID: 26147360 DOI: 10.1111/1751-2980.12269]

5 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00603-2]

6 Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H, Nakajima A. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol* 2015; 50: 378-386 [PMID: 25501289 DOI: 10.1007/s00535-014-1028-x]

7 Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613-624 [PMID: 28242110 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7]

8 Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847 [PMID: 8500743]

9 Handa O, Majima A, Onozawa Y, Horie H, Uehara Y, Fukui A, Omatsu T, Naito Y, Yoshikawa T. The role of mitochondria-derived reactive oxygen species in the pathogenesis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury. *Free Radic Res* 2014; 48: 1095-1099 [PMID: 24870068 DOI: 10.3109/10715762.2014.928411]

10 Bjarnason I, Hayllar J. Early pathogenic events in NSAID-induced gastrointestinal damage. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28 Suppl 4: 19-22 [PMID: 9032577]

11 Maity P, Bindu S, Choubey V, Alam A, Mitra K, Goyal M, Dey S, Guha M, Pal C, Bandyopadhyay U. Lansoprazole protects and heals gastric mucosa from non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastropathy by inhibiting mitochondrial as well as Fas-mediated death pathways with concurrent induction of mucosal cell renewal. *J Biol Chem* 2008; 283: 14391-14401 [PMID: 18375387 DOI: 10.1074/jbc.M800414200]

12 Kinghorn KJ, Castillo-Quan JI, Bartolome F, Angelova PR, Li L, Pope S, Cochemé HM, Khan S, Asghari S, Bhatia KP, Hardy J, Abramov AY, Partridge L. Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain* 2015; 138: 1801-1816 [PMID: 26001724 DOI: 10.1093/brain/awv132]

13 Paes MC, Silveira AB, Ventura-Martins G, Luciano M, Coelho MG, Todeschini AR, Bianconi ML, Atella GC, Silva-Neto MA. Calcium-induced lipid peroxidation is mediated by rhodnius heme-binding protein (RHBP) and prevented by vitellin. *Arch Insect Biochem Physiol* 2015; 90: 104-115 [PMID: 26111116 DOI: 10.1002/arch.21248]

14 Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3954-3963 [PMID: 28652650 DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954]

15 Carrasco-Pozo C, Morales P, Gotteland M. Polyphenols protect the epithelial barrier function of Caco-2 cells exposed to indomethacin through the modulation of occludin and zonula occludens-1 expression. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 5291-5297 [PMID: 23668856 DOI: 10.1021/jf400150p]

16 Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y, Harusato A, Hirata I, Kishimoto E, Okada H, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol* 2010; 45: 692-702 [PMID: 20174833 DOI: 10.1007/s00535-010-0213-9]

17 Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, Murray BE, Dial EJ, Lichtenberger LM. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep* 2016; 4 [PMID: 27033447 DOI: 10.14814/phy2.12725]

18 Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-

steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 267-273 [PMID: 24417613 DOI: 10.3109/00365521.2014.880182]
19 Tanaka K, Suemasu S, Ishihara T, Tasaka Y, Arai Y, Mizushima T. Inhibition of both COX-1 and COX-2 and resulting decrease in the level of prostaglandins E2 is responsible for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-dependent exacerbation of colitis. *Eur J Pharmacol* 2009; 603: 120-132 [PMID: 19101538 DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.11.058]
20 Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, Rafi S, Roseth A, Foster R, Price AB, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 639-650 [PMID: 10792129]
21 Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirotta E, Natale G, Bartalucci A, Flaibani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res* 2016; 104: 186-196 [PMID: 26747402 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031]
22 Satoh H, Urushidani T. Soluble Dietary Fiber Can Protect the Gastrointestinal Mucosa Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Mice. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1903-1914 [PMID: 26921081 DOI: 10.1007/s10620-016-4086-5]
23 Satoh H, Hara T, Murakawa D, Matsuura M, Takata K. Soluble dietary fiber protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the small intestine in cats. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1264-1271 [PMID: 19588248 DOI: 10.1007/s10620-009-0893-2]
24 Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49: 239-244 [PMID: 23595613 DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2]
25 Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Takeuchi K, Arakawa T. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α-defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64-69 [PMID: 23428631 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010]
26 Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, Kamiya S. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 20-27 [PMID: 25834302 DOI: 10.3164/jcbn.14-67]
27 Lai Y, Zhong W, Yu T, Xia ZS, Li JY, Ouyang H, Shan TD, Yang HS, Chen QK. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β-Catenin. *PLoS One* 2015; 10: e0132031 [PMID: 26135128 DOI: 10.1371/journal.pone.0132031]
28 Diao L, Mei Q, Xu JM, Liu XC, Hu J, Jin J, Yao Q, Chen ML. Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1059-1066 [PMID: 22416180 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1059]
29 陈琳, 钦丹萍, 方国栋. 云母颗粒对大鼠NSAIDs相关急性小肠损伤黏膜通透性及细菌移位的影响研究. 浙江中医药大学学报 2013; 37: 442-445; 459
30 Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 86-91 [PMID: 27749689 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000339]
31 Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
32 Jin Y, Wu Y, Zeng Z, Jin C, Wu S, Wang Y, Fu Z. From the Cover: Exposure to Oral Antibiotics Induces Gut Microbiota Dysbiosis Associated with Lipid Metabolism Dysfunction and Low-Grade Inflammation in Mice. *Toxicol Sci* 2016; 154: 140-152 [PMID: 27503388 DOI: 10.1093/toxsci/kfw150]
33 Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, Russell SL, Vallance BA, Finlay BB. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated Citrobacter rodentium-induced colitis. *Infect Immun* 2011; 79: 1536-1545 [PMID: 21321077 DOI: 10.1128/IAI.01104-10]
34 Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol* 2013; 48: 689-697 [PMID: 22875474 DOI: 10.1007/s00535-012-0648-2]
35 Yoda Y, Amagase K, Kato S, Tokioka S, Murano M, Kakimoto K, Nishio H, Umegaki E, Takeuchi K, Higuchi K. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 287-294 [PMID: 20610858]
36 陈汉卿, 吕宾, 陈鸣艳, 张烁. 质子泵抑制剂对NSAIDs相关小肠损伤大鼠HO-1表达的影响. 胃肠病学 2011; 16: 390-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2011.07.002]
37 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322; 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 352-360

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.352

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

基础研究 BASIC RESEARCH

青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

陈小兰, 苏丽丽, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院) 浙江省 温岭市 317523

陈小兰, 主治医师, 研究方向为胃癌机制等.

作者贡献分布: 陈小兰与苏丽丽所有作者均负责实验设计、实施、数据分析整理以及文章的撰写.

通讯作者: 陈小兰, 主治医师, 317523, 浙江省温岭市泽国镇商城大道350号, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院).
y15305882668@163.com
电话: 0576-89664142

收稿日期: 2018-12-26
修回日期: 2019-01-21
接受日期: 2019-02-26
在线出版日期: 2019-03-28

Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells *via* MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), Wenling 317523, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Lan Chen, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), 350 Shangcheng Street, Zeguo Town, Wenling 317523, Zhejiang Province, China. y15305882668@163.com

Received: 2018-12-26
Revised: 2019-01-21
Accepted: 2019-02-26
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC), one of the common malignant tumors of the digestive system, has high morbidity and mortality. Sinomenine has been reported to exert anti-tumor activities in GC cells, but the action mechanism remains to be further investigated.

AIM

To explore the mechanism of Sinomenine to inhibit the proliferation, migration, and invasion of GC cells, the role of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) and miR-141 in this process, and the clinical significance of these findings.

METHODS

Sinomenine at concentrations of 100 μmol/L, 200 μmol/L, and 400 μmol/L were applied to AGS cells cultured *in vitro* (L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group, respectively). Cell proliferation was detected by MTT assay after 24, 48, and 72 h of treatment. Transwell assay was employed to examine the migration and invasion of GES-1 and AGS cells after 24 h. RT-qPCR was employed to determine the expression levels of MALAT1 mRNA and miR-141 in GES-1 and AGS cells. AGS cells that had up-regulated miR-141 or down-regulated MALAT1 were constructed by cell transfection with Lipofectamine™2000, and RT-qPCR was used to detect transfection efficiency and the expression of miR-141. Then, the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were examined. Binding sites of miR-141 were predicted, and luciferase reporter assay was conducted to confirm the relationship between miR-141 and MALAT1. The relative expression of miR-141 was determined. AGS cells with MALAT1 up-regulation only or with miR-141 up-regulation simultaneously were treated with 400 μmol/L Sinomenine, and the proliferation, migration, and invasion of the cells were determined.

RESULTS

Compared with GES-1 cells, the cell viability, migration,

and invasion of control AGS in the control group were significantly higher ($P < 0.05$), the mRNA expression level of MALAT1 significantly increased ($P < 0.05$), and the mRNA expression level of miR-141 significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with control AGS cells, the cell viability, migration, and invasion of AGS cells in the L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group were significantly reduced ($P < 0.05$), the expression of MALAT1 was significantly decreased, and the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), all of which were in a concentration-dependent manner. After transfection with si-MALAT1, the expression of MALAT1 was significantly decreased, the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), and the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were significantly reduced ($P < 0.05$). Transfection with miR-141 mimic induced the same effects on AGS cells as those of transfection with si-MALAT1 ($P < 0.05$), with the expression of miR-141 up-regulated ($P < 0.05$). It was found that miR-141 has binding sites in the 3-′ UTR of MALAT1, and the dual-luciferase reporter assay and RT-qPCR confirmed that MALAT1 is a target gene of miR-141. Up-regulation of MALAT1 could reverse the inhibitory effect of Sinomenine on the proliferation, invasion, and migration of GC cells, while up-regulation of miR-141 and MALAT1 simultaneously can partially alleviate such inhibitory effects ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sinomenine can inhibit the proliferation, migration, and invasion of AGS cells *via* mechanisms possibly related to targeting MALAT1 to regulate miR-141.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sinomenine; Gastric cancer AGS cells; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; miR-141

Chen XL, Su LL. Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells *via* MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 352-360
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.352

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率都很高. 据报道, 青藤碱在GC细胞中有抗肿瘤活性. 但其机制有待进一步研究.

目的

研究青藤碱通过肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)靶向miR-141调控GC细胞增殖、侵袭和迁移的机制及其临床意义.

方法

分别用浓度为100 μmol/L, 200 μmol/L和400 μmol/L的青藤碱处理体外培养的GCAGS细胞(分别记为L-SIN组, M-SIN组和H-SIN组), 分别用MTT法和Transwell小室实验检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化, RT-qPCR检测MALAT1与miR-141的表达情况. 利用Lipofectamine™2000转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, RT-qPCR检测转染效果及miR-141的表达情况, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况. 预测miR-141靶标基因结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR-141和MALAT1的靶向关系, 检测各处理组miR-141相对表达量. 用400 μmol/L的青藤碱处理仅上调MALAT1或与miR-141同时上调的GC细胞, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况.

结果

与人正常胃粘膜上皮细胞GES-1相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强($P<0.05$), MALAT1 mRNA表达量明显升高($P<0.05$), 而miR-141 mRNA表达量明显降低($P<0.05$); 与Control组相比, L-SIN组, M-SIN组和L-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降($P<0.05$), MALAT1表达量明显降低($P<0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P<0.05$), 均呈浓度依赖性. 转染si-MALAT1后, MALAT1表达量明显降低($P<0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P<0.05$); AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显降低. 转染miR-141 mimics对AGS细胞有同样的影响($P<0.05$), 并上调miR-141表达水平($P<0.05$). 经Starbase预测miR-141和MALAT1 3'UTR存在靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR验证了miR-141是MALAT1的靶基因. 仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用($P<0.05$).

结论

青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 青藤碱; 胃癌AGS细胞; MALAT1; miR-14

核心提要: 据报道, 中药提取物青藤碱对胃癌(gastric cancer, GC)有抑制作用. 本研究发现, 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 其作用机制与通过肺癌转移相关转录本1靶向miR-141.

陈小兰, 苏丽丽. 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 352-360
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.352

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率位居全球恶性肿瘤发病率第4位, 且致死率很高[1]. 我国的GC死亡患者占全球GC死亡患者总数的40%[2]. 受多种因素如遗传和基因、外部环境、饮食习惯、幽门螺杆菌感染等影响, 尽管当前我国有关GC的诊疗手段有所进步, 但GC死亡病例仍然较多. 因此, 探索新的化疗药物和作用靶点在临床上意义重大.

青藤碱(Sinomenine)是从传统中药青风藤中提取出的一种活性生物碱, 由于其抗炎、免疫抑制作用, 青藤碱被长期用于治疗风湿和类风湿性关节炎[3]. 近年来的报道称, 青藤碱在多种癌细胞中具有抗肿瘤作用, 例如滑膜肉瘤、肺癌、肝细胞癌和GC[4].

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一种长度超过200个碱基的非编码RNA. 研究表明lncRNA在许多生物学过程中发挥重要作用, 包括X染色体失活、染色质修饰和基因转录与剪接等[5,6]. 大量证据表明, LncRNA在多种人类癌症中异常表达, 这可能与人类肿瘤特异表型和生物学特性(如治疗反应和预后)相关[7]. 肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)属于lncRNA家族, 最早在非小细胞肺癌的研究中被发现得到广泛关注. MALAT1在多种肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭[8].

miRNA也是非编码RNA可结合靶基因mRNA的3' UTR, 导致靶基因mRNA的降解或者翻译抑制, 调控癌基因和抑癌基因[9]. miR-141与多种肿瘤的发病机制及转移密切相关[10].

本研究检测了经不同浓度青藤碱处理对GC细胞AGS增殖和迁移、侵袭能力的影响及细胞中MALAT1与miR-141的表达情况. 利用脂质体转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, 检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化. 借助在线数据库预测miR-141与MALAT1靶向结合, 双荧光素酶报告基因实验验证其靶向关系. 通过共转染同时上调miR-141或(和)上调MALAT1, 检测细胞增殖和迁移、侵袭能力的变化. 为GC的早期诊断或治疗提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞: 人正常胃粘膜上皮细胞GES-1北京北纳创联生物技术研究院, 编号为BNCC342074; GC细胞AGS购自美国ATCC, 编号为CRL-1739.

1.1.2 主要试剂: RPMI1640培养液, 胎牛血清(FBS)(美国Gibco公司, 批号分别为SH30809, 10099-141); 胰蛋白酶(美国Hyclone公司, 批号为J140028); MTT(美国Amersco公司, 批号为298931); DMSO(美国Sigma公司, 批号为D2650); TRIzol细胞裂解液(美国Gibco公司, 批号为15596-026); 反转录试剂盒(天根生化科技(北京)有限公司, 批号为KR104-01); SYBR Premix Ex Taq™ II (日本Takara公司, 批号分别为RR047A和RR820A); 本研究所用全部引物由北京六合华大基因科技有限公司合成; 转染试剂Lipofectamine™2000(Invitrogen公司, 批号为11668019); MALAT1抑制因子(MALAT1 siRNA)和MALAT1抑制因子(阴性对照siRNA), miR-141模拟物(miR-141 mimics)和miR-141模拟物阴性对照(mimics NC)以及miR-141抑制剂(miR-141 inhibitor)和miR-141抑制剂阴性对照(inhibitor-NC)均由上海吉玛制药技术有限公司合成; pcDNA 3.1质粒(美国Thermo Fisher Scientific公司, 批号为V79020); 所用荧光素酶报告基因载体质粒及pcDNA 3.1-MALAT1质粒均由本实验室构建保存; Transwell小室(美国Corning公司, 批号3140928); Matrigel基质胶(美国HyClone公司, 批号354254); 双荧光素酶报告基因检测系统(美国Promega公司, 批号为E1910).

1.1.3 主要仪器: MCO-18AC型CO_2培养箱(日本SANYO公司), Nanodrop2000型超微量分光光度计(美国Thermo公司), 3k15型低温高速离心机(美国Sigma公司), 7700型实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司), TS100型倒置显微镜(日本Nikon公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: GES-1和AGS置于RPMI1640培养液中(含10% FBS), 于37 ℃、5% CO_2培养箱中培养.

取对数期、生长状态良好的GES-1和AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的24孔板上(终浓度为5×10^4个细胞/mL), 每孔100 μL, 于37 ℃、5% CO_2条件下培养. 24 h后, 向AGS细胞中加入200 μL含不同浓度青藤碱的培养液, 使其终浓度为100 μmol/L(记为L-SIN组), 200 μmol/L(记为M-SIN组)和400 μmol/L(记为H-SIN组), 对照组加入200 μL RPMI1640培养液(记为Control组).

遵循Lipofectamine™2000说明书进行转染操

作, 转染试剂+阴性对照siRNA(记为si-NC组)、转染试剂+ MALAT1 siRNA(记为si-MALAT1组)、转染试剂+mimics NC(记为mimics NC组)、转染试剂+miR-141 mimics(记为miR-141 mimics组)、转染试剂+400 μmol/L SIN(记为Con组)、转染试剂+400 μmol/L SIN+pcDNA 3.1(记为Vector组)、转染试剂+400 μmol/L SIN +pcDNA 3.1-MALAT1(记为MALAT1组)、转染试剂+400 μmol/L SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+mimics NC(记为MALAT1+miR-NC组)、转染试剂+400 μmol/L SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+miR-141 mimics(记为MALAT1+miR-141组), 每个处理设置6个复孔. 实验重复4次.

1.2.2 MTT法检测不同处理组AGS细胞的增殖率: 离心收集正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组的AGS细胞以及正常培养的AGS细胞(记为Blank组)、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组的AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的96孔板上(终浓度为2×10^4-2.5×10^4个细胞/mL), 每孔100 μL. 每组处理设3个复孔, 于5% CO_2、37 ℃条件下培养. 分别于培养24 h、48 h和72 h后加入MTT(5 mg/mL), 每孔10 μL, 4 h后加入DMSO, 酶标仪测量各个时间点490 nm处吸光度(OD)值. 重复5次.

1.2.3 Transwell小室实验检测细胞迁移、侵袭能力: 将正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, Blank组、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组AGS细胞制成悬浮液. 在Transwell小室的上室中加入300 μL由RPMI1640培养液稀释的细胞悬浮液(约1×10^5个细胞, 含0.1% FBS), 下室中加入700 μL RPMI1640培养液(含20% FBS), 每组细胞设3个复孔. 置于37 ℃、5% CO_2培养箱24 h, 甲醇固定后, 用0.1%结晶紫于室温下染色25 min, 显微镜下随机选取6个视野(200×)对细胞进行计数后取其平均值, 即迁移细胞数. 实验重复5次.

细胞侵袭实验需将40 μL稀释过的Matrigel基质胶(基质胶与无血清培养液比例为1:5)加入Transwell小室内, 于37 ℃孵育2 h. 其余步骤同迁移实验. 实验重复5次.

1.2.4 双荧光素酶报告基因实验: 借助在线数据库Starbase(网址: http://www.starbasemn.org/)分析预测miR-141靶标基因结合位点, 结果发现miR-141与MALAT1 3'-UTR存在靶向结合位点, 说明MALAT1可能是miR-141的靶基因. PCR扩增miR-141与MALAT1 3'-UTR结合片段及其突变序列, 构建含有MALAT1结合位点的miR-141野生型及突变型报告基因载体, 构建相应质粒. 将构建好的质粒分别与miR-141 mimics(记为miR-141组)或miR-141 inhibitor(记为miR-141 inhibitor组)共转染对数生长期的AGS细胞, 以与mimics NC(记为miR-NC组)或inhibitor-NC(记为inhibitor-NC组)共转染为对照. 24 h后, 参照试剂盒说明书检测荧光素酶相对活性, RT-qPCR检测各组AGS细胞中miR-141 mRNA相对表达量.

1.2.5 RT-qPCR: 用TRIzol试剂提取正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组AGS细胞的总RNA.

取1.0 μg RNA作为模板反转录合成cDNA. 以此为模板进行qPCR反应. 以GAPDH作为内参基因, 检测MALAT1相对表达量; 以U6作为内参基因, 检测miR-141相对表达量. GAPDH的上游引物序列为5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3', 下游引物序列为5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'; MALAT1的上游引物序列为5'-CAGTGGGGAACTCTGACTCG-3', 下游引物序列为5'-GTGCCTGGTGCTCTCTTACC-3'; U6的上游引物序列为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3', 下游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; miR-141的上游引物序列为5'-TAACACTGTCTGGTAAAGATGG-3', 下游引物序列为5'-ATCTTTACCAGACAGTGTTATT-3'. qPCR反应程序为: 95 ℃ 5 min; 58 ℃ 30 s, 40个循环. 实验结果采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法进行表达量相对定量分析, 每组样品设3个重复, 实验重复5次.

统计学处理 实验数据采用SPSS 21.0统计软件分析, 结果采用mean±SD. 多组间比较使用单因素方差分析差异显著性, 组间比较采用LSD-*t*检验, 两组间比较采用独立样本*t*检验, P<0.05视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭 为研究青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 用不同浓度的青藤碱作用于AGS细胞24 h, 48 h和72 h后, 用MTT法检测细胞活力. 结果表明, 与GES-1组相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强, 差异具有统计学意义(图1A, P<0.05); 与Control组

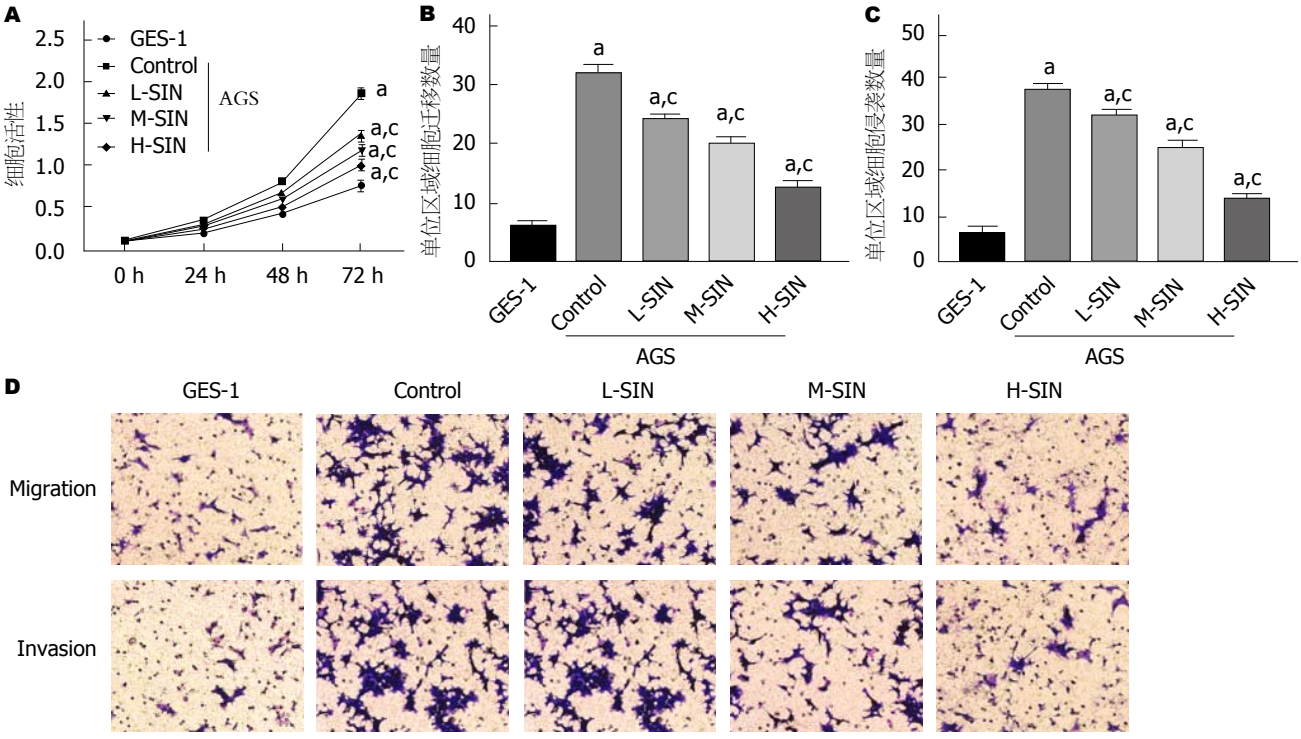


图 1　青藤碱对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 不同处理组细胞活力; B、C和D: 不同处理组细胞迁移和侵袭细胞数目. [a]P<0.05, 与GES-1组比较; [c]P<0.05, 与Control组比较.

相比, L-SIN组, M-SIN组和L-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降(图1B和C, P<0.05), 且呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

2.2 青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达　RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后GES-1和AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平. 结果显示, 与GES-1组相比, MALAT1 mRNA表达量明显上调(图2A, P<0.05), 而miR-141 mRNA表达量明显下调(图2B, P<0.05), 呈浓度依赖性; MALAT1表达量明显下调(图2A, P<0.05), 而miR-141表达量明显上调(图2B, P<0.05), 也呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达.

2.3 MALAT1抑制miR-141表达, 促进GC细胞增殖, 迁移和侵袭　为了检测MALAT1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, RT-qPCR检测转染后AGS细胞中MALAT1和miR-141 mRNA表达水平. MTT法和Transwell小室实验分别用于检测MALAT1敲减后AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力.

结果显示: 与si-NC组相比, 转染MALAT1 siRNA后, AGS细胞中MALAT1 mRNA表达水平明显降低, 而miR-141 mRNA表达水平明显升高(图3A和B, P<0.05); MALAT1敲减后, si-MALAT1组AGS细胞活力、迁移数和侵袭数均较si-NC组明显降低(图3C-E, P<0.05). 说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.4 miR-141抑制GC细胞增殖, 迁移和侵袭　为了检测miR-141对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将miR-141 mimics转染AGS细胞以上调miR-141的表达, RT-qPCR检测转染后miR-141 mRNA表达水平. 然后用MTT法检测转染后AGS细胞活力, 用Transwell小室实验检测转染后AGS细胞迁移和侵袭水平. 结果表明: 与mimics NC组相比, 转染miR-141 mimics后, AGS细胞中miR-141表达量明显升高(图4A, P<0.05); miR-141上调后, miR-141 mimics组AGS细胞活力、迁移数和侵袭数均较mimics NC组低(P<0.05, 图4B-D). 说明miR-141抑制AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.5 miR-141是MALAT1的靶基因　Starbase预测结果显示, miR-141可与MALAT1 mRNA 3'UTR靶向结合(图5A). 双荧光素酶活性测定结果显示, 与miR-NC组相比, 转染miR-141 mimics后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显降低, 转染miR-141 inhibitor后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显升高, 差异均具有统计学意义(图5B, P<0.05), 而MUT组荧光素酶活性无明显变化. 检测WT(miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组)AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平, 结果如图5C所示, 与miR-NC组相比, miR-141组AGS细胞

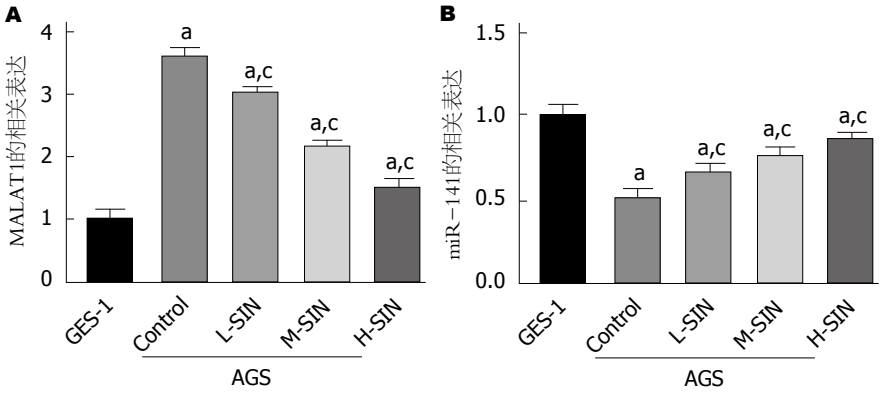


图 2　青藤碱对胃癌细胞中MALAT1和miR-141表达水平的影响. A: 不同处理组细胞中MALAT1的表达量; B: 不同处理组细胞中miR-141的表达量. $^{a}P<0.05$, 与GES-1组比较; $^{c}P<0.05$, 与Control组比较.

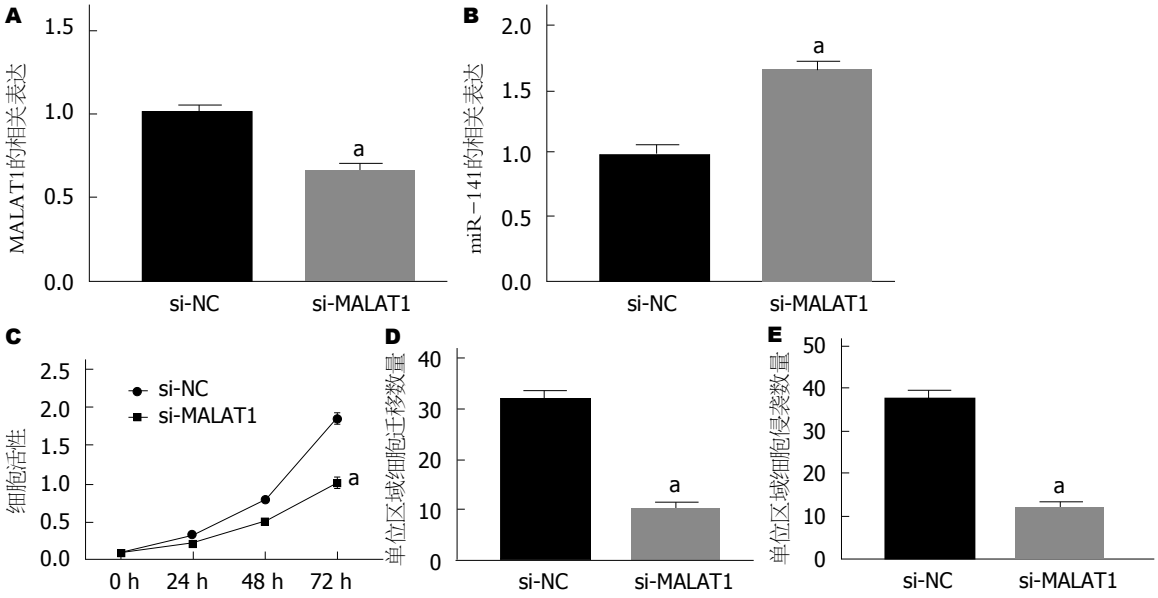


图 3　敲减MALAT1对miR-141表达量及AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 敲减MALAT1后其在AGS细胞中mRNA表达水平; B: 敲减MALAT1后AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平; C-E: 敲减MALAT1对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. $^{a}P<0.05$, 与si-NC组比较.

中miR-141明显下调; 与inhibitor-NC组相比, miR-141 inhibitor组AGS细胞中miR-141明显上调($P<0.05$). 说明miR-141是MALAT1的靶基因.

2.6 青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭　为了探讨青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭抑制作用机制, 用400 μmol/L的青藤碱处理上调miR-141或(和)上调MALAT1的AGS细胞, MTT法和Transwell小室实验用于检测共转染对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 结果如图6所示, 与Blank组相比, 仅400 μmol/L青藤碱处理的Con组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P<0.05$); 与Vector组相比, 上调MALAT1组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均显著提高($P<0.05$); 与MALAT1+miR-NC组相比, 同时上调MALAT1和miR-141组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P<0.05$). 说明仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用.

3 讨论

近年来, GC的发病率呈上升趋势, 作为一种常见的、高风险的恶性肿瘤, 其特点是发展快、预后差. 因此, 早发现、早诊断及早手术是降低GC患者死亡率及改善患者预后的关键. GC症状并不明显, 诊断早期和中期GC的关键手段是上消化道内窥镜检查. 手术和化疗是治疗GC的主要手段. 但术后患者生存率依然不容乐观, 因此, 开发新的治疗药物、寻找新的治疗靶点非常重要[11].

近年来, 对中药研究热度的增加, 导致许多抗肿瘤药物的发现. 青藤碱是一种来源于防几科植物青风藤的生物活性碱, 可有效治疗风湿性关节炎. 其药理

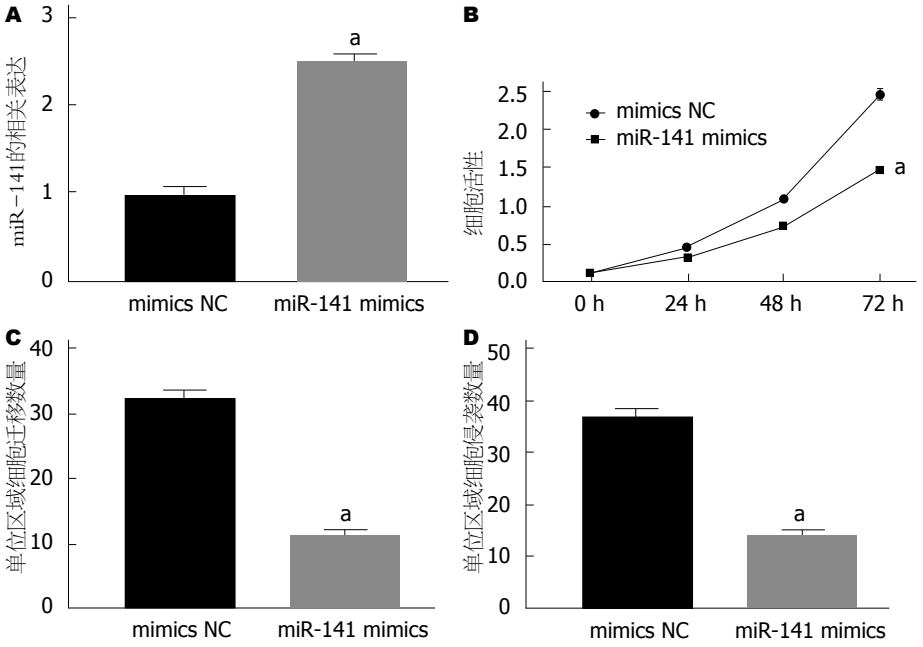


图 4　上调miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: miR-141上调后的表达量; B-D: 过表达miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. $^{a}P<0.05$, 与mimics NC组比较.

