

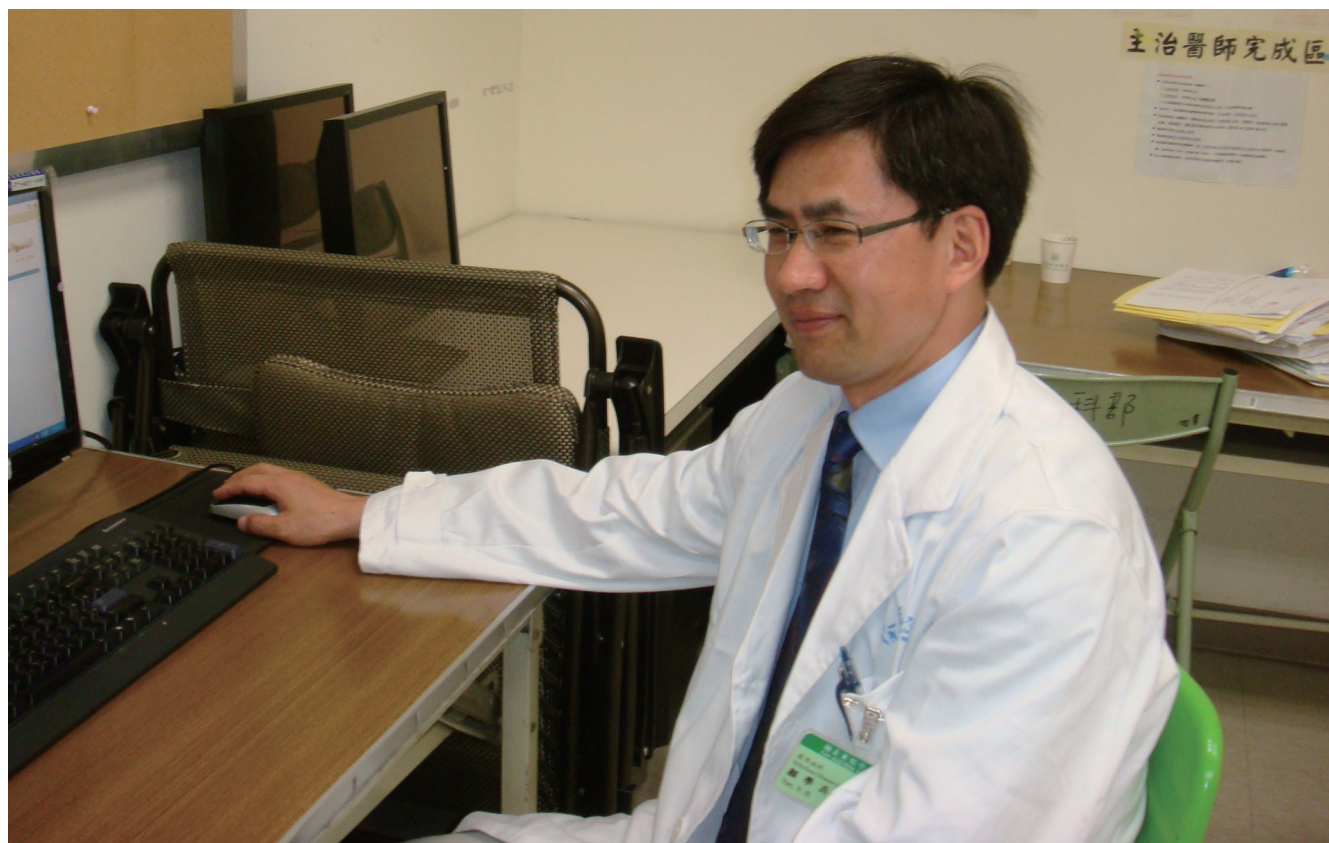
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2016 年 5 月 8 日 第 24 卷 第 13 期 (Volume 24 Number 13)**



**13/2016**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

### 总顾问

陈可冀教授  
纪小龙教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

白爱平副教授  
白岚教授  
柏愚副教授  
蔡全才副教授  
柴宁莉主任医师  
常丽丽主任医师  
陈国忠主任医师  
陈洪教授  
陈明锴教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授  
陈源副教授  
程斌教授

池肇春教授  
迟宝荣教授  
迟雁副教授  
褚传莲副教授  
崔立红教授  
戴菲副主任医师  
丁浩主治医师  
丁士刚教授  
丁雯瑾主治医师  
丁震副主任医师  
董蕾教授  
董卫国教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇教授  
段志军教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授  
范一宏主任医师  
冯百岁教授  
冯志杰主任医师  
傅春彬主任医师  
甘华田教授  
高凌副教授  
戈之铮教授  
关晓辉主任医师  
郭津生主任医师  
郭晓钟教授  
韩双印主任医师  
韩英教授  
郝建宇教授  
郝丽萍副教授  
郝微微主任医师  
郝英霞主任医师  
何继满教授  
黄杰安主任医师  
黄晓东主任医师  
黄颖秋教授  
黄缘教授

黄志刚主任医师  
霍丽娟主任医师  
季光教授  
季国忠教授  
贾国葆副教授  
贾林教授  
菅向东主任医师  
江米足教授  
姜春萌教授  
姜慧卿教授  
姜相君主任医师  
蒋波涛副主任医师  
蒋益主任医师  
金博主任医师  
金海燕教授  
蓝宇教授  
李淑德教授  
李瑜元教授  
李兆申教授  
梁洁副教授  
林军教授  
林琳教授  
林志辉教授  
刘爱群副主任医师  
刘冰熔教授  
刘德良教授  
刘凤斌教授  
刘改芳主任医师  
刘海峰主任医师  
刘亮明副教授  
刘鹏飞主任医师  
刘平教授  
刘文天教授  
龙云主治医师  
芦永福副教授  
罗和生教授  
罗素霞主任医师  
吕农华教授

吕小平教授  
马红主任医师  
马欣主任医师  
毛恩强教授  
毛高平教授  
毛华教授  
孟庆华教授  
孟祥军主任医师  
缪应雷主任医师  
宁守斌主任医师  
牛春燕教授  
欧希龙副教授  
潘秀珍教授  
潘阳林副教授  
钦丹萍教授  
曲宝戈主任医师  
任粉玉教授  
沙杰副主任医师  
邵先玉教授  
沈琳主任医师  
沈薇教授  
沈卫东副主任医师  
施瑞华教授  
石定主任医师  
石振东副主任医师  
时永全教授  
宋军副教授  
孙自勤教授  
汤绍辉教授  
唐世刚教授  
唐映梅副主任医师  
田德安教授  
田宇彬教授  
庾必光教授  
宛新建副教授  
汪安江副主任医师  
汪余勤副主任医师  
王承党教授

王江滨教授  
王良静研究员  
王蓉主任医师  
王甦副教授  
王蔚虹教授  
王晓娣主任医师  
王志荣教授  
王忠莉主任医师  
吴晓玲副主任医师  
夏金荣主任医师  
夏时海教授  
向晓星主任医师  
谢会忠教授  
辛永宁副教授  
徐灿副教授  
徐辉主任医师  
徐可树教授  
徐萍教授  
许翠萍主任医师  
许钟副主任医师  
薛博瑜教授  
阳学风教授  
杨建民教授  
杨长青教授  
姚定康教授  
叶丽萍教授  
于珮主任医师  
展玉涛主任医师  
张福奎主任医师  
张国顺主任医师  
张国顺主任医师  
张海蓉教授  
张锦华主任医师  
张明鑫主治医师  
张庆瑜教授  
张秋瓚主任医师  
张涛副主任医师  
张伟副主任医师



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

## 消化外科学

白日星主任医师  
白松主任医师  
白雪副主任医师  
白雪巍副主任医师  
白玉作教授  
白玉奎主任医师  
卜献民副教授  
蔡建春教授  
蔡建辉教授  
蔡金贞教授  
柴新群主任医师  
陈炳官教授  
陈大伟主任医师  
陈光教授  
陈海龙教授  
陈积圣教授  
陈进宏主任医师  
陈凜教授  
陈龙奇主任医师  
陈平教授  
陈汝福教授  
陈思曾教授  
陈晓鹏教授  
陈孝平教授  
陈钟教授  
程树群副教授  
迟天毅副教授  
仇毓东教授  
褚海波主任医师  
崔清波副教授  
崔彦主任医师  
崔云甫教授  
戴朝六教授  
戴冬秋教授  
单云峰主任医师  
丁健华主任医师  
丁义涛教授  
丁永斌主任医师  
杜国盛主任医师  
杜顺达副教授  
杜潇副教授

范应方主任医师  
范跃祖教授  
方哲平主任医师  
房学东教授  
傅红副教授  
傅廷亮教授  
傅小云副主任医师  
傅晓辉副教授  
高军副主任医师  
高毅主任医师  
葛海燕教授  
耿庆教授  
耿智敏主任医师  
宫轲教授  
龚建平主任医师  
顾国利副主任医师  
顾晋教授  
顾岩教授  
管小青教授  
韩天权教授  
郝纯毅主任医师  
何向辉教授  
何裕隆教授  
侯纯升主任医师  
胡安斌教授  
黄成副主任医师  
黄耿文 副主任医师  
计勇教授  
姜卫东教授  
贾云鹤教授  
江艺主任医师  
姜波健教授  
姜洪伟主任医师  
蒋小华副教授  
焦作义教授  
金黑鹰教授  
金山主任医师  
靖昌庆主任医师  
鞠少卿教授  
康春博副主任医师  
克力木·阿不都热  
依木教授  
孔静副教授  
兰平教授  
李德宇主任医师  
李富宇教授  
李革副教授  
李海民教授  
李华教授  
李华山主任医师  
李江涛主任医师  
李靖教授  
李宁主任医师  
李胜研究员  
李涛副主任医师  
李文岗副教授  
李小红教授  
李晓武教授  
李徐奇副教授  
李旭副教授  
李汛教授  
李勇教授  
李幼生教授  
李玉民教授  
李元新教授  
李云龙副教授  
李哲夫主任医师

李正荣副教授  
李宗芳教授  
梁道明副教授  
梁建教授  
梁廷波主任医师  
刘宝林教授  
刘超教授  
刘飞德副主任医师  
刘刚主任医师  
刘宏斌主任医师  
刘宏鸣副教授  
刘厚宝主任医师  
刘江文主任医师  
刘金钢教授  
刘金华副主任医师  
刘亮副主任医师  
刘权焰教授  
刘三光副教授  
刘尚国副教授  
刘逸副主任医师  
刘作金主任医师  
卢实春教授  
陆才德主任医师  
禄韶英副教授  
骆成玉教授  
吕云福教授  
麻勇副研究员  
孟繁杰教授  
孟庆成副教授  
牟一平教授  
倪俊副主任医师  
牛伟新教授  
潘光栋主任医师  
潘明新主任医师  
彭利教授  
彭南海教授  
彭松林副教授  
齐清会教授  
乔世峰主任医师  
秦华东教授  
秦建民主任医师  
秦仁义教授  
邱成志教授  
邱江锋主任医师  
邱伟华主任医师  
邱云峰主任医师  
曲兴龙主任医师  
任宁主任医师  
阮翊主任医师  
尚东主任医师  
邵万金主任医师  
申占龙副教授  
沈世强教授  
沈志勇主任医师  
施宝民教授  
施诚仁教授  
石毓君副研究员  
帅晓明副教授  
宋京海主任医师  
宋武教授  
宋新明教授  
宋振顺教授  
苏松副教授  
孙诚谊教授  
孙光副主任医师  
孙文兵教授  
孙象军副主任医师

孙星副教授  
孙学英教授  
孙勇副主任医师  
孙勇伟主任医师  
孙昀副主任医师  
谭晓冬教授  
汤朝晖副主任医师  
汤绍涛教授  
唐南洪教授  
唐哲教授  
陶凯雄教授  
田虎主任医师  
佟立权主任医师  
万赤丹教授  
汪波主任医师  
汪昱主任医师  
王从俊副教授  
王道荣主任医师  
王德盛副主任医师  
王凤山教授  
王刚副研究员  
王宏副主任医师  
王坚教授  
王健生教授  
王蒙副教授  
王巍主任医师  
王卫东主任医师  
王小明主任医师  
王晓锋副主任医师  
王晓鹏副主任医师  
王雪峰主任医师  
王毅军教授  
王永兵主任医师  
王悦华主任医师  
王长森教授  
王振军教授  
王征副主任医师  
王铮副研究员  
王志明教授  
王忠裕教授  
尉继伟教授  
魏东主任医师  
魏益平副主任医师  
邬林泉教授  
吴德全教授  
吴帆副主任医师  
吴立胜副主任医师  
吴硕东主任医师  
吴伟顶副主任医师  
吴文川副主任医师  
吴文溪教授  
吴晓峰副主任医师  
吴学东教授  
伍晓汀主任医师  
向国安主任医师  
向进见副主任医师  
肖江卫主任医师  
肖卫东副教授  
谢斌辉主任医师  
谢敏主任医师  
谢义民副主任医师  
谢于副主任医师  
徐阿曼教授  
徐锋副教授  
徐进副教授  
徐迅迪教授  
徐泱副教授

许洪卫主任医师  
许建新副主任医师  
许剑民教授  
许庆文主任医师  
薛东波教授  
薛英威教授  
闫峰副教授  
杨柏霖主任医师  
杨家和主任医师  
杨晓军副主任医师  
姚英民教授  
殷佩浩副主任医师  
殷正丰教授  
于则利教授  
俞富祥副教授  
禹正杨副教授  
喻春钊教授  
元海成主治医师  
袁周副主任医师  
臧潞副主任医师  
翟博副主任医师  
张安平副教授  
张丰深主任医师  
张宏教授  
张建文主任医师  
张进祥副教授  
张俊副研究员  
张力为副教授  
张连阳教授  
张鹏副研究员  
张万广副教授  
张西波副教授  
张新晨教授  
张振海副主任医师  
赵宝生主任医师  
赵礼金主任医师  
赵青川主任医师  
郑虹主任医师  
郑建勇副教授  
郑民华教授  
支巧明主治医师  
智绪亭教授  
周进学副教授  
周平红教授  
周彤教授  
周伟平教授  
周翔宇副主任医师  
周志祥教授  
朱海宏副主任医师  
朱继业教授  
朱建平主任医师  
朱建伟教授  
朱世凯副主任医师  
朱小朝副主任医师  
朱正钢教授  
朱志军教授  
邹小明教授

## 消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

### 消化中医药学

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

### 消化肿瘤学

曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副教授  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师  
侯凤刚副教授

胡冰教授  
胡兵研究员  
胡国清教授  
华东教授  
华海清教授  
江家骥教授  
江建新副主任医师  
姜又红教授  
蒋敬庭教授  
蒋晓东教授  
金晶主任医师  
靖大道教授  
李成刚副教授  
李杰主任医师  
李苏宜教授  
李伟华教授  
李子禹教授  
梁国刚教授  
梁后杰教授  
梁颖讲师  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘国龙教授  
刘云鹏教授  
柳长柏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
陆斌副教授  
孟立娜教授  
聂飏副主任医师  
朴龙镇副教授  
曲春枫教授  
沈克平主任医师  
史颖弘副教授  
隋红副教授  
谭煌英主任医师  
谭宁研究员  
谭盛葵教授  
谭诗云教授  
唐景峰副教授  
唐亚雄研究员  
田华研究员  
田艳涛主任医师  
王成锋主任医师  
王阁教授  
王凯峰副主任医师  
王凯娟教授  
王伟主治医师  
魏国副主任医师  
吴健雄主任医师  
向邦德主任医师  
肖文华主任医师  
肖秀英副主任医师  
徐建明主任医师  
徐克成教授  
颜兵主治医师  
杨宏强副教授  
杨秋蒙副主任医师  
伊力亚尔·夏合丁教授  
袁媛教授  
张德奎主任医师  
张方信主任医师  
张凤春教授  
张静姝研究员  
张佃主任医师  
张晓丽副教授  
张毅教授  
张钰研究员  
郑丽端副教授

周福有教授  
周建奖教授  
朱永良研究员

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

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

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

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



刘旭东副主任医师  
刘长征副教授  
柳增善教授  
陆伦根主任医师  
罗茂副研究员  
宁钧宇副研究员  
彭宗根副研究员  
乔明琦教授  
秦雪教授  
曲芬教授  
任浩副教授  
沈东炎副教授  
沈美龙主任医师  
沈涛副教授  
石松林副教授  
宋景春副主任医师  
苏兆亮副教授  
孙同文教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授  
汤静副主任药师  
田文静副教授  
汪海峰教授  
汪思应教授  
王改平副教授  
王健教授  
王明荣研究员  
王钦红教授  
王书奎教授  
王晓东主任医师  
王秀伶教授  
王勇教授  
王友亮副研究员  
魏继福研究员  
文彬研究员  
吴道澄教授  
吴江锋教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴巧凤副研究员

吴志强副教授  
伍义行教授  
夏敏教授  
胥萍主任医师  
秩茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赓宏研究员  
岳昌武副教授  
张达矜副研究员  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武副主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

陈云昭副教授  
樊祥山副主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
刘芳芳副主任医师  
刘丽江教授

陆建波主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华副主任医师  
齐晓薇副主任医师  
秦阳华主治医师  
石雪迎主任医师  
孙青主任医师  
王宝根副主任医师  
王金胜教授  
王莉主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利教授  
杨勤教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
郑建明教授  
朱亮副教授

#### 消化护理学

安力彬教授  
成杰副主任护师  
崔岩副主任护师  
单信芝副主任护师  
丁焕娟副主任护师  
方英副主任护师  
房辉副教授  
高薇副主任护师  
葛淑芝副主任护师  
谷敏副主任护师  
郭会敏主管护师  
郭巧珍主管护师  
赫玲玲主任护师  
黄砚萍副主任护师  
惠娜主管护师  
吉建华副主任护师  
江丽萍副主任护师  
江萍主任护师

金凤娟副主任护师  
金爽主任护师  
靳雁副主任护师  
孔德玲副主任护师  
李金娜主任护师  
李俊玲主任护师  
李卡副主任护师  
李丽副主任护师  
李连红主任护师  
李琬主任护师  
李敏香副主任护师  
李雯副主任护师  
李秀芬副主任护师  
李淳副主任护师  
廖培娇副主任护师  
林征教授  
刘慧萍主任护师  
刘永宁副主任护师  
龙晓英主任护师  
卢根娣主任护师  
罗凝香副主任护师  
马久红副主任护师  
马燕兰主任护师  
孟志新副主任护师  
潘爱红副主任护师  
潘玉凤副主任护师  
齐向秀主管护师  
齐艳副主任护师  
乔晓斐副主任护师  
乔筱玲副主任护师  
任珍主任护师  
史铁英主任护师  
宋江美副主任护师  
宋艳燕副主任护师  
孙丽娟副主任护师  
孙莉副主任护师  
孙晓美副主任护师  
唐碧云副主任护师  
唐鲁主管护师

陶然主管护师  
滕莉副主任护师  
田银娣主管护师  
王春英副主任护师  
王红副主任护师  
王家香主任护师  
王庆华副教授  
王晓春副主任护师  
王琇副主任护师  
王宇副主任护师  
王玉娟主任护师  
韦健主管护师  
席惠君副主任护师  
谢璐芬主管护师  
许璧瑜副主任护师  
薛海燕副主任护师  
薛素梅主任护师  
杨会副主任护师  
杨云英主任护师  
姚丽文副主任护师  
叶海丹副主任护师  
尹安春主任护师  
俞静娴副主任护师  
袁晓青副主任护师  
张彩云主任护师  
张洁副主任护师  
张丽副主任护师  
张丽燕主管护师  
张琳琳副教授  
张敏副主任护师  
张善红副主任护师  
张咏梅教授  
赵艳伟副主任护师  
郑粉善副主任护师  
郑思琳主任护师  
郑雪梅副主任护师  
周文琴副主任护师  
周霞霞副教授  
朱秀琴副主任护师  
朱颖副主任护师



### 述评

- 1943 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代?

颜学兵

- 1952 非编码RNA与肝脏疾病

石娟娟, 党双锁

### 基础研究

- 1960 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 $\alpha$ 的过度活化减轻肠缺血再灌注损伤

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮

- 1968 肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响

彭颖, 范恒

### 临床研究

- 1976 胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治

### 文献综述

- 1984 胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值

刘金哲, 周丽雅

- 1993 克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭

- 2002 大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展

蒋元辉, 曹勤

- 2010 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响

程灿, 李昌平

- 2019 幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展

李超, 张振玉

- 2025 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系

刘婉, 卜平

### 研究快报

- 2032 生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满



2038 GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷

## 临床经验

2045 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成

2051 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花

2056 低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳

2063 胆囊肉瘤样癌临床分析12例

裴新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家晗

2070 运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华

2077 消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响

王雪飞, 王国祥, 蒋英

2081 消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南

2087 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响

张凌云, 姜永梅, 纪凤芝, 刘佳, 刘希双

2093 结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价

章志丹, 李鑫, 鲁翀

2102 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义

2108 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值

俞杭, 朱守朝, 许硕贵

## 病例报告

2113 以绞窄性小肠梗阻为首表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军

## 附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 1951 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1967 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1983 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2024 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2044 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2062 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2069 《世界华人消化杂志》正文要求  
2116 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 颜学兵, 教授, 主任医师, 博士生导师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科. 主要从事乙型、丙型肝炎病毒变异与临床的研究. 现任科室主任, 为国家自然科学基金及江苏省医学科技奖评审专家, 省“医学重点人才”、省“六大人才高峰”、省“333高层次人才培养工程”及省高校“青蓝工程”培养对象. 曾研修于法国巴斯德研究所/INSERM U370联合实验室、浙江大学传染病学国家重点实验室及台湾亚东纪念医院感染病科. 主持国家自然科学基金、“十二五”等重大传染病防治专项子课题、江苏科技厅省临床医学科技专项-新型技术攻关等课题10余项, 获得科技进步奖2项. 在国内外发表含SCI论文70余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-05-08

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

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

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 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90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有



## Contents

Volume 24 Number 13 May 8, 2016

### EDITORIAL

- 1943 Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy?

*Yan XB*

- 1952 Non-coding RNAs and liver diseases

*Shi JJ, Dang SS*

### BASIC RESEARCH

- 1960 Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 $\alpha$

*Liu XJ, Li ZH, Li L, Zheng BF, Feng WY, Cheng FC, Chen LJ, Fu TL*

- 1968 Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis

*Peng Y, Fan H*

### CLINICAL RESEARCH

- 1976 Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis

*Xie MZ, He ZM, Huang FJ, Zhou XQ, Wu ZZ*

### REVIEW

- 1984 Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer

*Liu JZ, Zhou LY*

- 1993 Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease

*Guan LF, Li WB, Hu BW, Sun L, Liu TT*

- 2002 Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps

*Jiang YY, Cao Q*

- 2010 Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases

*Cheng C, Li CP*

- 2019 Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication

*Li C, Zhang ZY*

- 2025 Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity

*Liu W, Bo P*

### RAPID COMMUNICATION

- 2032 Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver

*Zhao QF, Xu YZ, Zou J, He JM*

- 2038 Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*

*Xie N, Zhang LC, Fu BM, Tang B, Li CM, Zhao Y, Hu MD, Zhang J*

### CLINICAL PRACTICE

- 2045 Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding

*Zhu QX, Tian X, Liu M, Han Z, Tan J, Wang C*

- 2051 Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage

*Liu F, Xu JM, Xu H, Ye LH*

- 2056 Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions

*Liu P, Liu Y, Yue SW, Gao JB, Dong LG, Zhao XT, Chang LY*

- 2063 Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder

*Chang XW, Ma XX, Li J, Shen HX, Qiao ZT, Wan JH*

- 2070 Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle

*Zhu L, He WH, Xia L, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Lv NH*

- 2077 Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy

*Wang XF, Wang GX, Jiang Y*

- 2081 Value of standardized treatment mode for peptic ulcer

*Jiang YP, Jiang N, Zhang Y, Li MJ, Yang ZN*

- 2087 Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications

*Zhang LY, Jiang YM, Ji FZ, Liu J, Liu XS*

- 2093 Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis

*Zhang ZD, Li X, Lu C*

- 2102 Effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery

*Zhang YX, Wang HB, Jiang B, Liu HY*

- 2108 Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication

*Yu H, Zhu SC, Xu SG*

### CASE REPORT

- 2113 Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review

*Ye YQ, Xie Y, Zhang L, Xie J*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 13 May 8, 2016

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Bing Yan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** May 8, 2016

#### 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 OFFICE

Peng Guo, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-59080035 13901166126  
Fax: +86-10-85381893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://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 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 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 [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代?

颜学兵

颜学兵, 徐州医学院附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

颜学兵, 教授, 博士生导师, 医学博士, 主要从事肝炎方面的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81371867  
江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033  
江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117  
江苏省“六大人才高峰”项目基金资助项目, No. 2011-WS-068

作者贡献分布: 本文由颜学兵独立完成.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科. [yxbxuzhou@126.com](mailto:yxbxuzhou@126.com)

收稿日期: 2016-01-04  
修回日期: 2016-01-31  
接受日期: 2016-02-22  
在线出版日期: 2016-05-08

### Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy?

Xue-Bing Yan

Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Key Medical Talent Cultivation Program, No. RC2011117; the Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. [yxbxuzhou@126.com](mailto:yxbxuzhou@126.com)

Received: 2016-01-04  
Revised: 2016-01-31  
Accepted: 2016-02-22  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver diseases. Direct-acting antiviral (DAA) agents undoubtedly bring hope for patients who cannot tolerate or are not suitable for interferon therapy. There have been six foreign guidelines for anti-HCV therapy in 2014, and in October this year, China also updated its guideline for the diagnosis and treatment of HCV infection. In this paper I review the current status and future perspectives of HCV treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Direct-acting antiviral agent; Protease inhibitors; Polymerase inhibitors

Yan XB. Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1943>

### 摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致慢性肝脏疾病的原因之一. 直接抗病毒(direct-acting antiviral, DAA)药物的问世无疑给不能耐受或不适合干扰素治疗的患者带来了希望. 2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而

### 背景资料

鉴于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 随着抗HCV新的药物陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

### 同行评议者

孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 龔作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科



## ■ 研发前沿

由于直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)运用仍然存在一些问题,加之国内对于治疗方案还不够熟悉,如果指导不正确,可能会给患者以后的治疗带来众多问题,如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药问题。

2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南。本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一简要概述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 直接抗病毒药物; 蛋白酶抑制剂; 聚合酶抑制剂

**核心提示:** 直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)为不愿意或不能耐受聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗的患者开辟了新的途径,对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂,由于DAA运用仍然存在一些问题,如果指导不正确,可能会给患者的治疗带来众多问题。

颜学兵. 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代? 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1943>

## 0 引言

由于全球尚无针对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的疫苗,欧美国家HCV感染相对于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)多,因此,研制针对HCV的直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)是国外许多著名制药公司的投注热点之一。登录<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>网站,可见几乎每周1次HCV研制药更新公告。鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速,针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速<sup>[1,2]</sup>。2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南<sup>[3-8]</sup>,而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治指南<sup>[9]</sup>。国内学者也及时对指南进行了解读和分析<sup>[10-15]</sup>。随着抗HCV新的药物陆续上市,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂。

## 1 抗HCV的治疗从非特异性走向特异性治疗时代

在针对HCV复制特异性靶点的DAA上市以前,抗HCV的治疗是聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)和利巴韦林(Ribavirin, RBV),即PR的标准化治疗(standard of care, SOC)<sup>[16,17]</sup>。由于SOC中PR具

有免疫调节和抗病毒作用,对其他多种病毒也有一定的作用,故相对于采用DAA的抗HCV治疗方案,PR治疗方案可以说是非特异性治疗。2014-01-16的NEJM上发表了两项评估全口服药物联合治疗HCV感染安全性和有效性的非盲开放II期临床试验表明,即便不使用干扰素,也能够获得较高的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率<sup>[18,19]</sup>,故DAA药物显示了良好的应用前景<sup>[20-23]</sup>。我们认为DAA称为STAT-C(specifically targeted antiviral therapy for HCV)比较合适,其含义为特异性靶向抗HCV治疗药物<sup>[24-26]</sup>,此类药物主要用于抗HCV的治疗<sup>[27]</sup>。早期在筛选抗HCV药物分为两类:蛋白酶抑制剂及HCV蛋白酶抑制剂(protease inhibitor for HCV, POR-IH)、聚合酶抑制剂及HCV聚合酶抑制剂(polymerase inhibitor for HCV, POL-IH)。之所以部分前面冠以HCV,其含义是此类DAA只对HCV起作用,而不加以HCV限制的聚合酶或蛋白酶,对于其他病毒的聚合酶和复制酶也有一定的作用。部分在研和上市的蛋白酶抑制剂对其他病毒也有一定的抑制作用,如蛋白酶抑制剂的增敏剂Ritonavir(R),在抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)治疗中也有运用,抗HCV的药物Sofosbuvir有研究报道可用于有免疫功能障碍的戊型肝炎患者的抗病毒治疗。

## 2 在研和上市的抗HCV的DAA主要靶点

理论上针对HCV复制的任一环节都是研制抗HCV药物的靶点,包括HCV入侵的受体、复制过程中的蛋白酶、聚合酶、装配过程所需的蛋白质。在研和上市的DAA的主要是包括三类,即NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂<sup>[28-31]</sup>。

**2.1 NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂** NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂,此类药物的多以previr结尾。非结构蛋白NS3(p-70)是HCV多聚蛋白剪切产物,为丝氨酸蛋白酶。由于NS3/4A蛋白酶在HCV多聚蛋白加工成熟和RNA复制中所起的重要作用,故抑制NS3/4A活性即可阻断HCV复制、翻译和翻译后多聚蛋白的加工成熟<sup>[32,33]</sup>。此类药物由于基本结构及作用的靶点相似或相同,在步入II或III期时名称中多以previr结尾,正式上市后更名为其商品名。因

为此区编码的蛋白具有蛋白酶的功能, 故针对此区的DAA也称为蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)<sup>[34]</sup>.

在研和上市的POR-IH的药物共有11种. 以单一药物上市的DAA药物中针此类最多, 有4种: Boceprevir(BOC)、Telaprevir(TVR)、Simeprevir(SMV)加1种Ritonavir同类药物的增效剂(在抗HIV中得到运用)和在日本上市的Asunaprevir(ASV), 还有Ciluprevir、Faldaprevir、Vaniprevir、Sovaprevir(ACH-1625)[研制过程中曾经因为丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高而一度终止临床试验, 但最终于2014-06-16得到解禁得以继续研究]、MK-5172. 其中Ciluprevir的靶标是唯一的针对NS2/3蛋白酶. 没有上市和在研的POR-IH多属于第二代的蛋白酶抑制剂.

POR-IH可以分为两代, 第一代蛋白酶共价抑制剂, 又称线性酮酰胺类衍生物, 包括已上市的TVR和BOC; 现在主要研制的为线性或大环类蛋白酶非共价抑制剂, 包括SMV等. 两代POR-IH由于作用的靶点相同, 即线性抑制剂和环状抑制剂均结合于NS3活性中心, 两代间具有相同的耐药变异基础, 因此, 两类抑制剂之间存在交叉耐药.

所有这一类的药物主要是治疗HCV的GT 1、4, 最早用于治疗GT 1, 后来可以用于治疗GT 4. 由于HCV的NS3/4A在不同基因型(genotype, GT)之间的差异较大并容易变异, 且HCV对此区的变异具有一定的适应能力, 因而此区的变异对于HCV的存活影响相对于其他区变异小, 上述原因, 此类的DAA药物具有单独运用时HCV容易发生变异耐药<sup>[35-37]</sup>, 与其他药物之间的相互作用多, 故以后美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)再批准单一此类DAA药物上市的可能性不大, 多会出现针对不同靶点的DAA的固定组合治疗方案(fixed dosage combination therapy, FDC). 凡是含有此类DAA药物联合的治疗方案主要用于治疗GT 1、4、5、6.

**2.2 针对NS5A蛋白抑制剂** 针对NS5A蛋白抑制剂多以asvir结尾因为NS5A编码的蛋白具体功能不清楚, 编码蛋白没有酶活性, 故针对此区的设计的DAA称为NS5A蛋白抑制剂(protein inhibitor), 多以asvir后缀. 有研究提示NS5A具有抗肝细胞凋亡作用, 在NS5A第2209-2248 aa

为含有干扰素敏感决定区域(ISDR), 目前设计针对此区的DAA主要作用于NS5A的N端, 具体机制不清楚. 可以分为第一代和第二代, 第二代(second generation或second wave)相对于第一代的可以用于除GT 1型外的其他GT, 即具有泛基因型(pan-genotype)作用药物较多. 将来此区可能有更多的泛基因型药物上市.

在研和上市的9种, 分别为Daclatasvir (DCV, BMS-790052)、MK-8742、Ledipasvir (GS-5885)、ACH-3102、IDX719、Samatasvir、GS-5816、Ombitasvir(ABT-267)、MK-5172, 其中DCV为第一个被FDA批准上市的NS5A抑制剂. 虽然对于DCV药物之间的相互作用还不甚明了, 但DCV也是CYP3A4的底物, 也是P-gp的底物和抑制剂, 在HIV感染者接受Atazanavir/Ritonavir需减量至30 mg/d, 而接受Efavirenz治疗时需增至90 mg/d.

**2.3 针对NS5B的药物** 针对NS5B的药物, 多以buvir结尾. NS5B区为HCV复制聚合酶, 由于其对HCV复制过程至关重要, 此区的变异对于HCV的存活影响极高, 故HCV对此区的变异具有较低的适应能力, 且此区在HCV不同GT之间的差异较低, 因而是理想的设计“广谱”的抗HCV-DAA的靶点. 针对此区的抗HCV药物具有多种对多种GT都具有效果, 但针对此区药物设计较为困难、不良反应较多, 故药物研制过程中被终止的也较多. 如R801、JTK003、XTL-2125、HCV-796、NM283(Valopicitabine)、R1626、GSK625433. 针对此区的DAA可以分为两类: 核苷(酸)类和非核苷类聚合酶抑制剂, 多以buvir结尾.

核苷类抑制剂通过直接针对聚合酶的活性部位, 模拟NS5B聚合酶的天然底物, 与聚合酶活性位点(高度保守)结合, 对不同GT的HCV活性相同, 基因耐药屏障高, 而非核苷类抑制剂主要针对活性部位之外的位点发挥作用, 改变NS5B聚合酶的构造, 使之丧失功能或与聚合酶的多个变构酶位点之一结合, 导致酶构象改变. 核苷(酸)类具有抗HCV效果较好, 但不良反应相对于非核苷类药物较多, 非核苷类抗病毒效果较差, 但不良反应较低, 对不同GT的HCV活性不同, 基因耐药屏障低.

此类药物约有10种, 其中核苷类有: Sofosbuvir(SOF)、VX-135、IDX-20963以及ACH-3422; 非核苷类: ABT-333、Deleobuvir、

## ■ 相关报道

研制针对HCV的DAA是国外许多著名制药公司的投注热点之一. 鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南. 多种DAA的产生为患者提供了新的治疗方案.

## ■创新盘点

DAA种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

BMS-791325、PPI-383、GS-9669及TMC-647055. 目前以单一制剂形式上市的此区DAA药物有SOF. SOF属于核苷酸类似物。

SOF能特异性抑制HCV RNA的合成, 为尿嘧啶核苷酸类似物. SOF结构特点是尿嘧啶五糖上带有F基团, 类似于曾经在南韩上市的抗HBV的克拉夫定. 由于体外完成了在体内较难完成的首次磷酸化并在体外完成了酯化, 从而有利于其吸收并相对快速特异性到达肝脏, 在肝细胞内能迅速完成其余的2次磷酸化, 形成3磷酸核苷酸, 模拟体内正常的尿嘧啶核苷酸, 可以竞争性抑制HCV RNA聚合酶, 结合到HCV RNA复制链, 而导致复制链终止. 在HBV直接抗病毒药物如核苷类似物中, 有胞嘧啶、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和腺嘌呤的类似物, 而没有尿嘧啶的类似物, 是由于HBV属于DNA类病毒, 而HCV属于RNA病毒, 这可能是早期尝试嘧啶类似物如NM283(Valopicitabine)失败的重要原因。

SOF为核苷酸类似物, 分类上属于第二代核苷类似物, 抗HBV的第1代: LAM、LdT、ETV, 第2代: ADV和TDF. 两代之间的区别: 第1代靶向性较差、用量较大、引起全身不良反应较多; 第2代靶向性较强、用量相对较小、肝外浓度低, 对其他脏器不良反应低. 非常有意思的SOF也有抗HBV核苷酸类似物ADV、TDF相似的不良反应, 具有一定的肾毒性. 一般患者1次/d, 400 mg(one tablet), 但在严重的肾功能不全, 在GFR<30 mL/(min•1.73 m<sup>2</sup>)或者终末期肾病患者由于明显影响了SOF代谢(相当于正常人20倍暴露剂量), 故SOF没有合适的推荐治疗剂量. SOF不是通过P450代谢, 不是OATP的底物, 为P-gp和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物而不是他们的抑制剂, 故与POR-IH如TVR、BOC及SMV相比具有与其他药物之间相互作用较小的优点. 由于SOF在肝脏的浓度相对于核苷类似物高, 有其优点, 有效浓度高, 但可能会有类似ADV使用后部分患者HBV DNA阴转, 而ALT有波动或轻度升高的不良反应。

非核苷类似物聚合酶抑制剂的目前主要以FDC的形式上市, 如Viekira Pak(Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir)中Dasabuvir. 没有非核苷类聚合酶抑制Dasabuvir与其他靶点及联合PR的治疗方案。

2.4 不同药物上市的时间顺序及方式 最早上市的DAA的靶点是NS3/4A, 随后为NS5B, 最后上市的NS5A, 早期的抗HCV的DAA多以单一药物上市, 且多以突破性药物(breakthrough, BT)的新药申请上市(new drug application, NDA)药物上市, 因为以BTD的DAA在完成III期临床试验后可以以绿色通道的方式向FDA申请NDA上市, 一般NDA要等待2.5年才能获得批准上市, 而以BTD的NDA可以很快批准上市, 而且价格可以定价较高, 这可能是Sofosbuvir每片成本价1美元, 而每片可以卖到1000美元的原因之一. 实际上随着SOF上市后抗HCV已经步入DAA的后时代, 短期内不会有单一抗病毒效果优于SOF药物上市, 也不会有其他新的一类DAA上市, 只是探索在基本结构加以改进和不同靶点组合的优化而已。

由于抗HCV本身容易变异, 任何一类的DAA单一用药效果较差, 也容易导致耐药, 且多数药物不能减量运用和间断用药, 一旦耐药一般不主张再次运用, 故以后抗HCV的DAA以单一药物形式上市的可能性不大, 而多以联合形式出现<sup>[38-42]</sup>. 即使以单一药物形式上市后, 也要以FDC的方式被用于抗HCV治疗. 即如同抗HIV的鸡尾酒的方式被用于抗HCV治疗。

至全球目前以单一形式上市的药物共有TVR、BOC、SMV、ASV、DCV和SOF, 随后主要是以FDC形式再上市药物. 2014年FDA批准了第一种抗HCV复合片剂Harvoni, 即Ledipasvir联合Sofosbuvir用于治疗GT 1患者<sup>[43]</sup>, 也是第一个批准的无需联合PR抗HCV方案. 2014-12, 第二种复合药物Viekira Pak(Ombitasvir、Paritaprevir及Ritonavir tablets与Dasabuvir片组合包装)也如期上市<sup>[44-46]</sup>. Viekira Pak用于治疗HCV GT 1感染患者, 也包括肝硬化的患者. Viekira Pak可以与或不与RBV一起使用, 但不推荐用于肝硬化失代偿期. Viekira Pak的推荐剂量是2片/d Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir. Viekira Pak是第一款以BTD资格获得FDA批准的新药, 其安全性及有效性仍需临床认证. 在研的II和III的抗HCV治疗方案中多以FDC的为主。

## 3 治疗方案的设计

3.1 抗HCV治疗方案 随着DAA陆续上市, 抗



表 1 现有抗HCV所有治疗方案

治疗方案	说明
PR	在不能采用DAA的国家和地区仍然是主要的抗HCV治疗方案
PR+1种DAA	PR+NS3/4A(三种药物, TVR/BOC/SMV, 主要用于治疗GT 1、4)、PR+NS5B(PR+SOF: 所有GT).
NS5B+RBV	主要是GT2、3, 但在2014年及2015年ASSLD和IDSA联合发布的指南中可以用于所有GT抗HCV治疗.
NS5B+NS3/4A ± R/RBV	起初主要用于治疗GT 1, 逐渐可以用于GT 1、4.
NS5B+NS5A	2015年EASL指南中可以用于所有GT的抗HCV治疗, 但2015年ASSLD及IDSA指南中没有提及此治疗方案.
NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	目前只批准用于治疗GT1, 如果用于治疗GT 1a, 一定要加用RBV, 而用于治疗GT 1b没有肝硬化患者不需要加用RBV.
NS3/4A+NS5A	即Viekirax: 2D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(each 12.5/75.0/50.0 mg), 目前只批准用于治疗GT 4, 国内的临床试验提示抗HCV效果较好.

HCV: 丙型肝炎病毒; DAA: 直接抗病毒药物; PR: 聚乙二醇干扰素和利巴韦林.

表 2 值得期待的治疗方案

治疗方案	说明
NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	已经在研制中
NS5B(非核苷酸类似物)+NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	在今天的ASSLD已经有研究报道

HCV的治疗方案也越来越多, 主要分为两大类, 一类是基于PR的联合一种DAA的三联疗法, 另一大类是不含IFN(IFN-free)的不同类DAA联合的治疗. 目前基于PR的联合单一DAA的方案有PR+NS3/4A靶点, 如PR+TVR/BOC/SMV: 只用于治疗GT 1、4; PR+NS5B靶点且目前只是核苷酸类似物, 如PR+SOF点: 对所有GT均可以采用此种治疗方案. 2014年EASL治疗方案中曾经有PR+NS5A治疗方案, 但2015年已经不再采用此种联合的治疗方案, 具体原因不清. 目前也没有PR联合2种DAA以上的治疗方案, 将来会不会出现这种治疗方案, 值得期待.

不含IFN的以不同靶点DAA的联合治疗, 主要基于NS5B的靶点联合治疗方案: NS5B+RBV、NS5B+NS3/4A ± R/RBV、NS5B+NS5A ± RBV及NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV, 另外也有不含NS5B的联合NS3/4A+NS5A+R/RBV. 目前共有5种不同靶点的联合, 基于NS5B的2个靶点的联合NS5B中的SOF为核苷酸类似物, 而NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV 3个靶点的联合中NS5B靶点药物Dasabuvir为非核苷酸类似物. 将来可能会

出现NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV联合, 另外, 如果出现NS5B(核苷酸类似物)+NS5B(非核苷酸类似物)联合, 理论上抗HCV效果会更好.

3.2 不同治疗方案的选择 随着治疗方案的增多, 对于治疗选择要求更高, 更为复杂, 而以前对于不同的GT治疗只有SOC, 即PR, 只是对于不同的GT治疗时间为12-72 wk长短不等, 而根据2015年EASL抗HCV治疗指南, 对于初治、经治, 有无肝硬化的初治或经治患者, 以及曾经运用过一种DAA治疗失败患者不同的GT患者的具体的治疗方案都不同. 综述现有的抗HCV所有治疗方案, 共有7大类(约10余种)的治疗方案(表1). 另列出了值得期待的治疗方案(表2), 不同的治疗方案具有一定的优缺点, 如何合理运用, 还有需要进一步研究, 在EASL及ASSLD治疗的推荐不同治疗方案. 对2014年及2015年指南进行总结分析, 2014年指南对不同GT都可以选择的治疗方案为PR+SOF和SOF+RBV, 而2015年EASL所有GT均可以采用的2种治疗方案为PR+SOF和SOF+DCV, 后一种治疗方案对于肝硬化患者最好加用RBV, 疗程12 wk, 对于不能耐受RBV或有RBV禁忌症

#### 应用要点

本文综述了目前在研和上市三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白酶抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 及不同DAA治疗方案, 为国内学者更好地了解国外抗HCV最新指南, 并提出个人见解.

#### 同行评价

本文选题新颖, 逻辑清楚, 按照目前在研和上市三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 展开述评, 并阐明了目前主要的8大类抗病毒方案, 结论部分有很多个人独到的见解。

的疗程最好延长至24 wk. 对于所有GT的2014年和2015年都可以采用的治疗方案且对所有GT均有效的方案为PR+SOF, 当然是以患者适应运用IFN治疗的患者为前提条件的, 对于GT 1、4及5、6不再建议采用SOF+RBV的治疗方案。

#### 4 结论

DAA为特异性的抗HCV药物, 为不愿意或不能耐受PR治疗的患者开辟了新的途径, 尤其是一些特殊人群提供更多的治疗方案, 但如果现有15种不同DAA联合治疗方案顺利上市, 加上已经上市6种单一DAA, DAA联合治疗方案中还有17种未上市的DAA, 对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂。目前国内没有DAA上市, 但已经有患者通过不同途径购买药物, 由于DAA运用仍然存在一些问题, 加之我们国内对于治疗方案还不够熟悉, 如果指导不正确, 可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药, DAA药物在应用过程中也出现了相关耐药问题<sup>[28,47-49]</sup>, 故结合指南的更新需要注意的几点: (1)目前有一种DAA提倡单用, 包括到目前为止体内体外证实在所有上市的DAA中耐药发生率最低的尿嘧啶(U)核苷酸类似物SOF; 即使SOF也至少需要联合RBV, 且这种治疗方法只治疗GT 2, 2015年的EASL的指南中已经不再在主张运用于其他GT的治疗; (2)2015年指南中适用于所有GT治疗方案为PR+SOF, 国内患者如果能购买到SOF, 在国内采用PR治疗未获得SVR或复发的情况下, 如果再治疗在没有PR治疗禁忌症的情况下, 比较经济再治疗方案是PR+SOF或SOF+DCV最好联合RBV; (3)如果有IFN或RBV禁忌使用的患者, 2015年对所有GT的治疗为SOF+DCV, 如果没有RBV禁忌的患者最好联合使用RBV; (4)不同类DAA与很多药物之间发生相互作用, 2015年EASL指南中分别列出6大类, 我们正在总结中, 故患者如为特殊人群, 尤其是老年人, 如果合并高血脂或采用降血脂或其他药物抗心律失常的药物尤其是如胺碘酮、 $\beta$ 受体拮抗剂等患者, 在运用SOF和/或PI尤其需要注意并发症如心动过缓和CK的增高等<sup>[50,51]</sup>, 2015-08-19 FDA也第4次更新了SOVALDI的说明书, 同时FDA同时要求仍需进一步提供14

个方面的SOVALDI上市后补充研究资料; (5)目前没有针对HCV的疫苗。对于慢性HCV感染, 要彻底清除病毒, 需要依赖于细胞内的病毒清除, 同时也需要没有被病毒侵犯的细胞(主要是肝细胞)建立抗病毒状态, 即最佳的抗HCV病毒方案应该是既要含有相对特异性作用于HCV复制环节的药物, 也要含有带有免疫增强作用及非特异性的抗病毒药物(如SOC中的IFN及RBV), 理论上可能含有IFN的方案更有利于彻底控制或清除体内HCV。故最好的治疗方案是PR+DAA的联合, 但联合一种还是两种DAA, 以及联合哪个靶点的DAA, 还值得研究。

基于上述种种因素, 且国内如能采用PR正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

#### 5 参考文献

- 1 Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6060-6069 [PMID: 23155334 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6060]
- 2 Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1-12 [PMID: 23188091 DOI: 10.1007/s00535-012-0714-9]
- 3 American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C 2014 (EB/OL). Available from: [www.hcvguidelines.org/printpdf/75](http://www.hcvguidelines.org/printpdf/75)
- 4 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: [www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en](http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en)
- 5 European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]
- 6 European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]
- 7 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
- 8 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected

- with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]
- 9 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979
- 10 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 126-129
- 11 刘红虹, 罗生强. 2014年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗指南推荐意见. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 77-83
- 12 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASSLD联合发布抗HCV治疗指南解读. 华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 442-446
- 13 饶慧英, 魏来. 2015年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1008-1017
- 14 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. 国际流行病学传染病学杂志 2015; 42: 76-79
- 15 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1595-1598
- 16 Larrat S, Vallet S, David-Tchouda S, Caporossi A, Margier J, Ramière C, Scholtes C, Haïm-Boukobza S, Roque-Afonso AM, Besse B, André-Garnier E, Mohamed S, Halfon P, Pivert A, LeGuillou-Guillemette H, Abravanel F, Guivarch M, Mackiewicz V, Lada O, Mourez T, Plantier JC, Baazia Y, Alain S, Hantz S, Thibault V, Gaudy-Graffin C, Bouvet D, Mirand A, Henquell C, Gozlan J, Lagathu G, Pronier C, Velay A, Schvoerer E, Trimoulet P, Fleury H, Bouvier-Alias M, Brochet E, Duverlier G, Maylin S, Gouriou S, Pawlotsky JM, Morand P. Naturally Occurring Resistance-Associated Variants of Hepatitis C Virus Protease Inhibitors in Poor Responders to Pegylated Interferon-Ribavirin. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2195-2202 [PMID: 25926499 DOI: 10.1128/JCM.03633-14]
- 17 Kuntzen T, Timm J, Berical A, Lennon N, Berlin AM, Young SK, Lee B, Heckerman D, Carlson J, Reyrol LL, Kleyman M, McMahon CM, Birch C, Schulze Zur Wiesch J, Ledlie T, Koehrsen M, Kodira C, Roberts AD, Lauer GM, Rosen HR, Bihl F, Cerny A, Spengler U, Liu Z, Kim AY, Xing Y, Schneidewind A, Madey MA, Fleckenstein JF, Park VM, Galagan JE, Nusbaum C, Walker BD, Lake-Bakaar GV, Daar ES, Jacobson IM, Gomperts ED, Edlin BR, Donfield SM, Chung RT, Talal AH, Marion T, Birren BW, Henn MR, Allen TM. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48: 1769-1778 [PMID: 19026009 DOI: 10.1002/hep.22549]
- 18 Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Liossis G, Larsen L, Khatri A, Podsadecki T, Bernstein B. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370: 222-232 [PMID: 24428468 DOI: 10.1056/NEJMoa1306227]
- 19 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineirosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasel DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221 [PMID: 24428467 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218]
- 20 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192 [PMID: 24631495 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.003]
- 21 Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i36-i46 [PMID: 22504918 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302144]
- 22 Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 508-513 [PMID: 21897228 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b87f8]
- 23 Seden K, Back D. Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: potential for drug-drug interactions. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 514-526 [PMID: 22001895 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b54dc]
- 24 Akhavan S, Schnuriger A, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Natural variability of NS3 protease in patients infected with genotype 4 hepatitis C virus (HCV): implications for antiviral treatment using specifically targeted antiviral therapy for HCV. *J Infect Dis* 2009; 200: 524-527 [PMID: 19604114 DOI: 10.1086/600893]
- 25 Thompson AJ, McHutchison JG. Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). *J Viral Hepat* 2009; 16: 377-387 [PMID: 19472445]
- 26 Coelmont L, Kaptein S, Paeshuyse J, Vliegen I, Dumont JM, Vuagniaux G, Neyts J. Debio 025, a cyclophilin binding molecule, is highly efficient in clearing hepatitis C virus (HCV) replicon-containing cells when used alone or in combination with specifically targeted antiviral therapy for HCV (STAT-C) inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 967-976 [PMID: 19104013 DOI: 10.1128/AAC.00939-08]
- 27 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 丙型肝炎直接抗病毒药物的发展现状. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 412-415
- 28 Besse B, Coste-Burel M, Bourgeois N, Feray C, Imbert-Marcille BM, André-Garnier E. Genotyping and resistance profile of hepatitis C (HCV) genotypes 1-6 by sequencing the NS3 protease region using a single optimized sensitive method. *J Virol Methods* 2012; 185: 94-100 [PMID: 22728274 DOI: 10.1016/j.jviromet.2012.06.011]
- 29 Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 47-57 [PMID: 26725897 DOI: 10.1111/liv.13027]
- 30 Schneider MD, Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C. [Treatment of hepatitis C]. *Internist*

- (Berl) 2015; 56: 391-405 [PMID: 25762008 DOI: 10.1007/s00108-015-3667-2]
- 31 Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, Jiang X, Miyamura T, Wu S, Yokosuka O. Direct-acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 1-6 [PMID: 26356295 DOI: 10.14218/JCTH.2013.00025]
- 32 Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi T, Shimizu M, Mukae H, Toyoda K, Hotta T, Uchiumi T, Hayashi J. Impact of HCV kinetics on treatment outcome differs by the type of real-time HCV assay in NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy. *Antiviral Res* 2016; 126: 35-42 [PMID: 26692214 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.001]
- 33 Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther* 2012; 34: 1857-1882 [PMID: 22951253 DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.011]
- 34 Maasoumy B, Hunyady B, Calvaruso V, Makara M, Vermehren J, Haragh A, Susser S, Bremer B, Cloherty G, Manns MP, Craxi A, Wedemeyer H, Sarrazin C. Performance of two HCV RNA assays during protease inhibitor-based triple therapy in patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis. *PLoS One* 2014; 9: e110857 [PMID: 25389779 DOI: 10.1371/journal.pone.0110857]
- 35 Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, Adiwijaya BS, Lin C, Kwong AD, Kieffer TL. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J Infect Dis* 2008; 198: 800-807 [PMID: 18637752 DOI: 10.1086/591141]
- 36 Vallet S, Viron F, Henquell C, Le Guillou-Guillemette H, Lagathu G, Abravanel F, Trimoulet P, Soussan P, Schvoerer E, Rosenberg A, Gouriou S, Colson P, Izopet J, Payan C. NS3 protease polymorphism and natural resistance to protease inhibitors in French patients infected with HCV genotypes 1-5. *Antivir Ther* 2011; 16: 1093-1102 [PMID: 22024525]
- 37 Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Füller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011; 52: 321-327 [PMID: 21924672 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.08.015]
- 38 Zeuli JD, Adie SK, Rizza SA, Temesgen Z. Asunaprevir plus daclatasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2015; 51: 629-643 [PMID: 26744738 DOI: 10.1358/dot.2015.51.11.2414528]
- 39 Kahveci AM, Tahan V. Daclatasvir plus sofosbuvir regimen sheds promising light on future hepatitis C virus genotype 3 therapies. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 89-90 [PMID: 26728866 DOI: 10.5152/tjg]
- 40 Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26803446 DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0]
- 41 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
- 42 Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 358-364 [PMID: 26770924 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.358]
- 43 Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75: 675-685 [PMID: 25837989 DOI: 10.1007/s40265-015-0381-2]
- 44 Smith MA, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6083-6094 [PMID: 26622169 DOI: 10.2147/DDDT.S80226]
- 45 Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, Morillas RM, Hall C, Mobashery N, Redman R, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Hézode C. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149: 971-980.e1 [PMID: 26170136 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.001]
- 46 Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365.e1 [PMID: 24818763 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.045]
- 47 Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014; 105: 64-71 [PMID: 24583028 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.011]
- 48 Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges AM, Dorrian JL, De Meyer S, Takemoto D, Dondero E, Kwong AD, Picchio G, Kieffer TL. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naïve patients prior to treatment. *J Virol* 2013; 87: 1544-1553 [PMID: 23152524 DOI: 10.1128/JVI.02294-12]
- 49 Gaudieri S, Rauch A, Pfafferott K, Barnes E, Cheng W, McCaughan G, Shackel N, Jeffrey GP, Mollison L, Baker R, Furrer H, Günthard HF, Freitas E, Humphreys I, Klenerman P, Mallal S, James I, Roberts S, Nolan D, Lucas M. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy.



- Hepatology 2009; 49: 1069-1082 [PMID: 19263475 DOI: 10.1002/hep.22773]
- 50 Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015; 149: 1315-1317 [PMID: 26416328 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.031]
- 51 Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, Duclos-Vallée JC, Algarrondo V. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380.e1 [PMID: 26253303 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.051]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成,分布在24个省市.其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位.均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位.

《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一份学术刊物.我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》.请在线投稿,网址见: <http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>

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

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

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

## 非编码RNA与肝脏疾病

石娟娟, 党双锁

### ■背景资料

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。研究发现ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点。

石娟娟, 党双锁, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝癌、肝硬化等肝脏疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 石娟娟与党双锁负责选题, 查找文献; 石娟娟负责论文撰写。

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科。  
dang212@126.com  
电话: 029-87679688

收稿日期: 2015-12-14  
修回日期: 2016-02-01  
接受日期: 2016-02-22  
在线出版日期: 2016-05-08

### Non-coding RNAs and liver diseases

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Correspondence to: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2015-12-14  
Revised: 2016-02-01  
Accepted: 2016-02-22  
Published online: 2016-05-08

### ■同行评议者

吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室

### Abstract

Non-coding RNAs (ncRNAs) do not code for proteins, and they regulate gene expression at replication, transcriptional, post-transcriptional

and other levels and may be involved in various biological processes such as cell differentiation, individual development and pathological processes. Recent studies have suggested that aberrant expression of ncRNAs is closely related with liver diseases such as hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, alcohol-induced liver injury, and ncRNAs play a central regulatory role in the development and prognosis of these diseases. Therefore, ncRNAs have the potential to become diagnostic and prognostic markers and clinical targets in liver diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-coding RNA; MicroRNA; Long non-coding RNA; Hepatocellular carcinoma; Viral hepatitis

Shi JJ, Dang SS. Non-coding RNAs and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 1952-1959  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1952>

### 摘要

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。ncRNA表达或功能异常均与肝脏疾病的发生发展密切相关, 目前研究显示肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病中有多种ncRNAs表达水平发生了显著变化, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。因此, ncRNA的研究是

生物学研究领域的热点和难点, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 非编码RNA; 微小RNA; 长链非编码RNA; 肝细胞癌; 病毒性肝炎

**核心提示:** 非编码RNA(non-coding RNA)表达或功能异常均与肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病密切相关, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

石娟娟, 党双锁. 非编码RNA与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1952-1959 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1952>

## 0 引言

1970年Crick提出了“中心法则”的概念, 其中DNA是遗传信息的储存库, 蛋白质遗传信息的化身, 而RNA仅是这一信息传递过程中的临时中介<sup>[1]</sup>. 1986年Gilbert<sup>[2]</sup>提出了“RNA世界”的假说质疑RNA在“中心法则”中的生物学功能, 他认为生命起源于RNA, 即可以存储遗传信息又可以发挥其生物学功能. 虽然这一假说值得深思熟虑, 但是越来越多的研究提出了一个隐藏的“RNA调控世界”, 即非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). 随着人类基因组计划的开展, 人类基因组中仅有1.5%的核酸序列编码为蛋白质, 其余98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA<sup>[3]</sup>. 近年来, 随着二代测序技术的广泛应用, ncRNA的神秘面纱逐渐被揭开. ncRNA虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 分别在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达发挥其功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程<sup>[3,4]</sup>. 研究<sup>[3,5]</sup>发现, ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 其中目前研究最多的是微小RNA(microRNA, miRNA), 特别是与肿瘤的发生发展密切相关. 当今, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点, 重新燃起了各领域科学家

对ncRNA的重视以及“生命起源于RNA”假说的兴趣. 本文主要从miRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)这两个方面进行阐述.