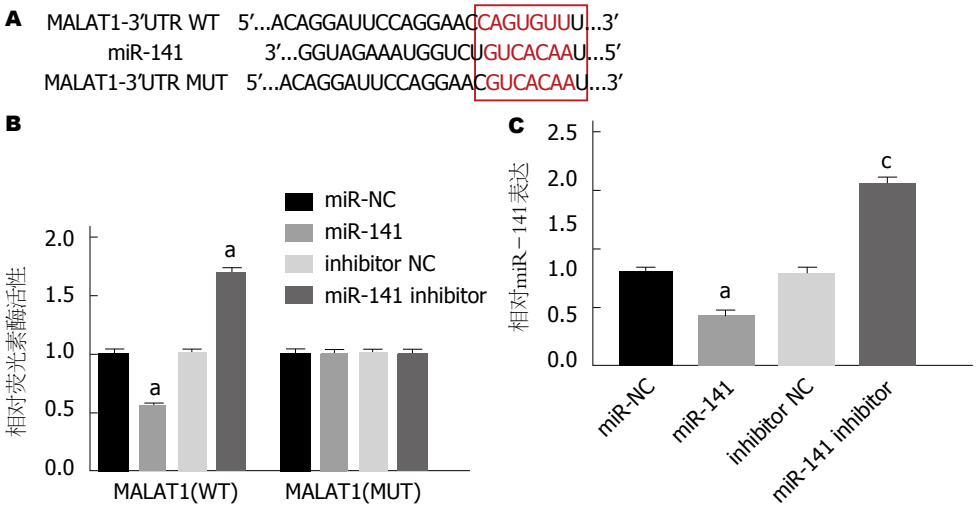


图 5　MALAT1和miR-141靶向关系的验证. A: Starbase软件预测miR-141与MALAT1 mRNA 3'UTR的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测MALAT1与miR-141的靶向结合关系; C: RT-qPCR各处理组AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平. $^{a}P<0.05$与miR-NC组比较, $^{c}P<0.05$, 与inhibitor-NC组比较.

特性包括抗炎、免疫抑制和细胞保护等[12,13]. 青藤碱也具有抗肿瘤作用. 青藤碱能以剂量和时间依赖的方式抑制肺癌NCI-H460细胞增殖, 并通过线粒体途径促进NCI-H460细胞凋亡, 有作为肺癌候选化疗药物的潜质[14]. 据Zhou等[15]人报道, 青藤碱能诱导肺癌NCI-H460细胞凋亡, 其作用机制与抑制PI3K/Akt和ERK信号通路有关. Hong等[16]研究表明, 盐酸青藤碱可联合TfR单克隆抗体以环氧合酶-2(COX-2)依赖的方式抑制肝癌HepG2细胞. Liao等[4]人研究发现, 青藤碱在体内外均可增强GC化疗药物5-氟尿嘧啶(5-FU)介导的GC细胞生长抑制和凋亡, 减少TS mRNA的积累, 激活线粒体凋亡途径. 证明SIN可作为5-FU的化疗增敏剂. 青藤碱的抗肿瘤机制被日渐阐明, 但其对GC细胞的作用研究较少. 本研究中使用不同浓度的青藤碱处理对数生长期的GCAGS细胞, 结果发现青藤碱对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用呈浓度依赖性, 与前人研究结果类似. 另外, 本研究还利用RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平, 发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达.

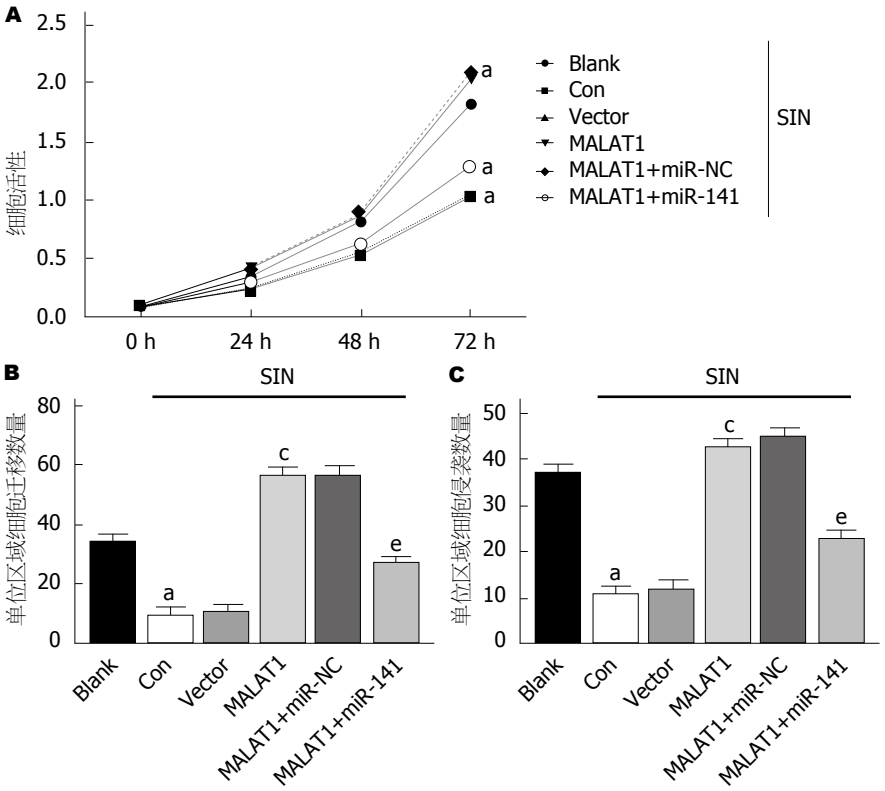


图 6　青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响. A: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞活力; B和C: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞迁移和侵袭数目. $^{a}P<0.05$, 与Blank组比较; $^{c}P<0.05$, 与Vector组比较; $^{e}P<0.05$, 与MALAT1+miR-NC组比.

MALAT1是LncRNA家族成员之一, 编码基因定位于染色体11q13.1, 转录本序列长约8 kb, 具有高度保守性[17]. 研究表明MALAT1参与多种癌症的细胞周期进展和肿瘤发生, 包括肝癌、GC、宫颈癌、透明细胞肾癌和食管鳞状细胞癌[18]. 本研究利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, 发现MALAT1表达水平明显降低, 而miR-141表达水平明显升高; 且MALAT1敲减后, AGS细胞活力、迁移和侵袭能力均明显降低. 说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

张伯恒等[10]人研究发现, miR-141可通过下调MMP-2、MMP-9蛋白表达抑制GCSGC-7901细胞增殖和侵袭. 文献报道, miR-141在原发性GC组织和GC细胞系(MGC-803、HGC-27、SGC-7901和BGC-823)中低表达, 提示miR-141参与GC的发生发展, 且对细胞增殖的抑制作用[19]. Chen等[9]人报道, miR-141通过抑肝癌衍生生长因子(HDGF)的表达来抑制GC细胞SGC7901、NUGC-3和MKN45的增殖、集落形成、迁移与侵袭. 本研究通过转染miR-141 mimics上调miR-141, 结果发现, AGS细胞增殖、迁移和侵袭均受到抑制.

为明确MALAT1和miR-141对GCAGS细胞影响的作用机制, 利用Starbase在线软件预测miR-141靶基因结合位点, 结果发现, miR-141与MALAT1 mRNA 3'-UTR靶向结合, 并借助双荧光素酶报告基因实验验证MALAT1与miR-141的靶向结合关系. 本研究还通过共转染构建同时上调miR-141和MALAT1的AGS, 并加以青藤碱处理, 检测AGS细胞增殖率及迁移、侵袭能力的变化. 结果发现, 仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用.

总之, 青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤. 青藤碱是一种具有抑制GC功能的中药提取物, 其作用机制尚未明确.

实验动机

本研究旨在探索青藤碱、肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)和miR-141对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 并探讨其作用机制, 以期为青藤碱应用于GC治疗提

供理论基础.

实验目标

本研究目标是探索青藤碱以何种机制抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC治疗奠定理论基础.

实验方法

MTT法用于检测GC细胞的活力, Transwell小室实验用于检测细胞的迁移、侵袭能力. RT-qPCR检测用于检测MALAT1和miR-141相对表达量. Starbase用于预测MALAT1的靶标基因, RT-qPCR和双荧光素酶报告基因实验进一步确认MALAT1与miR-141靶向关系.

实验结果

本研究发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达. 回复实验证明青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移.

实验结论

青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供理论依据.

展望前景

本研究仅在体外研究了青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 后续还需增加青藤碱处理活体裸鼠的实验, 观察青藤碱对裸鼠体内肿瘤生长、迁移的影响, 更明确地展现青藤碱的临床应用价值, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供更充分的理论依据.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Lv Y, Li C, Li S, Hao Z. Sinomenine inhibits proliferation of SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via suppression of cyclooxygenase-2 expression. *Oncol Lett* 2011; 2: 741-745 [PMID: 22848259 DOI: 10.3892/ol.2011.305]

4 Liao F, Yang Z, Lu X, Guo X, Dong W. Sinomenine sensitizes gastric cancer cells to 5-fluorouracil in vitro and in vivo. *Oncol Lett* 2013; 6: 1604-1610 [PMID: 24260052 DOI: 10.3892/ol.2013.1592]

5 Liu SJ, Lim DA. Modulating the expression of long non-coding RNAs for functional studies. *EMBO Rep* 2018; 19: [PMID: 30467236 DOI: 10.15252/embr.201846955]

6 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]

7 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]

8 宋铁峰, 袁颖, 王会琴, 庄春雨, 王楠, 张同存. 长链非编码RNA MALAT1的研究进展. 生物技术通报 2016; 32: 20-28 [DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2016.01.005]

9 Chen B, Huang T, Jiang J, Lv L, Li H, Xia S. miR-141 suppresses proliferation and motility of gastric cancer cells by targeting HDGF. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 211-218 [PMID: 24276755 DOI: 10.1007/s11010-013-1912-3]

10 张伯恒, 张宝辉. miR-141对胃癌细胞SGC-7901增殖、侵袭能力的影响. 解剖科学进展 2017; 23: 561-564 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.06.00]

11 Schwarz RE. Current status of management of malignant disease: current management of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 782-788 [PMID: 25591828 DOI: 10.1007/s11605-014-2707-x]

12 Qian L, Xu Z, Zhang W, Wilson B, Hong JS, Flood PM. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 23 [PMID: 17880684 DOI: 10.1186/1742-2094-4-23]

13 Wang Q, Li XK. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 373-376 [PMID: 21109035 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.018]

14 Jiang T, Zhou L, Zhang W, Qu D, Xu X, Yang Y, Li S. Effects of sinomenine on proliferation and apoptosis in human lung cancer cell line NCI-H460 in vitro. *Mol Med Rep* 2010; 3: 51-56 [PMID: 21472199 DOI: 10.3892/mmr_00000217]

15 Zhou L, Luan H, Liu Q, Jiang T, Liang H, Dong X, Shang H. Activation of PI3K/Akt and ERK signaling pathways antagonized sinomenine-induced lung cancer cell apoptosis. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1256-1260 [PMID: 22367396 DOI: 10.3892/mmr.2012.798]

16 Hong Y, Yang J, Shen X, Zhu H, Sun X, Wen X, Bian J, Hu H, Yuan L, Tao J, Lei P, Shen G. Sinomenine hydrochloride enhancement of the inhibitory effects of anti-transferrin receptor antibody-dependent on the COX-2 pathway in human hepatoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 447-454 [PMID: 22941037 DOI: 10.1007/s00262-012-1337-y]

17 Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, Zhang MQ, Sedel F, Jourdren L, Coulpier F, Triller A, Spector DL, Bessis A. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J* 2010; 29: 3082-3093 [PMID: 20729808 DOI: 10.1038/emboj.2010.199]

18 Wang SH, Zhang WJ, Wu XC, Weng MZ, Zhang MD, Cai Q, Zhou D, Wang JD, Quan ZW. The lncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate MCL-1 expression by sponging miR-363-3p in gallbladder cancer. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 2299-2308 [PMID: 27420766 DOI: 10.1111/jcmm.12920]

19 Du Y, Xu Y, Ding L, Yao H, Yu H, Zhou T, Si J. Down-regulation of miR-141 in gastric cancer and its involvement in cell growth. *J Gastroenterol* 2009; 44: 556-561 [PMID: 19363643 DOI: 10.1007/s00535-009-0037-7]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 361-366

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.361

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈 鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩 记, 陈锃烺

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈锃烺, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科 河南省郑州市 450000

郜永顺, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究.

基金项目: 爱惜康卓越外科基金, No.320.2710.1847.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由王依明完成; 病例选择与临床资料整理由黄晶晶、张云飞、陈鹏、闫西忠、孙建刚、樊晓金、韩记及陈锃烺完成; 课题设计、文章修改及审阅由郜永顺完成.

通讯作者: 郜永顺, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路40号, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科. gaoys@zzu.edu.cn
电话: 0371-66279151

收稿日期: 2018-12-22
修回日期: 2019-02-03
接受日期: 2019-02-26
在线出版日期: 2019-03-28

Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 45000, Henan Province, China

Supported by: Ethicon Excellence Surgery Fund, No.320.2710.1847.

Corresponding author: Yong-Shun Gao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 40 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 45000, Henan Province, China. gaoys@zzu.edu.cn

Received: 2018-12-22
Revised: 2019-02-03
Accepted: 2019-02-26
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Carcinoembryonic antigen (CEA), cancer-associated carbohydrate antigen (CA) 19-9, and CA72-4 are three serum tumor markers that are widely used by clinicians for auxiliary diagnosis and assessment of prognosis of gastric cancer, but their clinical significance in advanced gastric cancer with different differentiation degrees is still controversial and requires the support of strong evidence of evidence-based medicine and in-depth study.

AIM

To analyze the differential expression of CEA, CA19-9, and CA72-4 in the serum of patients with different pathological types of advanced gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was performed of clinical parameters, serum tumor markers, and prognosis data of 111 patients with gastric cancer who were admitted for initial diagnosis and tumor recurrence at Zhengzhou University from January 2013 to October 2017.

RESULTS

The positive rates of CEA, CA19-9, and CA72-4 at the initial diagnosis were significantly higher in the moderately differentiated group than in the poorly differentiated group and the signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma group (χ^2 = 6.821, P = 0.033; χ^2 = 10.748, P = 0.005; χ^2 = 9.188, P = 0.010). A

similar trend was observed in case of tumor recurrence (χ^2 = 7.334, P = 0.026; χ^2 = 10.700, P = 0.005; χ^2 = 9.303, P = 0.010). The differences between the first postoperative test values and the values at tumor recurrence were significantly higher in poorly differentiated cases (F = 4.175, P = 0.022; F = 4.167, P = 0.022; F = 5.801, P = 0.006).

CONCLUSION

The worse the degree of differentiation, the weaker the expression of serum CEA, CA19-9, and CA72-4, but the positive expression value is higher. These three tumor markers in poorly differentiated adenocarcinoma have lower clinical value in the auxiliary diagnosis and evaluation of tumor recurrence than in moderately differentiated adenocarcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; Serum tumor markers; Differentiation

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL. Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 361-366
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.361

摘要

背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的临床意义是否相同还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究.

目的

分析CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌患者血清中的表达差异.

方法

回顾性分析2013-01/2017-10间在郑州大学第一附属医院就诊的111例胃癌患者临床病例参数、初诊及肿瘤复发后血清肿瘤标志物以及预后资料.

结果

初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组(χ^2 = 6.821, P = 0.033; χ^2 = 10.748, P = 0.005; χ^2 = 9.188, P = 0.010). 肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组(χ^2 = 7.334, P = 0.026; χ^2 = 10.700, P = 0.005; χ^2 = 9.303, P = 0.010). 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果(χ^2 = 8.673, P = 0.013; χ^2 = 9.065, P = 0.011; χ^2 = 8.563, P = 0.014). 术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高(F = 4.175, P = 0.022; F = 4.167, P = 0.022; F = 5.801, P = 0.006).

结论

分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达越弱, 但出现肿瘤标志物阳性时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对于差分化胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 血清肿瘤标志物; 分化程度

核心提要: 本文发现, 癌胚抗原、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化程度越差的胃癌中的表达越弱, 但阳性表达时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发临床价值低.

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈锃娘. 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 361-366
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.361

0 引言

恶性肿瘤是严重危害人民生命健康的重大疾病之一, 是人类的三大死因之一, 全球恶性肿瘤中胃癌发病率为5.7%, 居第五位, 而死亡率为8.2%居第三位[1]. 据全国肿瘤登记中心发布的关于2015年中国癌症统计结果[2]显示,我国胃癌发病例数约为67.9万, 其发病例数仅次于肺癌(73.3万). 近年来人们一直在探索希望得到肿瘤出现前或出现早期的特异性客观评价指标. 血清肿瘤标记物检测对比其他辅助检查有着简便、低价等诸多优势, 癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度

的进展期胃癌中的临床意义还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究. 本研究通过较大样本的回顾性分析, 探讨血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物对不同分化程度胃癌的早期辅助诊断及预后的评估的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-2017年在郑州大学第一附属医院就诊的胃癌患者,并通过医学伦理委员会审批(审批号: 2018-KY-16). 共111例, 男性82例, 女性29例, 平均年龄59岁. 采用世界卫生组织(WHO)2010年发布的胃癌病理组织学分型对入组病例进行分型, 将入组病例根据分化程度由高到低分为中分化胃癌组(43例)、低分化胃癌组(45例)及印戒细胞癌、黏液腺癌组(23例)三组, 采用2016年美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟联合制订的第八版胃癌TNM标准对入组病例进行分期.

纳入标准: (1)入组患者治疗前均经病理证实为原发性胃癌. (2)所有患者均行标准D2或扩大D2根治手术治疗,均达R0切除标准, 术后病理均证实为进展期胃癌. (3)所有入组患者术后均临床诊断为肿瘤复发. (随访患者本院或外院的检查结果, 复查增强CT出现淋巴结转移或其他脏器的转移癌结节, 吻合口狭窄伴强化; MRI、PET等其他检查提示肿瘤复发; 腹水检出脱落癌细胞. 有以上检查定义为肿瘤复发.)

排除标准: (1)合并其他对肿瘤标志物有影响的良性疾病: 盆腔炎、内异症、子宫肌瘤、子宫腺肌症等妇科良性疾病; 肝硬化、阻黄、肝炎、结肠炎、直肠息肉、肺纤维化、畸胎瘤; 乳腺良性疾病、自身免疫性疾病、妊娠、器官功能衰竭等. (2)合并其他系统的肿瘤患者. (3)神经内分泌肿瘤等特殊分型肿瘤患者不作为入组病例.

1.2 方法 取受检者入院时空腹静脉血2-3 mL, 于2 h内分离血清, 4 h内完成检测. 采用电化学发光法(E170, Roche, 瑞士)在我院检验科协助下测定血清肿瘤标志物值. 三种血清肿瘤标志物检测的参考值为: CEA 0-5.0 ng/mL, CA19-9 0-35.0 U/mL及 CA72-4 0-6.9 U/mL.

统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 计数资料的比较采用χ^2检验, 非正态分布数据采用Wilcoxon秩和检验, 两两比较采用Bonferroni法, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病理特征与胃癌分化程度的相关性分析 中分化组、低分化组及印戒、黏液腺癌组的临床病理特征见表1. 性别、年龄、神经侵犯、肿瘤大小、pTNM分期在三组间均无统计学意义(术后首次检测时间定为手术后21 d).

2.2 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异性分析 如表2-4所示: 初诊时三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.821$, $P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748$, $P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188$, $P = 0.010$). 肿瘤复发后与初诊时相同,三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.334$, $P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700$, $P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303$, $P = 0.010$). CEA、CA19-9及CA72-4的转阳率在三组中表现出与初诊及复发后同样的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 8.673$, $P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065$, $P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563$, $P = 0.014$) (注: CA72-4中分化组缺失3例, 低分化组缺失2例, 印戒细胞癌及黏液腺癌组缺失2例).

2.3 三种肿瘤标志物阳性的检测数值在三组间的差异性分析 通过筛选出初诊及复发后此三种肿瘤标志物表达阳性的检测数据并分析得出结果如表5所示. CEA、CA19-9及CA72-4术后首次检查值较肿瘤复发后的差值均表现为在分化差(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中更高($F = 4.175$, $P = 0.022$; $F = 4.167$, $P = 0.022$; $F = 5.801$, $P = 0.006$).

3 讨论

CEA、CA19-9及CA72-4是临床中最经常用于胃癌的三个肿瘤标志物, 有研究表明CEA、CA19-9及CA72-4与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移、远处转移相关[3-5]. 且此三种肿瘤标志物对于评估胃癌患者预后生存状况、预测复发有重要意义, 这三种肿瘤标志物都可能是导致患者存活率下降的危险因素[6], 术后检测此三种肿瘤标志物尤为重要, 然而有关此三种肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异的研究存在较多争议及研究空白, 因此选用此三种肿瘤标志物作为研究对象.

胃癌患者中,不同研究报道的血清肿瘤标志物的初诊阳性率不同. 先前的研究报道,血清肿瘤标志物CEA的初诊阳性率在10.6%-57.6%之间, CAl9-9在8.7%-50%之间, CA72-4在18.6%-58%之间[6-9]. CA72-4在三种肿瘤标志物中阳性率最高. 本研究数据中三种肿瘤标志物的总体阳性率均在此范围内.

本研究排除神经内分泌癌等肿瘤标志物阳性率较低的特殊类型肿瘤. 按肿瘤分化程度的高低分为中分化、低分化及印戒细胞癌、黏液腺癌组三组, 因本单位高分化腺癌患者病例数较少, 术后发生复发转移者则更

表 1　临床病例参数与胃癌分化程度的相关性分析 *n* (%)

变量	中分化(*n* = 43)	低分化(*n* = 45)	印戒细胞癌、黏液腺癌(*n* = 23)	χ^2/*F*值	*P*值
年龄(岁)				1.141	0.311
Mean ± SD	63.26 ± 8.57	58.31 ± 12.04	63.65 ± 8.74		
范围	39–79	30–77	37–74		
性别				3.282	0.194
男	35 (81.4)	33 (73.3)	14 (60.9)		
女	8 (18.6)	12 (26.7)	9 (39.1)		
神经侵犯				0.032	0.984
是	3 (8.6)	4 (9.3)	2 (10)		
否	32 (91.4)	39 (90.7)	18 (90)		
肿瘤大小 (cm)					
< 6	23 (67.6)	25 (62.5)	13 (65.0)	0.212	0.900
≥6	11 (32.4)	15 (37.5)	7 (35.0)		
pTNM分期					
Ⅱ	14 (32.6)	12 (26.7)	8 (34.8)	0.595	0.743
Ⅲ	29 (67.4)	33 (73.3)	15 (65.2)		

表 2　癌胚抗原在不同分化程度胃癌中的差异性分析 *n* (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	25 (58.1)	18 (48.9)	17 (39.5)	26 (60.5)	10 (43.5)	13 (56.5)
低分化	36 (80.0)	9 (20.0)	29 (63.0)	17 (37.0)	27 (77.1)	8 (22.9)
印戒细胞癌、黏液腺癌	19 (82.6)	4 (17.4)	16 (69.6)	7 (30.4)	15 (78.9)	4 (21.1)
χ^2值	6.821		7.334		8.673	
*P*值	0.033		0.026		0.013	

表 3　癌相关糖类抗原19–9在不同分化程度胃癌中的差异性分析 *n* (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	20 (46.5)	23 (53.5)	16 (37.2)	27 (62.8)	9 (45.0)	11 (55.0)
低分化	35 (76.1)	11 (23.9)	31 (70.5)	13 (29.5)	28 (82.4)	6 (17.6)
印戒细胞癌、黏液腺癌	18 (78.3)	5 (21.7)	15 (78.3)	8 (34.8)	14 (77.8)	4 (22.2)
χ^2值	10.748		10.700		9.065	
*P*值	0.005		0.005		0.011	

表 4　癌相关糖类抗原72–4在不同分化程度胃癌中的差异性分析 *n* (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	19 (47.5)	21 (52.5)	14 (35.0)	26 (65.0)	7 (38.9)	11 (61.1)
低分化	33 (76.7)	10 (23.3)	28 (65.1)	15 (34.9)	21 (77.8)	6 (22.2)
印戒细胞癌、黏液腺癌	16 (76.2)	5 (23.8)	14 (66.7)	7 (33.3)	11 (78.6)	3 (21.4)
χ^2值	9.188		9.303		8.563	
*P*值	0.010		0.010		0.014	

表 5　术后首次至复发的差值在各组间的差异性分析

分组	癌胚抗原		癌相关糖类抗原19-9		癌相关糖类抗原72-4	
	n	mean ± SD	*n*	mean ± SD	*n*	mean ± SD
中分化	25	89 ± 213	26	163 ± 217	23	71 ± 123
低分化	16	182 ± 154	13	347 ± 315	13	200 ± 181
印戒细胞癌、黏液腺癌	7	359 ± 356	8	404 ± 209	6	258 ± 126
统计值	*F* = 4.175		*F* = 4.167		*F* = 5.801	
*P*值	0.022		0.022		0.006	

少, 因此未设置高分化腺癌组. 印戒细胞癌与黏液腺癌的区别在于黏液成分在细胞内还是细胞外, 但同属于分化程度极差的一类胃癌. 本研究结果表明: 患者初诊时三种血清肿瘤标志物的阳性率为中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组; 肿瘤复发后也表现出同样的趋势; 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的患者所占百分比为血清肿瘤标志物转阳率, 可反映肿瘤复发后血清肿瘤标志物阳性率较初诊时的升高趋势. 而三种血清肿瘤标志物的转阳率也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果. 多数研究者认为术前血清CEA在高、中分化组肿瘤显示出了更高的血清CEA阳性率[4]. 少数研究者提出不同甚至完全相反的观点[10]. 对于CA19-9和CA72-4在不同分化程度胃癌中的研究同样存在不同观点. 有研究者认为CA19-9和CA72-4的阳性率与肿瘤的分化程度没有明显相关性[4,11,12]. 有关CEA、CA19-9及CA72-4在不同分化程度胃癌中的表达差异性多针对术前血清水平, 而且缺少术后及肿瘤复发后的相关研究, 相对于CEA而言, CA19-9和CA72-4缺乏针对性的研究. 本研究通过研究胃癌患者初诊及术后肿瘤复发后的临床资料, 将胃癌按分化程度细化分组, 结果显示初诊、肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出分化越差的肿瘤其血清肿瘤标志物的阳性率越低. 患者初诊至肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率的升高度也表现出同样的相关性. 考虑分化差的胃癌细胞因缺乏腺腔样结构而导致对肿瘤标志物的低表达. 分化差的胃癌(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的血清肿瘤标志物一旦升高, 其检测数值要高于中分化的现象我们认为与脉管内癌栓有关, 分化差的胃癌患者更容易形成脉管内癌栓, 而肿瘤标志物的升高与脉管内癌栓关系密切. 更深入解释有待于胃癌分化生物学研究的进一步深入. 虽然CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化差的胃癌中的表达阳性率较中分化低, 但是阳性表达时的检测数值往往比中分化要高, 当血清肿瘤标志物出现高数值表达或在手术后出现检测数值较前大幅升高时往往提示肿瘤分化程度较差. 综上所述, 临床中不考虑组织病理分型而单纯依靠血清肿瘤标志物的升高与否来辅助诊断胃癌或评估患者预后生存情况及复发转移情况存在相当程度的假阴性率, 特别对于分化差的胃癌患者而言.

文章亮点

实验背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4是临床中最常用于胃癌的辅助诊断及评估预后的三种血清肿瘤标志物, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异还存在较大分歧, 其对于不同分化程度的胃癌患者的预后评估是否可信度一致仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究.

实验动机

通过对本研究单位胃癌患者临床数据的分析, 拟明确CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异, 进而明确其对胃癌患者的辅助诊断意义, 也有利于对患者的预后进行更准确的评估.

实验目标

通过对入组患者数据进行回顾性分析, 希望找出CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异, 旨在提高对此三种肿瘤标志物的临床认知, 跟准确的评估患者预后.

实验方法

采用回顾性分析方法, 将入组患者分为中分化腺癌组、低分化腺癌组及印戒细胞癌、黏液腺癌组, 分别分析CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在初诊时、肿瘤复发后以及疾病进展过程中的表达差异.

实验结果

经分析发现初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印

戒细胞癌、黏液腺癌组. 肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的的趋势, 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果. 术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高.

实验结论

本文通过研究CEA、CA19-9及CA72-4 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的表达差异, 得出结论: 分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达较弱, 但阳性表达时的检测数值较高, 此三种肿瘤标志物对于低分化腺癌、印戒细胞癌及黏液腺癌等分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低. 不考虑肿瘤分化程度而单纯依靠肿瘤标志物来辅助诊断胃癌及评估患者预后生存缺乏科学性.

展望前景

由于本研究的样本量相对较小, 研究单位单一, 选择病例时间跨度较小, 故研究结果可能存在局限性, 多中心大数据的研究是未来的发展方向, 有关胃癌肿瘤标志物的研究有待于敏感性和特异性更高的肿瘤标志物的发现.

4 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated Escherichia coli urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987; 80: 1533-1536 [PMID: 2892272 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.032]

4 Wang Q, Yang Y, Zhang YP, Zou Z, Qian X, Liu B, Wei J. Prognostic value of carbohydrate tumor markers and inflammation-based markers in metastatic or recurrent gastric cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 289 [PMID: 25344872 DOI: 10.1007/s12032-014-0289-9]

5 Feng F, Sun L, Liu Z, Liu S, Zheng G, Xu G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 58459-58469 [PMID: 27533455 DOI: 10.18632/oncotarget.11248]

6 Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17: 26-33 [PMID: 23572188 DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5]

7 Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 863-869 [PMID: 26176088]

8 葛少华, 张连海, 王晓红, 邢晓芳, 杜红, 胡颖, 李瑛爱, 贾永宁, 林芝, 范彪, 季加孚. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 161-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.017]

9 Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, Giovagnoli MR, Mercantini P, Balducci G, Cavallini M. Measuring Intragastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability. *Anticancer Res* 2017; 37: 2817-2821 [PMID: 28551616 DOI: 10.21873/anticanres.11632]

10 Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 16-21 [PMID: 19688060 DOI: 10.4143/crt.2008.40.1.16]

11 Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 239-245 [PMID: 21510322]

12 Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 397 [PMID: 25543664 DOI: 10.1186/1477-7819-12-397]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 367-375

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.367

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵 岳

冯丽伟, 天津医科大学第二医院重症医学科 天津市 300211

冯丽伟, 赵岳, 天津医科大学护理学院 天津市 300070

冯丽伟, 主管护师, 主要从事重症医学科的相关研究.

作者贡献分布: 课题的设计由冯丽伟设计; 文献检索、数据分析由冯丽伟与赵岳完成; 论文写作由冯丽伟完成.

通讯作者: 赵岳, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理学院. yuezhao35@hotmail.com
电话: 022-83336901

收稿日期: 2018-12-24
修回日期: 2019-02-02
接受日期: 2019-03-07
在线出版日期: 2019-03-28

Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Li-Wei Feng, Yue Zhao

Li-Wei Feng, Department of ICU, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Li-Wei Feng, Yue Zhao, College of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Yue Zhao, Professor, College of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. yuezhao35@hotmail.com

Received: 2018-12-24
Revised: 2019-02-02
Accepted: 2019-03-07
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

In clinical work, probiotics are often used to treat ulcerative colitis (UC). However, it is unclear how and at which stage probiotics play a role in the treatment of UC.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of probiotics *vs* placebo in the treatment of UC.

METHODS

PubMed, EMBASE, Cochrane Library, WanFang Database, and the Chinese Biomedical Database were searched. Data were extracted and selected using strict criteria.

RESULTS

Fourteen randomized controlled trials (RCTs) involving a total of 869 participants to investigate the effects of probiotics (n = 465) *vs* placebo (n = 404) on UC were included, of which nine evaluated the remission rate, and five estimated the recurrence rate. Compared with the placebo group, the remission rate of UC patients who received probiotics was significantly better (relative risk = 1.36; 95%CI: 1.11-1.66, P = 0.002). When comparing the recurrence rate of UC between the probiotics and placebo groups, it was found that there was a significant heterogeneity (P = 0.09, I^2 = 72%). Subgroup analysis showed that probiotics alone were better than placebo (P = 0.004), while combined with others drugs, there was no significant between the probiotics and placebo groups (P = 0.95). Four RCTs compared the safety, which showed that there was no significant difference between the two groups (P = 0.86).

CONCLUSION

Probiotics have better effects in UC maintenance therapy than placebo. However, with regard to the recurrence rate of UC, probiotics alone have benefits in UC than placebo, while combined with other drugs, probiotics are

not better than placebo.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Placebo; Ulcerative colitis; Meta-analysis

Feng LW, Zhao Y. Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 367-375
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/367.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.367

摘要

背景

临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论.

目的

采用Meta分析的方法比较益生菌与安慰剂在成人UC中的疗效及安全性.

方法

检索PubMed, EMBASE, Cochrane Library, 万方数据库, 中国知网数据库中有关益生菌与安慰剂在UC治疗中的随机对照试验研究(randomized controlled trials, RCTs).