## 1 ncRNA的分类及其作用机制

**1.1 ncRNA的发现** 1961年Jacob等<sup>[6]</sup>首次提出了信使RNA(mRNA)的概念以及作为遗传信息传递者的功能, 具有里程碑的意义. 在随后的很多年中, 人们对于mRNA的认识仅仅局限于其作为蛋白质翻译模板的信息传递者作用. 直到2001年, 人类基因组计划的开展, 人们对人类基因组有了全新全面的认识, 认为那些占据人类基因组98.5%无编码蛋白质功能的“垃圾序列”可能具有重要的生物学功能, 因为在高等生物中, 绝大多数的这些序列可以通过组织特异性或时间特异性的方式转录成RNA, 这就是我们所提到的ncRNA<sup>[7]</sup>. Holley等于1965年在面包酵母中发现第一个ncRNA成员丙氨酸tRNA. 随着研究不断深入, 越来越多的ncRNA被发现, 其中包括核糖体RNA、miRNA、sonRNA、lncRNA等. Lee等<sup>[8]</sup>于1993年在线虫中发现了第一个miRNA分子lin4, 发现该基因产物不编码任何前体, 但可通过抑制mRNA的翻译控制幼虫时序性发育. 特别是肝特异性表达miR-122的发现, 其在肝脏代谢、肝损伤和肝癌发生中发挥重要作用<sup>[9]</sup>. lncRNA概念于2002年由日本科学家首次提出, 由于缺少功能注释直到2007年Rinn等<sup>[10]</sup>发现一条长2.2 kb的lncRNA基因HOX反义基因间RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR), 认为他可以通过抑制HOX基因的转录来调节生物体的生长发育, 使人们对lncRNA的认识有了质的飞跃. 目前, lncRNA的功能研究已经得到了越来越多研究者的青睐, 特别是在肝脏疾病方面.

**1.2 ncRNA的分类** ncRNA在序列、结构和生物功能上具有高度特异性, 故而主要从生物学功能、亚细胞定位、转录本长度等方面进行分类, 其中主要从生物学功能方面分为结构非编码RNA(structural ncRNAs)和调控非编码RNA(regulatory ncRNAs), 结构非编码RNA主要包括转运RNA(transfer RNAs, tRNAs)、核糖体RNA(ribosomal RNAs, rRNAs)、小核RNA(small nuclear RNAs, snRNAs)和小核

## ■ 研究前沿

ncRNA除了作为肝脏疾病的诊断标志物, 还可以为疾病靶点治疗提供新的契机. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题.

## ■ 相关报道

研究发现ncRNA与肝脏疾病密切相关, 其中miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值。lncRNAs如母系表达基因3, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后。故而ncRNA有望成为肝癌细胞潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

仁RNA(snoRNA); 调控ncRNA主要包括小干扰RNA(small interfering RNA, siRNAs)、miRNAs、piwi-RNA(piRNAs)、lncRNAs<sup>[4,11]</sup>。

1.3 ncRNA的作用机制 miRNA是长约22 nt的小分子ncRNA, 可以通过抑制靶基因mRNA的翻译或通过配对与靶基因mRNA 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)区序列完全互补或部分互补结合, 在转录后或翻译水平诱导靶基因mRNA降解, 负性调节靶基因的表达<sup>[12]</sup>, 其调控机制反映了miRNA与mRNA的互补程度。通常情况下, 仅有极少数的miRNA与其mRNA靶标完全互补, 而绝大多数只是部分互补, 一般仅有6-7个碱基, 即所谓的“种子区(seed region)”, 是筛选mRNA特异性靶标的决定因素, 其中组蛋白甲基化酶、组蛋白去乙酰化酶、CpG甲基化结合蛋白等均是miRNA潜在的特异性靶标<sup>[13]</sup>。目前研究<sup>[14]</sup>表明, miRNA可通过影响组蛋白甲基化酶和组蛋白去乙酰化酶表达, 调控组蛋白修饰引起染色质重塑, 如miR-140、miR-320等。miRNA还可通过影响DNA甲基化酶的表达调控DNA甲基化, 如miR-29等<sup>[15]</sup>。

lncRNA是长度>200 nt的ncRNA, 其与蛋白质编码基因类似, 可以显示出组织特异性表达、染色质标志、独立基因启动子、转录调控因子和多个外显子剪接成成熟转录本, 即可通过RNA聚合酶II进行转录, 随后进行共转录修饰如多聚腺苷酸化和RNA前体剪接<sup>[16,17]</sup>。大多数lncRNAs位于细胞核中, 参与基因表达的表观遗传调节, 主要通过以下途径调控基因表达, 作为转录调控因子调控基因表达; 调控DNA甲基化酶的表达影响DNA甲基化和调控组蛋白修饰引起染色质重塑进而使基因沉默或激活; 与蛋白编码基因转录本形成互补双链, 产生siRNA调控基因表达; 作为ncRNA的前体(miRNA、piRNA), 间接上调或下调基因表达; 与特定蛋白质结合, 影响该蛋白的活性和细胞定位等<sup>[18,19]</sup>。

## 2 ncRNA与肝细胞癌

2.1 miRNA与肝细胞癌 到目前为止, 在人类中已经发现大约2000个miRNA, 其中大多数在细胞增殖、凋亡和侵袭等正常细胞功能方面发挥着重要作用<sup>[20,21]</sup>。在不同人类疾病中发现许多miRNA的表达下调, 特别是在大多数

人类肿瘤中尤为显著, 如肝细胞癌。事实上, miRNAs可以作为抑癌基因或致癌基因, 通过靶向沉默或诱导涉及癌变的miRNA。现已证实miRNA与肿瘤的恶性程度密切相关, 通过调控细胞凋亡和细胞增殖、血管再生、细胞信号通路等多种途径发挥作用。miRNA下调已经被假定为恶性转化和肿瘤进展的重要组成部分<sup>[22]</sup>。因此, miRNA靶向治疗肝细胞癌已经引起越来越多学者的兴趣。目前越来越多的研究显示, miRNAs表达在肝细胞癌中具有差异性, miRNA异常表达可能通过下调miRNAs致癌基因的表达或是上调miRNAs抑癌基因的表达来调控肝细胞癌的发生发展<sup>[23,24]</sup>, 其中研究较为显著的上调miRNAs包括miR-221、miR-21、miR-18、miR-106b等<sup>[25-28]</sup>和下调miRNAs包括miR-122a、miR-199a、miR-200、miR-223等<sup>[29-32]</sup>(表1)。miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值<sup>[26]</sup>。

2.2 lncRNA与肝细胞癌 lncRNA生物学效应与miRNA相比还不是十分清楚, 目前越来越多研究认为, 其与基因表达调控密切相关。虽然lncRNAs大小不尽相同, 但他们的平均长度大概约为592个核苷酸, 与mRNA相比要短的多。随着生物信息学鉴定分析和高通量分析技术的发展, 越来越多的lncRNAs被发现, 并认为其在基因表达和信号转导的调节中起着关键作用<sup>[33,34]</sup>。研究显示lncRNAs在各种疾病的发生发展中发挥着重要的调节作用, 特别在肿瘤发生发展中, 其中在肝细胞癌中就已经发现了多种lncRNAs的表达发生了显著变化。目前研究显示, lncRNAs在肝细胞癌中存在差异性表达, 其中发现的上调lncRNAs包括肝癌高表达转录本(highly upregulated in liver cancer, HULC), 其高表达与组织学分级和HBx蛋白显著相关, 可作为生物学标志检测肝细胞癌<sup>[35]</sup>、转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与肿瘤转移和预后相关, 抑制其表达可降低肝癌细胞株HepG2的活力和侵袭力, 增加对凋亡刺激的敏感性<sup>[36]</sup>、HOTAIR基因可以预测肝移植后肝癌的复发和预后情况, 抑制其



表 1 与肝脏疾病相关的miRNAs

miRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
miR-221	Xp11.3	上调	HCC, HCV	细胞凋亡、增殖、血管再生和肿瘤转移; 抑制HCV病毒复制	[25,52]
miR-21	17q23.1	上调	HCC	肿瘤转移	[26]
miR-18	13q31	上调	HCC	肿瘤血管再生	[27]
miR-106b	7q22.1	上调	HCC	细胞凋亡	[28]
miR-122a	18q21	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[29]
miR-199a	19p13.2	下调	HCC, HCV	细胞凋亡和增殖; 抑制HCV病毒复制	[30,55]
miR-200	1p36.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	肿瘤转移	[31]
miR-223	Xq12-13.3	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[32]
miR-152	17q21.32	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[45]
miR-18a	13q31.3	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[44]
miR-25	7q22.1	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-375	2q35	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-101	1p31.3	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[49]
miR-196	12q13.13	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[47]
miR-122	18q21.31	上调	HCV, HBV, 酒精性肝损伤	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[50,52,59]
miR-141	12p13.31	上调	HCV, HBV	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[51,53]
miR-448	Xq23	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[54]
miR-155	21q21.3	上调	脂肪性肝炎	脂肪性肝炎诱导的HCC中发挥作用	[60]

HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒。

表达可降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性<sup>[37]</sup>、*H19*即可以作为癌基因又可以作为抑癌基因、*MV1H*、*TUC338*、*LINC-ROR*、*lncRNA-ATB*等<sup>[34,38-40]</sup>。下调lncRNAs如母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)与CpG甲基化相关, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后<sup>[41]</sup>。由此可知, lncRNA可以作为肝细胞癌诊断、预后标志和临床治疗靶点(表2)。

3 ncRNA与病毒性肝炎

3.1 miRNA与病毒性肝炎 miRNA与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、HCV引起的慢性病毒性肝炎密切相关, 可能通过影响病毒复制、机体免疫应答和抗原呈递等过程, 发挥其抗病毒能力, 其中miRNA可通过调节HBV和HCV基因表达或结合至HBV和HCV基因转录本以调节HBV和HCV的感染<sup>[42]</sup>。目前已发现许多miRNA与HBV和HCV密切相关, miR-18a、miR-152通过调节DNA甲基转移酶<sup>[43,44]</sup>和miR-1通过调节组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)抑制HBV病毒复制<sup>[45]</sup>。miRNA-196可直接抑制HCV病毒

转录本复制, 进而可能降低发生肝细胞癌的风险<sup>[46]</sup>。另外miR-25、miR-375、miR-101、miR-122、miR-141和miR-221、miR-448、miR-199a等<sup>[47-54]</sup>分别与HBV和HCV显著相关。因此miRNA可作为HBV和HCV诊断依据和治疗靶点。

3.2 lncRNA与病毒性肝炎 肝脏组织中的lncRNA与乙型肝炎病毒自身表达的HBx蛋白具有显著相关性, 研究<sup>[35,55,56]</sup>显示HULC、HEIH表达显著上调、lncRNA-Dreh表达显著下调, 与HBV引起的肝细胞癌的发生发展和预后相关。在HCV中lncRNA-CMPK2表达显著上调, 抑制其表达可降低HCV病毒复制和干扰素刺激基因(IFN-stimulated genes, *ISGs*)表达, 调节体外干扰素的反应, 进而影响干扰素抗病毒效果<sup>[57]</sup>。因此, lncRNA可作为HBV和HCV治疗靶点和诊断依据。目前由于lncRNA研究仍处于初步阶段, 与病毒性肝炎相关的lncRNA研究较少, 这就需要我们发现更多的lncRNA, 研究其确切的作用机制。

4 ncRNA与其他肝脏疾病

在其他肝脏疾病中, ncRNA也起着重要的调控作用。在酒精性肝损伤中miRNAs的表达

**创新盘点**  
本文着重介绍了ncRNA在肝脏疾病的研究进展, 特别是在肝细胞癌和病毒性肝炎中发现了多种ncRNA, 其表达水平发生了显著变化, 并且在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。ncRNA有望成为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路。

应用要点

在疾病诊断方面, ncRNA不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高HCC、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景.

表 2 与肝脏疾病相关的lncRNAs

lncRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
HULC	6p24.3	上调	HCC, HBV	高表达与肝癌组织学分级和HBx蛋白显著相关	[35]
MALAT1	11q13.1	上调	HCC	肿瘤转移和预后相关	[36]
HOTAIR	12q13.13	上调	肝移植后肝癌	降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性	[37]
H19	11p15.5	上调	HCC, 酒精性肝损伤	抑制肿瘤转移, 降低化疗药物耐药	[38,39,53]
MVIH	10q22-q23	上调	HCC	抑制肿瘤血管再生	[39]
TUC338	12q13.13	上调	HCC, 肝硬化	调节细胞生长	[39]
LINC-ROR	18q21.31	上调	HCC	低氧环境中抑制肿瘤细胞生长	[40]
lncRNA-ATB		上调	HCC	肿瘤转移和侵袭相关	[41]
MEG3	14q32.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	CpG甲基化相关, 诱导细胞凋亡	[42,61]
HEIH	5q35.3	上调	HBV	HBV相关肝细胞癌	[56]
lncRNA-Dreh		下调	HBV	HBV相关肝细胞癌, HBx蛋白显著相关	[57]
lncRNA-CMPK2	2p25.2	上调	HCV	降低HCV复制和干扰素刺激基因表达	[58]

lncRNAs: 长链非编码RNA; HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; MEG3: 母系表达基因3.

显著下降如miR-199、miR-200、miR-126、miR-122, 同时在肝细胞癌中的表达也是下降的<sup>[58]</sup>. 在脂肪性肝炎中, 我们发现miR-155表达上调<sup>[59]</sup>. 在酒精性肝病和慢性非酒精性肝病中我们还发现lncRNA分子H19、HOTAIR表达上调, 而MEG3表达下调; 同时发现肿瘤特异性泛素蛋白FAT10表达亦上调, 甚至可以观察到肿瘤形成<sup>[60]</sup>.

5 结论

目前, 大量的文献和实验数据证实ncRNA在肝细胞癌、病毒性肝炎等肝脏疾病的发生发展中具有独特变化, 并发挥重要的生物学功能. 在疾病诊断方面, 通过对患者组织和血液样本的检测, 发现了许多特异性的ncRNA, 不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高肝细胞癌、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景, 但要应用于临床仍还有许多问题需要解决, 如药代动力学、组织靶向性、有效序列的选择等. 相信随着ncRNA研究的不断深入和检测方法的进步, 特别是ncRNA芯片技术的发展, ncRNA有望成为肝细胞癌、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路.

总之, 虽然ncRNA在肝脏疾病的诊断和

治疗方面发挥着重要作用, 但是仍有大量的基础和应用问题亟待解决. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是基础研究中的核心问题.

6 参考文献

- 1 Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227: 561-563 [PMID: 4913914 DOI: 10.1038/227561a0]
- 2 Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature* 1986; 319: 618 [DOI: 10.1038/319618a0]
- 3 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 4 Qu Z, Adelson DL. Evolutionary conservation and functional roles of ncRNA. *Front Genet* 2012; 3: 205 [PMID: 23087702 DOI: 10.3389/fgene.2012.00205]
- 5 Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 57: 840-847 [PMID: 23081718 DOI: 10.1002/hep.26095]
- 6 Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 3: 318-356 [PMID: 13718526 DOI: 10.1016/S0022-2836(61)80072-7]
- 7 Zhang R, Zhang L, Yu W. Genome-wide expression of non-coding RNA and global chromatin modification. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44: 40-47 [PMID: 22194012 DOI: 10.1093/abbs/gmr112]
- 8 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]

- 9 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caupe A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656 [PMID: 18291553 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.019]
- 10 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]
- 11 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 12 Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- 13 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]
- 14 Papaioannou G, Mirzamohammadi F, Lisse TS, Nishimori S, Wein MN, Kobayashi T. MicroRNA-140 Provides Robustness to the Regulation of Hypertrophic Chondrocyte Differentiation by the PTHrP-HDAC4 Pathway. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1044-1052 [PMID: 25529628 DOI: 10.1002/jbmr.2438]
- 15 Lin LL, Wang W, Hu Z, Wang LW, Chang J, Qian H. Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 291 [PMID: 25367851 DOI: 10.1007/s12032-014-0291-2]
- 16 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 17 Takahashi K, Yan I, Haga H, Patel T. Long noncoding RNA in liver diseases. *Hepatology* 2014; 60: 744-753 [PMID: 24493213 DOI: 10.1002/hep.27043]
- 18 Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 357-364 [PMID: 20356723 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.03.003]
- 19 Affymetrix ENCODE Transcriptome Project, Cold Spring Harbor Laboratory ENCODE Transcriptome Project. Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs. *Nature* 2009; 457: 1028-1032 [PMID: 19169241 DOI: 10.1038/nature07759]
- 20 Li C, Feng Y, Coukos G, Zhang L. Therapeutic microRNA strategies in human cancer. *AAPS J* 2009; 11: 747-757 [PMID: 19876744 DOI: 10.1208/s12248-009-9145-9]
- 21 Holland B, Wong J, Li M, Rasheed S. Identification of human microRNA-like sequences embedded within the protein-encoding genes of the human immunodeficiency virus. *PLoS One* 2013; 8: e58586 [PMID: 23520522 DOI: 10.1371/journal.pone.0058586]
- 22 Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 287-314 [PMID: 24079833 DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715]
- 23 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- 24 Chu R, Mo G, Duan Z, Huang M, Chang J, Li X, Liu P. miRNAs affect the development of hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 45 [PMID: 25012758 DOI: 10.1186/s12964-014-0045-y]
- 25 Park JK, Kogure T, Nuovo GJ, Jiang J, He L, Kim JH, Phelps MA, Papenfuss TL, Croce CM, Patel T, Schmittgen TD. miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival. *Cancer Res* 2011; 71: 7608-7616 [PMID: 22009537 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1144]
- 26 Zhou L, Yang ZX, Song WJ, Li QJ, Yang F, Wang DS, Zhang N, Dou KF. MicroRNA-21 regulates the migration and invasion of a stem-like population in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2013; 43: 661-669 [PMID: 23708209 DOI: 10.3892/ijo.2013.1965]
- 27 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]
- 28 Shen G, Jia H, Tai Q, Li Y, Chen D. miR-106b downregulates adenomatous polyposis coli and promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 211-219 [PMID: 23087084 DOI: 10.1093/carcin/bgs320]
- 29 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]
- 30 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]
- 31 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 32 Dong YW, Wang R, Cai QQ, Qi B, Wu W, Zhang YH, Wu XZ. Sulfatide epigenetically regulates miR-223 and promotes the migration of human hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2014; 60: 792-801 [PMID: 24333181 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.004]

# ■名词解释

ncRNA: 是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 人类基因组中有98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA;  
miRNA: 是长约22 nt的小分子ncRNA;  
lncRNA: 是长度>200 nt的ncRNA.

# 同行评价

本文从ncRNA的发现, 分类和作用机制及ncRNA与肝细胞癌, 病毒性肝炎等肝脏疾病的相关性等方面进行了综述, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 具有发表的价值。

- 33 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhata R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22: 1775-1789 [PMID: 22955988 DOI: 10.1101/gr.132159.111]
- 34 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 35 Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, Ye L, Zhang X. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287: 26302-26311 [PMID: 22685290 DOI: 10.1074/jbc.M112.342113]
- 36 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 37 Ding C, Cheng S, Yang Z, Lv Z, Xiao H, Du C, Peng C, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration and invasion via down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4060-4076 [PMID: 24663081 DOI: 10.3390/ijms15034060]
- 38 Lv J, Yu YQ, Li SQ, Luo L, Wang Q. Aflatoxin B1 promotes cell growth and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through H19 and E2F1. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2565-2570 [PMID: 24761865 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2565]
- 39 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 40 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 41 Yuan JH, Yang F, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, Liu F, Pan W, Wang TT, Zhou CC, Wang SB, Wang YZ, Yang Y, Yang N, Zhou WP, Yang GS, Sun SH. A long noncoding RNA activated by TGF- $\beta$  promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 666-681 [PMID: 24768205 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.010]
- 42 Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e49462 [PMID: 23145177 DOI: 10.1371/journal.pone.0049462]
- 43 Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290]
- 44 Liu WH, Yeh SH, Lu CC, Yu SL, Chen HY, Lin CY, Chen DS, Chen PJ. MicroRNA-18a prevents estrogen receptor- $\alpha$  expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 2009; 136: 683-693 [PMID: 19027010 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.029]
- 45 Huang J, Wang Y, Guo Y, Sun S. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1. *Hepatology* 2010; 52: 60-70 [PMID: 20578129 DOI: 10.1002/hep.23660]
- 46 Zhang X, Zhang E, Ma Z, Pei R, Jiang M, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. Modulation of hepatitis B virus replication and hepatocyte differentiation by MicroRNA-1. *Hepatology* 2011; 53: 1476-1485 [PMID: 21520166 DOI: 10.1002/hep.24195]
- 47 Hou W, Tian Q, Zheng J, Bonkovsky HL. MicroRNA-196 represses Bach1 protein and hepatitis C virus gene expression in human hepatoma cells expressing hepatitis C viral proteins. *Hepatology* 2010; 51: 1494-1504 [PMID: 20127796 DOI: 10.1002/hep.23401]
- 48 Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, Chen X, Liu FY, Zhang JF, Shen HB, Zhang CY, Zen K. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807 [PMID: 21098710 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1001]
- 49 Wei X, Xiang T, Ren G, Tan C, Liu R, Xu X, Wu Z. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal* 2013; 25: 439-446 [PMID: 23124077 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.013]
- 50 Wei YF, Cui GY, Ye P, Chen JN, Diao HY. MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4867-4876 [PMID: 23946591 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4867]
- 51 Hu W, Wang X, Ding X, Li Y, Zhang X, Xie P, Yang J, Wang S. MicroRNA-141 represses HBV replication by targeting PPAR $\alpha$ . *PLoS One* 2012; 7: e34165 [PMID: 22479552 DOI: 10.1371/journal.pone.0034165]
- 52 Diaz G, Melis M, Tice A, Kleiner DE, Mishra L, Zamboni F, Farci P. Identification of microRNAs specifically expressed in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 816-824 [PMID: 23390000 DOI: 10.1002/ijc.28075]
- 53 Banaudha K, Kaliszewski M, Korolnek T, Florea L, Yeung ML, Jeang KT, Kumar A. MicroRNA silencing of tumor suppressor DLC-1 promotes efficient hepatitis C virus replication in primary human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53: 53-61 [PMID: 20967756 DOI: 10.1002/hep.23660]



- 10.1002/hep.24016]
- 54 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray RB. Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. *World J Hepatol* 2013; 5: 479-486 [PMID: 24073299 DOI: 10.4254/wjh.v5.i9.479]
  - 55 Murakami Y, Aly HH, Tajima A, Inoue I, Shimotohno K. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a. *J Hepatol* 2009; 50: 453-460 [PMID: 19144437 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.010]
  - 56 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
  - 57 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]
  - 58 Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, Moonka DK, Siegel CT, Post AB, Carnero E, Barriocanal M, Fortes P, Anthony DD, Valadkhan S. Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 10668-10680 [PMID: 25122750 DOI: 10.1093/nar/gku713]
  - 59 Szabo G, Satishchandran A. MicroRNAs in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 36-42 [PMID: 25632933 DOI: 10.1055/s-0034-1397347]
  - 60 Wang B, Majumder S, Nuovo G, Kutay H, Volinia S, Patel T, Schmittgen TD, Croce C, Ghoshal K, Jacob ST. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice. *Hepatology* 2009; 50: 1152-1161 [PMID: 19711427 DOI: 10.1002/hep.23100]
  - 61 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



# 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 $\alpha$ 过度活化减轻肠缺血再灌注损伤

刘希杰, 李智慧, 李 丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮

## ■背景资料

肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)的机制主要是氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及Ca<sup>2+</sup>超载。研究表明, 肠黏膜肌醇需要蛋白1 $\alpha$ (inositol requiring protein 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )的过度活化可介导ROS的生成, 并且过度内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)时IRE1 $\alpha$ 表达上调和活化主要介导细胞凋亡及炎症反应。然而, 黄芩苷具有清除氧自由基的作用。因此, 需要进一步了解黄芩苷对IIRI肠组织IRE1 $\alpha$ 活化及表达的影响。

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮, 滨州医学院附属医院儿外科 山东省滨州市 256603

李丽, 滨州市人民医院高压氧科 山东省滨州市 256610

刘希杰, 主治医师, 主要从事小儿普通外科研究。

作者贡献分布: 刘希杰与傅廷亮对此文所作贡献均等; 此课题由傅廷亮设计; 研究过程由李智慧、程凤春及冯文玉操作完成; 数据分析由李智慧、郑步峰、李丽及陈丽君完成; 本论文写作由傅廷亮与刘希杰完成。

通讯作者: 傅廷亮, 教授, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院儿外科。drfutl@sina.com 电话: 0543-3258672

收稿日期: 2016-03-16  
 修回日期: 2016-03-27  
 接受日期: 2016-04-05  
 在线出版日期: 2016-05-08

## Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 $\alpha$

Xie-Jie Liu, Zhi-Hui Li, Li Li, Bu-Feng Zheng, Wen-Yu Feng, Feng-Chun Cheng, Li-Jun Chen, Ting-Liang Fu

Xie-Jie Liu, Zhi-Hui Li, Li Li, Bu-Feng Zheng, Wen-Yu Feng, Feng-Chun Cheng, Li-Jun Chen, Ting-Liang Fu, Department of Pediatric Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Li Li, Department of Hyperbaric Oxygen, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, Shandong Province, China

Correspondence to: Ting-Liang Fu, Professor, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, Binzhou Medical University Hospital, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drfutl@sina.com

Received: 2016-03-16  
 Revised: 2016-03-27  
 Accepted: 2016-04-05  
 Published online: 2016-05-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the protective effect of baicalin against intestinal ischemia-reperfusion injury (IIRI) and the role of inositol requiring protein 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) in this process.

**METHODS:** Twenty-four male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups ( $n = 8$ ): a sham group in which rats underwent laparotomy, an IIRI group in which rats were subjected to occlusion of the superior mesenteric artery for 30 min and reperfusion for 6 h, and a baicalin pretreatment group in which rats were given intraperitoneal injection of baicalin (100 mg/kg) about 30 min before IIRI induction. The levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in intestinal tissues and intestinal fatty acid-binding protein (IFABP) in plasma were detected by ELISA. Cell apoptosis was assessed by TUNEL assay. The expression of IRE1 $\alpha$  and phosphorylated IRE1 $\alpha$  (p-IRE1 $\alpha$ ) was detected by immunohistochemical staining. Western blot was applied to detect the expression of GRP78 protein in intestinal tissues.

**RESULTS:** Compared with the sham group,

## ■同行评议者

向进见, 副主任医师, 长江大学附属第一医院普通外科

the expression of p-IRE1 $\alpha$  ( $41.88 \pm 3.43$  vs  $19.55 \pm 2.16$ ), IRE1 $\alpha$  ( $51.3 \pm 4.16$  vs  $9.97 \pm 1.34$ ), the level of TNF- $\alpha$  ( $139.70$  ng/L  $\pm$   $19.72$  ng/L vs  $16.41$  ng/L  $\pm$   $1.75$  ng/L), cell apoptosis index ( $40.77\% \pm 4.70\%$  vs  $3.66\% \pm 0.83\%$ ) and IFABP ( $2.25$  ng/mL  $\pm$   $0.27$  ng/mL vs  $0.63$  ng/mL  $\pm$   $0.07$  ng/mL) were significantly increased in the IIRI group ( $P < 0.01$  for all). Compared with the IIRI group, the expression level of GRP78 ( $0.60 \pm 0.03$  vs  $0.42 \pm 0.02$ ,  $P < 0.01$ ) was up-regulated, however, the expression of p-IRE1 $\alpha$  ( $26.71 \pm 2.43$  vs  $41.88 \pm 3.43$ ) and IRE1 $\alpha$  ( $36.87 \pm 2.07$  vs  $51.39 \pm 4.16$ ), the level of TNF- $\alpha$  ( $93.38$  ng/L  $\pm$   $16.79$  ng/L vs  $139.70$  ng/L  $\pm$   $19.72$  ng/L), cell apoptosis index ( $29.50\% \pm 7.66\%$  vs  $40.77\% \pm 4.70\%$ ) and IFABP ( $1.50$  ng/mL  $\pm$   $0.29$  ng/mL vs  $2.25$  ng/mL  $\pm$   $0.27$  ng/mL) were decreased in the baicalin pretreatment group ( $P < 0.01$  for all).

**CONCLUSION:** Baicalin reduces intestinal ischemia-reperfusion injury by up-regulating GRP78, alleviating endoplasmic reticulum stress and attenuating IRE1 $\alpha$  excessive activation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Baicalin; Intestinal ischemia-reperfusion injury; Inositol requiring protein 1 $\alpha$ ; Endoplasmic reticulum stress

Liu XJ, Li ZH, Li L, Zheng BF, Feng WY, Cheng FC, Chen LJ, Fu TL. Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 $\alpha$ . Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 1960-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1960.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1960>

## 摘要

**目的:** 探讨黄芩苷对肠黏膜上皮细胞肌醇需要蛋白1 $\alpha$ 的影响, 观察黄芩苷对肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)的保护作用。

**方法:** 8 wk, ♂ SD大鼠24只, 180-200 g左右, 按随机数字表法分3组: 假手术组(Sham组), 肠缺血再灌注损伤组(I/R组), 黄芩苷预处理组(黄芩苷+I/R组), 每组8只。Sham组仅开腹关腹。I/R组给予结扎肠系膜上动脉30 min恢复血流再灌注6 h处死, 建立IIRI模

型。黄芩苷+I/R组造模前30 min给予黄芩苷100 mg/kg腹腔注射预处理。采用ELISA检测小肠组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及血浆小肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)的表达, 评价肠组织炎症因子表达水平及肠通透性改变; TUNEL法检测各组肠黏膜上皮细胞凋亡情况; 免疫组织化学检测各组肠黏膜肌醇需要蛋白1 $\alpha$ (inositol requiring protein 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )、磷酸化IRE1 $\alpha$ (p-IRE1 $\alpha$ )的表达; Western blot检测各组GRP78蛋白表达变化。

**结果:** I/R组较Sham组肠黏膜p-IRE1 $\alpha$ ( $41.88 \pm 3.43$  vs  $19.55 \pm 2.16$ )及IRE1 $\alpha$ ( $51.3 \pm 4.16$  vs  $9.97 \pm 1.34$ )、肠组织TNF- $\alpha$ ( $139.70$  ng/L  $\pm$   $19.72$  ng/L vs  $16.41$  ng/L  $\pm$   $1.75$  ng/L)、肠黏膜细胞凋亡指数( $40.77\% \pm 4.70\%$  vs  $3.66\% \pm 0.83\%$ )、血浆IFABP( $2.25$  ng/mL  $\pm$   $0.27$  ng/mL vs  $0.63$  ng/mL  $\pm$   $0.07$  ng/mL)均显著升高( $P < 0.01$ )。黄芩苷预处理组较I/R组, GRP78( $0.61 \pm 0.03$  vs  $0.42 \pm 0.02$ ,  $P < 0.01$ )表达上调, p-IRE1 $\alpha$ ( $26.71 \pm 2.43$  vs  $41.88 \pm 3.43$ )、IRE1 $\alpha$ ( $36.87 \pm 2.07$  vs  $51.3 \pm 4.16$ )表达降低, 肠组织TNF- $\alpha$ ( $93.38$  ng/L  $\pm$   $16.79$  ng/L vs  $139.70$  ng/L  $\pm$   $19.72$  ng/L)及肠黏膜细胞凋亡水平( $29.50\% \pm 7.66\%$  vs  $40.77\% \pm 4.70\%$ )、血浆IFABP浓度( $1.50$  ng/mL  $\pm$   $0.29$  ng/mL vs  $2.25$  ng/mL  $\pm$   $0.27$  ng/mL)均明显降低( $P < 0.01$ )。

**结论:** 黄芩苷可通过上调GRP78缓解内质网应激, 抑制IRE1 $\alpha$ 过度活化, 减轻IIRI炎症反应及细胞凋亡, 保护肠黏膜屏障。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 黄芩苷; 肠缺血再灌注损伤; 肌醇需要蛋白1 $\alpha$ ; 内质网应激

**核心提示:** 大鼠肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)诱发过度内质网应激, 诱导内质网感受蛋白肌醇需要蛋白1 $\alpha$ (inositol requiring protein 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )的上调和过度活化介导肠黏膜上皮细胞炎症反应与细胞凋亡, 黄芩苷通过缓解内质网应激, 抑制IRE1 $\alpha$ 的过表达及活化保护肠黏膜屏障。

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮. 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 $\alpha$ 的过度活化减轻肠缺血再灌注损伤. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1960-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1960.asp>

## ■ 研究前沿

关于IIRI的防治主要是针对抗氧化应激, 更好地维护肠黏膜屏障是稳定机体内环境的前提。

## ■ 相关报道

Grootjans报道人小肠缺血再灌注损伤过程中Paneth的凋亡情况与未折叠蛋白反应密切相关。

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1962>

## 0 引言

小肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)不仅引起肠黏膜屏障受损, 肠道细菌易位、炎性细胞因子大量释放, 还造成远隔器官的损伤<sup>[1]</sup>; 严重者危及患者生命。临床上实践中, 维持肠黏膜屏障的完整性对于患者疾病的转归及降低术后感染等并发症具有积极意义<sup>[2]</sup>。Ca<sup>2+</sup>超载与氧自由基(reactive oxygen species, ROS)是研究者一直关注的缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤机制<sup>[3]</sup>。I/R时内质网Ca<sup>2+</sup>耗竭、细胞ROS增加, 细胞内未折叠或错误蛋白堆积, 造成内质网负荷增加, 诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)<sup>[4]</sup>。IIRI时, 肠道由于应激增加, 肠黏膜细胞蛋白合成与分泌功能的增加, 使细胞内质网负荷加重。肌醇需要蛋白1 $\alpha$ (inositol requiring protein 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )作为重要的ERS感受蛋白, 其活化程度决定细胞生存与凋亡<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>显示, 黄芩苷具有抗氧化、清除自由基, 保护IIRI的作用。本研究拟通过建立IIRI模型, 同时给予黄芩苷干预, 观察黄芩苷对IIRI的保护作用, 并探讨其对GRP78及IRE1 $\alpha$ 蛋白的影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 10%水合氯醛溶液(滨州医学院附属医院制剂室配制); 黄芩苷(南京泽朗医药科技有限公司); 小肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, IFABP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )ELISA检测试剂盒(上海朗顿生物技术有限公司); TUNEL原位凋亡检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司); IRE1 $\alpha$ (Santa Cruz, 1:300)、p-IRE1 $\alpha$ (北京博奥森生物技术有限公司, 1:200)、GRP78(Abcam, 1:5000)、GAPDH(Cell Signaling Technology, 1:1000), 免疫组织化学即用型试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司); BCA蛋白定量试剂盒, RIPA裂解液(上海索莱宝生物科技有限公司); 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司); 电化学发光(ECL)试剂盒。

## 1.2 方法

1.2.1 动物及分组: 8 wk,  $\delta$  SD大鼠24只, 清洁

级, 购自山东鲁抗医药股份有限公司[许可证号SCXK(鲁)20130001], 180-200 g体质量, 适应性喂养1 wk后, 将24只大鼠随机分为假手术组(Sham组); 肠缺血再灌注组(I/R组), 黄芩苷预处理组(黄芩苷+I/R组), 每组8只。

1.2.2 模型建立与取材: Sham组仅开腹, 关腹。I/R组于模型建立前禁食1 d, 自由饮水, 10%水合氯醛溶液腹腔内注射(3.5 mL/kg)麻醉后取仰卧位, 备皮, 消毒取腹部正中切口, 长约2 cm, 依次切开入腹, 寻找并游离肠系膜上动脉, 无创血管夹夹闭其根部阻断血流30 min, 松开血管夹, 恢复血流, 造成IIRI模型。黄芩苷+I/R组于造模前30 min给予黄芩苷100 mg/kg腹腔注射处理。Sham组与I/R组给予等体积PBS溶液腹腔注射, 3组分别于再灌注6 h处死, 取距回盲部6 cm处近端长约2 cm小肠标本, 分两部分, 分别用4%多聚甲醛固定和置于-80 °C冰箱备用。

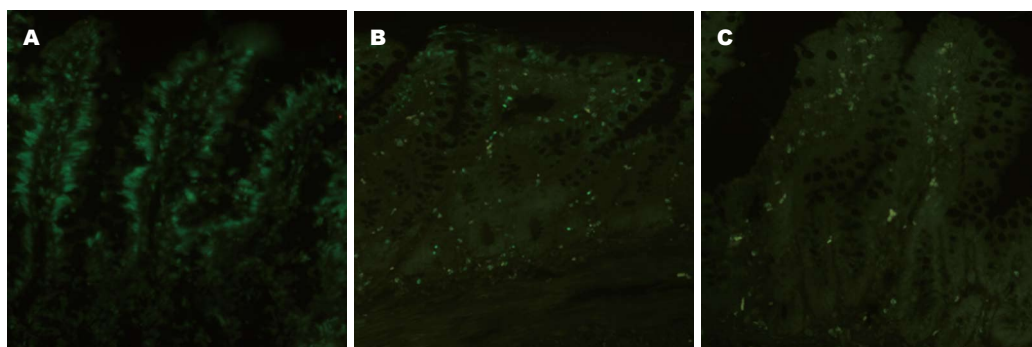
1.2.3 TUNEL原位末端标记法检测肠黏膜细胞凋亡: 按照试剂盒说明操作; 细胞核中有绿色颗粒者为阳性细胞, 计数5个高倍镜 $\times 320$ 下的凋亡细胞数, 凋亡指数(apoptotic index, AI) = 检测到的凋亡细胞数/5个高倍视野检测到的细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 ELISA检测肠组织TNF- $\alpha$ 及血浆IFABP的浓度: ELISA测定肠组织匀浆TNF- $\alpha$ 及血浆IFABP浓度。首先加入标准品和样品后, 加入生物素标记二抗和酶标试剂, 37 °C反应60 min, 洗板5次, 加入显色剂A和B, 37 °C显色10 min后加入终止液, 10 min内在562 nm波长下测定吸光度值。用标准品吸光度建立标准曲线, 计算标本组织TNF- $\alpha$ 及血浆IFABP浓度。

1.2.5 免疫组织化学检测p-IRE1 $\alpha$ 、IRE1 $\alpha$ 在肠黏膜组织中的表达: 取4  $\mu$ m石蜡组织切片, 按免疫组织化学试剂盒说明书分别检测p-IRE1 $\alpha$ 、IRE1 $\alpha$ 在各组肠黏膜组织中的表达情况, 并通过Image-Pro Plus Version 6.0图像分析软件检测光密度累计值(integrated option density, IOD)。

1.2.6 蛋白免疫印迹法检测肠组织GRP78的表达: 全细胞裂解液提取小肠组织总蛋白, BCA法定量检测蛋白浓度, 置-80 °C保存。取50  $\mu$ g样品常规进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 电转移至PVDF膜, 用含7%脱脂奶粉的TBST溶液封闭2 h, 加入1:5000稀释的





**创新亮点**  
本文研究是基于黄芩苷具抗氧化功能的基础上, 探讨黄芩苷对IRE1 $\alpha$ 表达的影响。

图1 各组肠黏膜细胞凋亡情况(TUNEL  $\times$  320). A: Sham组; B: I/R组; C: 黄芩苷+I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤.

表1 各组肠TNF- $\alpha$ 、细胞凋亡率及血浆I-FABP的检测结果 (mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ )

分组	TNF- $\alpha$ (ng/L)	细胞凋亡率(%)	I-FABP(ng/mL)
Sham组	16.41 $\pm$ 1.75	3.66 $\pm$ 0.83	0.63 $\pm$ 0.07
I/R组	139.70 $\pm$ 19.72 <sup>b</sup>	40.77 $\pm$ 4.70 <sup>b</sup>	2.25 $\pm$ 0.27 <sup>b</sup>
黄芩苷+I/R组	93.38 $\pm$ 16.79 <sup>bd</sup>	29.50 $\pm$ 7.66 <sup>bd</sup>	1.50 $\pm$ 0.29 <sup>bd</sup>
<i>F</i> 值	142.11	53.33	70.40
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Sham组, <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ .

抗GRP78抗体, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜孵育, 洗膜后加入1:5000稀释的二抗于室温孵育45 min, 最后加入ECL试剂显色. 通过Image J图像分析软件检测其灰度值.

**统计学处理** 实验数据以mean  $\pm$  SD表示, 采用SPSS16.0统计软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA)多组间比较,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 黄芩苷对IIRI后肠组织炎症反应、细胞凋亡及肠通透性的影响** 较I/R组, 黄芩苷预处理组肠组织TNF- $\alpha$ 水平及肠黏膜上皮细胞AI明显降低, 血浆IFABP的含量降低. 提示黄芩苷可明显抑制IIRI肠上皮细胞炎症反应, 减少细胞凋亡, 减轻IIRI, 降低肠通透性(表1, 图1).

**2.2 黄芩苷对IIRI肠组织GRP78、IRE1 $\alpha$ 的影响** 较Sham组, I/R组GRP78上调, 提示ERS参与IIRI, 给予黄芩苷预处理组, GRP78表达量较I/R组明显增加, 且差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(图2). GRP78具有促进未折叠蛋白和错误折叠蛋白的折叠, 缓解ERS的作用, 说明黄芩苷能够上调IIRI过程中GRP78缓解ERS.

免疫组织化学显示, 较Sham组, IIRI时肠黏膜IRE1 $\alpha$ 表达量增加, 同时活化形式p-IRE1 $\alpha$ 表达量明显上调, 给予黄芩苷干预后p-IRE1 $\alpha$ 下调明显, IRE1 $\alpha$ 表达下调, 说明黄芩苷可抑制IIRI时IRE1 $\alpha$ 的表达与过度活化(表2, 图3).

## 3 讨论

IIRI是存在肠扭转、休克、肠移植等多种急危重症疾病的病理生理过程. IIRI所引起的高致死率较前没有明显改善, 因此, 积极探索IIRI的机制和治疗方法对改善IIRI具有重要意义<sup>[7]</sup>. ROS的大量生成被认为是造成I/R组织损伤的主要因素<sup>[8]</sup>. I/R损伤造成的中性粒细胞聚集、Ca<sup>2+</sup>超载及大量ROS的生成可诱导TNF- $\alpha$ 和白介素-6(interleukin 6, IL-6)等炎症因子表达水平升高和组织损伤加重<sup>[9,10]</sup>. 过度炎症反应和肠上皮细胞凋亡导致肠黏膜机械屏障受损, 肠通透性增加<sup>[11]</sup>. Du等<sup>[12]</sup>发现1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以通过抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的活化抑制肠上皮细胞肌球蛋白轻链蛋白激酶的表达, 促使肌球蛋白轻链蛋白磷酸化降低, 降低肠上皮细胞骨架收缩, 缓解

## 应用要点

从ERS角度探讨IIRI的分子机制, 尝试寻找黄芩苷治疗IIRI过程中对ERS相关蛋白分子的调节。

表 2 IRE1 $\alpha$ 、p-IRE1 $\alpha$ 在各组中的表达变化 (mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ )

分组	IRE1 $\alpha$	p-IRE1 $\alpha$
Sham组	9.97 $\pm$ 1.34	19.55 $\pm$ 2.16
I/R组	51.39 $\pm$ 4.16 <sup>b</sup>	41.88 $\pm$ 3.43 <sup>b</sup>
黄芩苷+I/R组	36.87 $\pm$ 2.07 <sup>bd</sup>	26.71 $\pm$ 2.43 <sup>bd</sup>
F值	300.99	87.42
P值	<0.01	<0.01

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Sham组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs I/R组. IRE1 $\alpha$ : 肌醇需要蛋白1 $\alpha$ ; p-IRE1 $\alpha$ : 磷酸化IRE1 $\alpha$ .

TNF- $\alpha$ 刺激下的肠黏膜通透性的增加, 保护肠黏膜机械屏障的稳定. Ye等<sup>[13]</sup>发现TNF- $\alpha$ 干预可上调肠上皮细胞及肠组织miR-122a表达, 干扰肠紧密连接蛋白mRNA的转录, 使肠道紧密连接蛋白表达降低, 肠道通透性增加. 给予TNF- $\alpha$ 抑制剂可减轻大鼠肠移植后的长期炎症反应<sup>[14]</sup>. 抗髓过氧化物酶的生成和增加肠组织超氧化物歧化酶的含量, 抑制NF- $\kappa$ B的激活可明显减少肠黏膜TNF- $\alpha$ 和IL-6的生成, 减轻肠黏膜过度炎症反应<sup>[9]</sup>. 本实验显示, I/R组较Sham组相比; 肠组织TNF- $\alpha$ 、肠黏膜炎症反应加重. 给予黄芩苷预处理可明显减少肠组织TNF- $\alpha$ 的含量.

IIRI引发的早期损伤部位主要黏膜及黏膜下层, 如不及时干预则会累及肠道全层. IIRI后肠黏膜ROS增加及Ca<sup>2+</sup>失衡是诱发ERS的主要因素, ERS诱导GRP78蛋白上调, 促进未折叠蛋白的折叠和错误折叠蛋白的降解, 降低内质网负荷, 恢复内质网稳态<sup>[4]</sup>, 减少应激细胞凋亡; Lei等<sup>[15]</sup>通过给予胰高血糖素样肽2干预完全肠外营养小鼠可明显提高肠黏膜抗氧化能力和上调GRP78表达, 减轻肠黏膜上皮细胞的凋亡和萎缩. Bilecová-Rabajdová等<sup>[16]</sup>研究发现IIRI时随着GRP78表达的上调, 肠上皮细胞凋亡减少, 肠组织损伤减轻. 本实验结果显示, 较I/R组, 黄芩苷预处理后, 肠组织GRP78表达明显升高, 且差异存在统计学意义( $P < 0.01$ ), 说明黄芩苷能缓解IIRI的ERS.

IRE1 $\alpha$ 作为ERS主要感受器之一, 广泛表达肠组织细胞. IRE1 $\alpha$ 的活化能够介导细胞ERS引起的细胞生存和凋亡<sup>[17]</sup>. 细胞发生ERS时, IRE1 $\alpha$ 发生磷酸化而活化. 活化的IRE1 $\alpha$ 可特异性剪切XBP1 mRNA抑制序列, XBP1

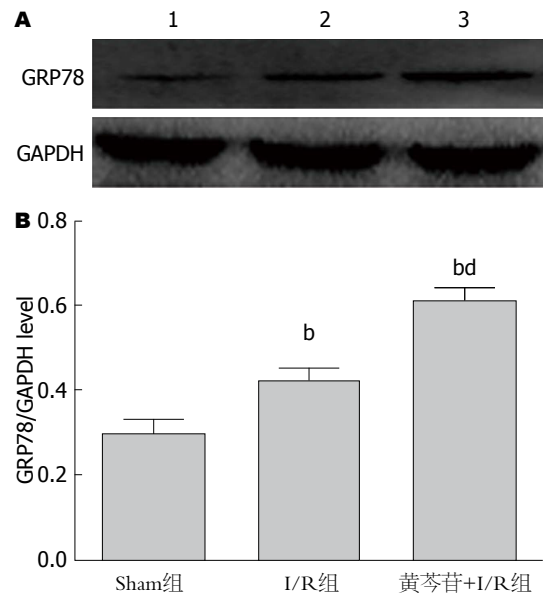
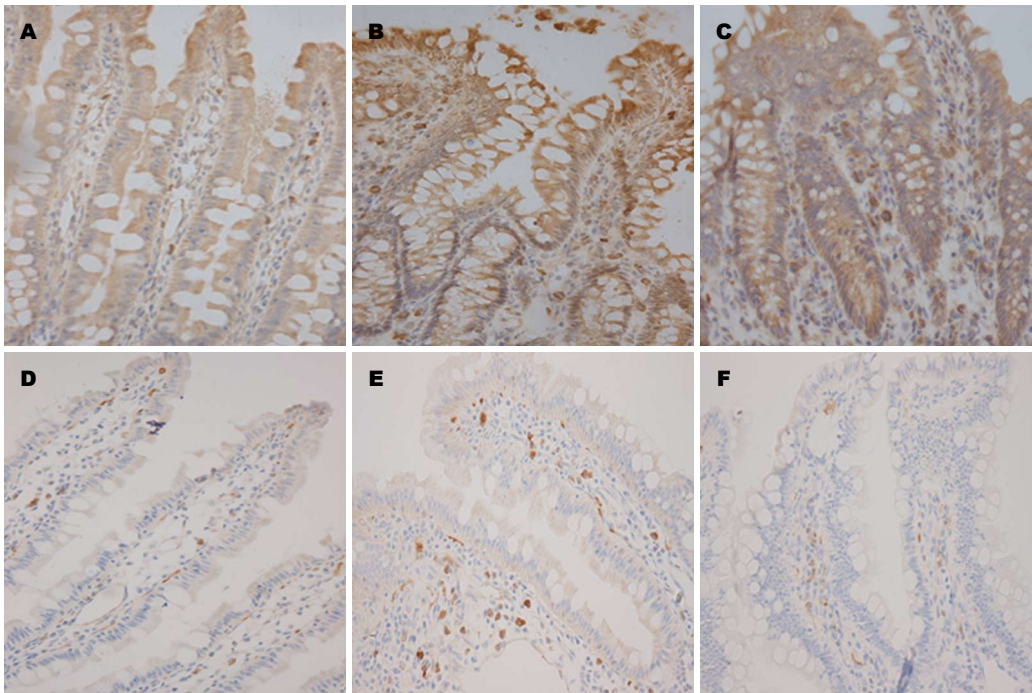


图 2 GRP78在各组的表达含量及相对含量. A: 条带图; B: GRP78在各组的表达水平. 1: Sham组; 2: I/R组; 3: 黄芩苷+I/R组. <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Sham组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤.

蛋白表达上调, 促使促折叠蛋白表达上调, 使错误折叠蛋白减少, 减轻内质网负荷. 然而, IRE1 $\alpha$ 的过度活化其内切酶作用主要是诱导细胞损伤或是凋亡<sup>[18]</sup>. Lerner等<sup>[18]</sup>发现持续或过强的ERS, IRE1 $\alpha$ 的过度活化解降miR17, 使得硫氧蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的mRNA上调, TXNIP表达增加, 进而上调ERS细胞ROS的含量增加介导细胞损伤和凋亡. 本实验研究显示给予黄芩苷干预后IRE1 $\alpha$ 的表达较I/R组减少( $P < 0.01$ ). 另外, 活化的IRE1 $\alpha$ 可以募集TRAF2, 活化JNK、p38MAPK及NF- $\kappa$ B等炎症信号转导因子, 诱导炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)的表达和细胞凋亡的发生<sup>[4]</sup>. Adolph等<sup>[19]</sup>研究发现敲除小鼠肠上皮细胞IEC6的XBP1基因, 更容易导致ERS, 诱发肠黏膜细胞炎症反应, 其机制可能与IRE1 $\alpha$ 活化上调JNK介导过度炎症反应和细胞凋亡有关. 本实验免疫组织化学结果显示, 黄芩苷+I/R组较I/R组, 肠黏膜p-IRE1 $\alpha$ 的表达量明显降低( $P < 0.01$ ).

ROS介导ERS激活Caspase12是诱导细胞凋亡的一个重要途径<sup>[20]</sup>. 核转录因子Nrf2与ERS之间存在紧密联系, Nrf2的抗氧化作用能够缓解ERS诱发的UPR<sup>[21]</sup>. Nrf2能够上调内质网伴侣基因如HSP90及ERAD的表达, 缓解ERS<sup>[22]</sup>. 黄芩苷具有抗氧化、抗炎<sup>[23]</sup>, 降低核



# 名词解释

内质网应激: 由于各种原因引起的内质网中出现错误折叠与未折叠蛋白在腔内聚集以及Ca<sup>2+</sup>平衡紊乱的状态。

图 3 p-IRE1 $\alpha$ 及IRE1 $\alpha$ 在各组肠黏膜细胞中的表达(DAB  $\times$  400). A-C: p-IRE1 $\alpha$ 表达(A: Sham组; B: I/R组; C: 黄芩苷+I/R组); D-F: IRE1 $\alpha$ 表达(D: Sham组; E: I/R组; F: 黄芩苷+I/R组). I/R: 肠缺血再灌注损伤; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IRE1 $\alpha$ : 肌醇需要蛋白1 $\alpha$ ; p-IRE1 $\alpha$ : 磷酸化IRE1 $\alpha$ .

转录因子NF- $\kappa$ B的活性<sup>[24]</sup>, 减轻炎症反应和细胞凋亡的作用. Lin等<sup>[25]</sup>发现黄芩苷可以抑制肾I/R损伤过程中TLR4, MyD88和凋亡蛋白Caspase3的活化对肾脏起保护作用. Shen等<sup>[26]</sup>用黄芩苷检测对衣霉素诱导心肌细胞ERS的影响, 发现黄芩苷可以上调一氧化氮合酶减少细胞凋亡. 实验结果显示, 黄芩苷能够使GRP78表达上调, 而IRE1 $\alpha$ 的表达及活化降低, 炎症因子TNF- $\alpha$ 的表达降低, 细胞凋亡减少.

生理条件下, IFABP在血浆和尿液中检测极少, 当肠上皮细胞受损时, IFABP可直接释放入血<sup>[27]</sup>. 研究<sup>[28,29]</sup>证实, 血浆IFABP的含量是检测肠黏膜损伤比较精确的指标, 且其敏感性表现为在肠黏膜在轻微损伤时即可测得, 并且IFABP含量的高低与肠黏膜的损伤程度呈现正相关. 研究<sup>[30]</sup>认为重症患者肠衰竭患者IFABP含量的高低与全身炎症反应综合征及肠道细菌易位有密切联系. 本实验结果提示: 较I/R组, 黄芩苷+I/R组大鼠血浆IFABP含量明显降低, 改善肠黏膜通透性, 保护肠黏膜屏障.

黄芩苷能够保护IIRI, 降低I/R肠上皮细胞的凋亡及过度炎症反应, 保护肠黏膜屏障. 其机制可能是黄芩苷通过抗氧化缓解IIRI过度

ERS, 抑制IRE1 $\alpha$ 过度活化引起的细胞炎症反应和凋亡有关.