结果

14项RCTs共计869例患者纳入本研究. 其中, 关于UC诱导缓解的研究有9项RCTs, 关于维持治疗的有5项RCTs.比较其在UC诱导缓解中的作用, 发现益生菌对比安慰剂的缓解率分别为45.5%、34.7%, RR = 1.36, 95%CI: 1.11-1.66), 二者有统计学意义(P = 0.002), 各研究之间不存在异质性(χ^2 = 11.81, P = 0.16, I^2 = 32%); 比较其在UC维持治疗中的作用, 发现各研究间存在异质性(P = 0.09, I^2 = 72%), 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效(P = 0.004), 而益生菌联合应用其他药物(5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤)与安慰剂联合其他药物相比, 无统计学意义(P = 0.95); 比较益生菌与安慰剂在UC治疗中的安全性, 发现二者副作用相近, 分别为23.1%、15.3%, 二者比较无统计学意义(P = 0.86).

结论

在UC诱导缓解中, 无论单独应用益生菌还是益生菌联合其他药物的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌无明显优势; 二者在UC治疗中的安全性相近.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 益生菌; 安慰剂; 溃疡性结肠炎; Meta分析

核心提要: 临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论. 本Meta分析通过比较益生菌与安慰剂在UC缓解诱导与维持治疗的疗效及安全性, 以期为益生菌在UC临床中的合理应用提供依据.

冯丽伟, 赵岳. 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 367-375
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/367.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.367

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性的免疫介导的肠道疾病, 主要累及大肠, 其病因不清, 目前认为其发病主要与环境、遗传、肠道内环境紊乱、自身免疫有关[1]. 常规的治疗药物主要包括: 氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、生物制剂及糖皮质激素等. 临床工作中, 常加用益生菌来治疗UC[2-8], 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论. 本Meta分析通过比较益生菌与安慰剂在UC缓解诱导与维持治疗的疗效及安全性, 以期为益生菌在UC临床中的合理应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 *材料* 检索外文数据库: PubMed, EMBASE, Cochrane library, 万方数据库和中国知网数据库(检索年限截止至2018-08). 联合使用主题词或关键词: ulcerative colitis、probiotic、Lactobacillus、Bifidobacterium、Escherichia coli、VERSUSL#3、placebo、UC、益生菌、微生态制剂、乳杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌.

纳入标准: (1)益生菌用于UC活动期诱导缓解和(或)维持缓解的随机对照试验研究(controlled trials, RCTs); (2)成年人; (3)试验包括益生菌组和安慰剂组; (4)对重复研究纳入最新发表者; (5)有统一且明确的诊断标准; (6)能查阅全文的文献; (7)提供患者结局和测量方法; (8)语种为英语或汉语.

排除标准: (1)非RCTs研究; (2)文献综述、会议简报、仅有摘要的文章; (3)研究对象为妊娠哺乳期妇女或儿童; (4)益生菌对UC术后储袋炎作用的研究; (5)未提供患者结局和测量方法.

1.2 *方法* 主要结局指标对于UC活动期是诱导缓解率;

对于UC缓解期是临床复发率; 次要结局指标为临床不良反应的对比.

缓解的定义是指患者无便血症状, 内镜下黏膜无明显溃疡、糜烂、颗粒样增粗等改变. 临床缓解主要依据: CAI(Clinical activity index scores)评分及内镜下表现.

文献资料提取和质量评价: 文献纳入、数据提取和试验质量评价均由2名作者根据文献纳入和排除标准独立完成并交叉核对, 如有异议向第三方咨询, 讨论并取得最终一致. 文献的质量评价使用Cochrane Handbook5.10[9]中的偏倚风险评估(assessing risk of bias)工具. 同时采用Jadad评分进行文献质量评价: (1)随机分配方法是否正确; (2)双盲法的应用是否恰当; (3)退出与失访的记录, 共5分, ≥3分的文献纳入本研究中.

统计学处理 应用Cochrane协作网提供的RevMan 5.30软件进行Meta分析, 计数资料计算RR值及其95%CI, P<0.05为差异有统计学意义. 纳入研究间异质性的分析采用χ^2检验, P>0.10且I^2<50%时, 认为各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行合并; 二者中任一不符合条件, 则采用随机效应模型进行合并. 对存在异质性的研究行亚组分析. 绘制漏斗图监测发表偏倚.

2 结果

2.1 检索结果及文献质量 初步检索共获得国内外文献1657篇, 其中中文348篇, 英文1309篇. 通过阅读文题及摘要, 排除综述、评论、重复研究、动物实验、会议报告、病案报道、仅有摘要及非RCTs后得到20篇文献; 阅读全文, 根据纳入和排除标准进行筛选并剔除不符合要求的文献[10-15], 最终得到14篇RCTs[16-29](表1), 包括9篇为UC活动期诱导缓解治疗, 5篇为UC缓解期维持缓解治疗. 所有入选文献均有明确的诊断、纳入和排除标准, 9篇采用随机数字表法产生随机序列, 8篇实施中心隐藏, 8篇采用双盲法, 14篇文献随访均描述完整; 根据Jadad评分, 5分5篇, 4分6篇, 3分3篇.

2.2 益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效比较 总诱导缓解率共9项研究[16-24]评价了益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效, 均以诱导缓解率作为结局指标. 有4项研究[16,17,23,24]联合了其他药物(包括联合5-ASA、SASP、激素、免疫抑制剂和环丙沙星), 5项研究[18-22]单用益生菌与安慰剂进行比较. 研究中益生菌制剂包括: 长双歧杆菌[16,17,22]、VSL#3[18,20,21]和大肠杆菌[19]. 异质性检验显示, 各研究之间不存在异质性(χ^2 = 11.81, P = 0.16, I^2 = 32%). 采用固定效应模型显示: 益生菌组诱导缓解率为45.5%, 安慰剂组诱导缓解率为34.7%, 益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效高于安慰剂对照组(RR = 1.36, 95%CI: 1.11-1.66, P = 0.002)(图1).

2.3 益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效比较

2.3.1 总维持缓解率: 共有5项研究[23-29]评价了益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效, 均以疾病复发率作为结局指标. 3项研究[23,28,29]联合了其他药物(包括联合5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤), 2项研究[26,27]为单独用药. 研究中益生菌制剂包括: 大肠杆菌[23]、双歧杆菌[26,27]、乳酶生+酪酸梭菌+马铃薯杆菌(三联)[28], 短双歧杆菌[29]. 异质性检验显示, 各研究之间存在异质性(χ^2 = 14.06, P = 0.007, I^2 = 72%)(图2), 采用随机效应模型显示: 益生菌对UC缓解期维持缓解的疗效与安慰剂对照组相似(RR = 1.16, 95% CI: 0.98-1.38, P = 0.09).

2.3.2 亚组分析: 按是否联合用药进行亚组分析: 联合用药组比较发现, 各研究间不存在异质性(χ^2 = 0.00, P = 1.00, I^2 = 0%), 采用固定效应模型显示: 益生菌对UC维持缓解的疗效与安慰剂对照组相似(61.8%:66.4%, RR = 0.95, 95%CI: 0.80-1.12, P = 0.55; 单独用药组中, 各研究之间不存在异质性(χ^2 = 0.98, P = 0.32, I^2 = 0), 采用固定效应模型显示: 益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效显著高于安慰剂对照组(48.6%比7.4%, RR = 7.00, 95%CI: 1.85-26.56, P = 0.004)(图3).

2.4 益生菌与安慰剂在UC治疗的安全性 共有4项研究[19,21,27,28]报告了治疗期间的不良反应情况. 常见不良反应包括腹胀、腹部不适、腹泻、恶心、呕吐、头晕、头痛、干咳等, 未见严重不良反应, 大部分患者用药数日后不适症状可自行消失. 异质性检验显示, 各研究之间不存在异质性(χ^2 = 1.26, P = 0.74, I^2 = 0). 采用随机效应模型分析.分析显示益生菌组不良反应发生率为23.1%, 安慰剂对照组为15.3%, 两组间无明显差异(RR = 0.96, 95%CI: 0.64-1.45, P = 0.86)(图4).

2.5 发表偏倚分析 对益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效作漏斗图分析(图5), 图示左右基本对称, 提示发表性偏倚较小.对益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效分析纳入文献较少(≤5个), 故未作发表偏倚分析.

3 讨论

UC是一种慢性非特异炎症的肠道疾病, 病程迁延、易反复, 给患者和社会造成沉重的负担[30]. 理想的治疗方案应该是尽快的诱导疾病缓解、减少复发, 且副作用低. 目前常规的治疗药物主要包括: 氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、生物制剂及糖皮质激素类. 近期的一些研究结果显示, 益生菌在UC的治疗中作用显著[10-13,31-33], 值得临床推广. 益生菌可能在以下几个方面发挥作用: (1)调节Th_1/Th_2细胞平衡促进机体的免疫功能[2,3,33]; (2)改善肠道的内环境, 抑制致病菌的过度生长[4,5,34]; (3)抑制NF-

表 1　纳入文献的基本资料

参考文献	病例数(益生菌/安慰剂)	益生菌组	安慰剂组	结果(益生菌/安慰剂)	疗程 (wk)	Jadad评分
Kato等[16]2004 日本	20 (10/10)	双歧杆菌发酵乳+SASP或5-ASA	安慰剂 + SASP或5-ASA	缓解(4/3)	12	4
Furrie等[17]2005 英国	18 (9/9)	长双歧杆菌+激素, 免疫抑制剂或5-ASA	安慰剂+激素，免疫抑制剂或5-ASA	缓解(5/3)	4	5
Sood等[18]2009 印度	147 (77/70)	VSL#3	安慰剂	缓解(25/7)	12	5
Matthe等[19]2010 德国	57 (46/11)	大肠杆菌1917	安慰剂	缓解(20/3)	8	4
Ng等[20]2010 英国	28 (14/14)	VSL#3	安慰剂	缓解(7/5)	8	3
Tursi等[21]2010 意大利	144 (71/73)	VSL#3	安慰剂	缓解 (31/23)	8	4
Tamaki等[22]2015 日本	47 (24/23)	长双歧杆菌536	安慰剂	缓解(15/12)	8	5
Petersen等[23] 2014 丹麦	40 (19/21)	环丙沙星(1 wk)+大肠杆菌Nissle1917+常规治疗	环丙沙星(1周)+安慰剂+常规治疗	缓解(13/16)	8	4
Hengameh等[24] 2016 丹麦	40 (19/21)	环丙沙星(1 wk)+大肠杆菌Nissle1917	环丙沙星(1 wk)+安慰剂	缓解(14/15)	8	5
Kruis等[25]1997 德国	103 (50/53)	大肠杆菌1917+5-ASA	安慰剂 + 5-ASA	复发(8/6)	12	3
Cui等[26]2004 中国	30 (15/15)	双歧杆菌二联活菌	安慰剂 (淀粉)	复发(3/14)	8	3
Wildt等[27]2011 丹麦	32 (20/12)	双歧杆菌	安慰剂	复发 (15/11)	52	5
Yoshimatsu等[28] 2015 日本	46 (23/23)	乳酶生、酪酸梭菌、马铃薯杆菌(三联菌)+美沙拉嗪或氢化波尼松或硫唑嘌呤	安慰剂+美沙拉嗪或氢化波尼松或硫唑嘌呤	复发(7/10)	48	4
Matsuoka等[29]	82 (43/39)	短双歧杆菌+5-ASA	安慰剂+5-ASA	复发(22/19)	48	4

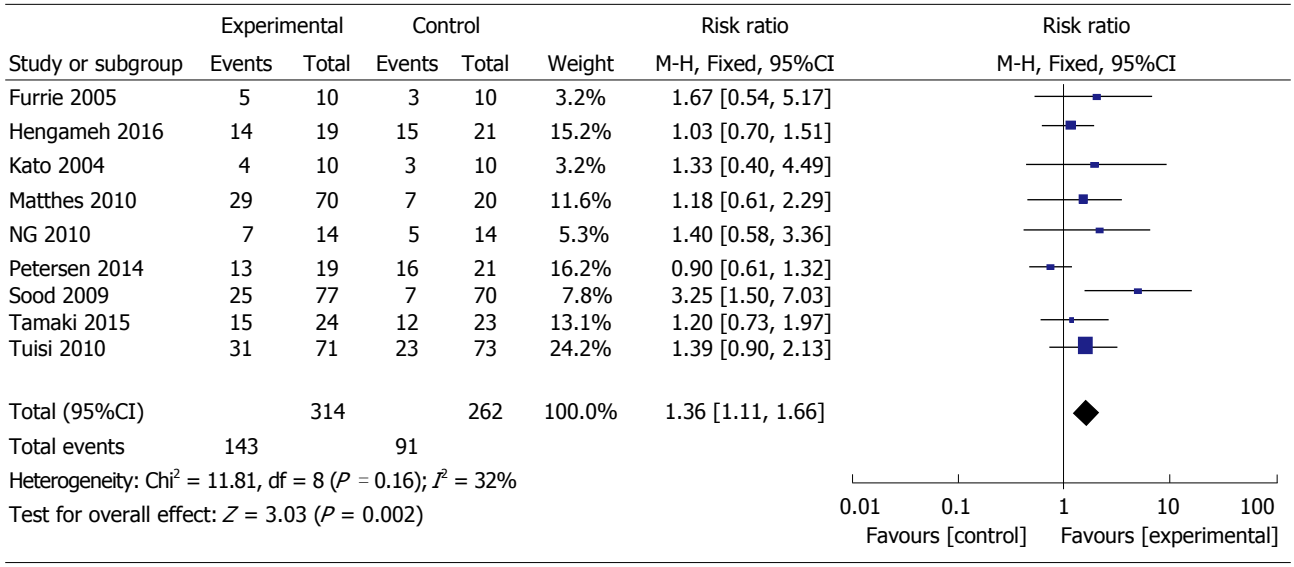


图 1　益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎活动期诱导缓解的疗效比较.

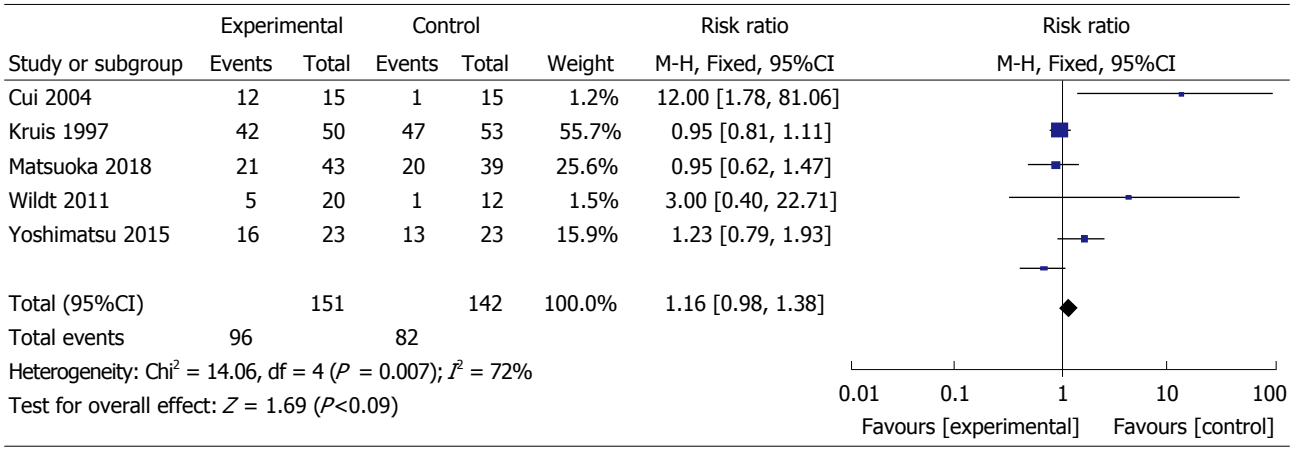


图 2 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎缓解期维持缓解的疗效比较.

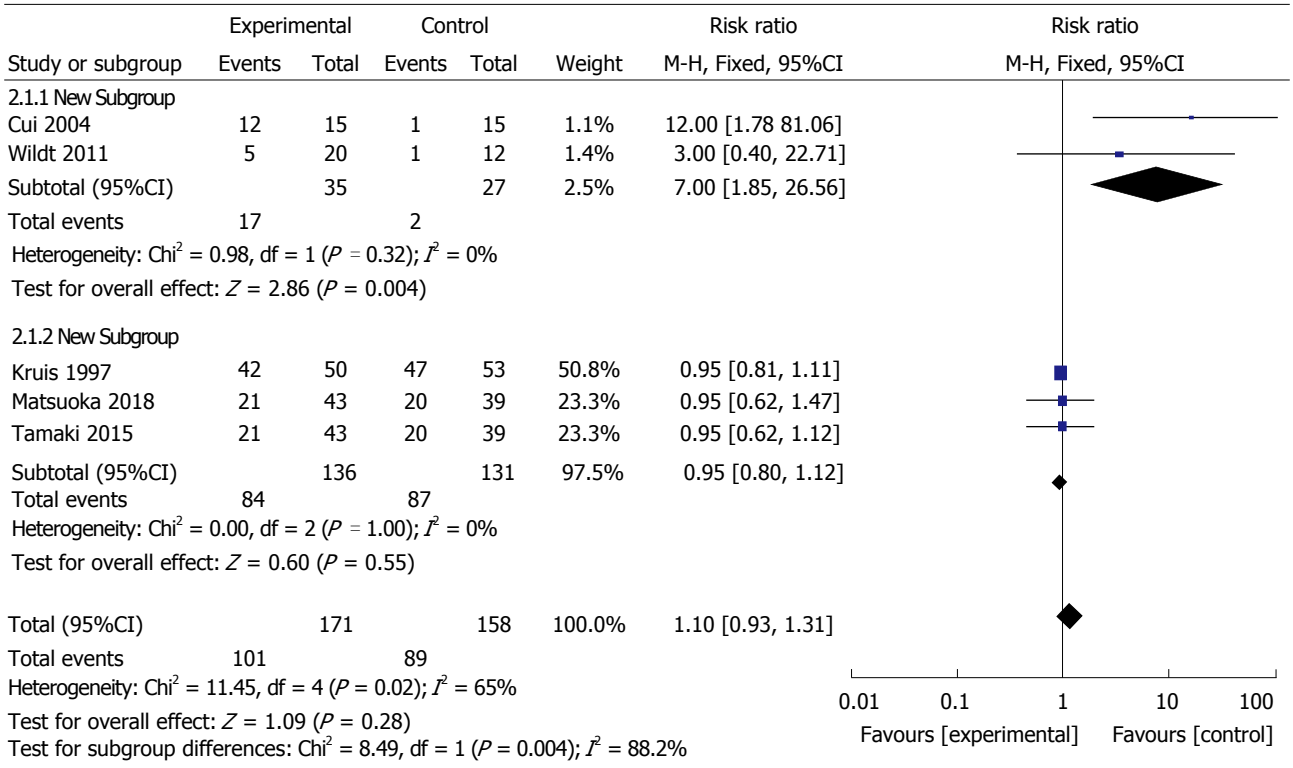


图 3 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎缓解期维持缓解的疗效比较 (亚组分析).

κB通路, 下调细胞中炎性介质的分泌, 减少炎症反应[21]; (4)改善肠道黏膜屏障[6,7]等. 但各研究中存在益生菌应用的种类、剂量、疗程不一样, 选择病人的病变程度各异, 故很难得出令人信服的结论. 为了说明益生菌在UC治疗中是否真正发挥作用, 有必要将益生菌与安慰剂在UC治疗各阶段的疗效进行比较, 以期为益生菌在UC临床治疗中的合理应用提供依据.

关于益生菌治疗UC的Meta分析并不少见, 但他们大部分主要是比较益生菌与其他药物, 如水杨酸制剂在UC治疗中的作用[34,35], 实际操作中无论是UC的诱导缓解治疗还是维持治疗很少单用益生菌而不用其他药物, 而临床医生往往习惯性的加用益生菌来治疗UC. 本Meta分析发现: 在UC的活动期诱导缓解治疗中, 共9项结果纳入本研究中, 各研究间不存在异质性(χ^2 = 11.81, P = 0.16, I^2 = 32%), 采用固定效应模型显示, 益生菌组诱导缓解率为45.5%, 安慰剂组诱导缓解率为34.7%, 益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效高于安慰剂对照组(P = 0.002); 在UC的缓解期维持缓解治疗中, 各研究间异质性明显(χ^2 = 14.06, P = 0.007, I^2 = 72%), 考虑与单独用益生菌和益生菌联合其他药物后的效果差异明显有

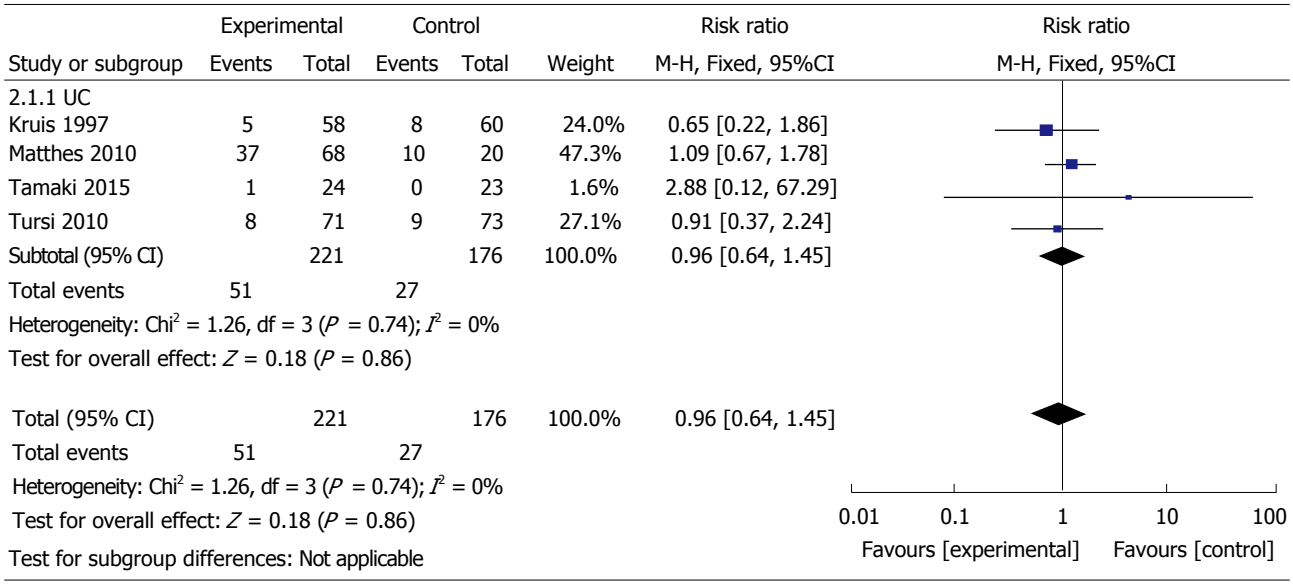


图 4　益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎治疗中的副作用比较.

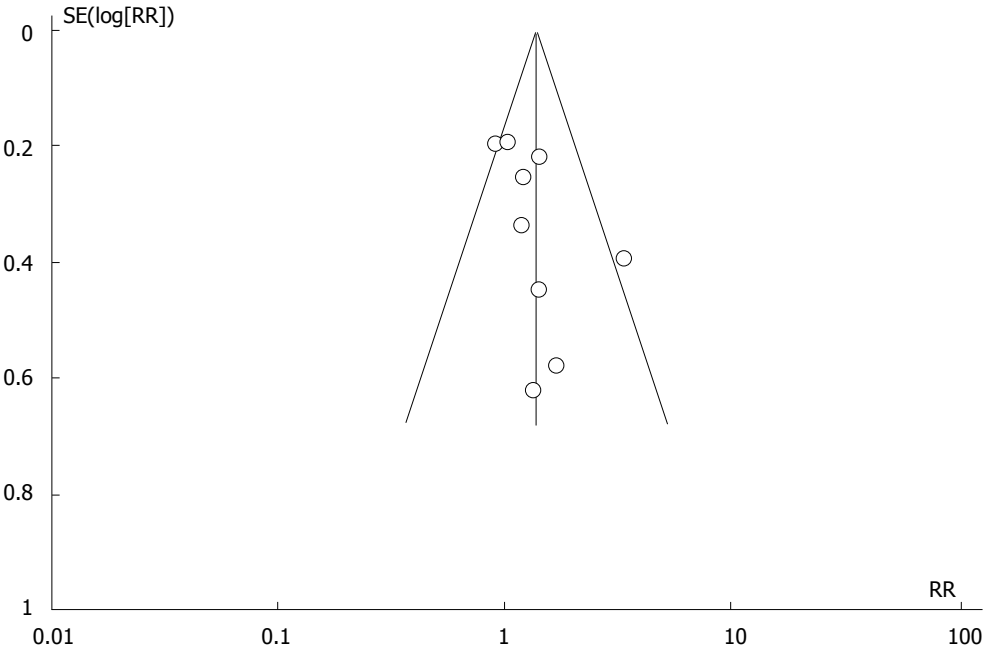


图 5　益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎活动期诱导缓解的疗效比较(漏斗图).

关. 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效(P = 0.004), 而益生菌联合应用其他药物与安慰剂联合其他药物相比无统计学意义(P = 0.95).由上述结果可以得出以下结论: 在UC诱导缓解治疗中, 应用益生菌的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌联合其他药物无明显优势. 本Meta分析为益生菌用于UC的治疗提供了循证学依据.

临床应用中普遍认为益生菌的副作用较小, 本研究的结果也充分证明了这一观点. 共有4项研究报告了治疗期间的不良反应情况, 报告的不良反应主要为胃肠道反应, 占总不良反应的85.7%(其中腹胀占50%、腹泻28.6%、恶心呕吐7.1%), 神经精神症状, 占总不良反应的21.3%(其中头晕占14.2%、头痛7.1%), 及呼吸道症状(干咳7.1%). 但4项纳入的研究中有1项[23]为益生菌联合其他药物(5-ASA)治疗, 所引起的副作用不能单纯归因于益生菌所致. 且研究发现: 绝大多数患者都能耐受, 不需停药, 用药数日后症状可自行缓解.结果分析显示: 益生菌组与安慰剂组的不良反应分别为23.1%和15.3%, 两组间无明显差异(P = 0.86).

此外, Palumbo等[36]的一项研究发现: 长疗程(2年)的美沙拉嗪联合乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 用于治疗活动期UC诱导缓解, 效果显著. 因此, 长疗程的益生菌治疗UC的效果值得进一步研究. 另一项研究结果提示[37]: 益生菌可以调节UC小鼠模型的脑-肠轴, 改变小鼠的行为, 从而起到治疗UC的作用. 这些均提示益生菌在UC的治疗中发挥了积极的作用, 值得进一步研究.

总之, 本Meta分析表明: 益生菌在UC急性诱导缓解期时应用作用明显; 在缓解维持期时, 在不同时应用其他药物时, 作用较安慰剂效果好, 如果联合应用其他常用的治疗UC药物时, 则无明显益处. 但目前仍存在诸多问题, 期待更多多中心、大样本的临床RCT研究的出现来进一步证实此结论.

文章亮点

研究背景

临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论.

研究动机

揭示益生菌在成人UC中的疗效及不良反应.

实验目标

揭示益生菌在成人UC中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用.

实验方法

采用Meta分析的方法比较益生菌与安慰剂在成人UC中的疗效及安全性.

实验结果

14项RCTs共计869例患者纳入本研究. 其中, 关于UC诱导缓解的研究有9项RCTs, 关于维持治疗的有5项RCTs. 比较其在UC诱导缓解中的作用, 发现益生菌对比安慰剂的缓解率分别为45.5%、34.7%, 二者有统计学意义; 比较其在UC维持治疗中的作用, 发现各研究间存在异质性($P = 0.09$, $I^2 = 72\%$), 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效($P = 0.004$), 而益生菌联合应用其他药物(5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤)与安慰剂联合其他药物相比, 无统计学意义($P = 0.95$); 比较益生菌与安慰剂在UC治疗中的安全性, 发现二者副作用相近, 分别为23.1%、15.3%, 二者比较无统计学意义.

实验结论

本研究发现, 在UC诱导缓解中, 无论单独应用益生菌还是益生菌联合其他药物的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌无明显优势; 二者在UC治疗中的安全性相近.

展望前景

本研究为UC的治疗过程中, 合理应用益生菌提供了一定的循证学依据.

4 参考文献

1 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]

2 Kawashima T, Hayashi K, Kosaka A, Kawashima M, Igarashi T, Tsutsui H, Tsuji NM, Nishimura I, Hayashi T, Obata A. Lactobacillus plantarum strain YU from fermented foods activates Th1 and protective immune responses. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 2017-2024 [PMID: 21893216 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.08.013]

3 Pontier-Bres R, Munro P, Boyer L, Anty R, Imbert V, Terciolo C, André F, Rampal P, Lemichez E, Peyron JF, Czerucka D. Saccharomyces boulardii modifies Salmonella typhimurium traffic and host immune responses along the intestinal tract. *PLoS One* 2014; 9: e103069 [PMID: 25118595 DOI: 10.1371/journal.pone.0103069]

4 Lawton EM, Ross RP, Hill C, Cotter PD. Two-peptide lantibiotics: a medical perspective. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7: 1236-1247 [PMID: 18220976]

5 Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards Salmonella enterica serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res Microbiol* 2006; 157: 241-247 [PMID: 16266797 DOI: 10.1016/j.resmic.2005.09.002]

6 Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 541-548 [PMID: 26459590 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.159]

7 Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, Carlsson A, Akkermans LM, Söderholm JD. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 772-783 [PMID: 23957603 DOI: 10.1111/apt.12451]

8 Boudeau J, Rich C, France CF. Escherichia coli strain Nissle 1917 inhibits adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive E. coli isolated from a Crohn's disease patient. *Gastroenterology* 2001; 120(suppl): A190

9 Higgins JP, Green S eds. Cochrane Handbook for Systernati Reviews of Interventions version 5.1.0[updated March 2011][S/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011

10 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine

for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639 [PMID: 10466665]
11 Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623 [PMID: 15479682 DOI: 10.1136/gut.2003.037747]
12 Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI126-PI131 [PMID: 15507864]
13 Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574 [PMID: 16696804 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x]
14 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
15 Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 327-334 [PMID: 22150569 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x]
16 Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A, Arakawa Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141 [PMID: 15569116 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x]
17 Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-249 [PMID: 15647189]
18 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
19 Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 13 [PMID: 20398311 DOI: 10.1186/1472-6882-10-13]
20 Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, Stagg AJ, Knight SC. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1286-1298 [PMID: 20155842]
21 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
22 Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, Aoki H, Tsuda Y, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5985-5994 [PMID: 26019464 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5985]
23 Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1498-1505 [PMID: 24972748 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.001]
24 Mirsepasi-Lauridsen HC, Halkjaer SI, Mortensen EM, Lydolph MC, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA, Petersen AM. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli are associated with intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep* 2016; 6: 31152 [PMID: 27686530 DOI: 10.1038/srep31152]
25 Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858 [PMID: 9354192]
26 Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, Yoshimura N, Hibi T. Efficacy of Bifidobacterium breve Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1910-1919 [PMID: 29450747 DOI: 10.1007/s10620-018-4946-2]
27 Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521-1525 [PMID: 15133865]
28 Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 115-121 [PMID: 21453880 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.11.004]
29 Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hisatsune H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc* 2016; 28: 67-74 [PMID: 26418574 DOI: 10.1111/den.12553]
30 郑香云, 蒋平, 吴昊, 邵晓晓, 胡定元, 姜立佳, 林秀清, 李士林, 蒋益. 诱骗受体及护骨素基因多态性与溃疡性结肠炎的关系. 中华内科杂志 2014; 53: 521-526 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.006]
31 Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: 1-22 [PMID: 22161412 DOI: 10.1002/14651858.CD007443.pub2]
32 Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271]
33 Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 21-35 [PMID: 24280877 DOI: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be]
34 Jiang Y, Zhang ZG, Qi FX, Zhang Y, Han T. Comparison of maintenance effect of probiotics and aminosalicylates on ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled

trials. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2: 34-41 [PMID: 29063023 DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.07.002]
35 卢俊, 吴建新. 溃疡性结肠炎缓解期单独服用益生菌制剂维持治疗的评价. 临床内科学 2008; 26: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2009.01.012]
36 Palumbo VD, Romeo M, Marino Gammazza A, Carini F, Damiani P, Damiano G, Buscemi S, Lo Monte AI, Gerges-Geagea A, Jurjus A, Tomasello G. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 372-377 [PMID: 27623957 DOI: 10.5507/bp.2016.044]
37 Emge JR, Huynh K, Miller EN, Kaur M, Reardon C, Barrett KE, Gareau MG. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G989-G998 [PMID: 27056723 DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2016]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 376-381

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.376

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘 莹, 毛青青, 郭 欣, 王 维

刘莹, 郭欣, 王维, 中国人民解放军第903医院肿瘤内科 浙江省杭州市 310000

毛青青, 中国人民解放军第903医院消化科 浙江省杭州市 310000

刘莹, 住院医师, 研究方向为肿瘤内科放化疗及姑息治疗.

通信作者: 毛青青, 住院医师, 310000, 浙江省杭州市西湖区灵隐路14号, 中国人民解放军第903医院消化科. tanqing89669936@163.com

收稿日期: 2018-12-06
修回日期: 2019-01-22
接受日期: 2019-02-24
在线出版日期: 2019-03-28

Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Ying Liu, Qing-Qing Mao, Xin Guo, Wei Wang

Ying Liu, Xin Guo, Wei Wang, Department of Oncology Medicine, 903 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Qing-Qing Mao, Department of Gastroenterology, 903 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qing-Qing Mao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, 903 Hospital of Chinese People's Liberation Army, 14 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. tanqing89669936@163.com

Received: 2018-12-06
Revised: 2019-01-22
Accepted: 2019-02-24
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Colon cancer is one of the most common malignant tumors in clinical practice. Surgery and chemotherapy are the main treatments. About 50% of patients with stage III colon cancer still have metastasis and recurrence after radical operation, so the long-term survival rate of patients with colon cancer has been low. Studies have shown that XELOX regimen as a first- or second-line treatment for colon cancer has less clinical efficacy than intravenous drip of 5-FU/FA, but XELOX regimen combined with bevacizumab as a first-line treatment can improve the progression-free survival of patients with metastatic colon cancer undergoing chemotherapy.