## 参考文献

- Idrovo JP, Yang WL, Jacob A, Aziz M, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. AICAR attenuates organ injury and inflammatory response after intestinal ischemia and reperfusion. *Mol Med* 2014; 20: 676-683 [PMID: 25611433]
- 任建安. 危重患者急性胃肠损伤与肠康复治疗. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 21-24
- Chouchani ET, Pell VR, James AM, Work LM, Saeb-Parsy K, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab* 2016; 23: 254-263 [PMID: 26777689 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.009]
- Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, Lefebvre d'Hellencourt C, Ravanian P. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 213 [PMID: 25120434 DOI: 10.3389/fncel.2014.00213]
- Han D, Lerner AG, Vande Walle L, Upton JP, Xu W, Hagen A, Backes BJ, Oakes SA, Papa FR. IRE1alpha kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell* 2009; 138: 562-575 [PMID: 19665977 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.017]
- 程凤春, 耿磊, 陈强谱, 冯文玉, 张兴元, 傅廷亮. 黄芩苷减轻大鼠肠缺血再灌注损伤及对Nrf2、



# ■同行评价

IIRI造成的氧化应激及Ca<sup>2+</sup>超载为ERS的发生创造了条件, 本文从ERS角度探讨IIRI的机制, 对于治疗IIRI有一定的指导意义。

- HO-1表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1510-1517
- 7 Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, Dejong CH, Derikx JP. Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2760-2770 [PMID: 26973414 DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2760]
- 8 Akinrinmade FJ, Akinrinde AS, Soyemi OO, Oyagbemi AA. Antioxidant Potential of the Methanol Extract of *Parquetina nigrescens* Mediates Protection Against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *J Diet Suppl* 2016; 13: 420-432 [PMID: 26634775 DOI: 10.3109/19390211.2015.1103828]
- 9 Zabot GP, Carvalhal GF, Marroni NP, Hartmann RM, da Silva VD, Fillmann HS. Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11406-11414 [PMID: 25170229 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11406]
- 10 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
- 11 Liu XH, Yang YW, Dai HT, Cai SW, Chen RH, Ye ZQ. Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13250-13258 [PMID: 26715807 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13250]
- 12 Du J, Chen Y, Shi Y, Liu T, Cao Y, Tang Y, Ge X, Nie H, Zheng C, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2495-2506 [PMID: 26287999 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000526]
- 13 Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. MicroRNA regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology* 2011; 141: 1323-1333 [PMID: 21763238 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.005]
- 14 Gerlach UA, Atanasov G, Wallenta L, Polenz D, Reutzel-Selke A, Kloepfel M, Jurisch A, Marksteiner M, Loddenkemper C, Neuhaus P, Sawitzki B, Pascher A. Short-term TNF- $\alpha$  inhibition reduces short-term and long-term inflammatory changes post-ischemia/reperfusion in rat intestinal transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 732-739 [PMID: 24598936 DOI: 10.1097/TP.000000000000032]
- 15 Lei Q, Bi J, Wang X, Jiang T, Wu C, Tian F, Gao X, Wan X, Zheng H. GLP-2 Prevents Intestinal Mucosal Atrophy and Improves Tissue Antioxidant Capacity in a Mouse Model of Total Parenteral Nutrition. *Nutrients* 2016; 8: pii: E33 [PMID: 26761030 DOI: 10.3390/nu8010033]
- 16 Bilecová-Rabajdová M, Urban P, Mašlanková J, Veselá J, Mareková M. Analysis of changes in pro (Gadd153) and anti apoptotic (Grp78) gene expression after ischemic-reperfusion injury of the small intestine. *Prague Med Rep* 2010; 111: 249-256 [PMID: 21189163]
- 17 Hassler J, Cao SS, Kaufman RJ. IRE1, a double-edged sword in pre-miRNA slicing and cell death. *Dev Cell* 2012; 23: 921-923 [PMID: 23153490 DOI: 10.1016/j.devcel.2012.10.025]
- 18 Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, Ghosh R, Nakagawa Y, Igarria A, Shen S, Nguyen V, Backes BJ, Heiman M, Heintz N, Greengard P, Hui S, Tang Q, Trusina A, Oakes SA, Papa FR. IRE1 $\alpha$  induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell Metab* 2012; 16: 250-264 [PMID: 22883233 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.07.007]
- 19 Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E, Glickman JN, Tschurtschenthaler M, Hartwig J, Hosomi S, Flak MB, Cusick JL, Kohno K, Iwawaki T, Billmann-Born S, Raine T, Bharti R, Lucius R, Kweon MN, Marciniak SJ, Choi A, Hagen SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Kaser A, Blumberg RS. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013; 503: 272-276 [PMID: 24089213 DOI: 10.1038/nature12599]
- 20 Xu X, Liu T, Zhang A, Huo X, Luo Q, Chen Z, Yu L, Li Q, Liu L, Lun ZR, Shen J. Reactive oxygen species-triggered trophoblast apoptosis is initiated by endoplasmic reticulum stress via activation of caspase-12, CHOP, and the JNK pathway in *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Infect Immun* 2012; 80: 2121-2132 [PMID: 22473610 DOI: 10.1128/IAI.06295-11]
- 21 Song G, Zong C, Zhang Z, Yu Y, Yao S, Jiao P, Tian H, Zhai L, Zhao H, Tian S, Zhang X, Wu Y, Sun X, Qin S. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2015; 87: 58-68 [PMID: 26117323 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.018]
- 22 Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 89-116 [PMID: 16968214 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046]
- 23 Lin M, Li L, Zhang Y, Zheng L, Xu M, Rong R, Zhu T. Baicalin ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced cytotoxicity in HK-2 cells through the inhibition of ER stress and the activation of Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 12507-12522 [PMID: 25029541 DOI: 10.3390/ijms150712507]
- 24 任翔, 傅廷亮, 马明明, 冯文玉, 程凤春, 耿磊, 郑步峰, 刘希杰. 黄芩苷对肠上皮细胞缺氧复氧损伤后屏障功能的影响. 中华实用儿科临床杂志 2015; 30: 494-497
- 25 Lin M, Li L, Li L, Pokhrel G, Qi G, Rong R, Zhu T. The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 19 [PMID: 24417870 DOI: 10.1186/1472-6882-14-19]
- 26 Shen M, Wang L, Yang G, Gao L, Wang B, Guo X, Zeng C, Xu Y, Shen L, Cheng K, Xia Y, Li X, Wang H, Fan L, Wang X. Baicalin protects the cardiomyocytes from ER stress-induced apoptosis: inhibition of CHOP through induction



- of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One* 2014; 9: e88389 [PMID: 24520378 DOI: 10.1371/journal.pone.0088389]
- 27 Khadaroo RG, Fortis S, Salim SY, Streutker C, Churchill TA, Zhang H. I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury. *PLoS One* 2014; 9: e115242 [PMID: 25541714 DOI: 10.1371/journal.pone.0115242]
- 28 Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2014; 101: 232-238 [PMID: 24402763 DOI: 10.1002/bjs.9331]
- 29 Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, İkizceli İ, Akdur O, Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today* 2014; 44: 2072-2076 [PMID: 24337529 DOI: 10.1007/s00595-013-0810-3]
- 30 Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 152-160 [PMID: 26808138 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000283]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 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.

## 肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响

彭颖, 范恒

### ■背景资料

肠黏膜屏障损伤, 引起致病菌及毒素入侵肠道, 是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的一个重要致病因素, 肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)作为一种血管活性肽, 被认为可以通过抑制炎症细胞因子的活性、保护细胞间紧密连接(tight junction, TJ)以及发挥抗菌作用来治疗实验性结肠炎。

彭颖, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

彭颖, 主要从事中西医结合科方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273906  
湖北省卫生厅课题基金资助项目, No. 2013Z-Y06

作者贡献分布: 课题设计由彭颖与范恒共同完成; 实验研究、数据分析及论文写作由彭颖负责; 范恒负责实验指导、论文修改及审核。

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科。fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2016-03-11  
修回日期: 2016-03-29  
接受日期: 2016-04-05  
在线出版日期: 2016-05-08

### Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis

Ying Peng, Heng Fan

Ying Peng, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273906; Fund of Health and Family Planning Commission of Hubei Province, No. 2013Z-Y06

Correspondence to: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2016-03-11  
Revised: 2016-03-29  
Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the possible mechanism of adrenomedullin (AM) to protect the intestinal epithelial barrier function in a rat model of ulcerative colitis (UC).

**METHODS:** Twenty-four male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: a normal control group, a model group and an AM group. Each group contained 8 rats. All the rats except those in the normal control group were administered with TNBS to induce colitis. Rats in the normal control group was given physiological saline instead. Forty-eight hours after inducing colitis, in the AM group, AM (1.0 µg of AM diluted in 1.0 mL of saline) was injected into the lumen of the colon. Rats in the normal control group and model group were given 1.0 mL of saline instead. All of them were treated for seven consecutive days. Blood samples were collected to measure serum tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interferon-γ (IFN-γ) levels by ELISA. Colon tissues were taken to detect the protein expression of RhoA, Rho associated kinase 1 (ROCK1), MLCK, nuclear factor-κB (NF-κB) p65 and Occludin by Western blot analysis.

**RESULTS:** All the rats induced with TNBS developed symptoms such as profound and sustained weight loss, bradykinesia and purulent and bloody stools. The levels of serum TNF-α and IFN-γ in model rats were significantly higher than those in the normal group ( $P < 0.05$ ), however, serum TNF-α and IFN-γ were significantly decreased after AM treatment ( $P <$

### ■同行评议者

张燕, 主任医师,  
四川大学华西医  
院消化内科

0.05). The expression levels of RhoA, ROCK1, MLCK and NF- $\kappa$ B p65 showed a significant increase in the model group compared with the normal group ( $P < 0.05$ ), while treatment with AM clearly reduced their expression. The expression of Occludin in model rats was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while in the AM group, the reduced Occludin expression appeared to resume ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** AM improves intestinal mucosal barrier function in UC possibly by regulating the NF- $\kappa$ B p65/MLCK signal pathway mediated by RhoA.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Intestinal mucosa; Rho kinase; Myosin light chain; Nuclear factor- $\kappa$ B

Peng Y, Fan H. Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1968>

## 摘要

**目的:** 探讨肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠模型肠黏膜通透性的作用机制。

**方法:** 清洁级♂SD大鼠24只(180-200 g), 随机分成3组: AM组、模型组和正常组, 每组8只。模型组及AM组均给予TNBS灌肠, 以建立UC大鼠模型。正常组给予生理盐水灌肠。造模后注意观察大鼠毛发、活动及大便情况的变化, 记录每组大鼠体质量。48 h后AM组给予1 mL AM灌肠, 而模型组、正常组则给予1 mL生理盐水灌肠, 连续灌肠7 d后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉大鼠, 留取大鼠血液, 离心后分离上层血清于无菌EP管中冻存, 留取大鼠结肠组织, 部分立即用4%多聚甲醛固定, 余下组织冻存于-80℃。HE染色评估大鼠结肠病理变化, Western blot测定肠道黏膜RhoA、Rho激酶1(Rho associated kinase 1, ROCK1)、肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) p65及紧密连接(tight junction, TJ)蛋白Occludin的表达, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )表达的水平。

**结果:** TNBS造模后的大鼠出现腹泻及黏液脓血便, 体质量明显减轻, 肠管扩张, 肠壁变薄, 部分结肠黏膜可见散在溃疡, 与正常组比较, 模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 的表达明显升高( $P < 0.05$ ), 结肠组织中RhoA、ROCK1、MLCK及NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达显著增高( $P < 0.05$ ), 而TJ蛋白Occludin的表达较正常组明显降低( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 给予AM治疗后的大鼠TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 表达降低( $P < 0.05$ ), 结肠组织中RhoA、ROCK1、MLCK及NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达显著下降( $P < 0.05$ ), 而TJ蛋白Occludin的表达明显升高( $P < 0.05$ )有统计学意义。

**结论:** AM可能通过调节RhoA介导的NF- $\kappa$ B p65/MLCK信号通路, 改善UC肠道黏膜屏障功能。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障; Rho激酶; 肌球蛋白轻链; 核因子 $\kappa$ B

**核心提示:** 本研究探讨了肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肠黏膜通透性的影响以及RhoA介导的核因子- $\kappa$ B p65/肌球蛋白轻链激酶信号通路在其中的作用, 进一步阐明了AM的作用机制, 为UC的临床治疗提供了新的方向。

彭颖, 范恒. 肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1968>

## 0 引言

炎症性肠病的发生被认为和感染、免疫、遗传和环境等诸多因素相关, 越来越多的研究表明肠道黏膜免疫功能紊乱引起的肠道黏膜屏障损伤是导致结肠炎发生和发展的主要机制<sup>[1,2]</sup>。因此, 恢复被破坏的肠黏膜屏障功能有利于缓解甚至消除肠道的炎症及免疫反应, 达到治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的目的。

肠黏膜屏障功能主要依赖于肠上皮细胞之间的紧密连接(tight junction, TJ)来维持上皮细胞的极性和凝聚力, TJ包括多种黏附和TJ蛋白, 如ZO-1、Occludin等<sup>[3]</sup>。大量研究表明纤维肌动蛋白细胞骨架的收缩和结构重排, 在控制

## ■ 研究前沿

UC的病因和发病机制至今尚未明确, 临床治疗上主要采用氨基水杨酸制剂、激素以及免疫抑制剂, 费用昂贵且疗效一般, AM被认为能改善UC肠黏膜通透性, 为UC的治疗提供了新的方向。

## ■ 相关报道

Minamino等发现AM可以通过抑制炎症细胞因子的活性、保护细胞间TJ来治疗实验性结肠炎, 本课题组前期研究发现AM可以改善UC肠黏膜通透性, 其作用机制与肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)信号通路具有一定的相关性。

TJ的结构和功能中起着重要作用, 而这种收缩和结构重排主要是由Rho激酶(Rho associated kinase, ROCK)和肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)来调控的<sup>[4,5]</sup>。细胞骨架张力的主要调控者是小G蛋白RhoA和他的下游效应分子ROCK, ROCK可以通过直接磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light-chain, MLC), 来产生细胞收缩力, 使TJ分布改变, 进而影响肠黏膜屏障功能<sup>[6]</sup>。

RhoA/ROCK通路可以调控多种细胞功能, 包括细胞迁移、细胞收缩、黏附等<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8,9]</sup>表明RhoA/ROCK也可以激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)。NF- $\kappa$ B是一种核转录蛋白, 在UC的发病中发挥着重要作用<sup>[10,11]</sup>。以前的研究<sup>[12]</sup>表明NF- $\kappa$ B p65信号通路包含在MLCK依赖的肠黏膜屏障功能的调节过程中。而肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导的MLCK蛋白表达的增加也被认为主要由NF- $\kappa$ B p65信号通路来调节<sup>[13,14]</sup>。MLCK基因启动子的活性可以由NF- $\kappa$ B的活化来刺激调控, 而抑制NF- $\kappa$ B也可以防止MLCK蛋白表达的增加<sup>[15,16]</sup>。

肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)是一种从人嗜铬细胞瘤中提取出来的血管活性肽, 在新生血管的形成、抑制炎症和凋亡等多种生理过程中发挥着重要作用<sup>[17,18]</sup>。以前的研究<sup>[19]</sup>表明, AM可以显著降低肠黏膜通透性, 然而, 潜在的作用机制仍不十分清楚。Ashizuka等<sup>[20]</sup>认为AM可以通过抑制炎症因子、激活肠上皮淋巴细胞中的细胞因子以及保护细胞间的TJ, 从而对结肠炎动物模型产生作用。基于这些研究结果, 我们可以知道, AM对UC肠黏膜屏障功能发挥着重要的保护作用。本研究用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitro-benzene-sulfonic, TNBS)建立UC大鼠模型, 给予AM灌肠治疗, 研究RhoA介导的NF- $\kappa$ B p65/MLCK信号通路在AM治疗过程中的作用, 从而为UC的治疗提供新的途径和方法。

## 1 材料和方法

1.1 材料 清洁级 $\delta$  SD大鼠24只, 180-200 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物许可证号: SCXK(湘)2013-0004], 饲养于华中科技大学实验动物中心[实验单位许可证号: SYXK(鄂)2010-0057], 标准饮

食, 自由饮水。TNBS购自Sigma公司, AM购自Sigma公司, 大鼠TNF- $\alpha$ 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(货号: ERC102a)和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) ELISA试剂盒(货号: ERC101g)购自NeoBioscience公司, RhoA抗体(货号: ab187027)、ROCK1抗体(货号: ab45171)、MLCK抗体(货号: ab76092)、Occludin抗体(货号: ab167161)均购自Abcam公司, NF- $\kappa$ B p65抗体购自CST公司(货号: 8242p)。

## 1.2 方法

1.2.1 动物分组与UC模型建立: 24只 $\delta$  SD大鼠随机分为3组: 正常组、模型组和AM组, 每组8只, 体质量差异无统计学意义( $P>0.05$ )。适应性喂养1 wk后, 根据Morris等<sup>[21]</sup>提出的方法采用TNBS灌肠建立大鼠UC模型, 各组大鼠禁食不禁水24 h后, 用10%的水合氯醛0.3 mL/100 g体质量腹腔注射麻醉, 取直径2 mm的橡胶管, 用甘油润滑后, 经肛门缓慢插入约8 cm, 将5%的TNBS 0.6 mL溶于500 mL/L的乙醇0.25 mL, 经该橡胶软管缓慢注入大鼠结肠。正常组则用相同方法注入同体积生理盐水, 提起大鼠尾巴倒置30 s, 防止药液外流, 造模结束后使大鼠平躺, 自然苏醒后自由饮食。

1.2.2 药物干预及标本处理: 建立模型后的48 h, 注意观察各组大鼠皮毛、精神、饮食及大便情况的变化, 记录大鼠体质量改变, 评估模型建立成功后, 正常组和模型组给予生理盐水1 mL/只灌肠, AM组予以AM 1.0  $\mu$ g/(mL $\cdot$ 只)灌肠, 连续灌肠7 d。第8天各组大鼠禁食不禁水24 h后, 用10%的水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠, 腹主动脉取血留取大鼠血液标本, 静置4-6 h后, 4000 r/min离心10 min, 取上层血清, 冻存于-20  $^{\circ}$ C。留取病变明显的结肠组织标本, 部分结肠组织用4%多聚甲醛固定, 余下冻存于-80  $^{\circ}$ C备用。

1.2.3 结肠组织病理学检测: 将大鼠结肠组织置于4%多聚甲醛中固定, 常规石蜡包埋, 4  $\mu$ m切片。苏木素伊红染色, 光学显微镜下进行组织病理学观察。

1.2.4 ELISA检测血清TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 表达: 操作步骤参照大鼠TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  ELISA试剂盒的说明书进行, 操作完成后以450 nm的波长测量各孔的OD值, 根据OD值和标准品的浓度得出标准曲线方程, 代入OD值计算样品浓度。

1.2.5 Western blot检测结肠组织RhoA、



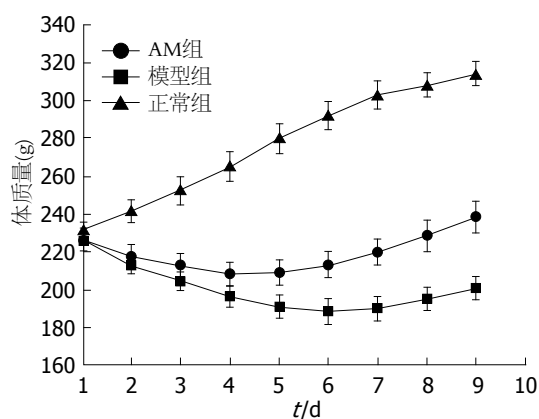


图1 大鼠体质量变化曲线。

ROCK1、MLCK、NF- $\kappa$ B p65及Occludin蛋白表达: 提取结肠组织总蛋白, 各样品取50  $\mu$ g蛋白上样, 根据蛋白分子量配制SDS-PAGE凝胶电泳。浓缩胶电压75 V, 进入分离胶后, 电压设定为120 V。当溴酚蓝刚跑出即可终止电泳, 转膜至PVDF膜。将PVDF膜上加入5%的脱脂牛奶(0.5%TBST配), 摇动封闭1 h; 按比例加入稀释好的一抗, 4  $^{\circ}$ C孵育过夜, 加入稀释好的二抗, 室温下孵育2 h; ECL化学发光法显影定影, 分析胶片灰度值。

**统计学处理** 应用SPSS20.0统计软件处理数据并进行统计学分析, 计量资料结果用mean $\pm$ SD表示, 多样本间比较采用单因素方差分析(ANOVA),  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 模型评估及体质量的改变** TNBS造模后, 大鼠精神变差, 活动减少, 体质量减轻, 肛门处可见稀便, 严重者可见黏液脓血便。根据各组大鼠体质量变化, 绘制体质量曲线, 从图1中可以看出, AM组在给药治疗后大鼠体质量减轻情况较模型组有明显改善。

**2.2 组织病理学观察** 从图2中可以看出, 正常组大鼠结肠组织黏膜结构完整, 腺体排列规则, 模型组大鼠可见结肠黏膜破坏, 杯状细胞减少, 大量炎性细胞浸润, 而AM组黏膜轻度水肿, 腺体排列尚整齐, 炎性细胞浸润较模型组明显减轻(图2)。

**2.3 AM对大鼠血清TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的影响** 采用酶联免疫吸附法测定血清TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的含量, 结果表明, 与正常组相比, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 在模型组大鼠血清中高表达( $P<0.05$ ), 而在AM组, 与模型组比较, 两者的表达明显降低

( $P<0.05$ )(图3)。

**2.4 AM对RhoA/ROCK、MLCK信号通路及NF- $\kappa$ B p65和肠道TJ的影响** 模型组大鼠结肠黏膜RhoA、ROCK1的表达较正常组明显升高( $P<0.05$ ), 而AM组大鼠RhoA、ROCK1的表达较模型组降低( $P<0.05$ )(图4)。与正常组相比, 模型组大鼠MLCK蛋白表达明显增加( $P<0.05$ ), 而给予AM治疗后, MLCK蛋白表达较模型组下降( $P<0.05$ )(图5)。NF- $\kappa$ B p65的表达在模型组大鼠明显增加( $P<0.05$ ), 而在AM治疗组, 他的表达则较模型组降低( $P<0.05$ )(图4)。与正常组相比, 模型组大鼠肠黏膜Occludin蛋白表达明显下降( $P<0.05$ ), 而AM组, Occludin蛋白表达较模型组上调( $P<0.05$ )(图5)。

## 3 讨论

MLCK信号通路在肠黏膜屏障功能的病理生理调节中发挥着重要的作用<sup>[22,23]</sup>。为了明确AM是否是通过阻断MLC的磷酸化来减轻肠上皮屏障损害, 我们对MLCK蛋白的表达进行检测。NF- $\kappa$ B p65通路被认为可以调控TNF- $\alpha$ 诱导的MLCK蛋白的表达上调<sup>[13,24]</sup>。TJ蛋白表达水平的降低被认为是肠上皮屏障功能损伤的关键环节<sup>[25,26]</sup>, Occludin蛋白作为TJ蛋白的一个定位标记, 被用来检测并评价肠上皮功能损伤情况。

炎症性肠病是一种慢性非特异性肠道疾病, 病因及发病机制尚不十分明确, 但是肠黏膜屏障损伤, 引起致病菌及毒素入侵肠道, 是炎症性肠病的一个重要致病因素<sup>[27,28]</sup>。一些研究<sup>[29,30]</sup>表明, 许多炎性细胞因子, 如TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ , 在肠黏膜屏障损伤过程中起到推动作用。有研究<sup>[31,32]</sup>进一步指出, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 可以通过激活RhoA, 进而引起肌球蛋白磷酸化, 导致细胞骨架改变, 细胞间通透性增加, 从而破坏肠黏膜屏障, 加重肠道炎症。在TNBS诱导的结肠炎动物模型中, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的表达水平明显升高, 同样地, RhoA及其下游效应分子ROCK1的蛋白表达也是增高的, 而给予AM治疗后, 这种升高趋势受到抑制, 这表明TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 可以激活RhoA, 而AM可以抑制这个过程。

MLCK信号通路也在肠上皮通透性的调节过程中发挥着重要作用<sup>[33]</sup>。先前的研究<sup>[30]</sup>表明上调MLCK的蛋白表达, 可以诱导MLC的磷

### 创新点

本文采用AM灌肠给药的方式, 通过检测大鼠结肠组织RhoA、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) p65、MLCK蛋白的表达, 探讨AM调节UC大鼠肠黏膜通透性的可能机制。

# 应用要点

本文研究发现AM可以通过抑制RhoA介导的NF- $\kappa$ B p65/MLCK信号通路, 下调TJ蛋白的表达, 改善UC肠黏膜屏障功能, 为临床应用AM治疗UC提供了一定的实验依据。

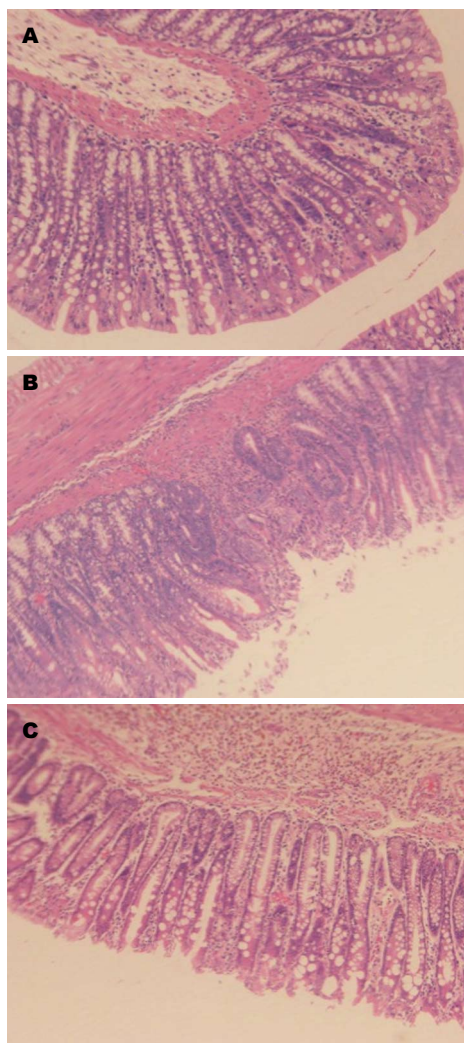


图2 大鼠结肠组织病理学改变( $\times 100$ )。A: 正常组; B: 模型组; C: AM组。AM: 肾上腺髓质素。

酸化, 进而导致肠黏膜屏障损伤。而作为RhoA下游效应分子的ROCK, 则可以通过直接磷酸化MLC和MLC肌球蛋白结合亚基, 来产生细胞收缩力, 引起肠黏膜屏障功能改变<sup>[6]</sup>。除此之外, 一些研究<sup>[34]</sup>也显示, RhoGTP酶的激活与可以调节多种细胞功能的NF- $\kappa$ B p65的活化是息息相关的。RhoA被称为NF- $\kappa$ B p65的关键调节器<sup>[35]</sup>。在UC中, TNF- $\alpha$ 诱导的肠上皮通透性增加, 是由NF- $\kappa$ B p65信号通路调控的<sup>[36]</sup>。同样地, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 诱导的MLCK通路的激活也受到NF- $\kappa$ B p65的调控。在本实验中, 与正常组相比, 模型组大鼠的MLCK和NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达明显增高, 而TJ蛋白Occludin的表达减少, 削弱了TJ, 致使肠黏膜通透性增加, 然而, 给予AM治疗后, 这种趋势得到抑制, MLCK和NF- $\kappa$ B p65的表达下调, 而Occludin的表达增加, 从而加强了TJ, 改善了肠黏膜屏障功能。

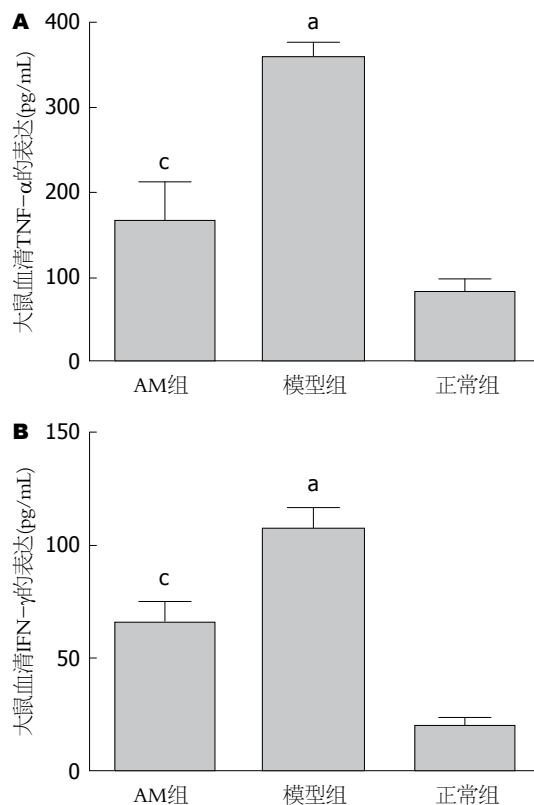


图3 大鼠血清细胞因子的表达。A: 大鼠血清TNF- $\alpha$ 的表达; B: 大鼠血清IFN- $\gamma$ 的表达。\* $P < 0.05$  vs 正常组;  $^{\#}P < 0.05$  vs 模型组。TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ : 干扰素- $\gamma$ 。

AM是一种血管活性肽, 鉴于其在胃和结肠组织中高浓度表达, AM被认为可以通过抑制炎性细胞因子的活性、保护细胞间TJ以及发挥抗菌作用来治疗实验性结肠炎<sup>[37]</sup>。AM可以下调促炎因子如TNF- $\alpha$ 的表达, 除此之外, 先前的研究<sup>[38]</sup>也证实AM可以改善UC的肠黏膜屏障功能。然而, 具体的作用机制却鲜有报道。在我们的实验中, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、RhoA、MLCK及NF- $\kappa$ B p65的表达在模型组明显升高, 而TJ蛋白Occludin的表达减少, 给予AM治疗后, 这种趋势随之降低, 这表明, AM可以通过下调TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 的表达, 抑制RhoA激活, 下调MLCK和NF- $\kappa$ B p65的表达, 进而上调Occludin的表达, 使肠黏膜通透性降低。

总之, 这个实验表明AM对TNBS诱导的实验性结肠炎的肠黏膜屏障损害有一定的保护作用, 而抑制RhoA介导的NF- $\kappa$ B p65/MLCK信号通路的活化可能是其机制之一。我们的实验只是对AM调节UC肠黏膜通透性的作用机制进行了初步的探讨, 还有待于更深入和缜密的实验去进一步研究和证实。但是这些发现阐

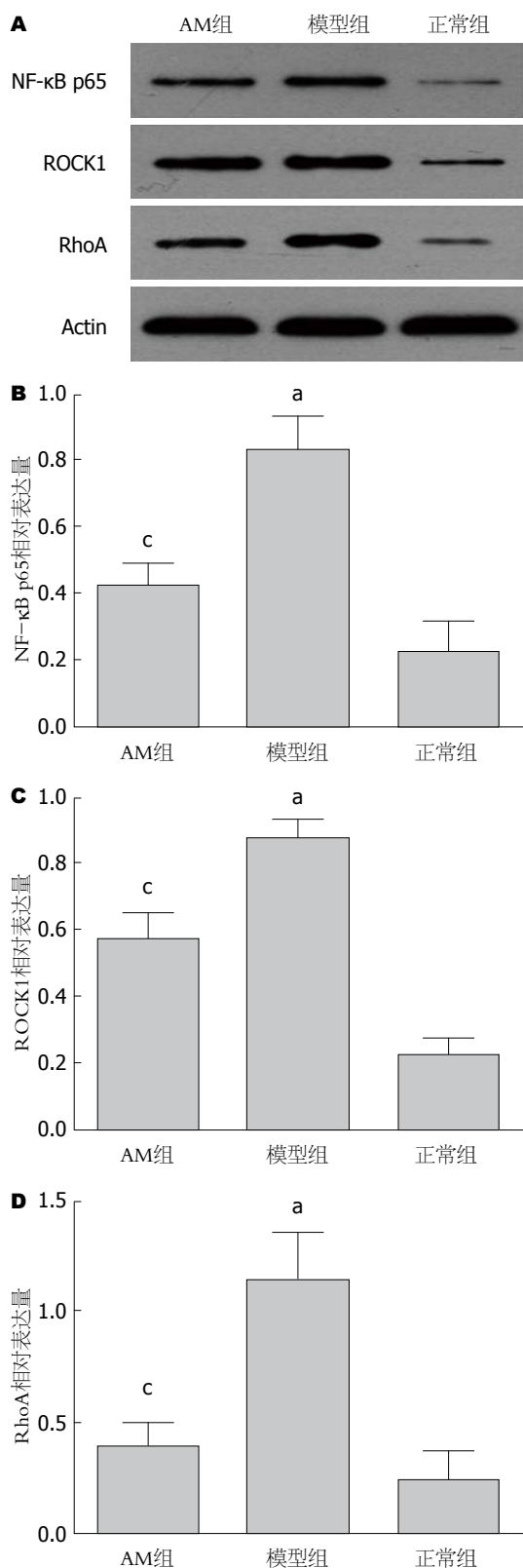


图 4 大鼠结肠黏膜RhoA、ROCK1及NF-κB p65的表达。A: 各组Western blot检测条带图; B: NF-κB p65表达量; C: ROCK1表达量; D: RhoA表达量。\* $P < 0.05$  vs 正常组; \* $P < 0.05$  vs 模型组。NF-κB: 核因子-κB; ROCK: Rho激酶。

释了UC可能的发病机制, 给UC的治疗提供了新的思路和理论依据。

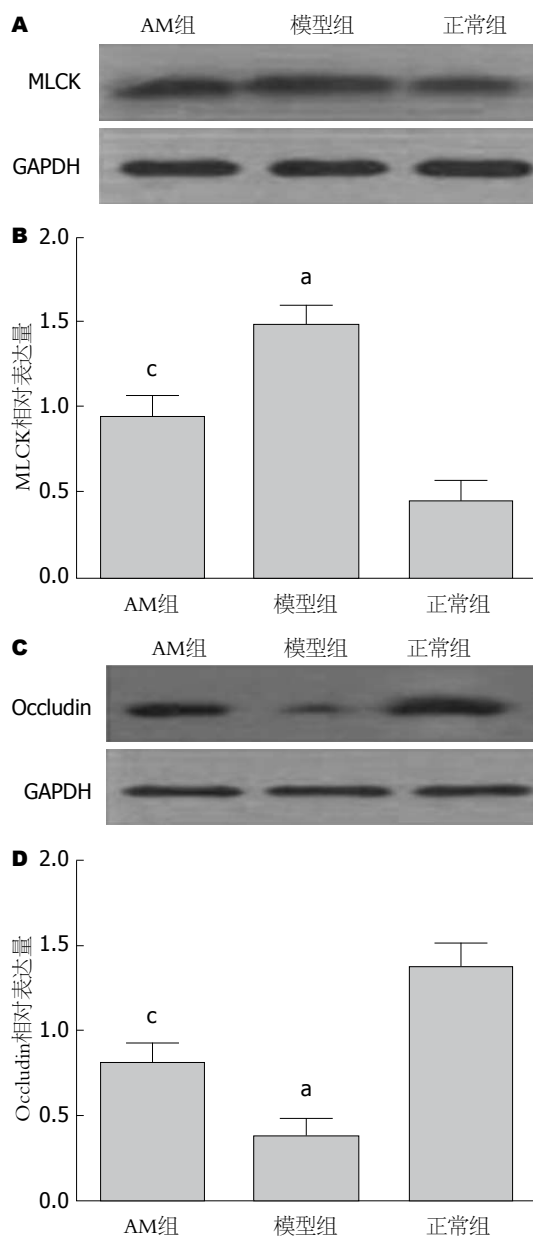


图 5 MLCK及Occludin蛋白的表达。A: MLCK的Western blot检测条带图; B: MLCK表达量; C: Occludin的Western blot检测条带图; D: Occludin表达量。\* $P < 0.05$  vs 正常组; \* $P < 0.05$  vs 模型组。MLCK: 肌球蛋白轻链激酶。

#### 名词解释

Rho激酶: 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员, 是最为关键的RhoA下游靶效应分子, 可以调控多种细胞功能, 包括细胞迁移、细胞收缩、黏附等。

#### 参考文献

- Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008; 43: 1-17 [PMID: 18297430 DOI: 10.1007/s00535-007-2111-3]
- Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1000-1011 [PMID: 18452220 DOI: 10.1002/ibd.20480]
- Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]



# 同行评价

本文具有一定的创新性, 实验思路清晰, 研究设计合理, 探讨了AM调节UC肠黏膜通透性的可能机制, 为临床进一步研究提供了一定的依据。

- 4 Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol* 2010; 177: 512-524 [PMID: 20581053 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100168]
- 5 Nusrat A, Giry M, Turner JR, Colgan SP, Parkos CA, Carnes D, Lemichez E, Boquet P, Madara JL. Rho protein regulates tight junctions and perijunctional actin organization in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10629-10633 [PMID: 7479854 DOI: 10.1073/pnas.92.23.10629]
- 6 Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; 273: 245-248 [PMID: 8662509 DOI: 10.1126/science]
- 7 Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322-334 [PMID: 16484628 DOI: 10.1161/01.RES.0000201960.04223.3c]
- 8 Rodriguez PL, Sahay S, Olabisi OO, Whitehead IP. ROCK I-mediated activation of NF-kappaB by RhoB. *Cell Signal* 2007; 19: 2361-2369 [PMID: 17728102 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.07.021]
- 9 Anwar KN, Fazal F, Malik AB, Rahman A. RhoA/Rho-associated kinase pathway selectively regulates thrombin-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via activation of I kappa B kinase beta and phosphorylation of RelA/p65. *J Immunol* 2004; 173: 6965-6972 [PMID: 15557193 DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6965]
- 10 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 477-484 [PMID: 9616307 DOI: 10.1136/gut.42.4.477]
- 11 Li J, Gran B, Zhang GX, Ventura ES, Siglienti I, Rostami A, Kamoun M. Differential expression and regulation of IL-23 and IL-12 subunits and receptors in adult mouse microglia. *J Neurol Sci* 2003; 215: 95-103 [PMID: 14568135 DOI: 10.1016/S0022-510X(03)00203-X]
- 12 Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Dokladny K, Alhmoud T, Ereifej L, Said HM, Ma TY. Mechanism of IL-1 $\beta$  modulation of intestinal epithelial barrier involves p38 kinase and activating transcription factor-2 activation. *J Immunol* 2013; 190: 6596-6606 [PMID: 23656735 DOI: 10.4049/jimmunol.1201876]
- 13 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
- 14 He F, Peng J, Deng XL, Yang LF, Camara AD, Omran A, Wang GL, Wu LW, Zhang CL, Yin F. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-induced leaks in intestine epithelial barrier. *Cytokine* 2012; 59: 264-272 [PMID: 22583690 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.04.008]
- 15 Ma TY, Tran D, Hoa N, Nguyen D, Merryfield M, Tarnawski A. Mechanism of extracellular calcium regulation of intestinal epithelial tight junction permeability: role of cytoskeletal involvement. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 156-168 [PMID: 11054866 DOI: 10.1002/1097-0029(20001015)51:2<156::AID-JEMT7>3.0.CO;2-J]
- 16 Meng F, Liu L, Chin PC, D'Mello SR. Akt is a downstream target of NF-kappa B. *J Biol Chem* 2002; 277: 29674-29680 [PMID: 12052823 DOI: 10.1074/jbc.M112464200]
- 17 Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 548-555 [PMID: 22925672 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.022]
- 18 Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, Nagaya N, Noguchi T, Yamada N, Morii I, Kawamura A, Doi K, Miyatake K, Tomoike H, Kangawa K. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 413-419 [PMID: 20930593 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f15b45]
- 19 Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, zu Dohna C, Dorenberg M, Hocke AC, Martens H, Klar J, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin reduces intestinal epithelial permeability in vivo and in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G43-G51 [PMID: 19423749 DOI: 10.1152/ajpgi.90532.2008]
- 20 Ashizuka S, Inagaki-Ohara K, Kuwasako K, Kato J, Inatsu H, Kitamura K. Adrenomedullin treatment reduces intestinal inflammation and maintains epithelial barrier function in mice administered dextran sulphate sodium. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 573-581 [PMID: 19780971 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2009.00159.x]
- 21 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642]
- 22 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 23 Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283-309 [PMID: 20936941 DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150]
- 24 Ma TY, Boivin MA, Ye D, Pedram A, Said HM. Mechanism of TNF- $\alpha$  modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G422-G430 [PMID: 15701621 DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2004]
- 25 Ma TY, Hoa NT, Tran DD, Bui V, Pedram A, Mills S, Merryfield M. Cytochalasin B modulation of Caco-2 tight junction barrier: role of myosin light chain kinase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G875-G885 [PMID: 11052983]
- 26 Qasim M, Rahman H, Ahmed R, Oellerich M, Asif AR. Mycophenolic acid mediated disruption of the intestinal epithelial tight junctions. *Exp Cell Res* 2014; 322: 277-289 [PMID: 24509232 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.021]
- 27 Arrieta MC, Madsen K, Doyle J, Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut*



- 2009; 58: 41-48 [PMID: 18829978 DOI: 10.1136/gut.2008.150888]
- 28 Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 410-416 [PMID: 10980980 DOI: 10.1007/s11894-999-0023-5]
- 29 Beaurepaire C, Smyth D, McKay DM. Interferon-gamma regulation of intestinal epithelial permeability. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 133-144 [PMID: 19196071 DOI: 10.1089/jir.2008.0057]
- 30 Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005; 166: 409-419 [PMID: 15681825 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62264-X]
- 31 Kakiashvili E, Speight P, Waheed F, Seth R, Lodyga M, Tanimura S, Kohno M, Rotstein OD, Kapus A, Szász K. GEF-H1 mediates tumor necrosis factor-alpha-induced Rho activation and myosin phosphorylation: role in the regulation of tubular paracellular permeability. *J Biol Chem* 2009; 284: 11454-11466 [PMID: 19261619 DOI: 10.1074/jbc.M805933200]
- 32 Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052 [PMID: 16055505 DOI: 10.1091/mbc.E05-03-0193]
- 33 Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 34-42 [PMID: 22731713 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06526.x]
- 34 Nakayamada S, Kurose H, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein Rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R476-R484 [PMID: 15899034 DOI: 10.1186/ar1694]
- 35 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 36 Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G367-G376 [PMID: 14766535 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003]
- 37 Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 28-39 [PMID: 11921354 DOI: 10.1002/jemt.10048]
- 38 Yi Z, Fan H, Liu X, Tang Q, Zuo D, Yang J. Adrenomedullin improves intestinal epithelial barrier function by downregulating myosin light chain phosphorylation in ulcerative colitis rats. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3615-3620 [PMID: 26043783]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治

### 背景资料

慢性胃炎和胃癌的初期临床表现难以鉴别, 但预后却截然不同, 故胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断尤为重要。现有的胃癌诊断多为有创、侵入性检查, 患者主动就医性差, 因而寻找一种无创、简便、快速的胃癌诊断新方法势在必行。

谢梦洲, 贺佐梅, 周小青, 吴正治, 湖南中医药大学中医诊断研究所湖南2011数字中医药协同创新中心 湖南省长沙市 410007

谢梦洲, 抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心 湖南省长沙市 410007

黄飞娟, 吴正治, 深圳大学第一附属医院老年医学研究所 广东省深圳市 518035

吴正治, 广东医学院附属福田医院 广东省深圳市 518033

谢梦洲, 在读博士, 主要从事中医计量诊断的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273665  
湖南中医药大学中医诊断国家重点学科开放基金资助项目, No. 2014-01

作者贡献分布: 此课题由吴正治设计; 研究过程由谢梦洲、贺佐梅、黄飞娟及周小青完成; 试剂由吴正治提供; 数据分析及论文写作由谢梦洲在吴正治与周小青指导下完成。

通讯作者: 吴正治, 教授, 博士, 博士生导师, 518033, 广东省深圳市福田区深南中路3025号, 广东医学院附属福田医院。  
szwzz001@163.com  
电话: 0755-83228956

收稿日期: 2016-02-19  
修回日期: 2016-03-16  
接受日期: 2016-03-29  
在线出版日期: 2016-05-08

### Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis

Meng-Zhou Xie, Zuo-Mei He, Fei-Juan Huang, Xiao-Qing Zhou, Zheng-Zhi Wu

Meng-Zhou Xie, Zuo-Mei He, Xiao-Qing Zhou, Zheng-Zhi Wu, 2011 Collaborative Innovation Center of Digital Chinese Medicine of Colleges and Universities in Hu'nan Province, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Meng-Zhou Xie, Hu'nan Engineering Research Center for the Technology of Creation & Manufacture of Anti-tumor Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Fei-Juan Huang, Zheng-Zhi Wu, Institute of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Zheng-Zhi Wu, the Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical Institute, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273665; Open Fund of National Key Discipline of Chinese Medicine Diagnosis of Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, No. 2014-01

Correspondence to: Zheng-Zhi Wu, Professor, the Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical Institute, 3025 Shennan Middle Road, Futian District, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China. szwzz001@163.com

Received: 2016-02-19  
Revised: 2016-03-16  
Accepted: 2016-03-29  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To screen differential protein expression profiles in saliva between gastric carcinoma and chronic gastritis, and to establish a model for differentiating these groups.

**METHODS:** Saliva samples from 57 patients with gastric carcinoma and 28 patients with gastritis were purified with weak cationic-exchange magnetic beads (MB-WCX) and then analyzed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). Subsequently, we compared the saliva peptide signatures of the two groups

### 同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

and obtained differently expressed peptides by using Biomarker Wizard. Then, we established two diagnostic models to distinguish the gastric carcinoma group from the gastritis group and normal control group by using Biomarker Patterns 5.0.2.

**RESULTS:** A diagnostic pattern for discriminating between the gastric carcinoma group and gastritis group using three peptides ( $m/z$  4267.09, 6564.85, 2138.14) was established with a 96% (55/57) sensitivity and an 86% (24/28) specificity. A sensitivity of 89% (51/57) and a specificity of 75% (21/28) were obtained in cross validation.

**CONCLUSION:** The novel molecular diagnostic model obtained by saliva protein fingerprinting for distinguishing gastric carcinoma from chronic gastritis is sensitive and noninvasive.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric carcinoma; Chronic gastritis; Differential diagnosis; Saliva; Proteome

Xie MZ, He ZM, Huang FJ, Zhou XQ, Wu ZZ. Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1976-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1976.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1976>

## 摘要

**目的:** 筛选胃癌患者与慢性胃炎患者及健康志愿者的唾液蛋白质组差异表达谱, 并建立胃癌患者与慢性胃炎唾液无创伤分子诊断(判别)模型。

**方法:** 采集57例胃癌患者(术前且无放化疗)和28例慢性胃炎患者的唾液标本, 用WCX(弱阳离子交换型)纳米磁珠联合基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)技术进行检测, 获得各标本的蛋白指纹图谱。用Biomarker Wizard软件分析所获得的蛋白指纹图谱找出差异蛋白, 再用Biomarker Patterns 5.0.2建立鉴别诊断模型。

**结果:** 优化筛选建立了由 $m/z$ 为4267.09、6564.85、2138.14等3个差异蛋白峰组成的

胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断模型, 经临床回代检验该分子诊断模型对鉴别胃癌与慢性胃炎的灵敏度和特异度分别为96%(55/57)和86%(24/28), 通过交叉验证法进一步验证诊断模型的可靠性, 结果该模型的灵敏度和特异度分别为89%(51/57)和75%(21/28)。

**结论:** 基于WCX结合MALDI-TOF-MS技术建立的唾液蛋白组分子诊断模型为胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断提供了一种敏感无创的新方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌; 慢性胃炎; 鉴别诊断; 唾液; 蛋白质组

**核心提示:** 唾液进行疾病诊断具有无创、微量、易于收集和储存、操作简便快捷、易于被患者接受等明显优势。本文研究结果显示唾液蛋白指纹图谱的检测对于鉴别胃癌和慢性胃炎具有较好的敏感性、准确性和特异性, 选用唾液标本研究胃癌与胃炎的鉴别诊断, 是探索胃癌无创伤分子诊断新方法。

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治. 胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 1976-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1976.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1976>

## 0 引言

早期胃癌患者大多无症状, 或者仅有一些非特异性消化道症状, 临床上与慢性胃炎常难以鉴别, 但预后却截然不同。目前, 胃癌的确诊主要依赖于内镜及病理活检, 虽然特异性高, 但患者耐受性低, 很难作为早期广泛筛查胃癌的手段<sup>[1]</sup>。因此, 针对普通人群, 研究无创、便捷、准确的胃癌快速筛查技术对胃癌防治意义重大。唾液中含有2300多种蛋白质和多肽<sup>[2]</sup>, 且采集简便、无创, 无疑是无创分子诊断引人注目的领域。本研究旨在基于唾液蛋白质组学技术探索建立鉴别胃癌(gastric carcinoma)与慢性胃炎(chronic gastritis)的无创性分子诊断模型。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究自2014-12/2015-04共收集符合诊断和纳入标准的胃癌患者57例, 全部病

## ■ 研发前沿

寻找胃癌的生物标志物是目前研究胃癌早期诊断、分期、治疗靶点以及预后评估的热点, 而蛋白质组学技术的发展为唾液生物标志物的发现提供了强大武器。

### ■ 相关报道

唾液是与血清成分相似的人体组织液, 在消化系统疾病诊断方面, 显示着与血液诊断相似的特异性及敏感性, 甚至在某些方面优于血清学的检查. 已发现唾液中含有2300多种蛋白质, 其中有180余种生物标志物可用于相关疾病的诊断.

例来源于湖南省肿瘤医院胃十二指肠胰腺外科, 均经病理检查确诊. 患者年龄24-73岁, 中位年龄56岁, 男39例, 女18例, 肿瘤类型(低分化腺癌35例, 中-低分化腺癌5例, 高分化腺癌1例, 中分化腺癌2例, 其他类型14例); 慢性胃炎28例, 为湖南省中医附一院脾胃病科2014-12/2015-02住院患者, 所有病例均经胃镜检查确诊, 患者年龄27-68岁, 中位年龄55岁, 男19例, 女9例, 慢性浅表性胃炎26例, 慢性萎缩性胃炎2例. 该研究方案符合人体试验伦理学标准, 并得到伦理委员会的批准, 受试者在受试前已知情, 且获得书面同意. 诊断标准: 胃癌与慢性胃炎(包括慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎)的诊断均根据《内科学》的诊断标准<sup>[1]</sup>; 纳入标准: (1)符合诊断标准, 年龄在20-75岁之间; (2)未经手术和放化疗; (3)自愿且能够配合参加的受试对象. 以上3项必须全部符合才能纳入. 排除标准: (1)不符合上述诊断标准者; (2)年龄<20或>75岁者; (3)患有口腔局部及唾液腺的炎症、消化道溃疡、肿瘤及先天性疾病; 患有舍格伦综合征、囊性纤维病; 患有其他系统严重并发症. 质量控制: (1)采用统一诊断标准、统一调查表格、统一调查方法; (2)调查者在调查时严格按照“标准化”执行, 减少调查者偏倚, 确保资料的一致性和真实性; (3)电子胃镜及病理结果均由1 mo内三级甲等医院诊断. 蛋白指纹图谱(液体芯片)试剂盒(WCX磁珠、Wash Buffer、Elution Buffer、U9裂解液)及MALDI-TIF-MS(蛋白指纹图谱仪I型), 均为湖州赛尔迪生物医药科技有限公司产品, 试剂盒批号为K20150501; dH<sub>2</sub>O(HPLC级)、CHCA为Sigma公司产品.

### 1.2 方法

1.2.1 样品收集与预处理: 按照本课题专用临床观察表进行临床观察记录. 取材前1 d晚上临睡前清水漱口3次(不再进任何食物和药物), 采用非刺激性唾液采集方式, 第2天晨起后漱口前空腹取材. 由经过培训的课题组专人取材, 前5 min内的唾液自然吞下后开始收集, 患者将已经过消毒的无菌小圆柱形棉花含入口中, 口腔唾液积聚至一定量后, 将该棉花吐入置于冰浴中的15 mL唾液离心管内, 4 °C下静置1 h后, 3000 r/min、4 °C下离心10 min, 冰浴上分装在1 mL EP管中, 每管200 μL, 于

-80 °C冰箱冷冻保存. 实验时取出样本, 冰上解冻, 所有检测唾液样本均1次冻融. 取5 μL唾液加入10 μL U9裂解液, 混合孵育30 min后, 加入185 μL Wash Buffer稀释(唾液最终上样量为2.5 μL).

1.2.2 纳米磁珠预处理、上样和洗脱: (1)取WCX纳米磁珠50 μL加入到200 μL PCR管, 置于磁铁上孵育1 min(注意避免由于孵育时间过长导致磁珠结块), 去除上清液; (2)再依次加入100 μL Wash Buffer洗脱5 min, 在磁铁上孵育1 min, 去除上清液; 再重复步骤(2)操作1次; (3)向每个装有纳米磁珠的PCR管中加入100 μL处理好的唾液样品, 混匀后, 置于室温孵育30 min, 将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 去除上清液; (4)每管加入100 μL Wash Buffer洗脱5 min, 然后将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 去除上清液; 再重复步骤(4)操作一次; (5)在PCR管中加入10 μL Elution Buffer洗脱5 min(不能少于5 min), 将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 取5 μL上清液移至另一个PCR管中; (6)装有5 μL上清液的PCR管中加入5 μL CHCA(基质)饱和溶液, 充分混匀(混合到样品颜色发灰, 而没有明显的沉淀并及时上样), 取2 μL混合溶液(1 μL唾液样品+1 μL基质)加样到Au/Steel芯片上, 待干后放入仪器读取.

1.2.3 芯片检测、数据采集和参数设置: 采用蛋白指纹图谱仪I型(湖州赛尔迪生物医药科技有限公司)质谱仪读取芯片信息. 设置激光强度为190, 灵敏度为5, 收集数据的质荷比(m/z)范围为2000-25000 m/z, 优化范围为2000-15000 m/z, 信号收集位置40-60, 平均每点收集20次, 收集总点为100次. 已知多肽标准芯片标准(all-in-one), 激光离子流0.5. 用Ciphergen Proteinchip Software 3.2.1软件自动采集数据, 纵坐标为峰强度(蛋白相对含量), 横坐标为蛋白质质荷比(m/z).

**统计学处理** 对位于2000-25000 m/z峰值, 用Biomarker Wizard软件过滤噪音. 设置初始的噪音过滤值为5, 二次信噪比为2, 以10%为最小阈值进行聚类, 经上述数据预处理后, 采用t检验比较2组唾液蛋白质质谱数据(由Biomarker Wizard软件完成), 找出2组之间具有统计学意义的差异表达蛋白质峰. 用Biomarker Pattern Software 5.0.2采用决策树算法计算出多个变量(m/z为蛋白质质谱峰)变



表 1 胃癌组与慢性胃炎组之间差异有统计学意义的蛋白质峰

序号	m/z	胃癌组(mean ± SD)	胃炎组(mean ± SD)	胃癌/胃炎	胃炎/胃癌	P值	胃癌组表达上调/下调
1	4267.098	3.582 ± 4.283	15.647 ± 11.537	0.229	4.368	0.000	Down
2	2135.405	2.830 ± 2.720	6.398 ± 3.923	0.442	2.261	0.000	Down
3	2606.828	1.364 ± 1.538	4.078 ± 3.763	0.334	2.990	0.000	Down
4	6564.857	3.180 ± 3.334	0.950 ± 1.695	3.345	0.299	0.000	Up
5	13053.090	0.892 ± 1.096	0.245 ± 0.504	3.645	0.274	0.000	Up
6	5438.674	3.591 ± 3.827	1.736 ± 2.425	2.069	0.483	0.000	Up
7	2912.397	10.019 ± 12.771	2.980 ± 2.681	3.362	0.297	0.001	Up
8	12566.820	0.722 ± 0.810	0.193 ± 0.301	3.737	0.268	0.001	Up
9	2957.555	5.646 ± 5.465	2.217 ± 2.940	2.546	0.393	0.001	Up
10	6294.777	3.305 ± 3.464	1.016 ± 1.694	3.255	0.307	0.002	Up
11	3619.969	4.391 ± 4.535	1.737 ± 1.316	2.528	0.396	0.002	Up
12	6523.113	5.030 ± 5.651	1.520 ± 2.762	3.309	0.302	0.004	Up
13	5369.372	6.567 ± 7.468	3.186 ± 6.010	2.061	0.485	0.004	Up
14	3872.659	1.770 ± 1.557	0.733 ± 1.128	2.416	0.414	0.005	Up
15	10733.280	2.017 ± 2.493	0.879 ± 2.306	2.295	0.436	0.006	Up
16	2217.586	5.424 ± 11.102	11.909 ± 20.074	0.455	2.195	0.007	Down
17	2979.671	2.543 ± 2.346	1.111 ± 1.625	2.289	0.437	0.007	Up
18	2127.584	0.486 ± 1.818	1.553 ± 2.107	0.313	3.194	0.013	Down
19	2084.888	1.519 ± 2.707	0.179 ± 1.326	8.470	0.118	0.022	Up
20	2945.206	3.143 ± 4.087	1.324 ± 1.526	2.374	0.421	0.026	Up
21	2330.624	1.417 ± 1.823	0.391 ± 1.274	3.621	0.276	0.027	Up
22	3677.940	2.576 ± 3.387	0.980 ± 1.090	2.628	0.381	0.030	Up
23	2265.565	1.682 ± 2.344	0.475 ± 1.161	3.539	0.283	0.040	Up

mean ± SD: 峰强度的平均值 ± 标准差。

化对两样本的判别价值, 确定最佳的筛选模型(即诊断模型)。

## 2 结果

### 2.1 数据分析及诊断模型建立

2.1.1 筛选差异蛋白质峰: 胃癌组与胃炎组两组共85份唾液标本, 经过标准化后, 在相对分子质量为2000-25000 m/z范围内共检测到371个蛋白质峰, 两组比值>2(胃癌组/慢性胃炎组>2, 或者慢性胃炎组/胃癌组>2)的共有23个差异蛋白质峰有统计学意义( $P<0.05$ )(表1), 其中有3个蛋白峰胃癌组表达下调(典型下调图, 图1A-D, m/z = 4267), 14个蛋白峰胃癌组表达上调(典型上调图, 图1E-H, m/z = 2912), 共有17个差异蛋白质峰有显著差异( $P<0.01$ )。

2.1.2 建立诊断模型: 用Biomarker Pattern Software 5.0.2采用决策树算法计算出多个变量(m/z蛋白质质谱峰)变化对两样本的判别价值, 确定最佳的筛选模型(图2), 最终选

定m/z为4267.09、6564.85、2138.14建立胃癌组与胃炎组的判别模型, 由4267.09、6564.85、2138.14 m/z 3个差异峰组成的诊断模型树状图。当满足条件: (1)4268.09 m/z≤5.08; (2)5438.67 m/z>5.08、6564.85 m/z>0.88且2138.14 m/z≤7.10则提示为胃癌患者; 当满足条件: (1)4268.08 m/z>5.08且6564.85≤0.88; (2)4267.09m/z>5.08、6564.85>0.88且2138.14 m/z>7.10则提示为慢性胃炎患者。该模型的灵敏度和特异度分别为96%(55/57)和86%(24/28)(表2)。

2.2 鉴别诊断模型的交叉交叉验证 对所建立的胃癌与胃炎的鉴别诊断模型采用交叉交叉法进行验证, 结果该模型的灵敏度和特异度分别89%(51/57)和75%(21/28)(表3), 交叉交叉验证的ROC曲线值为0.924(图3), 进一步的分析验证了所建立模型的准确性。

## 3 讨论

众所周知, 胃癌的发病模式多为慢性胃炎-萎

### ■ 创新盘点

唾液最主要和最重要的成分是蛋白质, 而蛋白质是生命活动的执行者和体现者, 是生物体最重要的结构部分, 是生命本质的物质基础。选用唾液标本研究胃癌与胃炎的鉴别诊断, 探索胃癌无创分子诊断新方法。

应用要点

胃癌与胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型具有较高的诊断效率, 对于鉴别诊断胃癌和慢性胃炎具有重要临床价值, 值得进一步深入研究并在临床推广应用。

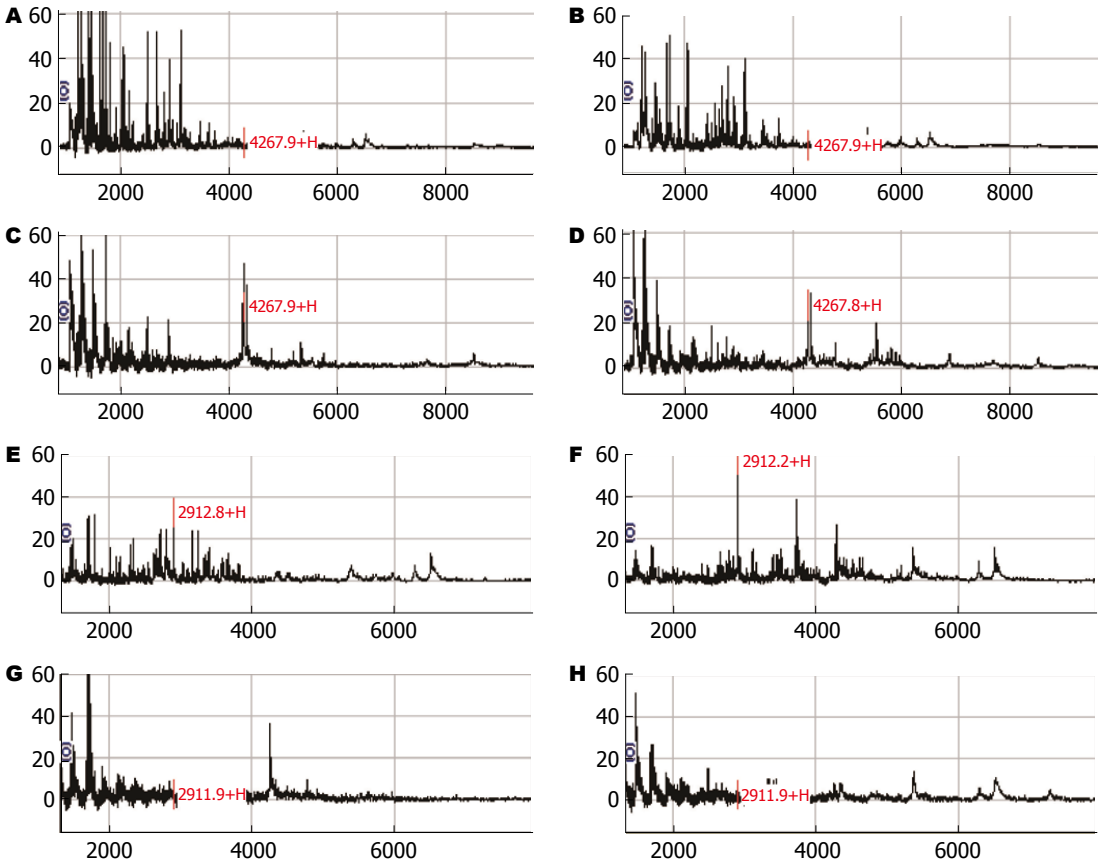


图 1 胃癌与慢性胃炎MALDI质谱峰图. A-D:  $m/z$ 为4267的峰在胃癌组和慢性胃炎组的不同强度. A, B为胃癌组, 胃癌组质峰范围主要在0-7000 Da; C, D为慢性胃炎组, 慢性胃炎组质峰范围主要在0-9000 Da. 与慢性胃炎组相比, 胃癌组在 $m/z$ 为4267的峰表达下调; E-H:  $m/z$ 为2912的峰. E, F为胃癌组, 胃癌组质峰范围主要在0-7000 Da; G, H为慢性胃炎组, 慢性胃炎组质峰范围主要在0-8000 Da. 与慢性胃炎组相比, 胃癌组在 $m/z$ 为2912的峰表达上调. 以上各图的纵坐标均为峰强度(蛋白相对含量), 横坐标均为蛋白质荷质比( $m/z$ ).