AIM

To study the effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect, and quality of life in patients with colon cancer.

METHODS

Sixty patients undergoing postoperative chemotherapy for colon cancer at our hospital were selected from May 2015 to May 2017. The subjects were divided into either a control group or a study group according to the order of grouping. The patients in the control group were treated with XELOX regimen alone, and the patients in the study group were treated with XELOX regimen plus bevacizumab. The clinical efficacy, quality of life score, and toxicity of the two groups were evaluated and compared. The levels of T lymphocyte subsets (CD^{3+}, CD^{4+}, CD^{8+}, and NK) in peripheral blood were detected before and after treatment.

RESULTS

After treatment, the total effective rate of the observation

group was 90.00%, which was significantly higher than that of the control group (76.67%). The clinical effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of CD^{3+}, CD^{4+}, CD^{8+}, NK in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment. The scores of somatic, emotional, social, and cognitive abilities and role function in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 13.33%, which was significantly lower than that in the control group (50.00%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

XELOX chemotherapy combined with bevacizumab has a good effect in colon cancer patients, and can effectively inhibit the proliferation of colon cancer cells, significantly improve the immune system function, reduce the side effects of chemotherapy, and improve the quality of life of patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: XELOX chemotherapy; Bevacizumab; Targeted therapy; Colon cancer; Immune function

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W. Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 376-381
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/376.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.376

摘要

背景

结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一, 对其的治疗以手术和化疗为主. 约有50%以上的III期结肠癌患者, 在根治术后任然出现转移、复发, 因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低. 有研究表明XELOX方案作为结肠癌治疗一线、二线药物, 临床疗效不及静脉滴注5-FU/FA; 但在联合贝伐单抗作为一线治疗药物, 可提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期. 本研究观察了XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响, 为临床寻求高效低毒的结肠癌治疗方式, 提高结肠癌病人的生存率及生活质量, 提供更多的临床数据.

目的

研究XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响.

方法

本次研究对象共60例, 选取于中国人民解放军第903医院肿瘤科2015-05/2017-05收治的结肠癌术后化疗患者, 所选研究对象按入组顺序经数字随机表法分为两组. 对照组应用XELOX 方案, 观察在此基础上联合贝伐单抗治疗. 对两组患者化疗后的临床疗效、生存质量评分及毒副反应进行评定比较, 并检测治疗前后患者外周血T淋巴细胞亚群[CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]细胞水平情况.

结果

两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%, 观察组临床疗效明显优于对照组($P<0.05$), 观察组治疗后CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、NK水平显著高于对照组; 观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组($P<0.05$), 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组, 观察组生存治疗显著优于对照组($P<0.05$), 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%, 两组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: XELOX化疗方案; 贝伐单抗; 靶向; 结肠癌; 免疫功能

核心提要: XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维. XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 376-381
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/376.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.376

0 引言

随着现代人们生活方式和饮食结构的改变, 结肠癌的发病率呈现明显的上升趋势. 结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一, 对其的治疗以手术和化疗为主[1]. 应用化疗而伴生的毒副作用会使患者出现多种不良反应, 给患者带来极大的痛苦和负担[2]. 目前临床以结肠癌根治术结合术后化疗对该病进行治疗, 但化疗带来毒副作用会造成消化道反应及骨髓移植等多种不良反应, 临床采取化疗

药物引发的耐药性及化疗药物产生的毒副作用一直是相关学者重点关注的难题[3,4]. 因而寻求高效低毒的结肠癌治疗方式对提高结肠癌病人的生存率及生活质量具有重大意义. 本研究观察了XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究对象共60例, 选取于中国人民解放军第903医院肿瘤科2015-05/2017-05收治的结肠癌术后化疗患者, 所选研究对象按入组顺序经数字随机表法分为两组, 观察组和对照组各30例. 本研究均在患者知情同意下进行. 观察组30例中, 男17例, 女13例, 年龄32-69岁, 平均年龄48.37岁±7.82岁, 9例未分化癌、7例腺癌、14例黏液腺癌, TNM 病理分期: ⅢA期9例, ⅢB期15例, ⅢC期6例; 对照组30例, 男16例, 女14例, 年龄33-72岁, 平均年龄49.21岁±7.73岁, 其中8例未分化癌、6例腺癌、16例黏液腺癌, TNM 病理分期: ⅢA期8例, ⅢB期16例, ⅢC期6例. 两组患者在性别、年龄、病程等临床资料方面无显著统计学差异(P>0.05), 具有可比性. 纳入标准: (1)病理学诊断符合结肠癌诊断标准[5]; (2)预计生存期>3 mo, 术后体力状况ECOGPS 评分≥2分; (3)首次入院进行手术治疗并进行术后化疗, 术前未进行其他新辅助治疗; (4)对本研究所用药物不过敏; (5)无肝肾功能及血液系统严重疾病. 排除标准: (1)合并心脑血管、肝肾、血液、神经系统等严重原发性疾病; (2)结肠癌复发患者及发生癌症转移者; (3)有化疗禁忌证或已停用化疗药物, 对本研究使用药物过敏者; (4)认知功能障碍, 伴有其他影响研究疗效及预后疾病的患者.

1.2 方法 两组均接受结肠癌根治手术治疗, 术后常规给予抗感染等治疗, 于术后8 wk内进行辅助化疗, 根据患者实际情况对症给予止吐、升白及纠正贫血等治疗. 化疗周期均6 mo, 随访2年. 对照组应用XELOX方案, 观察在此基础上联合贝伐单抗治疗. XELOX方案: 奥沙利铂130 mg/m^2, 静脉滴注, d1, 卡培他滨850 mg/m^2, 口服, 每天2 次, 共14 d, 21 d重复. 观察组在此基础上加贝伐单抗7.5 mg/kg, 静脉滴注, d1.

对两组患者化疗后的临床疗效及毒副反应进行评定比较, 并检测治疗前后患者外周血T淋巴细胞亚群[CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]细胞水平及细胞转移增殖情况.

近期疗效评定按WHO实体瘤客观疗效评价标准[5], 化疗的疗效根据WHO实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进展(progression disease, PD), 患者总生存期从开始治疗的第1天至死亡. 临床症状改善指标包括疼痛减轻、体重增加、食欲改善以及吞咽困难缓解. 不良反应根据WHO抗癌药物毒性反应评价标准, 分为0-Ⅳ级, 分别评价患者血液毒性和胃肠道反应情况. CR: 患者所有病灶消失并维持4 wk; PR: 病灶缩小50%维持4 wk; SD: 非CR、PR、PD患者; PD: 病灶增加25%. 治疗有效率 = (CR+PR)/总例数. 于患者术后和化疗后取空腹肘静脉血5 mL, 采用酶联免疫吸附法检测外周血T淋巴细胞亚群(CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、NK), 均严格按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行操作. 生活质量评定采用癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30(V3.0) 中文版进行评估5个功能领域对患者生活质量进行评估.

统计学处理 本实验选择SPSS 18.0进行数据统计, 以mean±SD来统计各观察指标, 并用t检验比较计量资料组内及组间差异; 计数资料用率来表示, 并用χ^2检验进行组间比较; 疗效等级评价采取秩和检验法. a = 0.05, 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%, 观察组临床疗效明显优于对照组(P<0.05), 见表1.

2.2 两组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较 观察组治疗后CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、NK水平显著高于对照组; 观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组(P<0.05), 见表2.

2.3 两组治疗前后生存治疗情况比较 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组, 观察组生存治疗显著优于对照组(P<0.05), 见表3.

2.4 两组患者化疗毒副反应程度比较 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表4.

3 讨论

结肠癌为肿瘤内科常见、多发性疾病, 在中老年人群中具有极高的发病率, 在中国, 数据显示结肠癌的发病率呈明显上升趋势[6,7]. 结肠癌发病较为隐匿, 早期症状不具备明显的症状, 因此往往出现漏诊、误诊, 患者在确诊时, 多已处于中晚期, 及其不利于临床后续的治疗[8]. 数据指出, 约有50%以上的Ⅲ期结肠癌患者, 在根治术后仍然出现转移、复发, 因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低[9]对行结肠癌根治术后的患者, 经历手术的创伤性操作会损伤患者免疫功能, 同时患者肿瘤细胞本身会直接损伤自身机体免疫功能, 因此患者对肿瘤的

表 1　两组治疗效果比较(n = 30, n (%))

分组	CR	PR	SD	PD	有效率
观察组	18 (60.00)	9 (30.00)	3 (10.00)	0 (0.00)	27 (90.00)
对照组	12 (40.00)	11 (36.67)	6 (20.00)	1 (3.33)	23 (76.67)
χ^2值					5.4545
P值					0.0195

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; PD: 病情进展.

表 2　两组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较(n = 30, mean ± SD, %)

分组	CD3+		CD4+		CD8+		NK	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48.71 ± 4.42	52.72 ± 4.30	33.15 ± 2.93	34.21 ± 2.75	19.31 ± 2.14	25.17 ± 2.05	19.78 ± 1.97	21.61 ± 1.12
对照组	48.68 ± 4.49	47.29 ± 4.37	33.21 ± 2.95	31.82 ± 2.82	19.39 ± 2.17	20.22 ± 2.12	19.76 ± 1.98	18.72 ± 1.15
t值	0.0261	4.8511	0.0790	3.3234	0.1438	9.1936	0.0392	9.8607
P值	0.9793	0.0000	0.9373	0.0015	0.8862	0.0000	0.9688	0.0000

NK: 自然杀伤细胞.

表 3　两组治疗前后生存质量情况比较(n = 30, mean ± SD, 分)

分组	躯体功能		情感功能		社交功能		认知功能		角色功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61.32 ± 5.87	75.07 ± 5.71	59.76 ± 5.91	64.73 ± 6.24	50.95 ± 4.31	57.25 ± 4.31	68.53 ± 6.23	77.91 ± 5.27	55.28 ± 5.71	64.61 ± 4.15
对照组	61.18 ± 5.94	62.12 ± 6.17	58.97 ± 5.95	59.46 ± 5.77	51.09 ± 4.37	52.22 ± 4.55	68.51 ± 6.35	70.15 ± 5.26	55.62 ± 5.48	60.12 ± 4.21
t值	0.0918	8.4373	0.5160	3.3963	0.1249	4.4886	0.0123	5.7083	0.2353	4.1601
P值	0.9272	0.0000	0.6078	0.0012	0.9010	0.0000	0.9902	0.0000	0.8148	0.0001

表 4　两组患者不良反应发生情况比较(n = 30, n (%))

分组	胃肠道反应	骨髓抑制	口腔溃疡	白细胞减少	总计
观察组	2 (6.67)	1 (3.33)	0 (0.00)	1 (3.33)	4 (13.33)
对照组	6 (20.00)	3 (10.00)	1 (3.33)	5 (16.67)	15 (50.00)
χ^2					9.3196
P值					0.0023

抵抗作用受到多种因素的影响, 其化疗耐受性也会大大降低[10,11]. 结肠癌患者肿瘤复发转移的主要途径即为血行转移, 通过化疗可对血行转移起到较好的抑制作用. 因此近年来, 临床对结肠癌术后辅助化疗应用日趋广泛[12]. 前期研究结果显示, 辅助化疗不仅可以有效改善结肠癌根治术的治疗效果, 提高患者总生存率; 研究中也未出现毒副反应发生率的增加, 对生存质量也无显著不良影响. 本研究针对XELOX方案联合贝伐单抗靶向化疗方案对结肠癌患者治疗效果、生存质量及免疫功能的影响进行了探究.

作为目前临床常用的标准化疗方案, FOLFOX和XELOX方案已在临床取得了较好的应用效果[13]. 其中FOLFOX方案具有更加明显的毒副反应, XELOX方案选择氟尿嘧啶甲氨酸酯剂-卡培他滨, 具有选择特异性靶向化疗作用, 该药物通过肠道黏膜吸收, 针对性作用于结肠肿瘤病变部位, 经胸苷磷酸化酶降解后起到5-氟尿嘧啶类药物的作用[14]. 而奥沙利铂是通过抑制DNA的表达, 提高TP酶活性, 而发挥肿瘤抑制作用, 同时该药物还解决了顺铂类药物交叉耐药的不利因素[15,16]. 且从经济学角度而言, XELOX相比FOLFOX4方案, 更加

经济实惠, 能相对减轻患者的经济负担[17]. 目前国内对于XELOX方案与贝伐单抗联合化疗已有一定的应用, 研究表明, 卡培他滨联合奥沙利铂, 作为一线、二线药物联合贝伐单抗治疗转移性结肠癌可显著提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期[18]. 贝伐单抗属于重组的人类单克隆IgG1抗体, 能通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性, 阻止血管内皮生长因子与其受体结合, 发挥肿瘤生长抑制作用[19].

NK细胞可以通过分泌细胞毒因子, 直接杀伤肿瘤靶细胞, 患者的CD^{4+}水平降低, 则γ干扰素及白细胞介素-2的合成也会受到影响, NK细胞的活性进一步受到影响, 直接造成患者肿瘤免疫效应的降低[20,21]. 化疗会抑制机体的免疫功能, 从而使其对肿瘤的抑制作用降低, T、B淋巴细胞亚群在抗肿瘤免疫功能中有着重要作用[22]. 本研究中, 两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%, 观察组临床疗效明显优于对照组(P<0.05), 观察组治疗后CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、NK水平显著高于对照组; 观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组(P<0.05), 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组, 观察组生存治疗显著优于对照组(P<0.05), 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 提示XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

文章亮点

实验背景

结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一, 对其的治疗以手术和化疗为主. 约有50%以上的Ⅲ期结肠癌患者, 在根治术后任然出现转移、复发, 因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低. 有研究表明XELOX方案作为结肠癌治疗一线、二线药物, 临床疗效不及静脉滴注 5-FU/FA; 但在联合贝伐单抗作为一线治疗药物, 可提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期.

实验动机

本研究拟为临床寻求高效低毒的结肠癌治疗方式, 提高结肠癌病人的生存率及生活质量, 提供更多的临床数据.

实验目标

本文观察XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响, 希望分析XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶是否能够对结肠癌患者免疫功能指标在治疗后产生积极影响, 并同时提供患者的治疗效果、生存质量.

实验方法

本文对近期疗效评定按WHO实体瘤客观疗效评价标准[5]进行评定, 不良反应根据WHO抗癌药物毒性反应评价标准. 采用酶联免疫吸附法检测外周血T淋巴细胞亚群[CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]指标水平. 生活质量评定采用癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30(V3.0)中文版进行评估5个功能领域对患者生活质量进行评估. 本实验选择SPSS18.0进行数据统计, 以mean±SD来统计各观察指标, 并用t检验比较计量资料组内及组间差异; 计数资料用率来表示, 并用χ^2检验进行组间比较.

实验结果

本研究中, 两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%, 观察组临床疗效明显优于对照组(P<0.05), 观察组治疗后CD^{3+}、CD^{4+}、CD^{8+}、NK水平显著高于对照组; 观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组(P<0.05), 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组, 观察组生存治疗显著优于对照组(P<0.05), 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05).

实验结论

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

展望前景

就临床疗效及生存质量, 可在今后的研究过程中, 补充对研究对象的随访, 记录观察远期疗效及生存情况; 就安全性方面, 可除了主要不良反应外, 增加患者所出现的所有不良反应, 进行记录分析. 针对XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向在结肠癌治疗中的应用, 提供更多可靠的研究数据.

4 参考文献

1 刘倩. 斑蝥酸钠维生素B6注射液联合XELOX方案治疗晚期结肠癌的临床效果. 中国药物经济学 2018; 13: 66-68 [DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.12.019]
2 毛英, 刘黎, 张匠, 骆雯, 董华琼. 辅助化疗XELOX方案与

FOLFOX方案在II～III期结肠癌中的应用比较. 实用医院临床杂志 2018; 15: 48-52
3 雷雨, 于娇, 何莉, 段宝军, 白俊. 沙利度胺联合XELOX方案治疗转移性结肠癌的预后效果及影响因素. 解放军医药杂志 2018; 30: 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.10.006]
4 杨崧, 梁志锋, 余国湛. XELOX及mFOLFOX6化疗方案对结肠癌术后患者毒副反应的影响. 中国实用医药 2018; 13: 105-107 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.18.060]
5 石磊, 孙新增, 李宝山, 白建平. II、III期结肠癌患者辅助化疗XELOX方案、FOLFOX方案的临床疗效、不良反应及生活质量对比. 医学信息 2018; 31: 68-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.020]
6 余峰彬, 王光华. 西妥昔单抗联合Xelox方案对结肠癌术后肝转移的影响及机制. 山东医药 2018; 58: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.20.028]
7 李响, 刘一丹, 王若雨, 赵彤, 吴忠, 刘莹. 奥沙利铂联合替吉奥方案与XELOX方案在晚期结直肠癌治疗中的副作用对比. 中国现代药物应用 2018; 12: 87-88 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.13.048]
8 刘金鹏, 江静, 魏辉, 贾奇, 罗璐. 华蟾素联合XELOX方案治疗晚期结肠癌的临床疗效观察. 西部医学 2017; 29: 1560-1563 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.11.018]
9 刘冬梅. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 医药前沿 2017; 7: 227-228 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.31.198]
10 孙颖川. 术后应用XELOX方案与FOLFOX4方案治疗结肠癌的安全性及远期疗效比较. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 2408-2409
11 黄通. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 饮食保健 2017; 4: 38-39 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.18.042]
12 王景艳, 胡妮, 吴永文, 乐亮. XELOX方案与FOLFOX方案治疗晚期结肠癌的药物经济学对比研究. 中国当代医药 2017; 24: 72-74
13 张世尚. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 心理医生 2017; 23: 94-95
14 郭志峰. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 中国继续医学教育 2017; 9: 168-169 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2017.22.089]
15 封燕燕. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 中西医结合心血管病电子杂志 2017; 5: 186-187 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.140]
16 黄涛金. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 大家健康(上旬版) 2017; 11: 12
17 姜丹凤, 朱孟秀, 李江秋, 高晓冬. 养正消积胶囊联合XELOX方案治疗晚期结肠的癌临床研究. 航空航天医学杂志 2017; 28: 1157-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2017.10.002]
18 王亚丽. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 6200
19 孙晨. 贝伐珠单抗联合化疗在转移性结肠癌治疗中的疗效及安全性研究. 海峡药学 2018; 30: 188-189
20 李晓旭, 荣斌, 张金迪, 郭尚敬. 贝伐珠单抗联合化疗在结直肠癌中的研究概况. 中西医结合心血管病电子杂志 2018; 6: 31-32; 35
21 贾建宾, 聂双发, 李磊, 费建东. 贝伐珠单抗联合FOLFOX-6化疗方案对晚期结肠癌患者细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. 中国医药 2018; 13: 1518-1521 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.10.020]
22 罗文杰, 刘明华, 罗小莉, 宋博. 贝伐珠单抗注射液治疗晚期结肠癌的临床研究. 中国临床药理学杂志 2018; 34: 1407-1409; 1419 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.12.005]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 382-388

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.382

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

文献综述 REVIEW

miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢 宁

张玲倩, 卢宁, 中国人民解放军新疆军区总医院肿瘤科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

卢宁, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的发病机制及分子靶向研究.

作者贡献分布: 卢宁负责设计与论文定稿及联络; 张玲倩负责资料的查阅及论文撰写.

通讯作者: 卢宁, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市沙依巴克区友好北路359号, 中国人民解放军新疆军区总医院肿瘤科. luning407@sina.com
电话: 0991-4992467

收稿日期: 2018-10-16
修回日期: 2018-11-10
接受日期: 2018-12-11
在线出版日期: 2019-03-28

Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Ling-Qian Zhang, Ning Lu

Ling-Qian Zhang, Ning Lu, Department of Oncology, Xinjiang Military Command General Hospital of PLA, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Ning Lu, Chief Physician, Department of Oncology, Xinjiang Military Command General Hospital of PLA, No.359 Youhao North Road, Shayibake District, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. luning407@sina.com

Received: 2018-10-16
Revised: 2018-11-10
Accepted: 2018-12-11
Published online: 2019-03-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract, and its morbidity and mortality still rank the second among all cancers. The proportion of patients with advanced GC is higher, and their therapeutic effect is extremely poor. In recent years, numerous studies have shown that the content of miR-200c in GC patients is significantly increased, and the level of miR-200c is closely related to epithelial-mesenchymal transition and lymph node metastasis. Therefore, in-depth disclosure of the role of miR-200c in the diagnosis of GC will not only contribute to the early diagnosis of GC, but also help develop new effective treatment strategies and judge the prognosis of patients with GC. This article reviews the role of miR-200c in the early diagnosis of GC and discusses its application prospects.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-200c; Gastric cancer; Diagnosis

Zhang LQ, Lu N. Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 382-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/382.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.382

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在所有癌症中均位列第二位, 且中晚期GC患者所占比例较高, 有不断上升的趋势, 治疗疗效极差. 近年来, 大量的研究证明, miR-200c在GC患者血清中的含量明显升高, 并且miR-200c的水平与上皮间质转化及淋巴结转移密切相关. 因此, 深入揭示miR-200c在GC诊断中的作用不仅有助于GC的早期诊断, 还可以用来制定新的有效治疗策略以及判断GC患者的预后. 本文就miR-200c在GC早期诊断中的作用研究进展进行综述, 并对其应用前景进行展望.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-200c; **胃癌**; **诊断**

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在所有癌症中均位列第二位, 在所有就诊的患者中, 晚期GC患者所占比例较高, 有不断上升的趋势. 如何提高GC患者的早期诊断水平并跟踪评估GC患者的治疗疗效对提高GC患者的治疗效果具有重要意义. 长期以来, 癌胚抗原CEA已经成为胃肠道肿瘤的较好标志物, 但仍无法精准的预测GC患者的发病情况. 有关miR-200c在GC患者血清中的表达对进一步提高GC的早期诊断率可能具有重要意义.

张玲倩, 卢宁. miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 382-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/382.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.382

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康. 近年来随着检查和治疗手段的不断提高, 其发病率总体有所下降, 但仍居于消化道恶性肿瘤的首位[1]. 由于GC的发展规律和特点, 临床上有相当一部分患者在GC术后、化疗后仍出现局部复发和(或)远处转移, 严重影响了GC患者的预后[2-9]. 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的发生与肿瘤侵袭、转移、复发密切相关, 在肿瘤细胞获得EMT的过程中, 上皮源性的细胞失去极性, 导致肿瘤细胞的黏附能力下降、迁移运动能力增加[10,11]. 目前有研究证实GC细胞中miR-200c的表达下调, 导致与EMT密切相关的E-钙黏蛋白表达减少, 细胞间的黏附作用降低, 侵袭转移能力增加[12-15]. 因此, 有必要探讨miR-200c调控EMT阻止GC复发转移的作用机制.

1 microRNA的作用研究及miR-200c的基因定位

1.1 microRNA的作用研究 microRNAs(简称miRNA或miR)是一类短小的单链非编码RNA, 一般由17-25 bp组成, 最早由Lee等[16]在1993年研究参与调控线虫时序发育时发现, 统称为小分子RNA或微小RNA(microRNA). miRNA不能翻译蛋白质, 主要在转录后水平调控其他编码基因, 即通过与其配对的特定靶信使RNA(mRNA)的3'-非翻译区(3'-UTR)来抑制翻译或诱导靶mRNA的降解, 参与细胞的增殖、凋亡与分化等多种重要生命活动的调控[17]. 近年来研究发现, miRNA参与多种恶性肿瘤的演进, 起抑癌基因或原癌基因的作用. miRNA曾经长期被视为转录的副产物, 然而越来越多的证据表明, miRNA参与正常生理活动与病理过程的调控[18]. miRNA参与调节几乎所有已知的癌变过程, 包括细胞生长、增殖、分化、血管生成、细胞凋亡以及侵袭和转移[19].

很多研究显示, miRNA与肿瘤的发生发展密切相关, 采用基因芯片技术对多种肿瘤组织样本中的miRNA表达谱进行检测, 发现大多数miRNA在肿瘤样本中出现下调, 少部分miRNA表达水平上调[20]. 在各种人类实体肿瘤和恶性血液病研究中, 整个miRNA基因组的研究显示在肿瘤和正常组织间是有miRNA表达差异的, miRNA在细胞分化、增殖、迁移和凋亡中起重要的调控作用[21]. 因此, miRNA的功能失调可能导致人类各种疾病如肿瘤、肝脏疾病、免疫机能障碍和代谢紊乱的发生[22,23].

1.2 miR-200c的基因定位 miRNA-200家族是miRNA家族的重要成员[17]. 最近的研究表明, 种子序列决定miRNA-200家族的区分, 并决定着各成员的功能差异. miRNA-200家族分为miRNA-200a、miRNA-141和miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-429两个亚家族[24]. 前者有相同的种子序列“AACACU”; 后者有共同种子序列“AAUACU”. 作为miRNA-200家族中的一个成员, miRNA-200c基因簇定位于12号染色体p13.31上, 其基因序列为5'-UAAUACUGCCGGGUAAUGAUGGA-3'. miR-200c的作用靶点是转录因子ZEB1和ZEB2(锌指E盒同源结合蛋白-1、2)[25,26].

2 miR-200c对GC细胞增殖能力的影响及其机制研究

目前已有相关实验证实miR-200c通过靶向多种蛋白影响GC细胞的增殖、侵袭能力, 且多数研究结果显示miR-200c可显著抑制人GC细胞增殖[27,28]. 伍菲菲等[29]采用MTT法检测miR-200c对人GCMGC-803细胞生长增殖能力的影响, 并通过荧光素酶报告载体系统证实miR-200c可抑制GC细胞增殖, 并进一步证实DNMT3B是miR-200c直接调控的靶基因, miR-200c通过靶向调控DNMT3B的表达而抑制GC细胞生长增殖能力.

李鹰飞等[30]通过CCK-8法、FCM、Transwell等方法检测了48例GC和相应癌旁组织的标本, 采用双荧光素酶实验验证miR-200c对EFNA1基因的靶向抑制作用, 并分析GC组织中EFNA1蛋白表达与患者性别、年龄、吸烟、饮酒、病理类型、浸润深度、淋巴结及远处转移、肿瘤部位间的关系, 结果显示与对照组相比, miR-200c可使GC细胞SGC7901的增殖能力明显降低(P<0.05), 总凋亡率升高(P<0.05), 侵袭能力降低(P<0.05), 并证实miR-200c可通过靶向EFNA1基因抑制GC细胞增殖及侵袭, 促进凋亡.

由此说明, 尽管miR-200c抑制GC细胞增殖的作用靶点不同, 作用机制也不同, 但是都能够通过不同的信号通路起到抑制GC细胞增殖的能力. 其确切的作用机制及靶点仍有待于进一步的实验加以补充完善.

3 miR-200c对ZEB1表达影响和对肿瘤细胞侵袭迁移作用

ZEB-1是重要的非受体细胞核转录因子, 定位于人类10号染色体短臂上, 能抑制多种基因的表达[31]. 已有研究表明, miR-200c可通过与ZEB-1的3'-UTR结合, 抑制ZEB-1蛋白的表达[32], ZEB-1蛋白进一步与E-cadherin蛋白启动子上保守的E2-boxes结合, 使E-cadherin表达上调, 从而加强了细胞间的黏附作用, 抑制恶性肿瘤细胞的侵袭转移能力[33]. 除了miR-200c对ZEB1的抑制作用, 研究还发现ZEB1蛋白的表达上调后可以明显抑制miR-200c的表达, 这样在miR-200c和ZEB1之间就形成一个负反馈回路, 起到调节肿瘤细胞的侵袭转移能力[34].

目前已有研究证实miR-200c能够通过抑制ZEB-1蛋白的表达, 从而起到抑制肿瘤细胞的迁移及侵袭能力. 宋永站等[35]利用脂质体Lipofectamin2000将人工合成的miR-200c转染SGC-7901细胞, 转染24 h后RT-PCR检测各转染组中ZEB1基因的表达量, Transwell小室法检测各转染组细胞迁移和侵袭能力的变化. 结果表明转染miR-200c能明显抑制SGC-7901细胞ZEB1基因的表达及细胞迁移和侵袭能力. 且ZEB1基因的表达水平与肿瘤细胞的侵袭和迁移能力相关.

4 miR-200c通过调节上皮间质转化抑制GC侵袭和转移

4.1 上皮间质转化加强了肿瘤细胞的侵袭转移能力

EMT是肿瘤重要的恶性生物学行为之一, 存在于人体多个病理生理过程中, 以上皮表型缺失和获得间质表型为主要特征[24], 研究表明肿瘤的侵袭转移机制中包含EMT这一过程[36]. EMT的发生与肿瘤侵袭、转移、复发密切相关, 在肿瘤细胞获得EMT的过程中, 上皮源性的细胞失去极性, 导致肿瘤细胞的黏附能力下降, 迁移运动能力增加[37]. 当发生EMT时, 上皮细胞失去顶—基底极性, 细胞间的黏附力减弱或者消失, 细胞骨架重塑, 获得纤维细胞样形态, 同时上皮表型标志物E-cadherin蛋白表达下调, 而间质型标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)等表达上调, 同时特异性核转录因子ZEB-1表达也随之上调[38,39]. 这一系列的因素共同导致肿瘤细胞的侵袭转移能力增加(图1).

4.2 miR-200c通过调节EMT抑制GC侵袭和转移

有研究指出肿瘤形成机制中包含肿瘤细胞EMT这一过程[41]. EMT使上皮细胞失去了细胞极性以及与基底膜的连接, 转换为具有较高迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力的间质表型. 然而这过程有赖于miR-200c对细胞的调控[42]. miR-200c是EMT过程中的重要调节基因, 除了在正常细胞的表型转换中起作用, 还在多种类型癌细胞的表型转换中起调节作用[43]. 大量研究证实, 在多种肿瘤组织中存在miR-200c的表达缺失[44]. DNA的甲基化、致癌基因的激活和肿瘤抑制基因p53的缺失导致的miR-200c的缺失和癌细胞的低分化和干细胞化存在着联系[45].

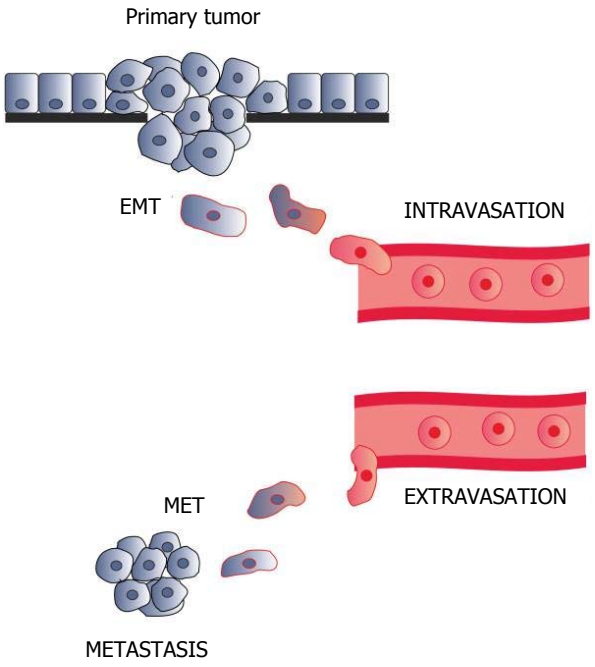


图 1 上皮间质转化的发生加强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力[40].

不少功能性研究表明, miR-200c是抑制EMT和不同类型的癌症侵袭转移的一个关键的因素[46]. 机制上, EMT表现为E-cadherin的表达缺失, 组成细胞骨架的角蛋白转化为波形蛋白, 从而引起细胞形态的改变, 促进了肿瘤细胞的运动和侵袭能力[47]. 目前, 研究最为热门的miR-200c的作用靶点是转录因子ZEB1和ZEB2, 而转录因子ZEB1/ZEB2可下调E-cadherin的表达, 降低细胞间黏附作用, 从而促进肿瘤细胞的侵袭转移[48](图2). miR-200c可通过直接抑制ZEBl/ZEB2的表达, 进而增加E-cadherin的表达, 阻止EMT的发生, 从而抑制GC侵袭和转移能力.