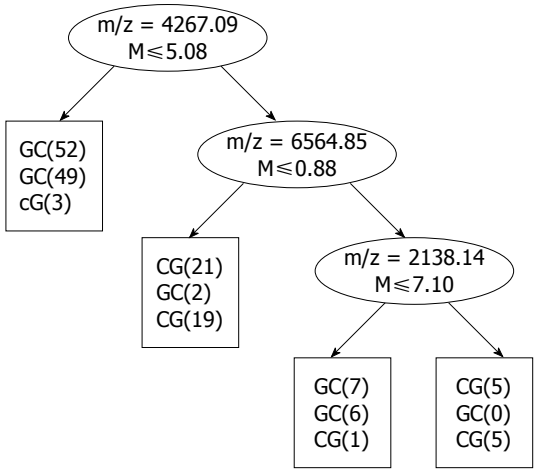


图 2 胃癌组与慢性胃炎组无创分子诊断模型树状图. GC: 胃癌组; CG: 慢性胃炎组; M: 峰强度.

慢性胃炎-非完全性肠化生(小肠)-完全性肠化生(大肠)-中度异型增生-重度异型增生-胃癌, 慢性胃炎和慢性萎缩性胃炎是胃癌发生发展的一个重要阶段<sup>[4-6]</sup>, 胃炎和胃癌的初期临床

表现难以鉴别, 因此胃癌早期与慢性胃炎的鉴别诊断尤为重要. 胃癌诊断的金标准是内镜加活检<sup>[7]</sup>, 但该检查属于侵入性检查, 检查时患者普遍痛苦体验强烈, 况且大量胃癌患者早期无明显症状, 主动就医性差, 难以作为胃癌普遍筛查手段; 血清胃泌素(*serum gastrin*, SG)水平的检查在胃癌诊断中具有重要作用, 但其在人体内的水平受种族和地域的影响较大<sup>[8]</sup>; B超多用于观察胃的邻近脏器, CT在组织特异性方面存在不足, 对胃黏膜的充血、水肿、浅表隆起或凹陷性病变不敏感<sup>[9]</sup>. 因此, 目前仍缺乏能够用于大众人群的胃癌早期筛查方法.

胃癌早期诊断是提高胃癌患者5年生存率的关键. 胃癌的发生发展常通过原癌通路, 包括幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染型胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠化生、原位癌等<sup>[10]</sup>. 慢性萎缩性胃炎和胃癌组织基因的表达既有相似性, 又有异质性, 肿瘤基因表达

表 2 所建诊断模型对胃癌的诊断效率(临床回代检验结果)

分组	<i>n</i>	正确诊断	错误诊断	正确率(%)
胃癌组	57	55	2	96
慢性胃炎组	28	24	4	86

表 3 所建诊断模型对胃癌的诊断效率(交叉交叉验证结果)

分组	<i>n</i>	正确诊断	错误诊断	正确率(%)
胃癌组	57	51	6	89
慢性胃炎组	28	21	7	75

## ■ 名词解释

蛋白指纹图谱技术: 是由蛋白质芯片及分析仪器—表面增强激光解析电离飞行时间质谱两部分组成, 可以将样品中的蛋白质成分的变化记录下来, 绘制成蛋白指纹质谱图, 并显示样品中各种蛋白的分子量、含量等信息。通过这项技术, 将来人们有可能拥有自己的生命光盘, 记录下个人有生以来不同阶段的蛋白指纹图谱, 从分子水平了解并观察自己的生理变化, 或作为治疗前后的比对参照。

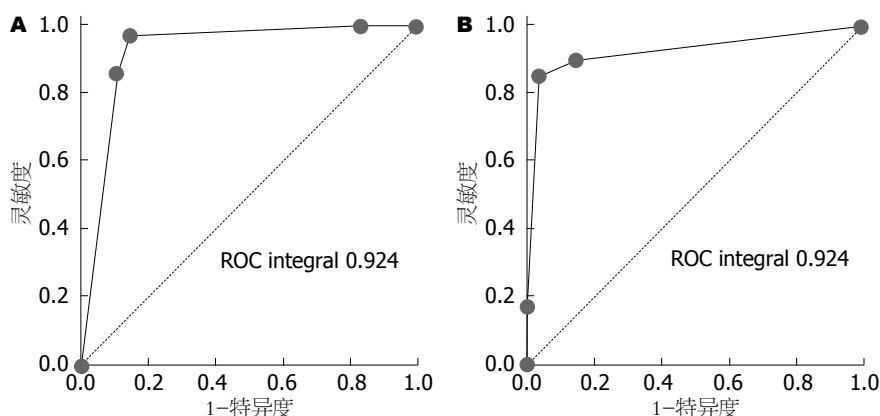


图 3 胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断模型交叉交叉验证的ROC曲线。A: 胃癌交叉交叉验证的敏感性、特异性及ROC曲线; B: 慢性胃炎交叉交叉验证的敏感性、特异性及ROC曲线。横轴坐标为假阳性率(1-特异度), 纵坐标为真阳性率(灵敏度)。

与癌前状态和癌前病变相关, 基因表达的相似性提示慢性萎缩性胃炎与胃癌这两者病理发展的相关性和延续性<sup>[11]</sup>。 *H. pylori* 感染是慢性胃炎和胃癌的共同致病因素<sup>[12-14]</sup>, 而EBV病毒与 *H. pylori* 联合感染, 是肠型胃癌的重要危险因素<sup>[15]</sup>。在慢性萎缩性胃炎患者体内检测到 jhp0945, 是发展为胃癌的重要分子标志物<sup>[16]</sup>。胃癌PG I 和PG I/II 水平明显低于萎缩性胃炎组以及正常对照组<sup>[17]</sup>。RNA家族的分子有很多成员参与了胃癌发生发展的信息传导、调控等多条途径<sup>[18,19]</sup>。 Ji等<sup>[20]</sup>通过检测p53 $\beta$ 和 $\Delta$ 133p53两个亚型mRNA分别在慢性浅表性胃炎组织细胞、慢性萎缩性胃炎组织细胞、胃癌组织细胞的表达水平, 结果发现慢性浅表性胃炎组织细胞中仅有p53 $\beta$  mRNA表达, 慢性萎缩性胃炎组织细胞中同时有p53 $\beta$ 和 $\Delta$ 133p53 mRNA的表达, 胃癌细胞系中没有p53 $\beta$ 和 $\Delta$ 133p53 mRNA的表达。分别采集25名慢性萎缩性胃炎患者、胃癌患者, 以及正常健康人的血清标本, 进行蛋白质组学分析, 构建并验证胃癌前病变及胃癌的诊断模型, 结果其敏感性和特异性均>65%, 高于现有的肿瘤标志物筛查水平<sup>[21]</sup>。

寻找胃癌的生物标志物是目前研究胃癌早期诊断、分期、治疗靶点以及预后评估的

热点。蛋白质组学技术的发展为唾液生物标志物的发现提供了强大武器。也已发现唾液中含有2300多种蛋白质<sup>[2]</sup>, 利用唾液进行疾病诊断具有无创、微量、易于收集和储存、操作简便快捷、易于被患者接受等明显优势<sup>[22]</sup>。已有研究证明, 唾液中含有 *H. pylori* 及 *H. pylori* 抗体 IgG<sup>[23]</sup>、KYNA(具有抗结肠癌作用)<sup>[24]</sup>等180余种生物标志物<sup>[25]</sup>。唾液蛋白的研究目前多采用的方法, 质谱技术是蛋白质组学研究中的前沿技术。

本项研究采用的WCX结合MALDI-TOF-MS蛋白质组学技术在方法学上具有高通量、高敏感性、高特异性优势, 其检测的标本可以是血液<sup>[26]</sup>、尿液<sup>[27]</sup>、唾液等人体各种体液。检测的疾病涵盖了糖尿病<sup>[28]</sup>、子宫内膜异位<sup>[29]</sup>、肺结核<sup>[30]</sup>等各系统疾病。本研究应用WCX结合MALDI-TOF-MS技术分析胃癌与慢性胃炎患者唾液在蛋白质组水平上的差异, 发现了23个具有显著性意义的差异蛋白质峰, 经Biomarker Pattern Software 5.0.2系统软件筛选、采用决策树算法建立了由4267.09、6564.85、2138.14 m/z 3个显著差异蛋白峰组成的鉴别诊断模型, 经临床回代检验该模型的灵敏度和特异度分别达96%和86%; 对所建立的胃癌与胃炎的鉴别诊断模型采用交叉交叉法进行验证, 结果该

# 同行评价

本文选用胃癌、慢性胃炎患者的唾液标本作为研究对象,具有一定的创新性,使用前沿的蛋白质组学技术,获得了较好的研究结果,是胃癌普查的有希望的新方法。

模型的灵敏度和特异度分别为89%和75%,显示该模型对胃癌和慢性胃炎的鉴别具有较高的诊断效率。本研究结果提示,唾液蛋白质组学无创伤分子诊断方法对于鉴别诊断胃癌和慢性胃炎具有重要临床价值,值得进一步深入研究并在临床推广应用。

## 参考文献

- 1 华子辰, 朱正伦, 朱正纲. 血清肿瘤标志物在胃癌诊疗中的应用. 上海交通大学学报(医学版) 2014; 34: 1411-1416
- 2 Bălănescu P, Lădaru A, Bălănescu E, Băicuș C, Dan GA. Systemic sclerosis biomarkers discovered using mass-spectrometry-based proteomics: a systematic review. *Biomarkers* 2014; 19: 345-355 [PMID: 24831309 DOI: 10.3109/1354750X.2014.920046]
- 3 陆再英, 钟南山. 内科学(第7版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 382-385, 396-400
- 4 Nishizawa T, Suzuki H, Akimoto T, Maehata T, Morizane T, Kanai T, Yahagi N. Effects of preoperative proton pump inhibitor administration on bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 5-10 [PMID: 26966517 DOI: 10.1177/2050640615588023]
- 5 Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and Surveillance for Gastric Cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26940296 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.028]
- 6 Ohira M, Toyokawa T, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Onoda N, Hirakawa K. Current status in remnant gastric cancer after distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2424-2433 [PMID: 26937131 DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2424]
- 7 Mahadevan D, Sudirman A, Kandasami P, Ramesh G. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. *J Minim Access Surg* 2010; 6: 111-113 [PMID: 21120068 DOI: 10.4103/0972-9941.72597]
- 8 Zhang XM, Li JX, Zhang GY, Li XH, Gu H. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 3 [PMID: 24383519 DOI: 10.1186/1471-230X-14-3]
- 9 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]
- 10 Gomes C, Almeida A, Ferreira JA, Silva L, Santos-Sousa H, Pinto-de-Sousa J, Santos LL, Amado F, Schwientek T, Levery SB, Mandel U, Clausen H, David L, Reis CA, Osório H. Glycoproteomic analysis of serum from patients with gastric precancerous lesions. *J Proteome Res* 2013; 12: 1454-1466 [PMID: 23312025 DOI: 10.1021/pr301112x]
- 11 吴建新, 张燕, 张庆华, 李定国. 胃癌与慢性萎缩性胃炎基因表达谱的差异和关联. 中国癌症杂志 2008; 18: 118-123
- 12 Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Salim SA, Abrar A,

- Awan S, Ahmad Z. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 67-73 [PMID: 26126322]
- 13 Ferreira Júnior M, Batista SA, Vidigal PV, Cordeiro AA, Oliveira FM, Prata LO, Diniz AE, Barral CM, Barbuto RC, Gomes AD, Araújo ID, Queiroz DM, Caliar MV. Infection with CagA-positive Helicobacter pylori strain containing three EPIYA C phosphorylation sites is associated with more severe gastric lesions in experimentally infected Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Eur J Histochem* 2015; 59: 2489 [PMID: 26150158 DOI: 10.4081/ejh.2015.2489]
  - 14 Yazbek PB, Trindade AB, Chin CM, Dos Santos JL. Challenges to the treatment and new perspectives for the eradication of Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2901-2912 [PMID: 25999247 DOI: 10.1007/s10620-015-3712-y]
  - 15 Cárdenas-Mondragón MG, Torres J, Flores-Luna L, Camorlinga-Ponce M, Carreón-Talavera R, Gomez-Delgado A, Kasamatsu E, Fuentes-Pananá EM. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease. *Br J Cancer* 2015; 112: 1866-1873 [PMID: 25996206 DOI: 10.1038/bjc.2015.175]
  - 16 Gong Y, Peng X, He L, Liang H, You Y, Zhang J. The distribution of jhp0940, jhp0945, jhp0947, jhp0949 and jhp0951 genes of Helicobacter pylori in China. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 115 [PMID: 26357838 DOI: 10.1186/s12876-015-0341-z]
  - 17 汪畅. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17和幽门螺杆菌IgG抗体在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2013
  - 18 Yang Q, Zhang RW, Sui PC, He HT, Ding L. Dysregulation of non-coding RNAs in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10956-10981 [PMID: 26494954 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10956]
  - 19 Huang YK, Yu JC. Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: An update and review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9863-9886 [PMID: 26379393 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9863]
  - 20 Ji W, Zhang N, Zhang H, Ma J, Zhong H, Jiao J, Gao Z. Expression of p53β and Δ133p53 isoforms in different gastric tissues. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 10468-10474 [PMID: 26617756]
  - 21 Li P, Ma D, Zhu ST, Tang XD, Zhang ST. Serum peptide mapping in gastric precancerous lesion and cancer. *J Dig Dis* 2014; 15: 239-245 [PMID: 24438315 DOI: 10.1111/1751-2980.12130]
  - 22 Martí-Álamo S, Mancheño-Franch A, Marzal-Gamarra C, Carlos-Fabuel L. Saliva as a diagnostic fluid. Literature review. *J Clin Exp Dent* 2012; 4: e237-e243 [PMID: 24558562 DOI: 10.4317/jced.50865]
  - 23 Krishnaswamy RT, David CM, Govindaiah S, Krishnaprasad RB, Jogigowda SC. Salivary IgG assay to detect Helicobacter pylori infection in an Indian adult population. *Indian J Dent Res* 2012; 23: 694-695 [PMID: 23422628 DOI: 10.4103/0970-9290.107416]
  - 24 Walczak K, Dąbrowski W, Langner E, Zgrajka W, Piłat J, Kocki T, Rzeski W, Turski WA. Kynurenine acid synthesis and kynurenine aminotransferases expression in colon derived normal and cancer cells. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 903-912 [PMID:



- 21615226 DOI: 10.3109/00365521.2011.579159]
- 25 Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *OMICS* 2011; 15: 353-361 [PMID: 21568728 DOI: 10.1089/omi.2010.0134]
- 26 Matysiak J, Światły A, Hajduk J, Matysiak J, Kokot ZJ. Influence of honeybee sting on peptidome profile in human serum. *Toxins* (Basel) 2015; 7: 1808-1820 [PMID: 26008235 DOI: 10.3390/toxins7051808]
- 27 Fu G, Liu N, Chu L, Zhang M. Screening high abundance of peptide for making examination possible in human urine. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 264-269 [PMID: 26116589]
- 28 Ai T, Chen F, Zhou S, Zhang J, Zheng H, Zhou Y, Hu W, Liu X, Li L, Lin J. Magnetic bead-based serum peptidome profiling in patients with gestational diabetes mellitus. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 586309 [PMID: 26090425 DOI: 10.1155/2015/586309]
- 29 Zhao Y, Liu YN, Li Y, Tian L, Ye X, Cui H, Chang XH. Identification of biomarkers for endometriosis using clinical proteomics. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 520-527 [PMID: 25673457 DOI: 10.4103/0366-6999.151108]
- 30 Liu J, Li Y, Wei L, Yang X, Xie Z, Jiang T, Wang C, Zhang X, Xu D, Chen Z, Yang F, Li JC. Screening and identification of potential biomarkers and establishment of the diagnostic serum proteomic model for the Traditional Chinese Medicine Syndromes of tuberculosis. *J Ethnopharmacol* 2014; 155: 1322-1331 [PMID: 25072359 DOI: 10.1016/j.jep.2014.07.025]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •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》国外相关文摘与检索系统收录.

## 胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值

刘金哲, 周丽雅

### ■背景资料

富集氨基酸是肿瘤代谢的重要特征, 多种氨基酸在胃癌组织中的浓度是正常胃黏膜组织2倍以上. 血液中和癌组织中氨基酸通过多种方式进入胃液, 使胃液多数氨基酸浓度升高2-4倍, 而且这种改变在胃癌的早期就有体现.

刘金哲, 周丽雅, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

刘金哲, 在读博士, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘金哲完成; 周丽雅审核.

通讯作者: 周丽雅, 教授, 主任医师, 100191, 北京海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科. liyazhou@medmail.com.cn  
电话: 010-82265526

收稿日期: 2016-03-17

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-08

### Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer

Jin-Zhe Liu, Li-Ya Zhou

Jin-Zhe Liu, Li-Ya Zhou, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Correspondence to: Li-Ya Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. liyazhou@medmail.com.cn

Received: 2016-03-17

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-08

### Abstract

Early diagnosis plays a vital role in the improvement of the curative rate of gastric cancer. However, the poor specificity and sensitivity of traditional gastric cancer biomarkers, such as carcino-embryonic antigen and carbohydrate antigen 199, make it difficult

to screen early gastric cancer. Gastric juice amino acid profile may be an alternative tumor marker, since abnormal elevation of amino acids in gastric juice has been reported in precancerous patients. Normal concentration of amino acids is extremely low in gastric juice, and special techniques are required to detect amino acids in gastric juice. The change of amino acids in gastric juice is more significant than in blood and tumor tissue. The amino acid profile in gastric juice may work as efficient biomarkers for gastric cancer with the development of amino acid detection technique.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cancer metabolism; Amino acid profile gastric juice; Biomarker

Liu JZ, Zhou LY. Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1984-1992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1984>

### 摘要

早期胃癌的预后显著优于进展期胃癌, 积极开展早期胃癌的筛查可以大大降低胃癌死亡率. 然而传统胃癌生物学标志物癌胚抗原、糖链抗原199等灵敏度和特异性较差, 准确性较高的胃镜或影像学检查不适合大规模的筛查. 正常生理条件下胃液氨基酸含量极少, 需要使用高效液相色谱分析才能分离和检测, 而胃癌早期甚至癌前病变期的胃液多种氨基酸浓度异常升高, 以丙氨酸升高

### ■同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室

最为显著. 胃液色氨酸荧光检测已经被证实为可靠的早期胃癌诊断方法. 随着色谱和质谱等氨基酸检测技术的进步, 胃液氨基酸谱有可能成为诊断监测胃癌发生发展的新型标志物. 本文就胃癌组织及体液氨基酸变化特点及其可能机制作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肿瘤代谢; 胃液氨基酸谱; 胃癌标志物

**核心提示:** 胃癌目前缺乏经济实用的早期筛查指标, 随着代谢组学的兴起, 肿瘤潜在的标志物报道逐渐增多, 血液中氨基酸如芳香族氨基酸已引起临床工作者的重视. 胃液氨基酸谱在胃癌的早期筛查和术后检测具有较高的应用价值.

刘金哲, 周丽雅. 胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1984-1992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1984>

## 0 引言

全球癌症最新统计<sup>[1]</sup>显示2012年共新发癌症14100000例, 胃癌占951600例, 全球死亡癌症患者8200000例, 胃癌占723100例. 东亚国家(特别是中日韩和蒙古)是胃癌的高发地区, 其中男性发生率35.4/100000, 女性发生率13.8/100000. 国家癌症中心估计2015年中国癌症新发4292000例, 癌症死亡2814000例, 其中胃癌发生和死亡分别是679100例和498000例, 居于全部肿瘤的第2位, 恶性程度仅次于肺癌<sup>[2]</sup>. 早期胃癌的预后显著优于进展期胃癌, 胃癌的早诊早治将5年生存率由30%提高至95%<sup>[3,4]</sup>. 然而中国早期胃癌发现率仅为10%-20%, 多数患者就诊时已处于胃癌晚期<sup>[5]</sup>. 日本很早就积极开展胃癌筛查, 应用PG结合胃镜每年普查发现胃癌3000-6000例, 早期胃癌检出率达50-70%. 目前临床常用的胃癌标志物诊断性能较差, 探究经济简便的早癌胃癌筛查手段是符合我国国情的重要研究课题.

胃癌患者发生全身代谢改变, 癌细胞高表达氨基酸转运蛋白<sup>[6]</sup>(L-type amino acid transporter, lat1)摄取大量的氨基酸, 导致机体氨基酸重新分布: 骨骼肌、肝肾组织释放氨基酸入血, 血浆氨基酸水平下降, 癌组织富集

氨基酸, 胃壁丢失蛋白质和氨基酸. 根据已有的研究数据分析, 除谷氨酰胺外肿瘤组织氨基酸含量较正常胃黏膜组织提高43%以上, 血清氨基酸水平略有下降, 除了色氨酸下降超过21%, 其余种类氨基酸下降幅度不超过13%. 因为人体血清氨基酸更新较快, T<sub>1/2</sub>约15 min, 维持血液氨基酸浓度的因素较多, 所以血清氨基酸谱作为胃癌筛查的特异性较弱. 正常生理条件下胃液氨基酸含量极少, 而发生胃癌后胃液中氨基酸水平显著增高, 多数氨基酸浓度能升高2-4倍. 监测胃液氨基酸可能是胃癌筛查中极有潜力的方法, 也可作为评估术后疗效以及判断复发的指标. 胃液芳香族氨基酸浓度或荧光强度已经被证实为早期胃癌筛查的有效手段, 灵敏度和特异性都在80%以上<sup>[7-10]</sup>.

## 1 胃癌组织富集氨基酸

1.1 肿瘤代谢特征 胃癌起源于胃底腺颈部和胃小凹底部的干细胞, 是在遗传易感性的基础上和环境致癌因素诱导下出现的多基因微效应逐渐累加的结果. 90%的非贲门癌与幽门螺杆菌感染有关<sup>[11,12]</sup>. 胃癌发病率随年龄递增, 60岁以后发生率最高<sup>[2]</sup>. 胃癌是一种慢性病和代谢病的观点已经得到普遍的认可. Pinheiro Ddo等<sup>[13]</sup>综述肿瘤早期就已经在基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等各个层面上发生改变, 尤其是在代谢组学的改变最为显著. 遗传改变发生的一系列分子生物学事件导致肿瘤代谢重编程, 进而促进肿瘤进展. 有氧酵解、乳酸堆积、氨基酸富集、谷氨酰胺补充及脂肪酸合成增多等是肿瘤的代谢的一般共同特征<sup>[14]</sup>. 胃癌发生发展过程中也伴随代谢改变, 根据胃癌细胞代谢特点在遗传改变与代谢效应之间建立联系, 可以理解肿瘤发生发展的过程, 也能发现潜在的早期生物学标志物. 90年前Warburg观察到肿瘤即使在氧充足的条件下糖代谢仍然以糖酵解为主导致大量乳酸产生, 这个现象称为Warburg效应<sup>[15]</sup>. 基于高效液相色谱分析技术, 这个现象已经在多种肿瘤组织内得到验证<sup>[16-19]</sup>. 乳酸堆积抑制免疫细胞功能<sup>[16]</sup>, 还能够促进肿瘤发生侵袭转移<sup>[20,21]</sup>. 癌细胞高表达lat1富集氨基酸, 氨基酸补充有氧糖代谢的中间物质. 氨基酸转运蛋白2(cationic amino acid

## ■ 研究前沿

肿瘤代谢是目前研究的热点, Warburg效应已在多种肿瘤中得到验证, 很多潜在肿瘤标志物得到发现和报道. 肿瘤代谢效应改变发生在遗传改变的下游, 变化显著, 数据庞大, 是肿瘤代谢数据的分析与解释成为目前研究的难点.