5 miR-200c在GC组织中的含量明显低于正常组织

目前, 已有多个实验证实, miR-200c在GC组织中的含量与正常组织相比明显下调. 李小华等[49]通过采用实时荧光定量PCR分析了25例GC组织中miR-200家族的表达. 结果显示: 与癌旁正常组织相比, GC组织中miR-200家族有不同程度的表达下调(P<0.05), 在TNM Ⅲ期GC组织中miR-200b, miR-200c表达显著低于癌旁正常组

表 1　miR-200c在胃癌组织中的含量与正常组织对比

研究者	胃癌组(*n*)	对照组(*n*)	研究结果
Chang等[47]	46	46	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
李小华等[49]	25	25	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
周欣亮等[50]	63	63	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
黄俊等[51]	121	40	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
胡凌佼等[52]	30	60(正常组织、癌旁组织各30例)	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
常靓等[53]	27	27	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组

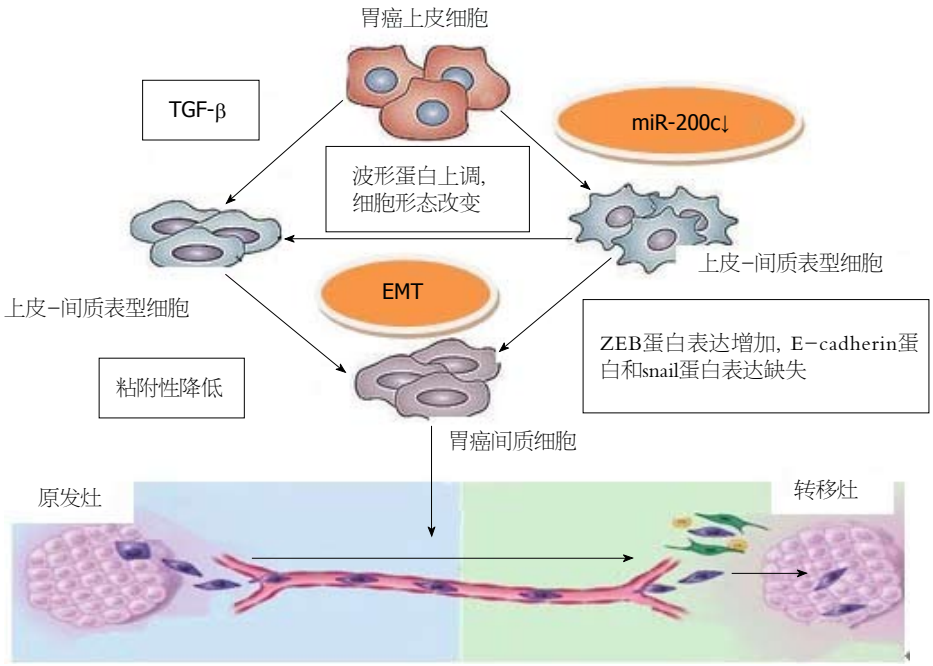


图 2　miR-200c调控上皮间质转化抑制胃癌细胞侵袭和转移.

织(P<0.05). GC组织中的miR-200家族表达与E-cadherin的表达下调呈正相关(P<0.05). 结果表明, GC组织中miR-200家族表达下调可能与GC侵袭转移有关. 周欣亮等[50]检测了GC组织中miR-200c的表达水平与GC患者临床病理特征的相关性, 结果表明: miR-200c在GC细胞中的表达下调促进了GC的复发与转移, 且miR-200c的表达水平显著降低; 且miR-200c的表达与肿瘤TNM分期、肿瘤浸润深度、无病生存期之间存在显著的负相关关系. 黄俊等[51]采用原位杂交法检测了40例正常人群胃黏膜组织以及121例GC患者组织中miR-200c的表达情况, 结果显示miR-200c在GC组织中表达显著下调, 且miR-200c的表达水平与GC临床分期和淋巴结转移情况显著相关(P<0.05). 由此可见, miR-200c在GC组织中的含量与正常组织相比明显下调, 且与GC患者的临床分期和淋巴结转移情况密切相关. 类似研究结果较多, 我们分别检索了中国知网、万方、Pubmed等数据库, 归纳出相关研究结果如下(表1).

6 miR-200c在GC患者血清中的含量高于正常人群

林国友等[54]采用逆转录荧光PCR方法检测50例GC患者和50例健康对照者静脉血清中miR-200c的表达情况, 结果显示GC患者中血清miR-200c水平明显高于健康对照组, ROC曲线分析显示miR-200c诊断GC的ROC曲线下面积为0.725(95%CI: 0.698-0.851), 敏感度和特异度分别为67.5%和78.5%. miR-200c水平与患者年龄、性别、肿瘤大小和TNM分期无关, 提示miR-200c水平可能成为GC独立诊断标志物. 唐锦莉等[55]应用实时荧光定量PCR技术(TaqMan探针法)研究了47例胃腺癌患者及50名健康对照者检测血清中miR-200c的表达水平, 分析其与年龄、性别、肿瘤定位、大小、分化程度、TNM分期、淋巴结转移等病理参数的关系, 并比较30例GC根治术前及术后6-8 d血浆中miR-200c的表达的变化情况, 结果显示miR-200c在GC患者血清中相对表达量为(15.15±3.02), 与对照组(3.39±0.87)相比, 显著升高(t = -2.854, P = 0.006). 且miR-200c在术后表达降低(t = 2.978,

P = 0.006). ROC曲线分析表明血清miR-200c曲线下面积(AUC)分别是0.692、0.792、0.798; 敏感性和特异性分别是97%、54%. 证实了miR-200c对胃腺癌的联合检测具有较高的灵敏度和特异性. Zhang等[56]应用定量RT-PCR分析了98名GC患者血清样品中miR-200c表达水平, 并确定该表达与临床病理特征和存活之间的关系. 结果发现GC患者的相对血清miR-200c水平显著高于健康对照, 且GC患者血清miR-200c水平高的患者的总生存率显著低于低水平患者. 这表明GC患者中血清miR-200c的表达可能作为GC患者早期诊断的一个较好指标, 且由于其灵敏度和特异度均较好, 可用于评估GC患者的预后.

7 结论

近年来, 虽然人们在GC的早期诊断方面做了很多有意义的探索, 但尚未取得长足的进展. 胃镜的广泛使用对GC患者的早期定位和定性诊断具有不可替代的作用, 但胃镜毕竟属于有创性检查, 目前尚未作为一个常规检查项目, 尤其的在农村边远地区, 胃镜远远没有达到普及的程度[57]. 血清癌胚抗原虽然对GC的诊断具有一定的指导意义, 但是由于其灵敏度和特异性均不高, 在GC的早期诊断中发挥的作用有限, 仅限于高度怀疑为GC的患者的常规筛查以及胃肠道肿瘤患者术后的定期随访[4]. 因此, 在GC的早期诊断和预后评估方面, 仍需进一步开发出其他指标. 目前关于miR-200c的研究尚不全面, 有关miR-200c在GC诊断中的作用和对GC患者预后的评估作用仍有待于大样本的临床试验加以研究证实. 但是, 随着对miR-200c研究的不断深入, 以及miR-200c作用的相关靶点的发现, 可以预测的是miR-200c将在GC的诊断和跟踪随访方面具有较大价值.

8 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]

2 Li H, Lu P, Lu Y, Liu C, Xu H, Wang S, Chen J. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surg Oncol* 2010; 19: 221-226 [PMID: 20471826 DOI: 10.1016/j.suronc.2009.05.006]

3 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略. 中华医学杂志 2018; 98: 1897-1898 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.001]

4 Kumar S, Nag A, Mandal CC. A Comprehensive Review on miR-200c, A Promising Cancer Biomarker with Therapeutic Potential. *Curr Drug Targets* 2015; 16: 1381-1403 [PMID: 25808651]

5 黄俊, 伍菲菲, 贺利恒, 张志伟. miR-200c在胃癌组织中的表达及其临床意义. 亚太传统医药 2014; 10: 103-104

6 Zhou X, Wang Y, Shan B, Han J, Zhu H, Lv Y, Fan X, Sang M, Liu XD, Liu W. The downregulation of miR-200c/141 promotes ZEB1/2 expression and gastric cancer progression. *Med Oncol* 2015; 32: 428 [PMID: 25502084 DOI: 10.1007/s12032-014-0428-3]

7 Zhang HP, Sun FB, Li SJ. Serum miR-200c expression level as a prognostic biomarker for gastric cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 15913-15920 [PMID: 26662382 DOI: 10.4238/2015.December.7.2]

8 Pan Q, Law COK, Yung MMH, Han KC, Pon YL, Lau TCK. Novel RNA aptamers targeting gastrointestinal cancer biomarkers CEA, CA50 and CA72-4 with superior affinity and specificity. *PLoS One* 2018; 13: e0198980 [PMID: 30303958 DOI: 10.1371/journal.pone.0198980]

9 Yang W, Hu R, Li GC, Zhou ML, Wang Y, Shen LJ, Liang LP, Zhang Z. Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170594 [PMID: 29927628 DOI: 10.1259/bjr.20170594]

10 王智勇, 吴继锋. 胃癌组织中zeb-1和c-jun蛋白的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2015; 1: 48-51 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.01.012]

11 Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, Waldvogel B, Vannier C, Darling D, zur Hausen A, Brunton VG, Morton J, Sansom O, Schüler J, Stemmler MP, Herzberger C, Hopt U, Keck T, Brabletz S, Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1487-1495 [PMID: 19935649 DOI: 10.1038/ncb1998]

12 李丹华. ZEB1对上皮间质转化及ESRP1表达的调控机制研究. 天津医科大学 2013; 1-68

13 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]

14 Song F, Yang D, Liu B, Guo Y, Zheng H, Li L, Wang T, Yu J, Zhao Y, Niu R, Liang H, Winkler H, Zhang W, Hao X, Chen K. Integrated microRNA network analyses identify a poor-prognosis subtype of gastric cancer characterized by the miR-200 family. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 878-889 [PMID: 24352645 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1844]

15 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]

16 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

17 Yata K, Beder LB, Tamagawa S, Hotomi M, Hirohashi Y, Grenman R, Yamanaka N. MicroRNA expression profiles of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2015; 47: 1249-1256 [PMID: 26323893 DOI: 10.3892/ijo.2015.3145]

18 Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279 DOI: 10.1038/nrc1840]

19 Castanotto D, Rossi JJ. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature* 2009; 457: 426-433 [PMID: 19158789 DOI: 10.1038/nature07758]

20 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]

21 Sun Z, Hu W, Xu J, Kaufmann AM, Albers AE. MicroRNA-34a regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer

stem cell phenotype of head and neck squamous cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol* 2015; 47: 1339-1350 [PMID: 26323460 DOI: 10.3892/ijo.2015.3142]
22 Tang H, Deng M, Tang Y, Xie X, Guo J, Kong Y, Ye F, Su Q, Xie X. miR-200b and miR-200c as prognostic factors and mediators of gastric cancer cell progression. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5602-5612 [PMID: 23995857 DOI: 10.1158/1078-0432]
23 Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, Kim JI, Kim KM. MicroRNA Expression Profiles in Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2018; 8: 14393 [PMID: 30258124 DOI: 10.1038/s41598-018-32782-8]
24 Snowdon J, Zhang X, Childs T, Tron VA, Feilotter H. The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e22828 [PMID: 21897839 DOI: 10.1371/journal.pone.0022828]
25 Kurata A, Yamada M, Ohno SI, Inoue S, Hashimoto H, Fujita K, Takanashi M, Kuroda M. Expression level of microRNA-200c is associated with cell morphology in vitro and histological differentiation through regulation of ZEB1/2 and E-cadherin in gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2018; 39: 91-100 [PMID: 29138864 DOI: 10.3892/or.2017.6093]
26 Li M, Gu K, Liu W, Xie X, Huang X. MicroRNA-200c as a prognostic and sensitivity marker for platinum chemotherapy in advanced gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 51190-51199 [PMID: 28881640 DOI: 10.18632/oncotarget.17087]
27 Chen Y, Zuo J, Liu Y, Gao H, Liu W. Inhibitory effects of miRNA-200c on chemotherapy-resistance and cell proliferation of gastric cancer SGC7901/DDP cells. *Chin J Cancer* 2010; 29: 1006-1011 [PMID: 21114921 DOI: 10.5732/cjc.010.10236]
28 Wei W, Shi L, Chen W, Hu L, Chen D, Shi X, Xiang H, Guo C, Wu Z. miR-200c regulates the proliferation, apoptosis and invasion of gastric carcinoma cells through the downregulation of EDNRA expression. *Int J Mol Med* 2018; 41: 1619-1626 [PMID: 29286062 DOI: 10.3892/ijmm]
29 伍菲菲, 谭志琴, 唐云云, 谢黎明, 张志伟. miR-200c对人胃癌细胞增殖能力的影响及其机制探讨. 山东医药 2013; 53: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.32.001]
30 李鹰飞, 高健伟, 王红, 周永健, 聂玉强. 微小RNA-200c靶向抑制EFNA1基因对胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响. 山东医药 2017; 57: 16-19
31 Mongroo PS, Rustgi AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 219-222 [PMID: 20592490 DOI: 10.4161/cbt.10.3.12548]
32 Paterson EL, Kazenwadel J, Bert AG, Khew-Goodall Y, Ruszkiewicz A, Goodall GJ. Down-regulation of the miRNA-200 family at the invasive front of colorectal cancers with degraded basement membrane indicates EMT is involved in cancer progression. *Neoplasia* 2013; 15: 180-191 [PMID: 23441132]
33 陈志凯, 傅松维, 鲍舟君, 李卓栋. 胃癌患者血清miR-200b和miR-200c水平变化及临床意义. 中国生化药物杂志 2016; 201-203; 206 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.05.64]
34 Chen HB, Zheng HT. MicroRNA-200c represses migration and invasion of gastric cancer SGC-7901 cells by inhibiting expression of fibronectin 1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1753-1758 [PMID: 28485806 DOI: 10.1593/neo.121828]
35 宋永站, 张尤历, 乌慧玲, 孔梅, 陈鑫, 邵长江. zeb1基因与肿瘤细胞迁移能力的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1099-1103 [DOI: 10.7666/d.y1748699]
36 杜晓欣, 赵素芬. 与肿瘤转移相关的上皮间质转化信号通路研究进展. 中国癌症防治杂志 2017; 9: 412-414 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2017.05.17]
37 Takei Y, Shen G, Morita-Kondo A, Hara T, Mihara K, Yanagihara K. MicroRNAs Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition Can Be Targeted to Inhibit Peritoneal Dissemination of Human Scirrhous Gastric Cancers. *Pathobiology* 2018; 85: 232-246 [PMID: 29847827 DOI: 10.1159/000488801]
38 Zhou X, Men X, Zhao R, Han J, Fan Z, Wang Y, Lv Y, Zuo J, Zhao L, Sang M, Liu XD, Shan B. miR-200c inhibits TGF-β-induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 2018; 25: 68-76 [PMID: 29302045 DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y]
39 Weingarten C, Jenudi Y, Tshuva RY, Moskovich D, Alfandari A, Hercbergs A, Davis PJ, Ellis M, Ashur-Fabian O. The Interplay Between Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and the Thyroid Hormones-αvβ3 Axis in Ovarian Cancer. *Horm Cancer* 2018; 9: 22-32 [PMID: 29260382 DOI: 10.1007/s12672-017-0316-3]
40 Samatov TR, Tonevitsky AG, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. *Mol Cancer* 2013; 12: 107 [PMID: 24053443 DOI: 10.1186/1476-4598-12-107]
41 彭璇. ZEB-1在胃癌组织中的表达及临床意义. 湖北民族学院学报(医学版) 2013; 30: 9-11
42 Cong N, Du P, Zhang A, Shen F, Su J, Pu P, Wang T, Zjang J, Kang C, Zhang Q. Downregulated microRNA-200a promotes EMT and tumor growth through the wnt/β-catenin pathway by targeting the E-cadherin repressors ZEB1/ZEB2 in gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1579-1587 [PMID: 23381389 DOI: 10.3892/or.2013.2267]
43 Liu Y, Li Y, Xu Q, Yao W, Wu Q, Yuan J, Yan W, Xu T, Ji X, Ni C. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 420-431 [PMID: 29113749 DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.11.003]
44 Wang Y, Zeng J, Pan J, Geng X, Liu Y, Wu J, Song P, Wang Y, Jia J, Wang L. MicroRNA-200c is involved in proliferation of gastric cancer by directly repressing p27 Kip1. *Biochem Biophys Rep* 2016; 8: 227-233 [PMID: 28955960 DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.09.007]
45 Jiang T, Dong P, Li L, Ma X, Xu P, Zhu H, Wang Y, Yang B, Liu K, Liu J, Xue J, Lv R, Su P, Kong G, Chang Y, Zhao C, Wang L. MicroRNA-200c regulates cisplatin resistance by targeting ZEB2 in human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2017; 38: 151-158 [PMID: 28534959 DOI: 10.3892/or.2017.5659]
46 Mutlu M, Raza U, Saatci Ö, Eyüpoğlu E, Yurdusev E, Şahin Ö. miR-200c: a versatile watchdog in cancer progression, EMT, and drug resistance. *J Mol Med* (Berl) 2016; 94: 629-644 [PMID: 27094812 DOI: 10.1007/s00109-016-1420-5]
47 Chang L, Guo F, Wang Y, Lv Y, Huo B, Wang L, Liu W. MicroRNA-200c regulates the sensitivity of chemotherapy of gastric cancer SGC7901/DDP cells by directly targeting RhoE. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 93-98 [PMID: 23821457 DOI: 10.1007/s12253-013-9664-7]
48 Xie NN, Liu ZX, Wu C, Wang PL, Song GT, Chen Z. MicroRNA-200c suppresses tumor metastasis in oral squamous carcinoma by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3415-3422 [PMID: 29917193 DOI: 10.26355/eurrev201806_15164]
49 李小华, 姜红, 丁永斌, 夏建国. 胃癌组织中miRNA-200家族的表达.江苏医药 2011; 37: 304-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2011.01.017]
50 周欣亮, 张璁, 袁虎方, 王玉栋, 赵连梅, 桑梅香, 单保恩. miR-200c在胃癌中的表达水平与患者临床病理特征的关系. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 538-543 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.014]
51 黄俊, 伍菲菲, 贺利恒, 张志伟. miR-200c在胃癌组织中的表达及其临床意义. 亚太传统医药 2014; 10: 103-104
52 胡凌佼. MiR-200c与E-cadherin在人胃癌组织中的表达及意义.

南华大学 2015; 1-61
53 常靓. microRNA-200c在胃癌组织和细胞中的表达及其靶基因RhoE的预测和验证. 第八届中国肿瘤内科大会、第三届中国肿瘤医师大会暨中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会2014年学术年会论文集 2014: 723-723
54 林国友, 钟海兵, 张雪燕, 彭永剑. 血清miR-200c水平对胃癌的诊断价值. 浙江医学 2013; 10: 909-910
55 唐锦莉, 严枫, 王晓明, 葛梦圆, 桂珍, 李金昌, 竺明晨. 血浆miR-199a-5p与miR-200c-3p在胃腺癌中的临床应用. 中华检验医学杂志 2015; 6: 402-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.06.010]
56 Zhang H, Sun Z, Li Y, Fan D, Jiang H. MicroRNA-200c binding to FN1 suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 285-292 [PMID: 28113080 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.01.023]
57 王套瑞, 李珉珉. 新型胃癌相关循环肿瘤标志物的临床应用. 临床检验杂志 2016; 34: 679-681 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.09.11]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 389-394

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.389

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

文献综述 REVIEW

NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 王孟然, 苑致维, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

郝微微, 吴清远, 温红珠, 上海市中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

郑沁薇, 住院医师, 研究方向为中医药防治脾胃病.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81874450, 81403362, 81703986; 中医药适宜技术社区提升项目(上海市虹口区“国医强优”三年行动计划); “治未病”预防保健服务人员培训现状和体系研究(上海市三年行动计划“治未病”项目子项目).

作者贡献分布: 文本综述由郑沁薇撰写; 郝微微指导; 选题由郝微微与温红珠共同完成; 文献收集由王凯强、王孟然、吴清远及苑致维共同完成; 郝微微审校.

通讯作者: 郝微微, 主任医师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科. hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-02
修回日期: 2018-11-11
接受日期: 2018-11-29
在线出版日期: 2019-03-28

Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Qin-Wei Zheng, Wei-Wei Hao, Kai-Qiang Wang, Qing-Yuan Wu, Meng-Ran Wang, Zhi-Wei Yuan, Hong-Zhu Wen

Qin-Wei Zheng, Wei-Wei Hao, Kai-Qiang Wang, Meng-Ran Wang, Zhi-Wei Yuan, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Wei-Wei Hao, Qing-Yuan Wu, Hong-Zhu Wen, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450, No. 81403362, and No. 81703986; Community Promotion Project on Traditional Chinese Medicine Appropriate Technology (Three-year Plan for Improvement of Traditional Chinese Medicine in Hongkou District of Shanghai); Current Situation and Systematic Research on Training of Preventive Health Care Service Personnel (Subproject of Three-year Plan for Preventive Treatment of Diseases in Shanghai).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2018-10-02
Revised: 2018-11-11
Accepted: 2018-11-29
Published online: 2019-03-28

Abstract

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is closely related to the internal immune environment. NLRP3 inflammasome participates in the innate immune response and T cell immune response. During chronic inflammation, typical NLRP3 inflammasomes are activated, thus increasing the secretion of IL-1β and IL-18 from lamina propria macrophages and dendritic cells. The release of IL-1β and IL-18 induces T cells to differentiate into pathogenic Th1 and Th17 phenotypes, maintaining the inflammatory response. In the acute inflammation stage, IL-1β mainly promotes the healing and repair of intestinal epithelial cells. Therefore, NLRP3 inflammasome has a protective effect on intestinal epithelial cells. Besides, the expression of IL-1β leads to Th17/Treg imbalance, which is also closely related to the pathogenesis of IBD. Thus, NLRP3 acts as a molecular switch of intestinal homeostasis by shifting local immune cells toward an inflammatory phenotype *via* IL-1β.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: NLRP3 inflammasome; Inflammatory bowel disease; Immunity

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ. Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 389-394
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.389

摘要

炎症性肠病的发病与机体自身免疫内环境密切相关, 而NLRP3炎症小体参与机体的固有免疫应答和T细胞免疫应答. 慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 增加IL-1β和IL-18从固有层巨噬细胞和树突状细胞中的释放, IL-1β和IL-18的释放可诱导T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而维持炎症反应. 急性期IL-1β主要以髓系细胞来源促进肠上皮细胞的愈合和修复, 即NLRP3炎症小体对肠上皮细胞具有保护性的功能. 而同时, NLRP3炎症小体介导的IL-1β的表达导致Th17/Treg失衡, 这也与IBD的发病密切相关. 可以说NLRP3作为肠内稳态的分子开关, 通过IL-1β使局部免疫细胞向炎症表型转变.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: NLRP3炎症小体; 炎症性肠病; 免疫应答

核心提要: NLRP3炎症小体的作用有呈双向性的倾向, 这可能与急性期与慢性期NLRP3炎症小体表现出不同的功能以及NLRP3炎症小体同时调控T细胞免疫、固有免疫及肠道内稳态的作用机制相关.

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠. NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 389-394
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.389

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)属于慢性特发性疾病, 其范畴包括溃疡性结肠炎与克罗恩病, 其发病与自身免疫内环境改变密切相关[1]. 人体大多数免疫细胞位于肠道, 在那里它们通过一层黏液上皮细胞与超过10万亿的微生物在空间上分离, 而这层物理屏障的破坏, 导致病原体入侵, 以及机体对微生物、食物或自身抗原的无限制免疫应答, 导致了IBD的发生[2]. 先天免疫系统对微生物的识别依赖于称为模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR). 如今已发现至少四个家族的模式识别受体, 其中一类位于细胞膜, 如Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR); 另一类位于细胞浆, 如核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD), 即NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)和视黄酸诱导基因样受体(retinoic acid-induced gene-like receptor, RLR)[3], 在先天性免疫防御系统中主要识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMPs)和损伤相关分子模型(DAMPs)[4]. 而NLRs活化后可形成炎症小体. 炎症小体被认为介导宿主防御微生物病原体和组织内稳态, 与炎症性疾病的发病密切相关[5], 而其中NLRP3炎症小体是目前为止研究最为深入的炎症小体. 通过对NLRP3炎症小体在机体内信号转导途径以及诱导免疫应答的研究, 可以IBD的发病机制提供更多研究思路, 并为今后IBD的可能的治疗靶点的研究提供更多理论依据.

1 NLRP3炎症小体

NLRP3炎症小体主要由NLRP3核心蛋白、ASC作为接头蛋白以及Caspase-1作为效应蛋白组成, 而ASC由CARD架构域以及PYD结构域组成, 主要连接上游的NLRP3以及下游的Caspase-1[6]. 而关于NLRP3炎症小体的激活通路仍存在很多争议, 目前主要认为有三种路径: 第一种是钾离子外流, 第二种是配体导致溶酶体破裂的物质, 第三种是配体刺激产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 目前发现所有的NLRP3炎症小体的配体都能诱导产生活性氧来激活NLRP3炎症小体[7], 触发NLRP3炎症小体复合物的形成, Caspase-1聚集导致自身活化, 和Caspase-1相关促炎因子的成熟和分泌, 如白介素IL-1β和IL-18, 提高机体抵御内源和外源刺激的能力, 同时保护宿主[8]. 而同时炎性因子大量释放, 使细胞发生渗透性崩解, 诱发依赖caspase-1的细胞焦亡(pyroptosis)[9]. 也有研究认为NLRP3炎症小体的激活需要2个信号. 第一信号由微生物分子如TLR配体或某些细胞因子提供, 这些细胞因子通过NF-κB诱导NLRP3炎症小体. 第二种信号直接触发caspase-1激活, 并且可以由多种刺激物介导, 包括细胞外ATP、颗粒物质和某些细菌毒素. 细胞外ATP通过ATP门控的P2X7受体(P2X7R)和细菌毒素以独立于P2X7R的方式激活NLRP3炎症小体诱导有效的K+流出, 该信号似乎是NLRP3炎症小体激活所必需的[1].

2 NLRP3炎症小体与固有免疫应答

固有免疫系统不仅提供宿主抵抗微生物病原体入侵的第一道防线, 而且激活适应性免疫系统以持续保护其免受这种入侵[10]. 对于NLRP3炎症小体在IBD中所产生的固有免疫反应的复杂机制近年来也所报道. 譬如嘌呤能

受体P2X7相关的跨膜半通道Pannexin-1已经被提出作用于NLRP3炎症小体的上游, 因为它已经证实介导微生物分子进入细胞质, 触发NLRP3炎症小体激活[11]. 有研究表明在固有免疫应答过程中, 嘌呤能信号转导是NLRP3炎症小体激活的关键调节因子, 这与肠和肠相关淋巴组织内的位点特异性表达和调节, 炎症微环境中P2X7受体的上调, 以及它诱导上皮细胞凋亡和自噬相关[12].

2.1 NLRP3炎症小体与巨噬细胞 作为肠道的主要吞噬细胞, 巨噬细胞和树突状细胞与IBD的发病密切相关[13]. 有研究表明Gal-3的表达导致急性DSS诱导的结肠炎的发病, 并通过促进NLRP3炎症小体的活化和巨噬细胞中IL-1β的产生, 在结肠炎诱导期发挥重要的促炎作用[14]. 也有研究认为, NLRP3炎症小体在巨噬细胞中促炎症因子的释放作用以及对于细菌的消除作用是确定的, 如大肠杆菌菌株在巨噬细胞内具有毒性、侵袭性和存活性, 在IBD中诱发难以控制的炎症刺激. 大肠杆菌菌株通过NLRP3炎症小体介导IL-1β的产生, 大肠杆菌对肠黏膜的侵袭性和IL-1β的产生可能与CD和UC的发病机制有关[15].

2.2 NLRP3炎症小体与树突状细胞 肠道树突状细胞(dendritic cells, DCs)包括多方面的细胞群体, 其具有抗原呈递活性、效应T细胞刺激和诱导调节性T细胞(Treg)分化. 肠道DCs通过淋巴管不断迁移到肠系膜淋巴结, 从而引发免疫或耐受. 如肠道DCs中, 即使没有明显的刺激, CD103(-)CD11b(+)CX(3)CR1(int)淋巴DC诱导干扰素γ和IL-17产生效应T细胞分化[16]. 肠道CD103(+)DC通过TGF-β和饮食代谢物维甲酸(RA)的作用机制促进幼稚CD4(+)T细胞向Foxp3(+)Treg的分化[17]. 在体内和体外实验中, NLRP3炎症小体抑制FLT3L介导的CD103+DC的分化, 在T细胞转移性结肠炎模型中, NLRP3炎症小体缺乏导致IL－1β水平降低, Th17免疫功能下降, 结肠炎的程度减轻[18]. 同时, 这种保护作用与稳态条件下Nlrp3$^{(-/-)}$小鼠中表达致耐受表型的CD103+固有层树突状细胞的增加有关[19].

2.3 NLRP3炎症小体与miRNA 微小RNA(miRNAs)是非编码的单链RNA, 与信使RNAs(MRNAs)的3'非翻译区相结合, 在人类中已经鉴定出超过2500个miRNAs, 并且超过60%的人类基因被认为是miRNA的靶点[20]. 巨噬细胞通过TLR配体刺激[例如LPS、CpG和Poly(I:C)]显著地减少巨噬细胞中miR-223的表达. 下调的miR-223导致RhoB表达增加, 诱导NF-κB和MAPK信号转导的激活, 促进LPS刺激下TNF-α、IL-6和IL-1β的产生[21]. 有研究表明, miR-233通过抑制NLRP3炎症小体的活性, 降低小鼠患结肠炎的可能. 在NLRP3炎症小体中, 近端诱导自裂解激活caspase-1, 进一步裂解IL-1β和IL-18的前体, 产生生物活性的细胞因子. miR-233的表达上调, 并在Nlrp3 mRNA的调节部分与它的互补序列结合, 这导致NLRP3炎症小体表达的降低和IL-1β的减弱, 从而减轻肠道炎症反应[22].

2.4 NLRP3炎症小体与肠道黏膜屏障 NLRP3炎症小体在识别肠道共生菌、维持肠道内稳态以及调节肠道炎性反应方面发挥重要作用, NLRP3炎症小体的失调与UC和CD发病相关联[23]. 肠道的固有免疫系统为机体对细菌抗原第一道防线, UC患者的固有免疫系统减弱, 细菌抗原累积, 继发获得性免疫系统瀑布式炎性反应. 而NLRP3炎症小体在免疫系统和肠道细菌之间发挥一定的作用[24], 炎症小体信号传导的破坏将随着病原体定殖的增加而导致肠道内稳态的失调[25].

实验表明, 当肠道病原体附着时, NLRP3$^{-/-}$和Asc$^{-/-}$小鼠的细菌定殖增加, 体重减轻更严重, 肠道炎症加重[26]. 缺乏NLRP3炎症小体或ASC和caspase-1的小鼠对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎高度敏感, 缺陷的NLRP3炎症小体导致肠上皮丧失完整性, 导致共生细菌的系统性分散, 大量白细胞浸润, 并增加结肠中趋化因子的产生[27]. 研究发现NLRP3-R258W突变能够通过分泌更多的IL-1β而非IL-18来促进肠道局部上皮的抗菌肽的分泌, 这主要是通过增加Treg细胞诱导的具有增强抗炎能力和重塑肠道微生物群的能力, 增强小鼠肠道的内稳态, 抵御肠炎和肠癌的发病[28]. 而同时, 在肠上皮细胞损伤时, 肠道菌群刺激新招募的单核细胞诱导NLRP3炎症小体依赖性IL-1β释放, 从而促进肠内的炎症. 肠杆菌科, 特别是致病性奇异变形杆菌, 产生了与沙门氏菌相当的IL-1β的释放, 奇异嗜血杆菌的定植通过NLRP3炎症小体和IL-1受体信号产生溶血素促进肠道炎症反应[29].

3 NLRP3炎症小体与T细胞免疫应答

NLRP3炎症小体在诱导适应性免疫和炎症反应中也起到了关键作用[30]. 辅助性T细胞作为适应性免疫的重要组成部分, 已被分为Th1、Th2、Th17和调节性T细胞, 辅助性T细胞特异性谱系的分化主要由来源于抗原呈递树突状细胞和巨噬细胞的细胞因子信号驱动[31]. 这些是由NLRP3炎症小体激活引起的细胞因子. 有研究表明, NLRP3炎症小体是Th1适应性免疫应答的组成部分, NLRP3炎症小体在CD4+T细胞中聚集, 并启动caspase-1依赖的IL-1β的分泌, 从而以自分泌方式促进干扰素-γ的产生和Th1的分化. NLRP3炎症小体组装需要细胞内C5活化和刺激C5a受体1(C5aR1), C5aR1由表面表达的C5aR2负调控. T细胞中异常的NLRP3炎症小体活性影响人类自身炎症性疾病和小鼠炎症和感染模型中的炎症

反应[32]. 慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 增加IL-1β和IL-18从固有层巨噬细胞和树突状细胞中的释放, 同时IL-1β和IL-18的释放可诱导T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而维持炎症反应[33].

哺乳动物在肠道内有一定数量的肠道菌群的定殖, 肠道菌群导致肠道调节性TT细胞(Treg)的激活和生成, 对于Treg细胞的激活能够在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中维持肠道内稳态. 而对于Treg激活的失败则会诱发Th17和Th1细胞的应答. 因此, 肠道共生菌诱导的Treg细胞的应答是肠道固有免疫应答机制中重要的一环, 另外对于宿主-肠道菌群的T细胞共生的维持具有作用[34]. 实验表明, Dectin-1通过修饰微生物群来控制Treg细胞的分化, 从而调节肠道免疫稳态[35]. 从人源微生物中分离出CD4(+)FOXP3(+)调节性T(Treg)细胞诱导菌株, 因为它们在增强Treg细胞丰度和诱导重要的抗炎分子的高效性, 包括IL-10和诱导性T细胞共刺激物, 口服给药上述菌株或许能应用到未来人类结肠炎等疾病的治疗[36]. 而研究表明, NLRP3炎症小体与Th17/Treg细胞平衡的调控密切相关[37]. NLRP3炎症小体的激活能迅速产生炎症的主要调节因子IL-1β, IL-1β的表达导致Th17/Treg失衡[38]. 而Treg细胞和Th细胞在调控肠道炎症和免疫反应中的双向机制, 这也可能是NLRP3炎症小体的作用呈双向性的原因之一.

4 讨论

目前对于IBD研究较为成熟的细胞因子有白介素家族中的IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-22等, 而白介素家族作为炎症细胞因子的一部分, 具有介导炎症因子相关通路的作用, 而针对于阻断白介素受体信号通路的靶点可以作为治疗IBD的方法[39]. IL-6、IL-22也有促进肠上皮细胞再生的作用[40,41], 如IL-22诱导肠上皮细胞中H19的表达, 拮抗肠上皮细胞增殖的负调控, 从而在炎症条件下维持肠上皮再生及黏膜愈合发挥重要作用[42]. 而IL-1β和IL-18上游的NLRP3炎症小体诱导自裂解激caspase-1, 裂解IL-1β和IL-18的前体, 产生生物活性的细胞因子, 从而导致炎症反应以及自身免疫应答的产生. 在DSS诱导的急性结肠炎模型中, IL-1β主要以髓系细胞来源促进肠上皮细胞的愈合和修复[43]. 肠上皮细胞产生的IL-18, 以前被认为是保护黏膜屏障免受炎症的影响, 对于驱动肠屏障完整性的病理性破坏至关重要, 直接抑制结肠炎发生之前杯状细胞的成熟[44].

NLRP3炎症小体通过调控肠道内的巨噬细胞、肠道DCs以及T细胞, 连接肠道内的固有免疫应答和适应性免疫应答. 大肠杆菌菌株通过NLRP3炎症小体介导IL-1β的产生, 对肠黏膜的产生侵袭性和难以控制的炎症反应. 另外, NLRP3炎症小体抑制FLT3L介导的CD103+DC的分化, 诱导T细胞向Th17分化, 维持肠道炎症反应. 但同时, NLRP3炎症小体使IL-1β分泌和表达, 增加Treg诱导的具有增强抗炎能力和重塑肠道微生物群的能力, 维持肠道内稳态. 可以说NLRP3作为肠内稳态的分子开关, 通过IL-1β使局部免疫细胞向炎症表型转变.

我们发现NLRP3炎症小体的作用有呈双向性的倾向, 有研究认为是急性期与慢性期NLRP3炎症小体表现出不同的功能所致. 在炎症的急性期, NLRP3炎症小体具有保护性的功能, 有助于组织修复和维持上皮屏障的完整性. 而在慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 诱导IL-1β和IL-18产生, 使T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而导致和维持炎症反应[33].

而也有研究认为, NLRP3炎症小体这种看似矛盾的作用其实与其调控T细胞免疫、固有免疫及肠道内稳态的作用机制相关. 肠道菌群调节肠内稳态, 如果破坏炎症小体信号传导可导致病原的定植增加而导致肠道内环境紊乱[25]. 当排除了野生型小鼠和NLRP3$^{-/-}$小鼠的粪便菌群分布差异后,仍可以观察到NLRP3$^{-/-}$小鼠中的保护型表型, 这说明是NLRP3炎症小体而非肠道内稳态的破坏, 调控T细胞免疫反应及相关固有免疫反应[18]. 这或许可以解释NLRP3炎症小体在不同文献中所表现出的双向性作用.

NLRP3炎症小体以及其细胞因子在很多慢性疾病的病因病机中都有被提到[45]. 而近年来, 阻断NLRP3炎症小体活性的药物在IBD的研究中有了一定的成果. 而使用NLRP3炎症小体依赖的pro-caspase-1、IL-1β和IL-18的抑制剂 Fc11a-2治疗小鼠, 能够减轻急性结肠炎[46]. NLRP3炎症小体敲除对于DSS诱导的小鼠的结肠炎有改善作用, 而caspase-1 拮抗剂 pralnacasan对DSS诱导的结肠炎有明显治疗作用, 表明NLRP3炎症小体在DSS诱导的结肠炎模型中具有重要作用, 是未来治疗IBD有潜力的药物靶点之一[47].

5 参考文献

1 Kahlenberg JM, Dubyak GR. Mechanisms of caspase-1 activation by P2X7 receptor-mediated K+ release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1100-C1108 [PMID: 15075209 DOI: 10.1152/ajpcell.00494.2003]

2 Kanneganti TD. Inflammatory Bowel Disease and the NLRP3 Inflammasome. *N Engl J Med* 2017; 377: 694-696 [PMID: 28813221 DOI: 10.1056/NEJMcibr1706536]

3 Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1: 1-13 [PMID: 2700931]

4 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820 [PMID: 20303872 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022]

5 Chen GY, Núñez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 1986-1999 [PMID: 22005480 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.002]
6 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
7 Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320: 674-677 [PMID: 18403674 DOI: 10.1126/science.1156995]
8 Saavedra PH, Demon D, Van Gorp H, Lamkanfi M. Protective and detrimental roles of inflammasomes in disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 313-322 [PMID: 25895577 DOI: 10.1007/s00281-015-0485-5]
9 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 99-109 [PMID: 19148178 DOI: 10.1038/nrmicro2070]
10 Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291-295 [PMID: 20075244 DOI: 10.1126/science.1183021]
11 Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1beta release by the ATP-gated P2X7 receptor. *EMBO J* 2006; 25: 5071-5082 [PMID: 17036048 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601378]
12 Elia PP, Tolentino YF, Bernardazzi C, de Souza HS. The role of innate immunity receptors in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 936193 [PMID: 25821356 DOI: 10.1155/2015/936193]
13 Bar-On L, Zigmond E, Jung S. Management of gut inflammation through the manipulation of intestinal dendritic cells and macrophages? *Semin Immunol* 2011; 23: 58-64 [PMID: 21292502 DOI: 10.1016/j.smim.2011.01.002]
14 Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Kosic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Galectin-3 Plays an Important Pro-inflammatory Role in the Induction Phase of Acute Colitis by Promoting Activation of NLRP3 Inflammasome and Production of IL-1β in Macrophages. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 593-606 [PMID: 26786981 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw013]
15 De la Fuente M, Franchi L, Araya D, Díaz-Jiménez D, Olivares M, Álvarez-Lobos M, Golenbock D, González MJ, López-Kostner F, Quera R, Núñez G, Vidal R, Hermoso MA. Escherichia coli isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 384-392 [PMID: 24581881 DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002]
16 Cerovic V, Houston SA, Scott CL, Aumeunier A, Yrlid U, Mowat AM, Milling SW. Intestinal CD103(-) dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 104-113 [PMID: 22718260 DOI: 10.1038/mi.2012.53]
17 Laffont S, Siddiqui KR, Powrie F. Intestinal inflammation abrogates the tolerogenic properties of MLN CD103+ dendritic cells. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1877-1883 [PMID: 20432234 DOI: 10.1002/eji.200939957]
18 Mak'Anyengo R, Duewell P, Reichl C, Hörth C, Lehr HA, Fischer S, Clavel T, Denk G, Hohenester S, Kobold S, Endres S, Schnurr M, Bauer C. Nlrp3-dependent IL-1β inhibits CD103+ dendritic cell differentiation in the gut. *JCI Insight* 2018; 3: [PMID: 29515025 DOI: 10.1172/jci.insight.96322]
19 Bauer C, Duewell P, Lehr HA, Endres S, Schnurr M. Protective and aggravating effects of Nlrp3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors. *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 1: 82-90 [PMID: 23075874 DOI: 10.1159/000341681]
20 Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D68-D73 [PMID: 24275495 DOI: 10.1093/nar/gkt1181]
21 Zhang N, Fu L, Bu Y, Yao Y, Wang Y. Downregulated expression of miR-223 promotes Toll-like receptor-activated inflammatory responses in macrophages by targeting RhoB. *Mol Immunol* 2017; 91: 42-48 [PMID: 28881218 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.08.026]
22 Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, Khailova L, Masterson JC, Tye H, Biette K, Jedlicka P, Brodsky KS, Gerich ME, Mack M, Robertson AAB, Cooper MA, Furuta GT, Dinarello CA, O'Neill LA, Eltzschig HK, Masters SL, McNamee EN. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med* 2017; 214: 1737-1752 [PMID: 28487310 DOI: 10.1084/jem.20160462]
23 Zaki MH, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis. *Trends Immunol* 2011; 32: 171-179 [PMID: 21388882 DOI: 10.1016/j.it.2011.02.002]
24 Hirota SA, Ng J, Lueng A, Khajah M, Parhar K, Li Y, Lam V, Potentier MS, Ng K, Bawa M, McCafferty DM, Rioux KP, Ghosh S, Xavier RJ, Colgan SP, Tschopp J, Muruve D, MacDonald JA, Beck PL. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1359-1372 [PMID: 20872834 DOI: 10.1002/ibd.21478]
25 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
26 Song-Zhao GX, Srinivasan N, Pott J, Baban D, Frankel G, Maloy KJ. Nlrp3 activation in the intestinal epithelium protects against a mucosal pathogen. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 763-774 [PMID: 24280937 DOI: 10.1038/mi.2013.94]
27 Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, Kastan MB, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity* 2010; 32: 379-391 [PMID: 20303296 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.003]
28 Yao X, Zhang C, Xing Y, Xue G, Zhang Q, Pan F, Wu G, Hu Y, Guo Q, Lu A, Zhang X, Zhou R, Tian Z, Zeng B, Wei H, Strober W, Zhao L, Meng G. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis. *Nat Commun* 2017; 8: 1896 [PMID: 29196621 DOI: 10.1038/s41467-017-01917-2]
29 Seo SU, Kamada N, Muñoz-Planillo R, Kim YG, Kim D, Koizumi Y, Hasegawa M, Himpsl SD, Browne HP, Lawley TD, Mobley HL, Inohara N, Núñez G. Distinct Commensals Induce Interleukin-1β via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity* 2015; 42: 744-755 [PMID: 25862092 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.004]
30 Chen M, Wang H, Chen W, Meng G. Regulation of adaptive immunity by the NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 549-554 [PMID: 21118671 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.025]
31 O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 2010; 327: 1098-1102 [PMID: 20185720 DOI: 10.1126/science.1178334]
32 Arbore G, West EE, Spolski R, Robertson AAB, Klos A, Rheinheimer C, Dutow P, Woodruff TM, Yu ZX, O'Neill LA, Coll RC, Sher A, Leonard WJ, Köhl J, Monk P, Cooper MA, Arno M, Afzali B, Lachmann HJ, Cope AP, Mayer-Barber KD, Kemper C. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in $CD4^+$ T cells. *Science* 2016;

352: aad1210 [PMID: 27313051 DOI: 10.1126/science.aad1210]
33 Pellegrini C, Antonioli L, Lopez-Castejon G, Blandizzi C, Fornai M. Canonical and Non-Canonical Activation of NLRP3 Inflammasome at the Crossroad between Immune Tolerance and Intestinal Inflammation. *Front Immunol* 2017; 8: 36 [PMID: 28179906 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00036]
34 Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794-806 [PMID: 21596591 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.021]
35 Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 183-197 [PMID: 26269954 DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003]
36 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236 [PMID: 23842501 DOI: 10.1038/nature12331]
37 Yang Y, Zhang X, Xu M, Wu X, Zhao F, Zhao C. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 153-162 [PMID: 29149703 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.013]
38 Patel D, Gaikwad S, Challagundla N, Nivsarkar M, Agrawal-Rajput R. Spleen tyrosine kinase inhibition ameliorates airway inflammation through modulation of NLRP3 inflammosome and Th17/Treg axis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 375-384 [PMID: 29202301 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.026]
39 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, George MJ, Patel RS, Hemingway H, Hingorani AD. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 303-306.e2 [PMID: 29775600 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.022]
40 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
41 Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, Lehr HA, Hirth S, Weigmann B, Wirtz S, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 2009; 206: 1465-1472 [PMID: 19564350 DOI: 10.1084/jem.20082683]
42 Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schauber J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-γ-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567-577 [PMID: 23468464 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302853]
43 Bersudsky M, Luski L, Fishman D, White RM, Ziv-Sokolovskaya N, Dotan S, Rider P, Kaplanov I, Aychek T, Dinarello CA, Apte RN, Voronov E. Non-redundant properties of IL-1α and IL-1β during acute colon inflammation in mice. *Gut* 2014; 63: 598-609 [PMID: 23793223 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303329]
44 Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, Low JS, Harman CC, Graham M, Elinav E, Flavell RA. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell* 2015; 163: 1444-1456 [PMID: 26638073 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.072]
45 Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-241 [PMID: 16407889 DOI: 10.1038/nature04516]
46 Liu W, Guo W, Wu J, Luo Q, Tao F, Gu Y, Shen Y, Li J, Tan R, Xu Q, Sun Y. A novel benzo[d]imidazole derivate prevents the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via inhibition of NLRP3 inflammasome. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1504-1512 [PMID: 23506741 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.03.008]
47 Bauer C, Duewell P, Mayer C, Lehr HA, Fitzgerald KA, Dauer M, Tschopp J, Endres S, Latz E, Schnurr M. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2010; 59: 1192-1199 [PMID: 20442201 DOI: 10.1136/gut.2009.197822]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 395-401

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.395

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

文献综述 REVIEW

乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎 梨, 黄赞松

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

邓凤莲, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129035; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫Z20170224.

作者贡献分布: 本文由黄赞松提出选题和研究构思、指导论文写作、提供研究经费及审读修改论文及审校; 邓凤莲负责撰写文章初稿与修改补充资料; 黎梨参与查找文献和整理资料.

通讯作者: 黄赞松, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城乡路98号, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com
电话:0776-2846532

收稿日期: 2018-12-19
修回日期: 2019-01-31
接受日期: 2019-02-26
在线出版日期: 2019-03-28

Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Project (Guangxi Clinic Medicine Research Center of Hepatobiliary Diseases) No. Guike AD17129035; 2017 Guangxi Medical and Health Self-financing Program, No. Guiwei Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Chief Physician, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2018-12-19
Revised: 2019-01-31
Accepted: 2019-02-26
Published online: 2019-03-28

Abstract

The breast cancer resistance protein, also known as ABCG2, is a member of the drug efflux membrane transporters. As a drug discharge pump, ABCG2 can reduce the concentration of intracellular drugs and protect cells from toxic substances. ABCG2 is not only able to protect normal cells, but also to influence the chemotherapy effect by making tumor cells resistant to various anti-cancer drugs. In order to provide a reference for the basic and clinical research of gastrointestinal tumors, we review the physiological function of ABCG2, factors affecting ABCG2 expression, and its relationship with gastrointestinal tumors.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenosinetriphosphate-binding cassette transporter protein G2 gene; Multidrug resistance; Gastrointestinal tumor

Deng FL, Li L, Huang ZS. Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 395-401
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395

摘要

乳腺癌耐药蛋白属于三磷酸腺苷结合转运蛋白G超

家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 其作为药物排出泵, 可以降低细胞内药物的浓度, 保护细胞免受有毒物质的侵害. 它保护正常细胞, 但同时使肿瘤细胞对各种抗肿瘤药物产生耐药性, 影响化疗效果. 本文综述ABCG2的生理功能、表达影响因素以及与消化道肿瘤的关系与作用, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2; 多药耐药; 消化道肿瘤

核心提要: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. 了解ABCG2生理及表达影响因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松. 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 395-401
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395

0 引言

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞接触某一种药物发生耐药的同时也对不同作用原理的其他化疗药物产生交叉耐药性[1], 它已成为大多数病患化疗失败的主要原因之一. 在癌症中形成多药耐药的机制尚不完全清楚, 目前认为其包括: MDR1基因及其编码的P糖蛋白(P-gp)、三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 和其他三磷酸腺苷结合转运蛋白(ATP-binding cassette, ABC)转运体高表达, 致药物外排增加[2]; 改变靶蛋白(如拓扑异构酶和微管蛋白)的表达或功能[3]; 诱导细胞产生解毒途径(如谷胱甘肽转移酶催化谷胱甘肽与药物的结合)[4]; 增强端粒酶活性与 DNA修复功能[5]; 改变凋亡信号通路(如p53突变和bcl-2家族表达异常等)等[6,7]. 当今, ABC转运蛋白导致肿瘤MDR机制是抗癌研究的热点. ABCG2是ATP结合盒转运蛋白家族的成员, 其过表达是促进细胞中各种化合物外排的重要机制之一[8]. 后来, 越来越多的研究表明, ABCG2可以通过从细胞中排出底物来介导MDR[9,10]. 已有研究表明ABCG2与消化道肿瘤[11]、乳腺癌[12]、卵巢癌[13]、白血病[14]、脑肿瘤 [15]等肿瘤病患的抗药性及预后有关. 本文对ABCG2生理及表达影响因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药等进行综述.

1 ABCG2简介

1.1 ABCG2的历史 Chen等[16]于在1990年使用阿霉素和P-gp抑制剂维拉帕米筛选乳腺癌MCF-7细胞系. 发现一种新的分子量为Mr75000的蛋白质, 当时此类细胞并无P-gp和MRP表达, 这说明有另一种新的转运蛋白存在. 直到1998年, Doyle等[17]使用mRNA指纹技术在乳腺癌细胞株MCF-7/Adrvp中检测到2.4 kb的基因mMRA. 它编码655个氨基酸, 转录后的蛋白质可以介导MDR, 因其首次在乳腺癌细胞株被发现, 故命名为乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP). 此后, 人们分别从人胎盘和耐米托蒽醌(Mitoxantrone)的人结肠癌细胞SI-M1-80克隆BCRP基因. 因而BCRP又分别被称为 ABCP(P1 acenta specific ATP-binding cassettetransporter)和MXR(Mitoxantrone resistance transporter)[18]. 后来把BCRP、MXR、ABCP多个别称的ABC转运蛋白统称为ABCG2.

1.2 ABCG2的基因定位及结构 人ABCG2基因是4q22-23, 长约66 kb, 含有总共16个外显子和15个内含子[19].其mRNA为2.4 kb, 编码655个氨基酸. ABCG2为ABC结合盒转运子(ABC transporters)超家族中的一员. ABCG2只有C端的6个跨膜区和N端的一个ATP结合区, 为半分子转运泵, 若要发挥作用, 则需以二聚体或多聚体存在. 此家族中的半转运蛋白常位居胞内, 全转运蛋白位居胞膜, 但ABCG2虽属半转运子却位居胞膜[20], 这种特性可能与其生理功能密切相关.

1.3 ABCG2的生理功能 ABCG2蛋白在正常人肠道、胆道、胚盘、血脑屏障、干细胞等组织中具有功能, 并可参与药物代谢等过程. 它可将药物泵出细胞外, 加强毒性物质排出和防止细胞吸收抗肿瘤药物, 保护其免受毒性物质损害, 起到维护健康细胞的功能. 人类ABCG2的生理作用决定了ABCG2的这种具体分布特征[21].

1.4 ABCG2抑制剂 ABCG2既可以调节肿瘤细胞的增殖能力, 又可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭. 而有些抗癌药是ABCG2的底物, 由于ABCG2的外排作用而导致其生物利用度下降,影响治疗效果. 因此, 抑制ABCG2的活性可提高药物生物利用度、逆转肿瘤耐药、提高疗效和改善肿瘤病患的预后. 目前, 已经发现多种ABCG2的抑制剂. 烟曲霉素C(fumitremorgin C, FTC)是第一个被发现的ABCG2特异性抑制剂,但由于其具有较强的神经毒作用而被禁用于临床. 人们后来发现多种FTC类似合成物, 如Ko132、Ko134、Ko143是效果较好的ABCG2抑制剂, 其中Ko143对ABCG2的抑制作用比FTC强10倍以上[22]. 而有学者Liu等[23]研究发现Ko143由于其酯基团而导致代谢稳定性差, 该研究为开发更好代谢特性的

KO143类似物具有指导意义. Wu等[24]研究发现tyrphostin RG14620是一种有效的选择性ABCG2调节剂, 可用于克服耐药肿瘤患者的化疗耐药性. 其他特异性抑制剂还包括新生霉素、他莫昔芬的衍生物TAG-11、TAG-139以及哌可啉的衍生物比立考达等[25]. 而非特异性抑制剂主要包括依克立达(GF120918)及类似物Tariquidar、姜黄素以及酪氨酸激酶抑制剂如埃罗替尼、伊马替尼、苏尼替尼等. 这些抑制剂的作用机制主要分为以下4种: (1)通过抑制ATP酶活性而抑制ABCG2转运活性, 如FTC和KO143 [26]; (2)抑制剂即为ABCG2的底物, 其直接竞争性地抑制ABCG2的转运, 如伊马替尼、阿帕替尼等[27]; (3)有些抑制剂与ABCG2结合而改变ABCG2构象, 从而影响ABCG2的转运, 如沙奎那韦、利托那韦等[28]; (4)通过caspase非依赖性途径, 诱导凋亡细胞死亡, 如NP-1250[29]. 但由于ABCG2有多个底物结合位点, 可识别不同类型的底物, 而寻找到一个能抑制多个位点、选择性强、副作用小的抑制剂非常困难, 也是我们今后研究需要考量的问题.

1.5 ABCG2在肿瘤中的表达和作用 ABCG2在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. ABCG2高表达可提高肿瘤细胞迁移和侵袭能力[30], 促进肿瘤细胞生长及转移, 产生耐药, 导致病情恶化; ABCG2的低表达可抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞凋亡[31], 并提高化疗效果. 因此, 了解影响ABCG2表达的因素, 同时检测ABCG2表达水平, 可以针对性制定个体化治疗.

2 影响ABCG2表达的因素

ABCG2在正常和癌细胞中的表达受到不同程度的调节, 包括基因扩增、表观遗传修饰、转录和转录后调控. 近年来的研究表明, 多种转录因子如缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)等可以与ABCG2启动子或增强子区的特定反应元件结合, 参与ABCG2的转录调控[32].

2.1 缺氧 缺氧是一种常见的生理和病理现象, 也是肿瘤微环境的重要特征之一[33]. 低氧诱导因子家族(hypoxia inducible factors, HIFs)是低氧效应的关键分子, 包括HIF-1、HIF-2和HIF-3. HIFs-Iα(HIF-1α)是目前发现介导细胞缺氧的最关键的核转录因子. 它可促进血管形成, 保持细胞氧及代谢均衡, 以促肿瘤成长, 并导致化疗抗药性. Martin等[34]研究发现肿瘤干细胞ABCG2表达上调, 后者还是HIF-2α的直接靶点, 过表达HIF-2α-ABCG2信号通路诱导癌症干细胞的耐药性. 体外实验表明ABCG2的功能因为HepG2细胞的低氧因素而加强, 并且发现在低氧区域中ABCG2蛋白的表达增加; 这表示缺氧是上调ABCG2表达的一个要素. 据推测, ABCG2在缺氧环境中的过表达可能会增加细胞对肿瘤细胞中药物的耐药性[22]. 朱芸等[35]研究发现低氧诱导后 HIF-2α、ABCG2蛋白及ABCG2 mRNA较常氧组表达明显上调, 且HIF-2α与ABCG2蛋白表达呈高度正相关. 同时, 卿小松等[36]也发现ABCG2和HIF-1α表达随缺氧时间的增加而逐渐增加. 且ABCG2与HIF-1α的表达呈正相关. 这表明ABCG2表达是HIF-1α影响缺氧时癌细胞存活及耐药性的机制之一. 滕凤猛等[37]研究发现, 细胞内活性氧含量随着耐药浓度的增加而逐渐减少, 细胞凋亡率明显下降, 检测HIF-1α、MDR1、MRP1、BCRP mRNA表达上调. 目前, 各种迹象表明肿瘤微环境缺氧是诱导癌细胞对抗癌药物耐药的重要因素之一. 缺氧可通过HIF-1α调节癌细胞中ABCG2的表达, 也可以通过抑制凋亡而出现获得性耐药.

2.2 激素 有研究表明, ABCG2的表达受激素水平的调节. 张玉华等[38]发现黄体酮可通过黄体酮受体介导, 并BCRP启动子上游的孕酮反应元件(PR)结合. 从而激活BCRP基因的启动子而增加BCRP mRNA的转录, 正性调节 BCRP蛋白的表达和功能. 张澍等[39]发现当雌激素受体及G蛋白偶联雌激素受体同时被激活时, 雌二醇上调ABCG2表达, 抵抗疗效. 但G蛋白偶联雌激素受体的特异性激活降低 ABCG2表达, 并增加疗效. 但目前对孕激素及雌激素调控BCRP的具体调控机制及作用效应尚不明确, 深入研究ABCG2调控机制将对临床治疗提供更有用的资源.

3 DNA甲基化与肿瘤的关联

DNA甲基化是一种表观遗传修饰, 可导致染色质构造、DNA三维结构、DNA稳定性和DNA与蛋白质相互作用的变化, 从而控制基因表达[40]. 在正常健康细胞中, CpG岛处于非甲基化或低甲基化状态, 并且在某些疾病影响或药物干预下可发生高甲基化. 从而抑制目的基因的表达[41]. 研究发现, 启动子区CpG岛的高甲基化或去甲基化可抵抗或增强多种药物转运蛋白的表达[42]. 研究表明, 在多药耐药细胞系中, 当ABCG2启动子低甲基化时, ABCG2高度表达. 而其过甲基化时ABCG2蛋白表达下降. To等[43]研究表明CpG岛中抑制因子复合物的DNA甲基化依赖性形成有助于ABCG2的失活. Turner等[44]研究发现启动子的去甲基化增加了ABCG2表达, 说明启动子甲基化可调节ABCG2在人骨髓瘤细胞中表达并具有功能, 并可能有助于形成耐药性. 袁建辉等[45]发现ABCG2启动子区从-359到-353位点发生高甲基化, 这增加了该基因在乳腺癌中的表达. 因此, 这些研究表明ABCG2启动子区的甲基化与其表达负相关. 因此, 我们可以通过改变ABCG2基因的甲基化水平来调节其表

达来逆转多药耐药性.

4 ABCG2在消化道肿瘤中的作用研究

作为ABC家族中的跨膜蛋白, ABCG2在肿瘤抗性过程中受到越来越多的关注. 目前, 关于ABCG2在乳腺癌、脑肿瘤、肺癌和白血病等肿瘤中的研究很多. 新近研究显示, ABCG2过表达于实体瘤干细胞内, 不仅能阻止肿瘤干细胞分化, 还可有效减轻抗癌药对肿瘤干细胞的杀伤. 当前研究指出ABCG2过表达与食道癌、肝癌、胃癌、肠癌等病患抗药性有关, 也有报道ABCG2表达与病患预后有关. 从这个角度来看, ABCG2在消化系统肿瘤的抗药性和预后中起重要作用.

4.1 ABCG2在肝癌中的作用 在我国, 肝癌是第二常见的癌症, 每年有超过38万人因此丧生, 这一人数占全世界的51%; 肝细胞癌在我国男性病患中是第二大致死性肿瘤, 在女性病患中则是第三大致死性肿瘤[46]. 化疗是常用的肝癌治疗手段, 但由于存在多药耐药的原因, 导致化疗效果堪忧. 因此研究新的治疗策略已成为当务之急. 通过调控耐药基因表达来提高化疗药敏感性, 部分逆转多药耐药可能是治疗肝癌的重要途径之一. 王炜等[47]发现苦参素可以下调耐药相关基因ABCB1及其蛋白表达产物P-gp的表达. 它可以逆转人肝癌耐药细胞株HepG2/ADM的多药耐药性. 而冯巍巍等[48]在体内研究发现苦参素能下调MRP1 mRNA及蛋白表达, 增强多柔比星对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的抗瘤作用, 逆转多药耐药性. 而ABCG2作为ABC家族的成员, 在肝癌细胞中表达升高, 并与疾病进展密切相关. 它是肝癌重要的耐药指标, 可能成为未来肝癌治疗的靶点[49]. 较多研究表明下调ABCG2表达, 可增强药物敏感性, 提高治疗效果. Zhang等[50]研究发现下调ABCG2表达可以使抗癌药物积累在肝癌细胞中的作用, 减少药物外排, 增加细胞内药物浓度, 提高疗效. Hou[51]通过靶向调控DPAGT1/Akt/ABCG2途径来逆转耐药性并提高肝细胞癌联合治疗的效果. 强光辉等[52]发现ABCG2可在多种人肝癌细胞系中表达, 而ABCG2过表达与耐药性呈正相关. Huang等[53]发现ABCG2导致索拉非尼外排增加, 导致治疗效果不佳; 用ABCG2抑制剂治疗后可增强索拉非尼在肝癌细胞中的作用并改善化疗. 同时, 季伟等[54]研究也发现, siRNA可下调ABCG2表达, 使肝癌细胞侵袭力下降, 增强阿霉素的药物敏感. Sun等[55]研究表明, MDR1和BCRP可能是肝细胞癌中最重要的抗药性因子; 而且, 他们mRNA和蛋白表达之间呈正性关系, 表明可预测肝癌耐药, 可能是多药物耐药的抑制靶点. Guo等[56]研究发现肝脏再生增强剂(ALR)通过抑制AKT/Snail信号传导途径, 下调ABCB1和ABCG2表达, 可有效抑制多柔比星被泵出细胞、提高细胞内药物浓度而抗肿瘤作用. 看来ALR有可能是一种潜在的抗HCC化疗药物. 此外, 更多研究表明ABCG2在肝癌中的表达与病理分级、临床分期和转移相关. 抑制其表达可减少肝癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡[57,58]. 黄芳等[59]研究发现ABCG2在原发性肝癌中高表达, 并且与组织分化及转移有关, 提示ABCG2高表达可能在肝癌的病情进展中起作用. 它也可能是肝癌病患预后不良的危险要素. Chen等[60]研究发现ABCG2表达与年龄、预后密切相关, 发现ABCG2在老人HCC中的表达增加, 同时发现ABCG2高表达患者的总体存活率在老年患者中下降. ABCG2基因作为一种重要的耐药蛋白, 随着人们对它的研究不断深入, 其功能日益显著, 但其在肝癌细胞表达的精细调控、耐药的机制及药物逆转等问题尚未明确, 有待进一步探究及阐明.

4.2 ABCG2在食管癌中的作用 目前, 随着化疗药物及方案的改进, 食管癌化疗取得了较大进展, 但耐药性仍是影响肿瘤化疗的主要问题之一. 其对化疗效果和患者预后有较大影响. 陈晓依等[61]发现ABCG2在食道癌组织中的表达率高于癌旁组织. 进一步探究发现ABCG2过表达于肿瘤侵犯越深、TNM分期越高、有淋巴结转移的患者. 刘慧娟等[62]以免疫组化方法研究显示, 与癌旁组织比较, ABCG2在食道癌中高表达, 且其与TNM分期密切相关. 王勇文等[63]也发现ABCG2在食道癌组织中的表达明显高于癌旁组织, 参与癌细胞的增殖、分化、侵袭和转移. 为此, 有研究表明可通过改变ABCG2表达来调控食管癌多药耐药性. Liu等[64]研究发现Epigallocatechin-3-gallate可下调ABCG2表达, 抑制癌细胞生长和诱导食管癌细胞凋亡, 同时增加癌细胞中的抗癌药物浓度来逆转多药耐药性. 刘亮等[65]检测发现在食管癌细胞中ABCG2基因呈高表达, 参与了食管癌耐药形成, 调控细胞耐药性. 可以看出, ABCG2的表达水平与食管癌的进展有关, 这可能是逆转食管癌多药耐药的新方向.

4.3 ABCG2在胃癌中的作用 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居全国第二位, 居世界第五位. 据报道, 2012年全世界新发胃癌病患952000例, 其中五分之二分布在我们国家[66]. 手术切除后临床前期胃癌患者的5年生存率可达90%. 进展期胃癌则以综合治疗为主, 化疗是其主要方法之一, 但癌细胞多药耐药的产生使得化疗药物的应用受到明显限制. 已有大量研究表明ABCG2的高表达是导致胃癌病患化疗失败的重要原因, 其可能是耐药的重要标示物. 因此在化疗之前检测患者ABCG2的表达水平, 从而选择个体化治疗, 提高治疗效果尤为重要. Yu等[67]研究发现5-氟尿嘧啶治疗后残留癌细胞中hedgehog靶基因GLI1和GLI2呈高表达, 其与增加侧群、肿瘤球体大小、癌症复发率高有关; 下调GLI2可使胃癌细胞对5Fu治疗敏感, 降低ABCG2表达, 结果说明ABCG2是GLI2相关5Fu抗性的重要介质. 张红梅

等[68]研究发现 HIF-2α、ABCG2、OCT-4等肿瘤干细胞标记物的癌组织中 mRNA和蛋白的表达水平与病患的化疗效果有关. 程浩[69]等研究发现, ABCG2在晚期胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 与TNM分期、分化状态和侵犯深度密切相关. 同样, 周林艳等[70]也发现癌组织中ABCG2的表达与胃癌的分化及侵袭力有关. 梁水清等[71]通过临床分析发现胃癌组织中ABCG2呈高表达, 且表达水平与分化程度、淋巴结转移等紧密相关. 王昕海等[72]研究认为KEAP1基因突变可增加胃癌细胞的耐药性, 其机制可能是通过上调Nrf2及ABCG2的表达. 任晓晓等[73]研究发现塞来昔布通过降低HIF-2α-ABCG2和HIF-2α-OCT-4通路的表达提高FOLFOX4方案疗效, 影响胃癌的发展和转移, 进而影响肿瘤的化疗抵抗、逆转多药耐药. 这些研究表明ABCG2在胃癌确诊、恶性度、肿瘤发展及耐药中起作用. 因此进一步探究ABCG2如何参与肿瘤产生、生长、肿瘤抗药性的分子作用机制, 可为以后临床实践提供新的思路.

4.4 ABCG2在结直肠癌中的作用 研究表明, 多药耐药蛋白的表达可影响结肠癌组织对多种化疗药物的疗效, 并与肿瘤的分化、转移和预后有关. 钟自强等[74]发现苦参素可抑制P-gp的表达, 增加细胞内药物浓度, 从而逆转结肠癌细胞的多药耐药性. 孙锋等[75]研究发现ABCG2低表达使基质金属蛋白酶活性下降而阻止结直肠癌干细胞增殖、侵袭;李刚强等[76]采用免疫组化检测60例大肠癌及正常大肠黏膜组织中ABCG2的表达. 结果表明ABCG2在癌组织中的表达高于正常组织, 且与肿瘤分化和淋巴结转移有关. Hu等[77]研究报道也提示ABCG2表达与TNM分期、肿瘤分化和淋巴血管侵袭相关, 并且ABCG2表达与右侧结肠癌复发和不良预后相关. 赵炳军等[78]研究结果发现MDR1、MRP1及ABCG2在结直肠腺癌的阳性表达率显著高于正常组织, 且其表达与病理学分级、淋巴结转移及Duke分期密切相关, 但与年龄、性别及肿瘤发生部位无关, 它们之间的表达呈显著正相关, 因此它们可能在结直肠癌侵袭转移中存在协同作用. 不过有研究表明可通过各种途径下调ABCG2表达来提高化疗敏感性. 赖子君等[79]研究发现白花蛇舌草通过下调移植瘤组织中ABC转运蛋白的mRNA和蛋白表达来抑制5-Fu耐药大肠癌裸鼠移植瘤的生长. 学者陈耀[80]应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2能使结直肠癌细胞胞内药物积累增加、提高细胞株的药物敏感性, 从而抑制结直肠癌的恶性生物学行为. Hu等[81]研究发现侧群结肠癌细胞比非侧群细胞在体内具有更高的致瘤性, 并且表现出更高侵入性特征和更强的形成集落的能力, 可能与这些细胞更高表达多药抗性蛋白ABCG2有关; 后来他们通过用针对ABCG2的发夹样小干扰RNA(siRNA)真核表达质粒转染侧群细胞, 结果显示可增加化疗敏感性. 因此, 进一步探讨如何调控多药耐药蛋白对结直肠癌的增殖、分化、侵袭等影响至关重要. 另外, 检测ABCG2表达对选择化疗药物、优化化疗方案及评估患者预后等具有重要指导意义.

5 结论

ABCG2是ABC转运蛋白大家族中的新成员, 它不仅与肿瘤多药耐药密切相关, 而且新的研究表明其尚有待挖掘的新功能. 虽对ABCG2的研究已久, 但进展较缓慢, 一些重要问题尚待深入研究. 比如ABCG2与肿瘤天然耐药及获得性耐药的关联、其与肿瘤临床病理特点及预后的关联、其表达与干细胞特性、其基因表达的精细调控以及其如何参与细胞分化及肿瘤发生、发展等诸多问题, 许多研究领域尚未得到确切的研究结果. 因此, 进一步的研究将深化对ABCG2的认识, 探讨其新功能及其临床耐药机制、耐药逆转, 对研发新药、提高化疗效果具有重大意义.

6 参考文献

1 刘立伟, 邓磊, 邓晓臣, 石小阁, 白娣斯, 谷峪. 肿瘤细胞多药耐药机制的研究进展. 煤炭与化工 2012; 35: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5059.2012.06.007]
2 Abdallah HM, Al-Abd AM, El-Dine RS, El-Halawany AM. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *J Adv Res* 2015; 6: 45-62 [PMID: 25685543 DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.008]
3 Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198 DOI: 10.2174/092986706777585077]
4 Sau A, Pellizzari Tregno F, Valentino F, Federici G, Caccuri AM. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500: 116-122 [PMID: 20494652 DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.012]
5 Ling X, Wen L, Zhou Y. Role of mitochondrial translocation of telomerase in hepatocellular carcinoma cells with multidrug resistance. *Int J Med Sci* 2012; 9: 545-554 [PMID: 22991493 DOI: 10.7150/ijms.4648]
6 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
7 Cerezo D, Cánovas M, García-Peñarrubia P, Martín-Orozco E. Collateral sensitivity to cold stress and differential BCL-2 family expression in new daunomycin-resistant lymphoblastoid cell lines. *Exp Cell Res* 2015; 331: 11-20 [PMID: 25498972 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.11.017]
8 沈菲, 陈宝安. ABCG2介导的肿瘤多药耐药. 国际肿瘤学杂志 2013; 40: 403-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2013.06.001]
9 Meyer zu Schwabedissen HE, Kroemer HK. In vitro and in vivo evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). *Handb Exp Pharmacol* 2011; 201: 325-371 [PMID: 21103975 DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_9]
10 Rocha Gda G, Oliveira RR, Kaplan MA, Gattass CR. 3β-Acetyl tormentic acid reverts MRP1/ABCC1 mediated cancer resistance through modulation of intracellular levels of GSH and inhibition of GST activity. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 140-149 [PMID: 25111243 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.054]
11 王晰程, 孙志伟, 沈琳. ABCG2与消化系统肿瘤相关研究进展.

胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 669-672 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.07.025]
12 何建明, 黄伟, 黄湛. ABCG2表达与浸润性乳腺癌患者术后复发转移的关系. 中国老年学 2015; 35: 3244-3246 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.12.025]
13 宋静, 赵云霞, 田永杰. 卵巢癌组织中ABCF2、ABCG2阳性表达及意义. 山东医药 2016; 56: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.08.026]
14 李薇, 周明, 罗科玲, 谭熹, 雷平, 邹彬宾. 急性髓系白血病中乳腺癌耐药蛋白基因表达与临床意义. 中国现代医学杂志 2016; 26: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.006]
15 刘义锋, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵染. 中国组织工程研究 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]
16 Chen YN, Mickley LA, Schwartz AM, Acton EM, Hwang JL, Fojo AT. Characterization of adriamycin-resistant human breast cancer cells which display overexpression of a novel resistance-related membrane protein. *J Biol Chem* 1990; 265: 10073-10080 [PMID: 1972154 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90077-R]
17 Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15665-15670 [PMID: 9861027 DOI: 10.2307/46436]
18 苏甜甜, 张佳, 孙臻峰. 多药耐药基因蛋白P-gp和ABCG2在喉癌等头颈肿瘤中的作用及相关信号通路. 山东大学耳鼻喉眼学报 2016; 30: 103-106 [DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2015.469]
19 石晶, 滕月娥, 赵明芳, 刘云鹏. 乳腺癌耐药相关蛋白与多药耐药关系的研究进展. 实用临床医药杂志 2009; 13: 88-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2009.01.032]
20 Mo W, Zhang JT. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 1-27 [PMID: 22509477]
21 张小彦, 沈珊珊, 邹晓平. ABCG2和NF-κB在结直肠癌的表达. 江苏医药 2013; 39: 2823-2826
22 季恒, 汪保国. 乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)的研究进展. 肿瘤药学 2013; 3: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.081]
23 Liu K, Zhu J, Huang Y, Li C, Lu J, Sachar M, Li S, Ma X. Metabolism of KO143, an ABCG2 inhibitor. *Drug Metab Pharmacokinet* 2017; 32: 193-200 [PMID: 28619281 DOI: 10.1016/j.dmpk.2017.02.003]
24 Wu CP, Hsiao SH, Murakami M, Lu MJ, Li YQ, Hsieh CH, Ambudkar SV, Wu YS. Tyrphostin RG14620 selectively reverses ABCG2-mediated multidrug resistance in cancer cell lines. *Cancer Lett* 2017; 409: 56-65 [PMID: 28893612 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.035]
25 Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update. *AAPS J* 2015; 17: 65-82 [PMID: 25236865 DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6]
26 Jackson SM, Manolaridis I, Kowal J, Zechner M, Taylor NMI, Bause M, Bauer S, Bartholomaeus R, Bernhardt G, Koenig B, Buschauer A, Stahlberg H, Altmann KH, Locher KP. Structural basis of small-molecule inhibition of human multidrug transporter ABCG2. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25: 333-340 [PMID: 29610494 DOI: 10.1038/s41594-018-0049-1]
27 Wu CP, Hsiao SH, Sim HM, Luo SY, Tuo WC, Cheng HW, Li YQ, Huang YH, Ambudkar SV. Human ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 mediate resistance to BI 2536, a potent and selective inhibitor of Polo-like kinase 1. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 904-913 [PMID: 23962445 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.004]
28 Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, Mao Q. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 334-341 [PMID: 15007102 DOI: 10.1124/jpet.104.065342]
29 Ito M, Kajino K, Abe M, Fujimura T, Mineki R, Ikegami T, Ishikawa T, Hino O. NP-1250, an ABCG2 inhibitor, induces apoptotic cell death in mitoxantrone-resistant breast carcinoma MCF7 cells via a caspase-independent pathway. *Oncol Rep* 2013; 29: 1492-1500 [PMID: 23354844 DOI: 10.3892/or.2013.2249]
30 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
31 Gong W, Wang Z, Wan Y, Shi L, Zhou Y. Downregulation of ABCG2 protein inhibits migration and invasion in U251 glioma stem cells. *Neuroreport* 2014; 25: 625-632 [PMID: 24781949 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000161]
32 吴新刚, 彭姝彬, 黄谦. 乳腺癌耐药蛋白基因的转录调控机制. 遗传 2012; 34: 1529-1536 [DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01529]
33 张艳玲, 韩小博. 在肿瘤治疗中靶向肿瘤干细胞: 间充质干细胞的应用前景. 临床军医杂志 2014; 42: 295-297 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.03.27]
34 Martin CM, Ferdous A, Gallardo T, Humphries C, Sadek H, Caprioli A, Garcia JA, Szweda LI, Garry MG, Garry DJ. Hypoxia-inducible factor-2alpha transactivates Abcg2 and promotes cytoprotection in cardiac side population cells. *Circ Res* 2008; 102: 1075-1081 [PMID: 18356544 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161729]
35 朱芸, 冯玉光, 吴美英. 低氧对人胃癌SGC7901细胞株SP细胞比例影响及其与HIF-2α和ABCG2表达相关性的分析. 中华肿瘤防治杂志 2011; 18: 921-925
36 卿小松, 孔宪炳. 缺氧环境肝癌SMMC-7721细胞ABCG2和HIF-1α的表达及其关系. 重庆医学 2012; 41: 640-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.005]
37 滕凤猛, 吴穷, 陈昌杰. 缺氧诱导因子-1α调控肝癌细胞对奥沙利铂耐药的机制. 肿瘤防治研究 2014; 41: 1176-1180 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.11.004]
38 张玉华, 李光, 俞进, 徐妙生, 李洪利. 孕酮调节乳腺癌耐药蛋白的机制研究. 中国病理生理杂志 2012; 28: 344-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2012.02.028]
39 张澍, 余腾骅, 吴诚义. 雌激素调控ABCG2介导的乳腺癌MCF-7细胞化疗敏 感性. 基础医学与临床 2016; 36: 1400-1406
40 许玉玲, 程鹏. DNA甲基化在原发免疫性血小板减少症作用机制中的研究. 血栓与止血学 2017; 23: 537-540 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.03.061]
41 杨晗春, 刘竞. 慢性粒细胞白血病DNA甲基化的研究进展. 北方药学 2013; 44-46
42 杨世磊, 刘克辛. 药物转运体表观遗传调控机制的研究进展. 药物评价研究 2017; 40: 1229-1234 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.007]
43 To KK, Zhan Z, Bates SE. Aberrant promoter methylation of the ABCG2 gene in renal carcinoma. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 8572-8585 [PMID: 16954373 DOI: 10.1128/MCB.00650-06]
44 Turner JG, Gump JL, Zhang C, Cook JM, Marchion D, Hazlehurst L, Munster P, Schell MJ, Dalton WS, Sullivan DM. ABCG2 expression, function, and promoter methylation in human multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3881-3889 [PMID: 16917002 DOI: 10.1182/blood-2005-10-009084]
45 袁建辉, 周建孟, 黄海燕, 刘建军, 徐新云, 庄志雄. 乳腺癌组织ABCG2基因启动子区甲基化状况与其表达. 中国热带医学 2008; 8: 1900-1902 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2008.11.012]
46 韩冰, 祁兴顺, 贾继东. 亚太肝细胞癌管理临床实践指南推荐意见(2017年更 新版). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1432-1434 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.004]
47 王炜, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1409-1416 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i10.1409]
48 冯巍巍, 黎梨, 黄赞松, 邓志华, 邓凤莲, 廖俊, 杨哲, 李建基. 苦参素通过调控MRP1表达提高多柔比星对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的抑制作用. 右江民族医学院学报 2018; 40: 8-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.003]

49 Tandia M, Mhiri A, Paule B, Saffroy R, Cailliez V, Noé G, Farinotti R, Bonhomme-Faivre L. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 759-766 [PMID: 28289864 DOI: 10.1007/s00280-017-3268-y]

50 Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, Chen ZS. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. *AAPS J* 2015; 17: 802-812 [PMID: 25840885 DOI: 10.1208/s12248-015-9757-1]

51 Hou H, Sun H, Lu P, Ge C, Zhang L, Li H, Zhao F, Tian H, Zhang L, Chen T, Yao M, Li J. Tunicamycin potentiates cisplatin anticancer efficacy through the DPAGT1/Akt/ABCG2 pathway in mouse Xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2874-2884 [PMID: 24130050 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0201]

52 强光辉, 余德才, 丁希伟, 江春平. ABCG2在人肝癌细胞株中的表达及其相关功能. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 146-150

53 Huang WC, Hsieh YL, Hung CM, Chien PH, Chien YF, Chen LC, Tu CY, Chen CH, Hsu SC, Lin YM, Chen YJ. BCRP/ABCG2 inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *PLoS One* 2013; 8: e83627 [PMID: 24391798 DOI: 10.1371/journal.pone.0083627]

54 季伟, 焦宏波, 罗维欢, 江春平. siRNA干扰ABCG2影响肝癌细胞的耐药及侵袭能力. 肝胆外科杂志 2014; 22: 144-147

55 Sun Z, Zhao Z, Li G, Dong S, Huang Z, Ye L, Liang H, Qu J, Ai X, Zhang W, Chen X. Relevance of two genes in the multidrug resistance of hepatocellular carcinoma: in vivo and clinical studies. *Tumori* 2010; 96: 90-96 [PMID: 20437864 DOI: 10.1177/030089161009600115]

56 Guo YY, Wu Y, Jia XW, An W. Augmenter of liver regeneration potentiates doxorubicin anticancer efficacy by reducing the expression of ABCB1 and ABCG2 in hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2017; 97: 1400-1411 [PMID: 28825695 DOI: 10.1038/labinvest.2017.72]

57 高志强, 汪俊峰, 陈德华, 马雪松, 唐哲. 乳腺癌耐药蛋白基因在肝癌组织的表达的临床意义及抑制其表达对肝癌细胞增殖凋亡的影响. 中华实验外科杂志 2018; 35: 748-751 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.045]

58 赵大伟, 殷晓煜, 郑进方, 梁力建. ABCG2蛋白在肝癌中表达的临床意义. 中华消化外科杂志 2010; 9: 213-215 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.03.018]

59 黄芳, 陈谦, 莫文法, 廖维甲. 肝细胞癌中ABCG2的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2014; 30: 73-74 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.01.020]

60 Chen YL, Chen PM, Lin PY, Hsiau YT, Chu PY. ABCG2 Overexpression Confers Poor Outcomes in Hepatocellular Carcinoma of Elderly Patients. *Anticancer Res* 2016; 36: 2983-2988 [PMID: 27272814]

61 陈晓依, 吕洋, 刘博, 李秀娟, 刘军超, 常楚迪. 食管鳞癌组织中ABCG2、p16表达变化及意义. 山东医药 2018; 58: 42-44

62 刘慧娟, 梁晶, 杨怡萍. ABCG2和p75NTR在食管鳞癌组织中的表达及其与临床病理学特征的关系. 现代肿瘤医学 2016; 24: 1914-1918 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.12.019]

63 王勇文, 张晋, 冯钢. CD133和ABCG2在食管鳞状细胞癌中的表达. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2586-2589 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.11.20]

64 Liu L, Ju Y, Wang J, Zhou R. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1242-1250 [PMID: 28964574 DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.006]

65 刘亮, 胡月阳, 巨英超, 周荣秒. 胞外囊泡中linc-VLDLR表达与食管癌发生及耐药的关系. 解放军医学杂志 2018; 43: 12-16 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.01.03]

66 宋杰, 陈凤格, 赵伟, 赵冬. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展. 中国慢性病预防与控制 2016; 24: 704-707 [DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2016.09.019]

67 Yu B, Gu D, Zhang X, Liu B, Xie J. The role of GLI2-ABCG2 signaling axis for 5Fu resistance in gastric cancer. *J Genet Genomics* 2017; 44: 375-383 [PMID: 28847472 DOI: 10.1016/j.jgg.2017.04.008]

68 张红梅, 刘学杰, 王婧雅, 张小茜. HIF-2α、ABCG2、OCT-4与胃癌化疗耐药的关系研究. 解放军医学杂志 2015; 40: 816-820 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.10.09]

69 程浩, 贾喜花, 张晓伟, 张金库. 胃癌组织ABCG2和P—gp蛋白表达及其临 床意义分析. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 273-277

70 周林艳, 齐秋锋, 万美珍. 胃癌中ABCG2的表达及其甲基化探讨. 临床与实验病理学杂志 2013; 29: 1298-1301

71 梁水清, 卢一, 陈云英, 朱亚平. 胃癌组织中干细胞标志物ABCG2表达及临床病理特征联系. 大家健康 2016; 10: 12

72 王昕海, 巴桑, 晋美, 鄂福胜, 李孟军, 吴双杰, 刘骏, 唐一帆. KEAP1基因突变调控Nrf2-ABCG2信号介导胃癌耐药的研究. 外科理论与实践 2016; 3: 233-237 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2016.03.011]

73 任晓晓, 张小茜, 张红梅, 冯玉光, 董秀红, 史立宏, 邵翠. 塞来昔布联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及机制研究. 中国现代医学杂志 2018; 28: 27-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.006]

74 钟自强, 黄桂柳, 黄赞松, 苏建伟, 周喜汉. 苦参素逆转结肠癌细胞多药耐药作用及机制研究. 右江民族医学院学报 2017; 39: 17-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.01.005]

75 孙锋. 结直肠癌干细胞增殖及侵袭中ABCG2基因的效应. 中国组织工程研究 2018; 22: 2057-2062 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0503]

76 李刚强, 朱瑞, 周海亚, 刘萍. ABCG2和CD44V6在大肠癌中的表达及临床意义. 实用癌症杂志 2012; 27: 27-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2012.01.009]

77 Hu J, Li J, Yue X, Wang J, Liu J, Sun L, Kong D. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. *Oncotarget* 2017; 8: 28463-28470 [PMID: 28212529 DOI: 10.18632/oncotarget.15307]

78 赵炳军, 屈明, 张晓丽, 张林西. ATP结合盒式蛋白转运蛋白在结直肠腺癌中表达及其临床意义. 中国老年学杂志 2017; 37: 3479-3481 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.14.044]

79 赖子君, 严兆坤, 靳祎祎, 冯健愉, 彭军, 林久茂. 白花蛇舌草对大肠癌耐药移植瘤ABC转运蛋白表达的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 913-916; 1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.09.001]

80 陈耀. 应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2对结直肠癌细胞S1-M1-80的恶性生物学行为的研究. 暨南大学, 2017

81 Hu J, Li J, Yue X, Wang JC, Wang JF, Liu JZ, Kong DL. Targeting BCRP/ABCG2 by RNA interference enhances the chemotherapy sensitivity of human colon cancer side population cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37: 231-236 [PMID: 28397046 DOI: 10.1007/s11596-017-1720-1]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 402-407

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.402

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

付方俊, 王再红, 衢州市中医医院检验科 浙江省衢州市 324002

付方俊, 副主任技师, 研究方向为免疫、微生物临床检验.

作者贡献分布: 付方俊负责课题的设计、论文的撰写及病例的随访; 王再红负责数据分析与写作指导.

通讯作者: 王再红, 主管技师, 324002 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院检验科. yjl180117@163.com
电话: 0570-3086155

收稿日期: 2018-12-06
修回日期: 2019-01-29
接受日期: 2019-03-10
在线出版日期: 2019-03-28

Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fang-Jun Fu, Zai-Hong Wang

Fang-Jun Fu, Zai-Hong Wang, Laboratory of Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zai-Hong Wang, Technician in Charge, Laboratory of Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 117, Quhua Road, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China. yjl1810117@163.com

Received: 2018-12-06
Revised: 2019-01-29
Accepted: 2019-03-10
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

In the process of concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with advanced esophageal cancer, bone marrow suppression often occurs. Toxic side effects such as impaired immune function affect the therapeutic effect, and many patients discountinue the radiotherapy and chemotherapy due to the above-mentioned side effects, making the tumor uncontrollable. Shengxue Tiaoyuan granules is a traditional Chinese medicine mixture, which can reduce adverse reactions during chemotherapy in patients with gastric cancer and other tumors. However, there has been no clinical report in patients with esophageal cancer.

AIM

To observe the effect of Shengxue Tiaoyuan granules on the efficacy and side effects of patients with advanced esophageal cancer undergoing concurrent radiochemotherapy.

METHODS

One hundred and fifty patients with advanced esophageal carcinoma treated at Taizhou Hospital from June 2011 to June 2016 were initially selected. All of them were given cisplatin combined with 5-fluorouracil (PDD: 20 mg/m^2, d1-3, 5-FU: 500 mg/m^2, d1-5, one chemotherapy cycle for every 28 d, in total two chemotherapy cycles) and simultaneous radiotherapy. Among these patients, 60 having leukopenia were included in this study, including 30 treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (control group) and 30 treated with Shengxue Tiaoyuan granules combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (observation group). White blood cells and immunological indicators of the two groups of patients were compared.

RESULTS

After treatment, the time to recovery of white blood cells

in patients with Ⅰ-Ⅳ leukopenia in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of interleukin (IL)-2, IL-12, cluster of differentiation (CD) 3^+, $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ($P > 0.05$) between the two groups; after treatment, the values of IL-2, IL-12, $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ were significantly higher in the observation group than in the control group (68.19 ± 7.31 *vs* 57.82 ± 6.91, 70.68 ± 7.56 *vs* 50.22 ± 5.58, 46.05 ± 4.35 *vs* 39.76 ± 3.35, 33.56 ± 3.36 *vs* 26.09 ± 2.21, 1.85 ± 0.91 *vs* 0.96 ± 0.86; $P < 0.05$); the CD8+ was significantly lower in the observation group than in the control group (23.85 ± 2.08 *vs* 30.31 ± 3.21, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions such as leukopenia, hemoglobin reduction, thrombocytopenia, gastrointestinal reaction, and radiation pneumonitis was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In patients with advanced esophageal cancer with leukopenia due to concurrent radiochemotherapy, the application of Shengxue Tiaoyuan granules can improve the immune function and promote the recovery of white blood cells.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal carcinoma; Radiotherapy; Cisplatin; 5-fluorouracil; Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; Shengxue Tiaoyuan Particles

Fu FJ, Wang ZH. Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 402-407
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/402.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.402

摘要

背景

在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中, 常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应, 影响治疗效果, 也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制. 升血调元颗粒为中药合剂, 在胃癌等肿瘤中能够减少患者化疗期间的不良反应, 在食管癌患者中未见临床报道.

目的

观察升血调元颗粒在老年晚期食管癌同步放化疗白细胞减少患者中的应用价值分析.

方法

选择的研究对象2011-06/2016-06期间, 衢州市中医医院收治的150例晚期老年食管癌的临床资料, 均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶(PDD 20 mg/m^2, d1-3, 5-FU 500 mg/m^2, d1-5, 每28 d一个化疗周期, 共2个化疗周期)同步放疗进行治疗, 有60例白细胞减少患者, 其中30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 作为对照组; 30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 将其作为观察组. 然后将两组患者的白细胞恢复情况、免疫学相关指标等进行比较.

结果

经治疗后, 观察组Ⅰ-Ⅳ度白细胞减少患者回升至正常的时间均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 在治疗前, 两组患者的白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-12、分化集群(cluster of differentiation, CD)3^+、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4+/CD8^+$比值水平无明显差异(P>0.05); 在治疗后, 观察组患者的IL-2、IL-12、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4+/CD8^+$比值水平分别为68.19±7.31、70.68±7.56、46.05±4.35、33.56±3.36、1.85±0.91, 明显高于对照组的57.82±6.91、50.22±5.58、39.76±3.35、26.09±2.21、0.96±0.86, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者的$CD8^+$为23.85±2.08, 明显低于对照组的30.31±3.21, 差异均具有统计学意义(P<0.05).

结论

在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中, 应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能, 促进白细胞恢复.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 放疗; 顺铂; 5–氟尿嘧啶; 人粒细胞集落刺激因子; 升血调元颗粒

核心提要: 升血调元颗粒为中药合剂, 可以减少肿瘤患者化疗期间的不良反应, 在食管癌患者中未见临床报道. 本研究主要探讨在晚期老年晚期食管癌患者中, 在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案期间添加升血调元颗粒进行治疗, 观察其对晚期老年食管癌升白细胞、免疫功能相关指标的影响.

付方俊, 王再红. 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 402-407
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/402.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.402

0 引言

我国为食管癌的高发国家, 每年因食管癌死亡的患者占全部恶性肿瘤死亡的16%以上, 位居第四位[1]. 据赫

捷等[2]报道, 由于食管癌缺乏有效的早期诊断技术, 大概超过80%的患者在有症状去医院就诊时已是局部晚期或晚期, 多数患者失去了手术机会. 多数专家认为, 无法行手术治疗的晚期食管癌患者可进行同步放化疗, 该方案能够抑制原发灶的生长, 还可以控制或消灭其他部位的隐匿病灶, 从而减少肿瘤的复发和转移, 延长患者的无进展生存时间, 使患者获得更好的预后[3-5]. 顺铂联合5-氟尿嘧啶方案是食管癌治疗中应用最为广泛的化疗方案, 期间配合放疗能够提高患者的总生存率, 但在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中, 常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应, 影响治疗效果, 也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制[6], 因此寻找防治老年晚期食管癌患者放化疗期间毒副反应的有效方案, 对提高患者的治疗依从性, 提高患者的临床疗效及改善其预后有着重要的临床意义[7].

升血调元颗粒为中药合剂, 具有温养脾胃、补中益气之效, 在胃癌等肿瘤中能够减少患者化疗期间的不良反应, 在食管癌患者中未见临床报道. 本研究主要探讨在晚期老年晚期食管癌患者中, 在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案期间添加升血调元颗粒进行治疗, 观察其对晚期老年食管癌升白细胞、免疫功能相关指标的影响, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-06/2016-06, 衢州市中医医院收治的150例晚期老年食管癌, 均经消化内镜及病理检查确诊为食管癌, 所选患者临床分期均为Ⅳ期, 均行保守治疗. 排除以下情况: (1)能进流质饮食及以上; (2)Kamfaky评分在70分以上; (3)远处转移、心肝肾功能不全者; (4)严重感染性疾病、自身免疫性疾病者; (5)预计生存期低于3 mo. 均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶同步放疗进行治疗, 有60例白细胞减少患者, 依照随机数字表法分为对照组和观察组; 30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 作为对照组; 30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 将其作为观察组. 在对照组患者中, 男性有16例, 女性有14例, 年龄在61-79岁之间, 患者平均年龄为 67.1岁±7.3岁, 病灶位置上, 食管上段8例, 食管中段17例, 食管下段5例, 病程在1-5年之间, 平均3.7年±1.1年; 在观察组患者中, 男性有17例, 女性有13例, 年龄在62-80岁之间, 患者平均年龄为66.8岁±6.7岁, 病灶位置上, 食管上段7例, 食管中段18例, 食管下段5例, 病程在1-6年之间, 平均3.8年±1.1年. 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1.

1.2 方法

1.2.1 放射治疗: 两组患者均给予三维适形放疗, 1.8-2 Gy/次, 每天1次, 每周5次, 6 wk为一个疗程.

1.2.2 药物治疗: 两组患者在放疗第1及4周给予顺铂联合5-氟尿嘧啶方案化疗: 顺铂: 20 mg/m^2, 静滴, 第1-4天, 5-氟尿嘧啶: 500 mg/m^2, 静滴, 第1-5天, 每28 d一个化疗周期, 共2个化疗周期; 对照组患者给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗: 150 μg, 皮下注射, qd, 直至白细胞恢复正常. 观察组患者给予升血调元颗粒(广东环球药业有限公司生产)进行治疗: 10 g, 餐前口服, 每日3次, 直至白细胞恢复正常.

1.2.3 观察指标: 治疗前后, 均抽取静脉血, 使用流式细胞仪(美国BD公司生产)检测T淋巴细胞亚群[分化集群(cluster of differentiation, CD)3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$]水平, 人CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$抗体购于美国R&D公司, 使用人IL-2、IL-12 ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司生产)检测细胞因子(IL-2、IL-12)水平; 记录两组患者化疗期间白细胞下降程度及治疗后白细胞回升正常的时间.

统计学处理 用SPSS 17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或χ^2检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1.

2.2 两组患者治疗后白细胞回升至正常的时间比较 经治疗后, 观察组Ⅰ-Ⅳ度白细胞减少患者回升至正常的时间均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表2.

2.3 两组患者治疗前后免疫学相关指标的比较 在治疗前, 两组患者的白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-12、CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$、CD4+/CD8$^+$比值水平无明显差异(P>0.05); 在治疗后, 观察组患者的IL-2、IL-12、CD3$^+$、CD4$^+$、CD4+/CD8$^+$比值水平分别为68.19±7.31、70.68±7.56、46.05±4.35、33.56±3.36、1.85±0.91, 明显高于对照组的57.82±6.91、50.22±5.58、39.76±3.35、26.09±2.21、0.96±0.86, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者的CD8$^+$为23.85±2.08, 明显低于对照组的30.31±3.21, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 详见表3.

3 讨论

临床上仅有20%左右的食管癌患者确诊后可进行手术治疗[8-11], 对于多数患者而言, 同步放化疗是控制肿瘤进

表 1　两组患者的一般情况比较(n = 30, mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	肿瘤位置			病程(年)
	男	女		上段	中段	下段	
对照组	16	14	67.1 ± 7.3	8	17	5	3.7 ± 1.1
观察组	17	13	66.8 ± 6.7	7	18	5	3.8 ± 1.1
P值	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05

表 2　两组患者治疗后白细胞回升至正常的时间比较(n = 30, mean ± SD, d)

白细胞下降程度	对照组		观察组		t	P值
	n	白细胞回升至正常时间	n	白细胞回升至正常时间		
Ⅰ度	5	4.33 ± 0.62	6	3.09 ± 0.61	2.961	<0.05
Ⅱ度	9	7.82 ± 0.78	10	4.61 ± 0.66	3.187	<0.05
Ⅲ度	10	11.36 ± 0.95	9	6.17 ± 0.85	5.763	<0.05
Ⅳ度	6	15.76 ± 0.98	5	7.36 ± 0.88	7.825	<0.05

表 3　两组患者治疗前后免疫学相关指标的比较(n = 30, mean ± SD)

检测指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-2 (pg/mL)	51.11 ± 6.18	57.82 ± 6.91	50.56 ± 6.16	68.19 ± 7.31[a]
IL-12 (pg/mL)	45.01 ± 5.09	50.22 ± 5.58	44.86 ± 5.67	70.68 ± 7.56[a]
$CD3^+$ (%)	55.31 ± 5.56	39.76 ± 3.35	55.17 ± 5.91	46.05 ± 4.35[a]
$CD4^+$ (%)	36.58 ± 4.13	26.09 ± 2.21	36.01 ± 4.11	33.56 ± 3.36[a]
$CD8^+$ (%)	32.61 ± 3.31	30.31 ± 3.21	33.03 ± 2.98	23.85 ± 2.08[a]
$CD4^+/CD8^+$比值	1.26 ± 0.98	0.96 ± 0.86	1.25 ± 0.92	1.85 ± 0.91[a]

[a]P<0.05, 与对照组治疗后相比. IL: 白细胞介素; CD: 分化集群.

展, 改善预后的最重要手段. 同步放化疗多会损伤食管癌患者的免疫功能, 降低其对化疗方案的耐受性, 易出现骨髓抑制及消化道不良反应[12-14]. 因此, 选择有效的药物方案来减轻患者放化疗期间的毒副反应(尤其是白细胞降低), 改善患者的免疫状况, 对提高患者的近期疗效及改善预后有着重要的临床意义.

骨髓抑制导致的白细胞下降是老年食管癌化疗患者无法继续治疗的重要原因[15-17]. 临床中虽有一些药物, 如利血生、肌酐、维生素B4、皮质醇激素等可用于治疗化疗患者的低白细胞血症,但疗效均不够理想[18-20]. 因此, 需要寻找效果可靠、用药安全的升白药物.

据徐咏梅等[21]报道, 在接受放化疗治疗的肿瘤患者中, 配合使用相应的中医方案, 可以减轻放化疗带来的毒副作用, 改善骨髓抑制情况, 使得临床治疗可以顺利进行. 黑秀明等[22]通过在晚期胃癌化疗结束后配合中药进行治疗, 不仅能够增强患者的免疫功能, 还可以继续发挥抗癌效果, 预防肿瘤的复发及转移, 从而改善患者的预后. 上述研究提示, 中医药可能在改善化疗患者的骨髓抑制、增强患者免疫功能方面发挥作用.

升血调元颗粒具有补肾健脾、益气养血的功效, 在胃癌、结肠癌患者中的应用较多[22,23], 可改善患者的免疫状态, 升高白细胞数目, 但是关于升血调元颗粒在晚期食管癌患者中的作用尚无明确结论. 本研究中, 我们给予行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者升血调元颗粒进行治疗, 发现其可显著提高放化疗所引起的白细胞下降, 促进白细胞快速恢复正常, 而且可使患者的IL-2、IL-12、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4+/CD8^+$比值水平明显升高, 初步升血调元颗粒可以促进老年晚期食管癌患者的白细胞水平升高并改善其免疫状态, 有利于患者顺利完成化疗. 我们将在以后的研究工作中扩大病例进行研究, 并对现有两组患者的长期预后进行随访.

升血调元颗粒包含鸡血藤、何首乌、麦芽、骨碎补、党参、女贞子、黄芪、佛手等成分, 目前已有一些研究提示其有效成分可在造血及增强免疫中发挥作用. 例如罗霞等[23]发现, 在骨髓受到抑制的小鼠中, 使用鸡血藤, 能够刺激造血祖细胞的生长, 随着药物剂量

及用药时间的延长, 造血祖细胞数目会逐渐增多; 鸡血藤还具有兴奋网织内皮系统, 增加白细胞吞噬功能的作用[24]. 何首乌内含有丰富的卵磷脂, 它是血细胞合成的重要原料, 能够促进血细胞的生成与发育[25,26]; 骨碎补、党参、女贞子等能够促进血小板的生成, 增加外周血的血小板数目[27]. Chen等[28]发现, 在同步放化疗的食管癌患者中, 细胞免疫功能变化较为明显, 外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$T淋巴细胞活性显著下降, 血液中细胞因子IL-2和IL-12浓度也明显降低; IL-2水平能够反映T淋巴细胞的分泌能力, 还能诱导及刺激T淋巴细胞分泌CSF、IFN-γ、TNF等细胞因子; IL-12同时作用于T淋巴细胞及NK细胞, 增强细胞免疫功能, 促进NK细胞发挥细胞毒性功能, 诱导NK细胞分泌细胞因子, 并能够促进T淋巴细胞的增殖和活化. T淋巴细胞及细胞因子IL-2和IL-12水平的降低会使体内的抗癌功能下降, 且对放化疗的耐受性下降, 不利于临床治疗[29]. 升血调元颗粒中的黄芪、佛手等具有增强NK细胞活性, 促进T淋巴细胞转化的作用, 改善患者体内的免疫功能, 发挥抗癌的效果[30]. 目前, 上述成分的作用在食管癌细胞中作用尚不明确, 有待进一步的研究探索.

总之, 在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中, 应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能, 促进白细胞恢复.

文章亮点

实验背景

我国为食管癌的高发国家, 且多数患者在就诊时已失去了手术机会. 无法行手术治疗的晚期食管癌患者可进行同步放化疗, 但在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中, 常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应, 影响治疗效果, 也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制.

实验动机

为寻找防治老年晚期食管癌患者放化疗期间毒副反应的有效方案, 提高患者的治疗依从性, 进而提高患者的临床疗效及改善其预后. 我们进行了本次研究, 我们推测升血调元颗粒能够减少老年食管癌患者化疗期间的不良反应.

实验目标

在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案治疗的老年食管癌患者中, 添加升血调元颗粒进行治疗, 能否升高患者的白细胞、改善免疫功能相关指标.

实验方法

回顾性分析衢州市中医医院收治的150例晚期老年食管癌的临床资料, 均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶同步放疗进行治疗, 有60例白细胞减少患者, 其中30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 作为对照组; 30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 将其作为观察组, 将两组患者的白细胞恢复情况、免疫学相关指标等进行比较.

实验结果

在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案治疗的老年食管癌患者中, 添加升血调元颗粒进行治疗, 能够升高患者的白细胞、改善免疫功能相关指标, 建议用于预防晚期老年食管癌患者放化疗期间的白细胞减少等不良反应.

实验结论

在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中, 应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能, 促进白细胞恢复. 对进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者, 推荐应用升血调元颗粒来进行治疗.

展望前景

本研究例数较少, 且研究不够深入, 需要后续的研究来进行深入研究. 本研究未来研究的方向是升血调元颗粒起效的具体机制. 本研究未来研究的最佳方法是进行前瞻性、多中心、大样本的随机对照临床研究更具有说服力.

4 参考文献

1 刘曙正, 于亮, 陈琼, 全培良, 曹小琴, 孙喜斌. 2003－2012年食管癌高发区林州市不同病理类型食管癌发病及生存状况分析. 中华预防医学杂志 2017; 51: 393-397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.05.005]

2 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策. 中国癌症杂志 2011; 10: 501-504 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2011.07.001]

3 王希龙. 不同的放化疗方法治疗Ⅲ期食管癌患者的临床效果分析. 实用癌症杂志 2015; 4: 577-579 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.04.034]

4 谭立君, 肖泽芬, 张红星, 陈东福, 冯勤付, 周宗玫, 吕纪马, 梁军, 殷蔚伯. 不能手术食管癌三维放疗与同期放化疗生存比较. 中华放射肿瘤学杂志 2015; 24: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.002]

5 王孟, 郝长青, 赵德利, 李变云, 王进武, 雷复华, 周瑞雪, 马山蕊, 马箐, 李琰琰, 冯昊, 李新庆, 魏文强. 2005-2009年中国食管癌高发区河南省林州市、山东省肥城市食管癌及其癌前病变人群分布研究. 中华预防医学杂志 2015; 8: 677-682 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.08.003]

6 涂桂红. 顺铂联合氟尿嘧啶化疗同步放疗治疗食管癌患者不良反应的护理. 中国实用护理杂志 2012; 28: 56-57 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2012.08.070]

7 贺宇彤, 李道娟, 梁迪, 靳晶, 温登瑰, 陈万青, 赫捷. 2013年中国食管癌发病和死亡估计. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 315-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.016]
8 段晓峰, 于振涛. 食管癌新辅助放化疗联合手术与单纯手术治疗效果的随机对照试验Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 809-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.020]
9 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青, 赫捷. 中国食管癌发病状况与趋势分析. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 703-708 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013]
10 钟胜, 吴清泉, 王万伟, 陶光州, 彭进, 朱卫国. II/III期食管癌术前放化疗的影像学评价对预后的影响. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 270-273 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.04.008]
11 周明镇, 余元祥, 郭竑, 李东升. 不同放疗剂量同期化疗治疗不能手术食管癌的临床分析. 实用医学杂志 2015; 10: 940-943 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.06.024]
12 李舰波, 黄益波, 郑志范. 替吉奥和顺铂方案同步调强放疗治疗胸中上段及胸上段食管癌的临床研究. 中国临床药理学杂志 2015; 3: 175-177 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.03.005]
13 李小军, 冯春兰, 罗海亮, 陈东基. 八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌45例临床观察. 中医杂志 2016; 57: 416-419 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.014]
14 任雪姣, 王澜, 韩春, 丁博月, 韩晶, 尤杨. 食管癌同期放化疗不同放疗剂量远期疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 1006-1011 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.006]
15 程刚, 蒋祥德, 张华鹏, 杨培, 刘华, 顾康生. 卡培他滨节拍化疗联合同期加量调强放疗治疗未手术食管癌54例临床观察. 山东医药 2017; 57: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.25.030]
16 刘金平, 尤传文, 陆坤, 朱青. 三维适形放疗与同步化疗食管癌的效果及不良反应. 实用癌症杂志 2015; 30: 1656-1659 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.11.021]
17 廖君, 解冬梅. 食管癌术后放疗患者的营养状况和对放疗不良反应的影响. 河北医药 2013; 35: 1017-1018 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2013.07.027]
18 金灵莉, 杜致远, 卢光新, 吕飞, 尚瑞. 同步放化疗对食管癌患者免疫功能及肿瘤标志物SCC-Ag、CYFRA21-1的影响. 海南医学院学报 2017; 23: 2251-2254 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170821.003]
19 杨福贵, 丁凯, 黄轶, 黄瑞健. IL-2和胸腺五肽对食管癌化疗患者免疫状态及预后的影响. 中国实用医药 2018; 13: 87-89 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.03.051]
20 郑敏. 放疗同步顺铂+紫杉醇化疗对食管癌患者免疫功能的影响. 海峡药学 2017; 29: 114-115 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.11.048]
21 徐咏梅, 杨国旺, 胡凤山, 韩冬, 陈信义, 吴洁, 刘声, 樊庆胜. 中药辅助动脉灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌53例临床疗效观察. 中医杂志 2017; 58: 137-141 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.02.012]
22 黑秀明. 健脾活血方联合化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响研究. 实用中西医结合临床 2017; 17: 81-82 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2017.02.052]
23 罗霞, 陈东辉, 余梦瑶. 八珍汤和鸡血藤对环磷酰胺所致小鼠骨髓造血微环境损伤的影响. 四川大学学报(自然科学版) 2006; 43: 441-444 [DOI: 10.3969/j.issn.0490-6756.2006.02.039]
24 胡竹芳, 甘佳, 李荣莲. 二乌清风藤鸡血藤散剂外敷治疗类风湿关节炎的疗效. 南昌大学学报(医学版) 2017; 57: 74-75 [DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2017.02.019]
25 顾慧, 吕圭源, 陈素红. 何首乌"补肝肾、益精血、强筋骨"功效相关的药理研究. 世界科学技术−中医药现代化 2008; 10: 58-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3849.2008.02.012]
26 陈有军, 向飞军, 金嘉文, 侯少贞, 许冬瑾, 马兴田. 何首乌不同炮制品对大鼠血虚模型的补血作用. 世界科学技术−中医药现代化 2013; 10: 659-663 [DOI: 10.11842/wst.2013.04.008]
27 訾建杰. 重组人促红细胞生成素联合升血调元颗粒与单药重组人促红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血的疗效对比研究. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3676-3678; 3727 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.33.009]
28 Chen D, Gaborieau V, Zhao Y, Chabrier A, Wang H, Waterboer T, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Bencko V, Janout V, Foretova L, Mates IN, Szeszenia-Dabrowska N, Boffetta P, Pawlita M, Lathrop M, Gyllensten U, Brennan P, McKay JD. A systematic investigation of the contribution of genetic variation within the MHC region to HPV seropositivity. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 2681-2688 [PMID: 25616963 DOI: 10.1093/hmg/ddv015]
29 董智骤, 赵海军, 孙聪欣, 王全乐. 升血调元颗粒联合节拍化疗治疗晚期肿瘤疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 3: 2311-2312 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.21.011]
30 任莉莉, 杨华, 魏亚宁, 杨阳, 张倩, 李芳. 升血调元颗粒对晚期结肠患者细胞免疫功能调节作用的研究. 河北医药 2014; 12: 1808-1810 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.12.020]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): 408-414

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.408

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

蒙丹丽, 梁列新, 宋怀宇, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陈建红, 广西测试中心 广西壮族自治区南宁市 530021

蒙丹丽, 住院医师, 主要从事肝病和功能性胃肠病的研究.

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术研究与开发项目, No. S201313-04; 广西壮族自治区卫生厅医疗卫生科研课题, No. Z2004002.

作者贡献分布: 蒙丹丽负责病例选择、样本取材、提取及文章撰写; 陈建红负责主要测试实验与临床资料整理; 数据分析由梁列新完成; 课题总体设计、文章修改及审阅由宋怀宇完成.

通讯作者: 宋怀宇, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科. huaiyu_song@sina.com

收稿日期: 2018-11-03
修回日期: 2019-02-10
接受日期: 2019-03-10
在线出版日期: 2019-03-28

Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Jian-Hong Chen, Huai-Yu Song

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Huai-Yu Song, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian-Hong Chen, Guangxi Testing Center, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Research and Development Project of Medical and Health Appropriate Technology in Guangxi, No. S201313-04; Medical and Health Research Project of the Department of Health of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2004002.

Corresponding author: Huai-Yu Song, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huaiyu_song@sina.com

Received: 2018-11-03
Revised: 2019-02-10
Accepted: 2019-03-10
Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a common type of ACLF, which has rapid progression and a high short-term mortality. Systemic inflammation is an important mechanism, and the increase of intestinal permeability and endotoxin translocation are the main causes of inflammatory reaction. Intestinal short chain fatty acids (SCFAs) can reduce intestinal permeability and participate in liver energy supply, which may play a protective role in hepatitis-B-related ACLF. Therefore, to study the changes of intestinal SCFA levels in patients with hepatitis-B-related ACLF may provide a new direction for the treatment of this disease.

AIM

To find out the difference of fecal SCFA levels between hepatitis-B-related ACLF patients and normal controls, and to explore its clinical significance.

METHODS

The levels of fecal acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, isovaleric acid, and total SCFAs were measured by high performance liquid chromatography (HPLC), and twenty-five ACLF patients and 15 healthy individuals were measured separately. The levels of SCFAs were compared when patients were divided into different groups by the characteristics of encephalopathy or Child-Pugh score.

RESULTS

The levels of propionic acid, isovaleric acid, and total SCFAs in the ACLF group were significantly lower than

those in the control group. In the ACLF group, the levels of acetic acid, propionic acid, and total SCFAs of the patients with hepatic encephalopathy were significantly lower than those without ($P < 0.05$). The acetic acid level in the Child-Pugh C group was significantly lower than that in the Child-Pugh B group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The levels of intestinal SCFAs in ACLF patients are lower than those in normal controls, and the levels of intestinal acetic acid, propionic acid, and total SCFAs in ACLF patients with hepatic encephalopathy are lower than those without. These changes may be associated with the pathogenesis of hepatic encephalopathy. The level of intestinal acetic acid may reflect ACLF patients' liver reserve function.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure; Short chain fatty acids; Hepatic encephalopathy; Child-Pugh score

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY. Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(6): 408-414
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.408

摘要

背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢加急性肝衰竭中的常见类型, 病情进展快, 短期死亡率高. 全身炎症反应是慢加急性肝衰竭重要的机制, 而肠道通透性增加、内毒素移位增加是引起炎症反应的原因之一. 肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性、参与肝脏能量供应, 可能在ACLF中起到一定保护作用. 因此研究ACLF患者的肠道SCFAs水平变化, 可能为该疾病的治疗提供新的方向.

目的

探讨ACLF患者与正常人相比肠道SCFAs浓度的变化及其临床意义.

方法

25名ACLF患者(病例组)、15名健康者(对照组). 应用高效液相色谱法检测两组粪便SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸及总SCFAs)的水平. 根据病例组是否合并肝性脑病, Child-Pugh分级等不同病情分组, 对SCFAs水平差别进行分析.

结果

ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平显著低于对照组($P<0.05$). 病例组伴肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平显著低于不伴肝性脑病患者($P<0.05$). Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者($P<0.05$).

结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降; 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 可能参与肝性脑病的发病; 肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙肝相关慢加急性肝衰竭, 肠道短链脂肪酸, 肝性脑病, Child–Pugh分级

核心提要: 本文以乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者为研究对象, 发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总短链脂肪酸谱(short chain fatty acids, SCFAs)水平下降, 而发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较未发生者下降, SCFAs下降可能在慢加急性肝衰竭中起到一定作用, 值得探索.

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇. 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 408-414
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.408

0 引言

慢加急性肝衰竭患者病情重, 病情变化快, 死亡率高达50%-90%[1], 虽然经过多年攻关研究, 但仍然疗效不够理想, 值得深入研究. 我们的前期研究发现, 慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高, 肠道屏障功能受损[2]. 而慢性重度乙型病毒性肝炎进展到慢性加急性肝衰竭的病人并不少见. 肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性, 增强肠黏膜屏障, 同时还参与肝脏能量供应[3,4]. 但目前少见慢加急性肝衰竭与肠道SCFAs水平的相关研究. 本研究应用高效液相色谱法(High efficiency liquid chromatography, HPLC)检测乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者粪便SCFAs水平变化, 旨在研究其变化与正常人有无不同, 并探讨肠道SCFAs水平与肝性脑病、肝功能储备的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2015-12在广西壮族自治区人民

医院消化内科、南宁市第四人民医院肝病科确诊的乙肝相关ACLF住院患者作为病例组, 同期体检健康者作为对照组. 研究取得广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会的批准同意.

纳入的病例组患者满足2012年修订的《肝衰竭诊治指南》[5]中慢加急性肝衰竭的诊断标准. 合并肝性脑病者的诊断符合《中国肝性脑病诊治共识意见(2013)》[6]中肝性脑病的诊断标准. 病例组共25例, 其中男21例,女4例, 年龄范围21-65岁, 平均年龄42岁±12岁.

病例组的排除标准为: 同时患有其他型病毒性肝炎、肝癌、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病或者自身免疫性肝病者; 合并高血压病、糖尿病、胃肠道肿瘤、慢性胃肠道疾病(克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征等); 有消化道手术史, 近1 mo内有急性胃肠道疾病症状者; 孕妇、哺乳期女性, 或患有精神疾病者; 取标本前4 wk内使用抗生素、微生态制剂; 取标本3 d前使用抗性淀粉、欧车前/卵叶车前、燕麦麸、菊粉、乳果糖等.

对照组为体检健康者, 既往无肝炎病史、无肝病症状、体征, 肝功能无异常, 肝炎病毒标记物阴性. 共15名, 其中男5例, 女10例, 年龄范围24-57岁, 平均39岁±10岁.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 收集病例组及对照组的一般人口学资料、病史资料、实验室检查等. 予改良的Child-Pugh分级对肝功能储备进行评估.

1.2.2 血标本的采集、检测: 清晨时抽取空腹静脉血, 统一检测血常规、肝肾功能、病毒性肝炎(甲、乙、丙、丁、戊型)抗原抗体检测、HBV-DNA、甲胎蛋白等.

1.2.3 粪便标本的采集、保存、预处理及测定: (1)采集、保存、预处理: 取当日新鲜粪便10 g, 置于清洁粪便盒, -80 ℃冰箱中冷冻保存, 待成批检测. 取0.5 g粪便样本自然解冻, 取其中0.3 g粪便标本装到塑料管, 加入1000 ul超纯水, 涡旋振荡, 离心(4 ℃, 1900 g, 10 min), 初步去除粗颗粒, 取上清液, 再次离心(4 ℃, 10000 g , 10 min)后, 取上清液经Millex-GS 0.22 μm滤膜过滤, 留取滤过液送检. (3)测定: 用HPLC法, 采用美国Waters 2695高效液相色谱仪, 检测器为2996-紫外检测器, 检测波长为217 nm. 乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸等SCFAs的标准品购自sigma公司. 色谱条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-AQ色谱柱(250 mm×4.6 mm), 磷酸二氢铵(pH 2.7):甲醇 = 7: 3, 流速: 0.8 mL/min, 进样量50 μL, 柱温: 30 ℃. 以上5种SCFAs及总SCFAs水平通过色谱图峰面积计算.

统计学处理 满足正态分布数据予*t*检验, 不满足正态性数据, 则采用Mann-Whitney秩和检验. 数据用中位数和四分位数间距[M(QR)]或mean±SD表示, 采用SPSS 22.0进行统计分析. $P<0.05$为具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例组基本资料 病例组与对照组的年龄差别无统计学意义($P>0.05$), 病例组及对照组基本资料如表1所示.

2.2 肠道SCFAs色谱图 采用HPLC法, 测出病例组及对照组粪便中5种SCFAs水平图谱, 如图1所示, 从色谱图可以看出, 两组标本的谱峰分离良好, 满足测定要求.

2.3 两组肠道SCFAs水平比较 病例组、对照组的各SCFAs及总SCFAs水平如表2所示, 其中丙酸、异戊酸、总SCFAs水平差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.4 ACLF患者伴/不伴肝性脑病组肠道SCFAs水平比较 病例组中按是否合并肝性脑病分为肝性脑病组($n = 6$)、无肝性脑病组($n = 19$)两组, 对比肠道SCFAs水平差异. 如表3所示, 发现合并肝性脑病的慢重肝患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者低, 具有统计学意义($P<0.05$).

2.5 ACLF患者不同Child-Pugh分级、HBV-DNA水平的肠道SCFAs水平比较 将病例组患者按肝功能储备不同可分为2组: Child-Pugh B级($n = 9$)、Child-Pugh C级($n = 16$), 本研究中无Child-Pugh评分为A级的病人. 如表4所示, Child-Pugh B级粪便乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、总SCFAs水平均低于Child-Pugh B级的患者. 其中, Child-Pugh C级组的乙酸水平降低有统计差异($P<0.05$). 如表5所示, 病例组中, HBV阳性与阴性的患者各SCFAs及总SCFAs水平无统计学差异(P均<0.05).

3 讨论

SCFAs是包含1-6个碳原子的有机酸, 包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、乳酸等. 肠道SCFAs对肠道的能量供应、肠黏膜屏障的维持、肠道免疫调节等方面有重要作用[3]. SCFAs可通过营养肠上皮细胞、加粘液层分泌、增加紧密连接蛋白合成等增强肠道屏障、减少肠道通透性[7-9], 此外肠道SCFAs还参与肝脏能量供应[4]. 我们的前期研究发现, 慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高, 存在早期肠道屏障损害, 并对其病情发展有促进作用[2].

本研究发现, ACLF患者的肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平明显低于正常人. 有报道富膳食纤维饮食、肠道产SCFAs菌多、肠道转运时间延长等均可使肠道SCFAs产生增多[10]. 慢加急性肝衰竭患者消化道症状明显, 食欲明显减退, 从而导致SCFAs饮食来源减少. Li等[11]发现, 慢性重型肝炎患者肠道拟杆菌、双歧杆菌等主要产SCFAs细菌数量明显减少, 而肠杆菌数

表 1 基本资料

分组	性别/*n*	年龄(岁)	TBIL(μmmol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	肝性脑病分级/*n*	CP分级/*n*	HBeAg/*n*	HBV-DNA/*n*
病例组	男/21 女/4	42 ± 12	358.41 ± 156.77	32.41 ± 6.25	19.95 ± 6.27	1级/2 2级/4 无/19	B级/9 C级/16	阳性/3 阴性/22	阳性/16 阴性/9
对照组	男/10 女/5	39 ± 10	10.62 ± 2.81	41.25 ± 2.75	13.3 ± 0.74	–	–	阳性/0 阴性/15	阳性/0 阴性/15
*P*值		0.853	0.00	0.000	0.000	–	–	–	–

TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; CP分级: Child-Pugh分级; HbeAg: 乙肝e抗原; HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 > 500/mL; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 < 500/mL.

表 2 病例组、对照组短链脂肪酸的水平[M(QR), mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
病例组	25	1.89 (4.17)	1.11 (4.01)	0.96 (2.79)	0.0 (0.58)	0.22 (1.14)	6.55 (11.13)
对照组	15	5.59 (11.67)	6.28 (6.63)	2.96 (7.84)	0.9 (1.59)	3.08 (7.57)	29.37 (36.61)
*Z*值	–	–1.728	–2.478	–1.171	–1.7	–3.101	–2.952
*P*值	–	0.088	0.013[a]	0.255	0.112	0.002[a]	0.003[a]

[a]*P*<0.05, 与对照组比较.

表 3 病例组肝性脑病及无肝性脑病组患者的短链脂肪酸水平对比[M(QR)/mean ± SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
肝性脑病组	6	0.51 ± 0.49	0.41 ± 0.59	0.34 (1.16)	0.00 (0.24)	0.00 (1.85)	2.51 ± 2.78
无肝性脑病组	19	3.59 ± 3.78	2.48 ± 2.23	0.98 (5.16)	0.07 (0.69)	0.25 (1.18)	11.50 ± 9.91
*t*值/*Z*值	–	–3.463	–3.663	1.303	1.373	0.986	–2.165
*P*值	–	0.002[a]	0.001[a]	0.221	0.221	0.366	0.041[a]

[a]*P*<0.05, 与对照组比较.

表 4 病例组不同Child-Pugh分级的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean ± SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
Child-Pugh B级	9	4.45 (3.50)	2.62 ± 2.40	0.98 (4.37)	0.11 (0.74)	0.75 (1.03)	9.57 (13.1)
Child-Pugh C级	16	1.01 (1.91)	1.62 ± 1.99	0.82 (2.99)	0.00 (0.41)	0.00 (1.06)	5.72 (10.08)
*t*值/*Z*值	–	–1.990	1.122	–0.406	–1.649	–1.755	–1.645
*P*值	–	0.049[a]	0.273	0.718	0.136	0.095	0.108

[a]*P*<0.05, 与对照组比较.

量增加. 拟杆菌则主要产丙酸、乙酸, 双歧杆菌主要产乙酸、乳酸. 产SCFAs菌群减少可能使肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs等水平下降. 因此, ACLF患者肠道SCFAs水平下降, 可能是食物摄入不足和肠道菌群变化共同作用的结果. 肠道SCFA的减少, 反过来加重肠道上皮细胞损害, 使得肠道通透性增加、内毒素移位增加, 促进疾病进展.

当肝功能严重受损或者存在门体分流等时, 氨、SCFAs、硫醇、酚类等产物进入脑组织增多, 协同参与肝性脑病的发生. SCFAs进入大脑后可能通过影响神经传导、干扰脑组织能量代谢, 导致动物出现意识障碍症状[12]. 在王慧[13]的研究中, 30名肝性脑病患者肠道

表 5　病例组不同HBV-DNA水平的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean ± SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
HBV-DNA阳性	8	5.64 ± 4.96	0.89 (5.57)	2.79 (12)	0.06 (0.23)	0.32 (1.09)	15.75 ± 13.06
HBV-DNA阴性	17	1.54 ± 1.55	1.18 (3.81)	0.07 (1.39)	0.00 (0.72)	0.22 (1.51)	6.33 ± 5.57
*t*值/*Z*值	–	2.290	−0.471	−1.670	0.000	0.241	1.956
*P*值	–	0.053	0.669	0.110	1.000	0.842	0.085

HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 > 500/mL; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 < 500/mL.

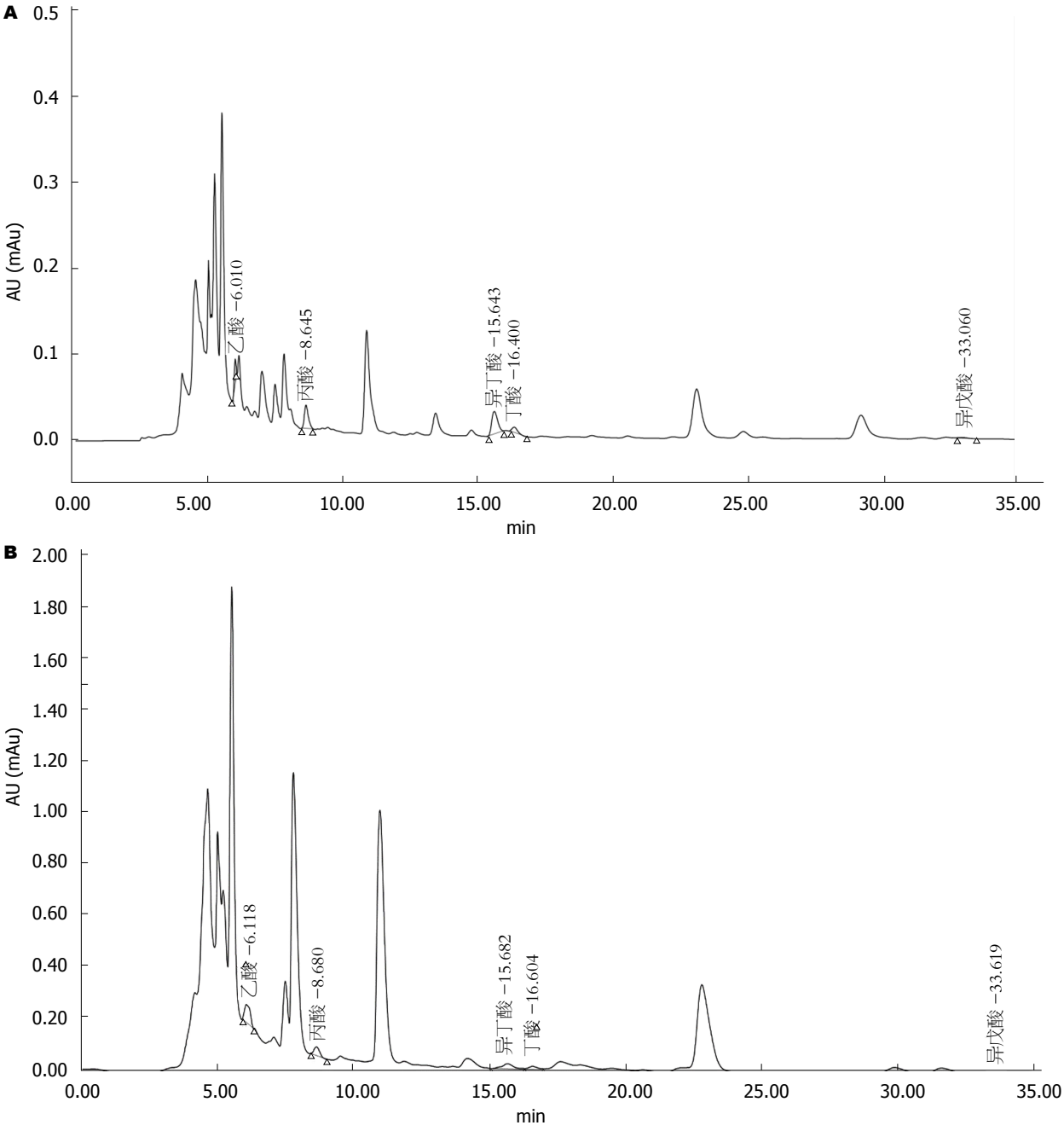


图 1　病例组、对照组短链脂肪酸测定液相色谱图. A: 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者粪便短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)高效液相色谱图; B: 健康体检者粪便SCFAs高效液相色谱图.

产SCFAs菌拟杆菌、双歧杆菌较正常对照组明显减少. 我们研究发现伴肝性脑病的ACLF患者, 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs等水平下降, 其原因我们推测一方面可能有肠道SCFAs总合成水平降低的原因, 另一方面不排除是肠道通透性增加, 由肠道进入外周血中的SCFAs相对增多, 进而中枢神经系统的SCFAs水平增高, 参与ACLF患者肝性脑病的发生.

有研究发现, 慢性乙型病毒性肝炎后肝硬化患者肠道主要产SCFAs菌——拟杆菌丰度与Child-Pugh评分呈负相关关系[14]. 肝硬化患者肠道产乙酸菌双歧杆菌减少, Child-Pugh B、C级患者菌群失调较A级严重[15]. 本研究中, Child-Pugh C级的患者乙酸水平显著低于Child-Pugh B级患者, 与上述研究有吻合之处, 但其他肠道SCFA水平未提示有统计学差异, 可能和本研究样本量偏小有关, 仍待今后进一步研究. 本文中研究对象为ACLF, 并未发现不同HBV-DNA水平的患者肠道SCFAs水平存在统计学差别, 两者关系有待研究.

总之, 我们发现ACLF患者肠道SCFAs水平明显低于正常人, 伴肝性脑病的患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者下降, Child-Pugh评分为C级的患者乙酸水平较Child-Pugh B级患者低, 以上发现提示肠道SCFAs的变化可能在ACLF患者的病情进展中发挥一定的作用, 针对肠道SCFAs的干预措施有可能是改善其预后是一个新的研究方向, 值得临床进一步深入研究.

文章亮点

实验背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病情进展快, 预后差. 慢性重型乙肝患者肠道黏膜通透性增高短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)在营养肠道、维持肠道屏障、肝脏能量代谢中发挥作用, 其变化可能在该病中起到一定保护作用.

实验动机

通过比较ACLF与正常对照、不同病情(肝性脑病, Child-Pugh分级等)患者粪便SCFAs变化情况, 初步探究肠道SCFAs与该病的关联.

实验目标

本研究结果为探索SCFAs在ACLF患者疾病治疗、病情预后评估方面提供了线索, 为未来的深入研究提供了方法参考.

实验方法

通过高效液相色谱技术, 检测到患者的肠道SCFAs水平下降, 并且在合并症较多、病情较重时某些SCFAs含量下降, 并具有统计学意义, 为SCFAs在该病的进一步应用提供线索, 达到了研究目的.

实验结果

研究发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平下降, 而发生肝性脑病患者较未发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 病情较重的Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者, 提示SCFAs可能在这一疾病的发生发展中有一定作用, 某些SCFAs可能与特定疾病进展有关, 未来值得进一步研究.

实验结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降; 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 可能参与肝性脑病的发病; 肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能. 本研究采用高效液相法检测SCFAs, 提示结果较稳定, 适合推广.

展望前景

因本研究为初步探索性研究, 研究病例数相对偏少, 且未能纳入肝硬化等患者人群, 未来有待扩大样本量、扩大患者人群, 也有待从分子水平等进一步探究, 以期对临床有更大的指导意义.

4 参考文献

1 Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-261 [PMID: 11867872 DOI: 10.1159/000047017]
2 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄云花, 梁列新. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制. 世界华人消化杂志 2008; 31: 3561-3565 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.31.018]
3 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
4 Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]
5 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 实用肝脏病杂志 2013; 3: 210-216
6 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 2: 81-93
7 Inagaki A, Sakata T. Dose-dependent stimulatory and inhibitory effects of luminal and serosal n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig distal colonic mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo) 2005; 51: 156-160 [PMID: 16161765]
8 Tong LC, Wang Y, Wang ZB, Liu WY, Sun S, Li L, Su DF, Zhang LC. Propionate Ameliorates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis by Improving Intestinal Barrier Function and Reducing Inflammation and Oxidative Stress. *Front Pharmacol* 2016; 7: 253 [PMID: 27574508 DOI: 10.3389/fphar.2016.00253]
9 Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis

M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochemical J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/BJ20082222]
10 Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72 [PMID: 12740060 DOI: 10.1079/PNS2002207]
11 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J* (Engl) 2001; 114: 869-872 [PMID: 11780370]
12 李兆申, 贾林. 肝性脑病. 人民军医出版社; 2007
13 王慧, 张艳鹤, 常文娟, 杨记康. 初步分析肝性脑病患者肠道菌群结构的变化. 临床医药文献电子杂志 2016; 25: 4991; 4993
14 Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175 [PMID: 24369878 DOI: 10.1186/1471-230X-13-175]
15 黄晓宇, 李刚平, 寇继光, 李蕾, 夏秀梅, 杨玲–, 侯晓华. 肝硬化患者肠道菌群失调与Child-Pugh分级的关系. 临床肝胆病杂志 2015; 3: 392-395

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年3月28日; 27(6): I-V

www.wjgnet.com

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.