### ■ 相关报道

从20世纪50年代开始日本学者就开始研究胃癌胃液氨基酸, 在20世纪60-80年代就已经积累的大量的研究数据, 已经明确胃液氨基酸在胃癌患者中是有异常的, 但是当时氨基酸检测技术相对落后, 不适合临床应用。

transporter 2, cat2)高表达上调髓系抑制细胞(myeloid-deprived suppressor cell, MDSC)从而抑制T细胞功能<sup>[22]</sup>。

1.2 氨基酸补充三羧酸循环中间产物 正常细胞三羧酸循环提供90%的能量, 而癌细胞糖代谢以有氧酵解为主, 三羧酸循环受到抑制, 仅能产生所需要ATP的50%<sup>[21]</sup>。肿瘤细胞需要三羧酸循环中间产物合成脂肪酸, 肿瘤通过富集氨基酸以适应此需求。肿瘤代谢以DNA、蛋白质和脂质合成为中心, 氨基酸代谢处于最重要的基础地位: (1)20种L-型氨基酸是蛋白质的基本单位, 是肿瘤发生发展异常基因翻译和表达表达所必需的; (2)核苷酸不是营养必须物质, 食物来源嘌呤和嘧啶不被机体利用, 机体主要利用氨基酸、一碳单位和二氧化碳从头合成核苷酸。一碳单位主要来自丝氨酸, 甘氨酸、组氨酸和色氨酸代谢也可产生一碳单位。天冬氨酸、甘氨酸构成碱基的基本骨架。因此癌细胞DNA复制、基因转录最终都以氨基酸为基本物质; (3)三羧酸中间产物如图1所示循环除了柠檬酸以外都能够由氨基酸来补充。Hirayama等<sup>[17]</sup>报道胃癌和结肠癌三羧酸循环前期的中间产物柠檬酸、酮戊二酸和乌头酸降低, 而延胡索酸、苹果酸和琥珀酸等后期物质却增多。谷氨酰胺通过脱氨基作用生成酮戊二酸, 以补充三羧酸循环的后中间物质, 这个过程被称为谷氨酰胺补充是癌细胞代谢特征之一<sup>[5,21]</sup>。补充合成的乙酰辅酶A进而合成脂肪酸。

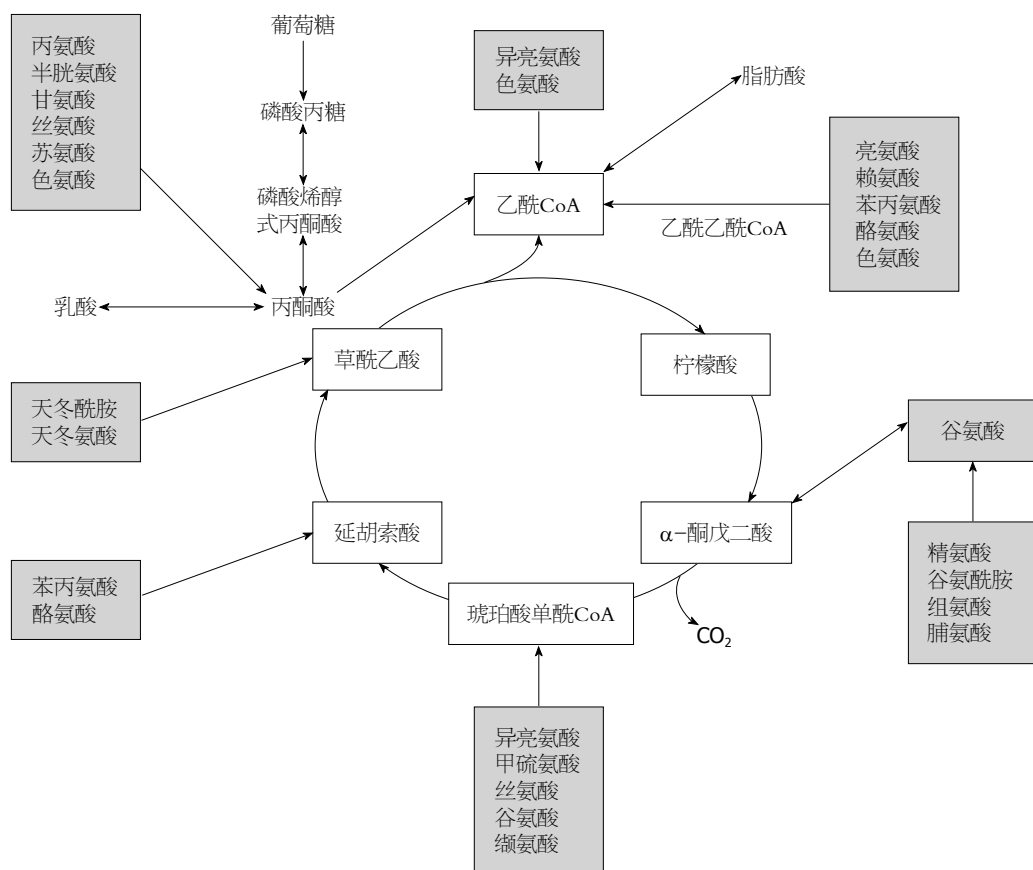
1.3 胃癌细胞大量消耗谷氨酰胺 早期肿瘤通过自噬细胞内部蛋白或分解周围组织富集氨基酸, 后期通过血管生成从血液中摄取氨基酸。人体组织和体液中氨基酸浓度反映机体营养和代谢的状态, 正常生理条件下人体游离氨基酸50%分布于肌肉, 10%分布于肝脏, 4%在肾脏, 1%-6%在血液中。肌肉和肝脏是维持血液氨基酸稳定的主要器官。大多数的氨基酸用于合成蛋白质, 多余的氨基酸在人体内不能贮存而用于分解代谢。胃癌体液氨基酸伴随肿瘤的发生发展而重新分布, 肌肉分解增多, 血液氨基酸略有下降, 肿瘤富集氨基酸。肿瘤发生发展过程中改变全身代谢的平衡, 通过三种方式富集氨基酸: 早期癌细胞通过泛素化降解癌细胞内部蛋白增加胞内氨基酸, 分泌蛋白酶降解癌旁组织增加组织液氨基酸, 诱导生

成管壁缺陷的血管也会导致氨基酸渗出增多。Hirayama等<sup>[17]</sup>比较了12例胃癌组织和正常胃黏膜组织的22种氨基酸水平(图2): 癌组织半胱氨酸浓度比正常组织高出了4.8倍, 其次是瓜氨酸增多1.7倍, 其余增多0.4-1.2倍不等, 胃癌组织色氨酸富集相对最少, 提示色氨酸被癌细胞代谢消耗。癌组织中谷氨酰胺比正常胃黏膜下降1.7%, 提示胃癌细胞大量消耗谷氨酰胺。谷氨酰胺分解代谢对于癌细胞的重要性几乎和葡萄糖一样, 谷氨酰胺消耗是肿瘤代谢的重要特征, Medina等<sup>[23]</sup>和Liu等<sup>[24]</sup>的工作详细揭示这个过程主要在*Myc*基因诱导下逐步完成。

## 2 胃癌患者血液氨基酸变化特点

Lai等<sup>[25]</sup>发现血清氨基酸具有组织特异性和时间特异性。Wiggins等<sup>[26]</sup>认识到胃食管肿瘤患者血清芳香族氨基酸水平总体下降, 而胃液和尿液芳香族氨基酸含量呈现出上升的趋势。Miyagi等<sup>[27]</sup>应用液相色谱分析和质谱分析联合的检测血浆氨基酸, 得到肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌五类肿瘤患者的血清氨基酸谱, 其中谷氨酰胺、色氨酸和组氨酸在除了前列腺癌以外的所有肿瘤患者血清中均有所下降, 但没有一种氨基酸是在所有肿瘤患者都表现为一致的变化趋势。胃癌和结直肠癌患者的大多数种类血清氨基酸水平都是下降的而且越是处于肿瘤的早期血浆氨基酸下降越是显著, 特别是天冬酰胺、组氨酸和色氨酸下降程度最为显著。血浆氨基酸的浓度反映肝脏、肌肉、及肿瘤等全身蛋白质综合代谢情况<sup>[25]</sup>, 氨基酸在肌肉组织分布最多, 是补充血浆氨基酸的主要来源。Yamandaka等<sup>[28]</sup>发现胃癌血清氨基酸水平与肿瘤大小成反比, 早期胃癌患者骨骼肌尚能从血液摄取氨基酸, 动静脉血氨基酸浓度有显著的差异, 而晚期癌患者骨骼肌向血液释放氨基酸, 动静脉氨基酸浓度差异消失。临床上常可见到晚期肿瘤患者肌肉萎缩, 皮下脂肪大量分解, 体内氨基酸重新分布。Miyagi等<sup>[27]</sup>检测的199例胃癌患血液浓度变化较大的五种氨基酸降低幅度从高到低依次为色氨酸(21.6%)、组氨酸(12.6%)、甲硫氨酸(11.1%)、酪氨酸(10.6%)、缬氨酸(10.5%); 谷氨酸、天冬氨酸和半胱氨酸在血液中的含量不稳定, 未予检测; 谷氨酰胺(2.6%)、甘氨酸





### 创新点

胃液氨基酸谱在胃癌研究中被忽视30余年,可能与研究热点都集中在幽门螺杆菌有关系,本文总结并对比了胃癌氨基酸在组织及体液中分布,初步探讨了胃液氨基酸可能来源,期待更进一步的研究。

图 1 氨基酸补充三羧酸循环中间产物.

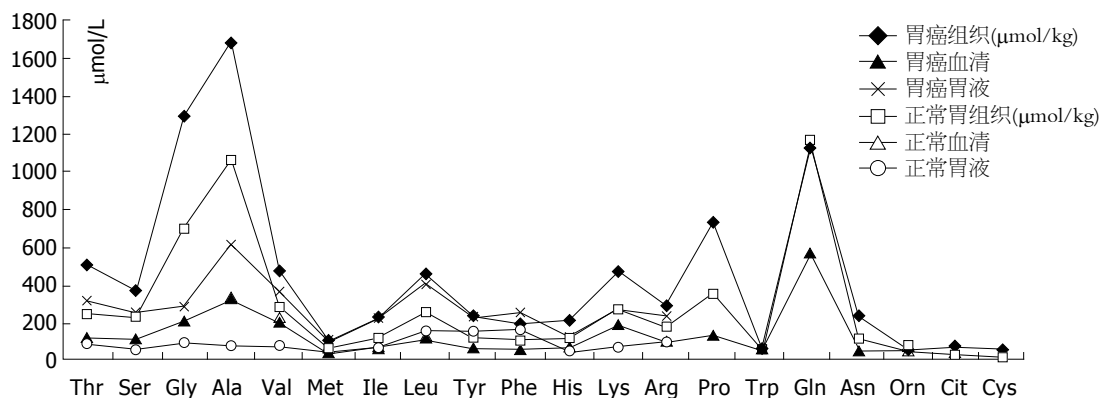


图 2 氨基酸在组织和体液中的分布.

(2.6%)和鸟氨酸(1.1%)血清浓度变化不大;而丝氨酸浓度不降反升高1.5%(图2).

### 3 胃癌患者胃液氨基酸较正常人显著增多

如前所述胃癌血色氨酸下降最多,而在胃癌细胞富集最少,提示癌细胞代谢色氨酸增多. Deng等<sup>[7,8,10]</sup>在探究胃液荧光物质的研究中发现胃液芳香族氨基酸水平异常升高,胃癌胃液特异性最强的荧光物质是色氨酸<sup>[8]</sup>,这种荧

光检测对诊断早期胃癌灵敏度和特异性能达69.7%和57.1%,此方法经过北京大学第三医院进一步标准化后诊断胃癌灵敏度、特异性和准确度分别可达到83.2%、80.7%、82.0%<sup>[9]</sup>,是筛查早期胃食管癌的重要方法. 应用芳香族氨基酸诊断早期胃癌灵敏度和特异度能够达到85.6%和87.9%. 色氨酸可以提供一碳单位合成核苷酸,也可以补充三羧酸中间物质乙酰CoA. 据报道色氨酸是多种肿瘤转移的标志物

### 应用要点

血液氨基酸受全身代谢影响较大, 早期肿瘤患者血液氨基酸变化不大, 而胃液氨基酸在癌前病变就有异常且差异显著, 以丙氨酸为主的胃液氨基酸谱在胃癌的早期筛查和术后检测具有极高的应用价值。

如甲状腺腺癌、卵巢癌、乳腺癌和黑色素瘤等<sup>[29-32]</sup>。色氨酸是促进T细胞发育成熟的重要物质, 色氨酸经双加氧酶代谢生成的甲酰犬尿氨酸具有免疫抑制功能在肿瘤转移过程中发挥重要的功能。色氨酸紫外吸收光谱信号在天然氨基酸中是最强的, 常用于肿瘤的自发荧光检测或拉曼光谱检测<sup>[33,34]</sup>。

很早就有学者意识到胃液氨基酸作为胃食管疾病的标志物的价值<sup>[18]</sup>。早在20世纪50年代初就有学者开始研究胃液氨基酸与胃癌的关系, 1958年日本学者Oh-Uti等<sup>[35]</sup>应用纸上分层色谱法发现消化道溃疡以及胃癌患者胃液15种氨基酸呈强阳性反应, 胃癌术后某些胃液氨基酸则转为阴性, 提示监测胃液氨基酸可能有助于胃癌的诊断和疗效评估。1965年Abasov等<sup>[36]</sup>使用纸上层析辐射法结合茚三酮反应半定量检测胃液氨基酸, 发现丙氨酸和亮氨酸在胃癌患者胃液中的浓度比胃炎胃溃疡患者都高出两倍以上。1981年Komorowska等<sup>[37]</sup>首次报道使用氨基酸分析仪检测氨基酸浓度, 发现十二指肠溃疡胃液中苯丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、谷氨酸和组氨酸就占总氨基酸的一半, 且胃液氨基酸的浓度与胃酸分泌无关, 由此推断胃液氨基酸由黏液上皮细胞分泌。1985年Segawa等<sup>[38]</sup>通过高效液相色谱技术分析人胃液氨基酸含量, 结果提示胃癌患者胃液氨基酸水平较正常人增高显著, 10种氨基酸较正常水平增多2倍以上, 其中丙氨酸(增多7.6倍)、丝氨酸(增多4.0倍)、谷氨酸(增多3.4倍)和缬氨酸(增多4.5倍)增高最显著(图2)。而胃溃疡患者胃液氨基酸增多以苯丙氨酸、酪氨酸和亮氨酸为主, 十二指肠溃疡患者胃液氨基酸低于正常人和胃溃疡患者。

1984年巴里马歇尔和罗宾沃伦在柳叶刀报道了幽门螺杆菌<sup>[39]</sup>, 从此全世界胃食管疾病研究的焦点转向幽门杆菌, 可能是就是这样的原因导致胃液氨基酸的研究结果没有受到重视。幽门螺杆菌是胃癌是重要诱因, 有研究<sup>[40-42]</sup>显示幽门螺杆菌可以改变胃酸分泌。但日本学者研究提示胃泌素刺激胃酸增多但并不引起胃液氨基酸浓度增高。最近Deng等<sup>[7,8,10]</sup>的研究发现胃非瘤病变(包括浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎及消化性溃疡)与胃癌患者的幽门杆菌感染率并无显著差异, 但是胃非瘤病变和胃癌

患者的胃液氨基酸确实差异显著, 提示胃液氨基酸增高与幽门杆菌感染无直接关系。

## 4 胃液氨基酸来源及作为早期胃癌标志物的价值

据文献报道的数据绘图所示胃液、胃黏膜组织、血液中及肿瘤组织中氨基酸浓度曲线基本相似(图3), 均是丙氨酸浓度最高而甲硫氨酸浓度最低。胃癌胃液异常的氨基酸可能主要来源于血液、癌组织或癌旁黏膜组织。胃液由胃黏膜上皮细胞分泌的黏液和胃腺体分泌的混合物组成, 成人日产生量1.5-2.5 L, 基础分泌量10-100 mL/h, 12 h禁食后残余胃液约50 mL。胃液分泌主要受胃泌素调控, 主要成为包括电解质、胃蛋白酶原、盐酸和脂质。正常胃液中也能够检测到少量氨基酸, 可能由胃底腺的颈黏液细胞、贲门腺和幽门腺黏液细胞及上皮细胞产生, 这些细胞的分泌均不受到胃泌素的调节。一般胃液总氨基酸含量约1069  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[38]</sup>, 而胃癌患者胃液氨基酸总量高达3619  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[38]</sup>(血浆氨基酸含量约2600  $\mu\text{mol/L}$ )。相比癌组织氨基酸浓度(10 mmol/kg)胃癌胃液氨基酸浓度绝对值更接近血清氨基酸浓度, 而且胃液各氨基酸组成比例与血浆氨基酸比例相似: 胃液苏氨酸/丝氨酸浓度比1.2(血液苏氨酸/丝氨酸1.1), 胃液支链氨基酸/芳香族氨基酸(BCAA/AAA)为2.0(血液为3.0-3.5), 因此胃癌患者异常增高胃液氨基酸可能来自癌灶的出血<sup>[38]</sup>。

有学者认为胃液氨基酸来自间质胶原或胃液残留物降解, 根据胶原氨基酸组成: 甘氨酸、脯氨酸和异亮氨酸最多<sup>[43]</sup>; 胃液有机成分黏蛋白的氨基酸以丙氨酸、甘氨酸、和脯氨酸为主<sup>[44]</sup>。这都与胃液中占多数的氨基酸丙氨酸、缬氨酸和亮氨酸不一致。根据胃液主要氨基酸的组成(如图3B所示)、与血液(图3C)和胃癌组织(图3A)的相应氨基酸浓度比例一致, 我们认为胃液氨基酸来自癌灶的出血或者癌组织脱落分解。

Duraker等<sup>[45]</sup>报道胃液中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等标志物诊断灵敏性及特异性较差, 不适合早期胃癌的筛查。Deng等<sup>[7,8,10]</sup>报道重度异性增生和肠上皮化生胃液芳香族氨基酸浓度有显著的差异, 分析胃液氨基酸谱可能对筛查早期胃癌有较高的

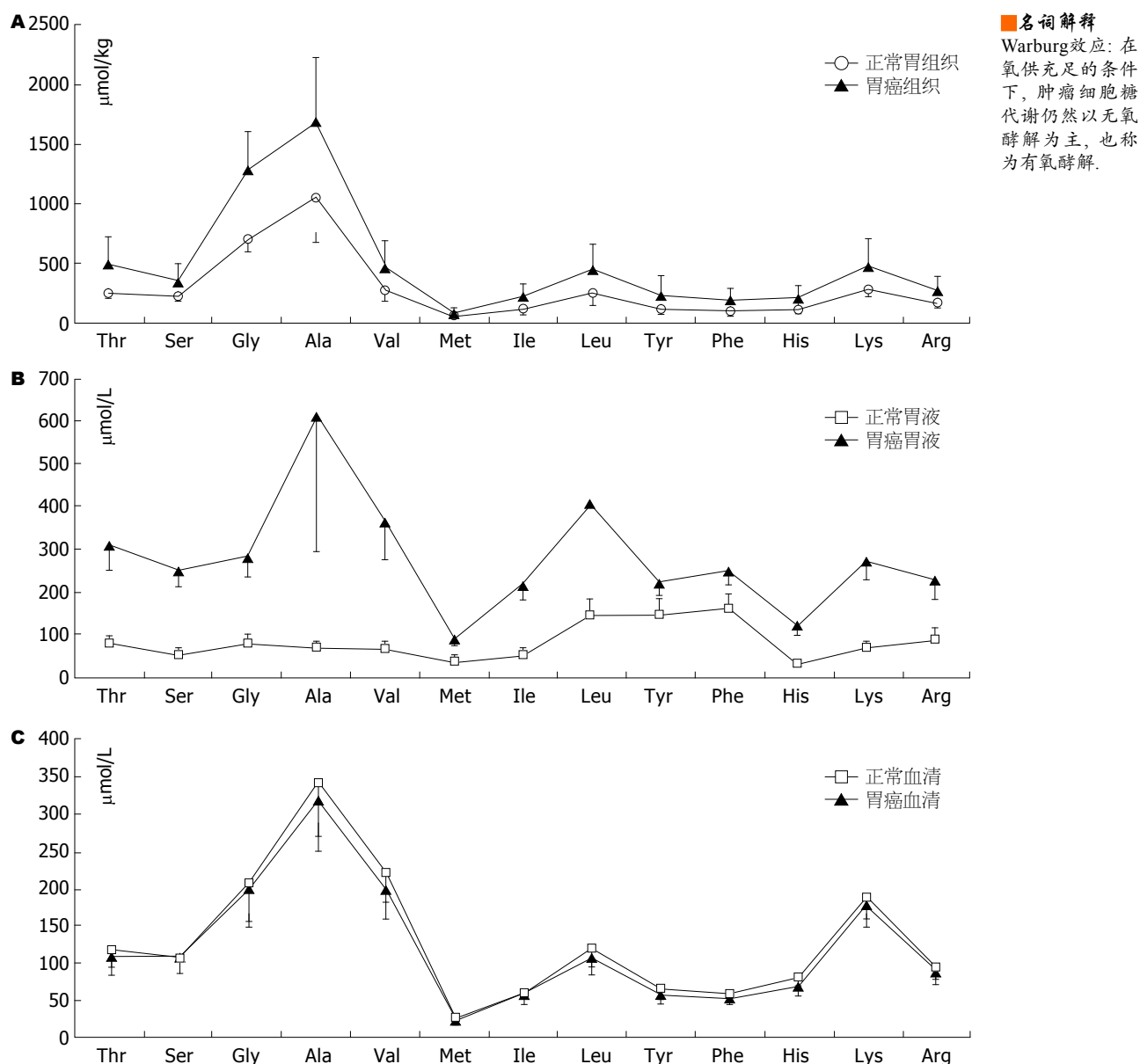


图 3 胃癌患者和正常人体内氨基酸比较. A: 胃癌组织与正常胃黏膜组织氨基酸变化; B: 胃癌患者胃液氨基酸浓度与正常人胃液氨基酸比较; C: 胃癌血浆和正常人血浆氨基酸水平比较.

实用性, 甚至能够更好的区分病灶的良恶性, 肿瘤氨基酸谱或许能够做出更精细的病理分型<sup>[18]</sup>. 但这仍需进一步详细的胃液氨基酸谱的数据支持. 日本学者在20世纪60年代就发现胃癌患者胃液氨基酸含量异常, 可能是受氨基酸检测技术的限制, 没有后续的应用报道. 现代氨基酸检测技术多依靠色谱技术, 利用衍生化反应是待检测氨基酸加入荧光基团, 常用的衍生化试剂为茚三酮、临苯二醛和苯异硫氰酸酯<sup>[46,47]</sup>再通过荧光光谱确定氨基酸含量. 目前主流的氨基酸分析仪也是基于这个原理, 价格较贵, 有些特殊氨基酸如色氨酸、胱氨酸也不能很好的定量<sup>[48-51]</sup>. 随着检测技术的进步, 结合

胃液采集器技术<sup>[52,53]</sup>, 胃液氨基酸谱适用于筛查早期胃癌.

## 5 结论

目前临床常用的胃癌标志物CEA、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724诊断性能较差(表1)<sup>[45,54-56]</sup>, 而胃癌患者氨基酸代谢出现失衡, 癌组织大量摄取氨基酸, 血浆氨基酸浓度下降, 尤其是血浆色氨酸下降最显著. 但由于骨骼肌和肝肾的调节作用血浆氨基酸水平降低往往不超过13%. 胃癌患者所有能检测到的胃液氨基酸都异常增多, 而且在异型增生与上皮化生的胃液氨基酸水平差异也十

同行评价

本文较全面探讨了胃液氨基酸测定作为胃癌诊断潜在标志物的价值, 对临床研究提供参考依据。

表 1 胃癌诊断标志物的特性比较

标志物	诊断标准	灵敏度(%)	特异性(%)	准确性(%)
CEA		19.0-56.1	26.3-69.0	
CA199		50.0-92.0	52.0-95.0	
CA724		31.4-84.2	92.0-95.9	
CA50		25.7-70.3	92.0-96.0	
PG	PG I <70 mg/L, PG I / II <3	63.0-83.0	51.0-76.0	
MG7		32.1-90.4	85.5-96.8	73.1
IL-6	>1.97 pg/mL	81.8-87.6	58.3-66.7	
胃液CEA		35.7-58.7	51.3	59.6
胃液CA199		50.0-69.9	56.5	51.9
胃液CA724		50.0-62.1	52.2	50.0
胃液色氨酸				81.6-81.9
胃液苯丙氨酸		75.5-79.4	81.4-87.9	83.1-85.6
胃液酪氨酸				79.0-83.8
胃液荧光物质	P1FI >47.7	69.7-83.2	57.1-80.7	63.2-82.0
胃液a抗胰蛋白酶		96.0	92.0	
胃液MINT25甲基化		92.0	90.0	

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖链抗原199; IL: 白介素.

分显著. 无论是绝对值还是相对值胃液中丙氨酸浓度增多最为显著. 应用以丙氨酸为主胃液氨基酸谱作为早期胃癌的筛查手段或者术后监测指标前景广阔.

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

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 Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Uedo N, Yagi K, Tajiri H. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc* 2016 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26896760 DOI: 10.1111/den.12638]

4 Beeharry MK, Liu WT, Yan M, Zhu ZG. New blood markers detection technology: A leap in the diagnosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1202-1212 [PMID: 26811658 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1202]

5 Zhang Z, Dou M, Yao X, Tang H, Li Z, Zhao X. Potential Biomarkers in Diagnosis of Human Gastric Cancer. *Cancer Invest* 2016; 34: 115-122 [PMID: 26934336 DOI: 10.3109/07357907.2015.1114122]

6 Ichinoe M, Yanagisawa N, Mikami T, Hana K, Nakada N, Endou H, Okayasu I, Murakumo Y. L-Type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in lymph node metastasis of gastric carcinoma: Its correlation with size of metastatic

lesion and Ki-67 labeling. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 533-538 [PMID: 25908107 DOI: 10.1016/j.prp.2015.03.007]

7 Deng K, Lin S, Zhou L, Geng Q, Li Y, Xu M, Na R. Three aromatic amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric malignancies. *Anal Chim Acta* 2011; 694: 100-107 [PMID: 21565309 DOI: 10.1016/j.aca.2011.03.053]

8 Deng K, Zhou LY, Lin SR, Li Y, Chen M, Geng QM, Li YW. A novel approach for the detection of early gastric cancer: fluorescence spectroscopy of gastric juice. *J Dig Dis* 2013; 14: 299-304 [PMID: 23356830 DOI: 10.1111/1751-2980.12040]

9 Zhou LY, Lin SR, Li Y, Geng QM, Ding SG, Meng LM, Sun XN, Wang JT, Xu ZJ, Guo HL, Li CG, Cui RL. The intrinsic fluorescence spectrum of dilute gastric juice as a novel diagnostic tool for gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12: 279-285 [PMID: 21791022 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00507.x]

10 Deng K, Lin S, Zhou L, Li Y, Chen M, Wang Y, Li Y. High levels of aromatic amino acids in gastric juice during the early stages of gastric cancer progression. *PLoS One* 2012; 7: e49434 [PMID: 23152906 DOI: 10.1371/journal.pone.0049434]

11 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]

12 Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer* 2015; 136: 487-490 [PMID: 24889903 DOI: 10.1002/ijc.28999]

13 Pinheiro Ddo R, Ferreira WA, Barros MB, Araújo MD, Rodrigues-Antunes S, Borges Bdo N. Perspectives on new biomarkers in gastric cancer: diagnostic and prognostic applications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11574-11585 [PMID:



- 25206265 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11574]
- 14 Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]
- 15 Yuan LW, Yamashita H, Seto Y. Glucose metabolism in gastric cancer: The cutting-edge. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2046-2059 [PMID: 26877609 DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2046]
- 16 Gottfried E, Kreutz M, Mackensen A. Tumor metabolism as modulator of immune response and tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 335-341 [PMID: 22414910 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.02.009]
- 17 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009; 69: 4918-4925 [PMID: 19458066 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4806]
- 18 Wu W, Chung MC. The gastric fluid proteome as a potential source of gastric cancer biomarkers. *J Proteomics* 2013; 90: 3-13 [PMID: 23665003 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.04.035]
- 19 Zhang X, Xu L, Shen J, Cao B, Cheng T, Zhao T, Liu X, Zhang H. Metabolic signatures of esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1207-1216 [PMID: 23524237 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.03.009]
- 20 Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: Mitochondria, lipid and amino acid metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1349-1363 [PMID: 26646069 DOI: 10.1007/s00018-015-2100-2]
- 21 Vasseur S, Tomasini R, Tournaire R, Iovanna JL. Hypoxia induced tumor metabolic switch contributes to pancreatic cancer aggressiveness. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 2138-2152 [PMID: 24281221 DOI: 10.3390/cancers2042138]
- 22 Cimen Bozkus C, Elzey BD, Crist SA, Ellies LG, Ratliff TL. Expression of Cationic Amino Acid Transporter 2 Is Required for Myeloid-Derived Suppressor Cell-Mediated Control of T Cell Immunity. *J Immunol* 2015; 195: 5237-5250 [PMID: 26491198 DOI: 10.4049/jimmunol.1500959]
- 23 Medina MA, Márquez J, Núñez de Castro I. Interchange of amino acids between tumor and host. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 1-7 [PMID: 1524866 DOI: 10.1016/0885-4505(92)90041-V]
- 24 Liu W, Le A, Hancock C, Lane AN, Dang CV, Fan TW, Phang JM. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 8983-8988 [PMID: 22615405 DOI: 10.1073/pnas.1203244109]
- 25 Lai HS, Lee JC, Lee PH, Wang ST, Chen WJ. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 267-276 [PMID: 15894488 DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.04.003]
- 26 Wiggins T, Kumar S, Markar SR, Antonowicz S, Hanna GB. Tyrosine, phenylalanine, and tryptophan in gastroesophageal malignancy: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 32-38 [PMID: 25344892 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0980]
- 27 Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, Akaike M, Ishikawa T, Miura T, Saruki N, Bando E, Kimura H, Imamura F, Moriyama M, Ikeda I, Chiba A, Oshita F, Imaizumi A, Yamamoto H, Miyano H, Horimoto K, Tochikubo O, Mitsushima T, Yamakado M, Okamoto N. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One* 2011; 6: e24143 [PMID: 21915291 DOI: 10.1371/journal.pone.0024143]
- 28 Yamanaka H, Kanemaki T, Tsuji M, Kise Y, Hatano T, Hioki K, Yamamoto M. Branched-chain amino acid-supplemented nutritional support after gastrectomy for gastric cancer with special reference to plasma amino acid profiles. *Nutrition* 1990; 6: 241-245 [PMID: 2136004]
- 29 Chen JY, Li CF, Kuo CC, Tsai KK, Hou MF, Hung WC. Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 410 [PMID: 25060643 DOI: 10.1186/s13058-014-0410-1]
- 30 Ryu HS, Park YS, Park HJ, Chung YR, Yom CK, Ahn SH, Park YJ, Park SH, Park SY. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and infiltration of FOXP3+ regulatory T cells are associated with aggressive features of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2014; 24: 1232-1240 [PMID: 24742251 DOI: 10.1089/thy.2013.0423]
- 31 Speeckaert R, Vermaelen K, van Geel N, Autier P, Lambert J, Haspeslagh M, van Gele M, Thielemans K, Neyns B, Roche N, Verbeke N, Deron P, Speeckaert M, Brochez L. Indoleamine 2,3-dioxygenase, a new prognostic marker in sentinel lymph nodes of melanoma patients. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2004-2011 [PMID: 22033321 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.007]
- 32 Tanizaki Y, Kobayashi A, Toujima S, Shiro M, Mizoguchi M, Mabuchi Y, Yagi S, Minami S, Takikawa O, Ino K. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer by inducing an immunosuppressive environment. *Cancer Sci* 2014; 105: 966-973 [PMID: 24826982 DOI: 10.1111/cas.12445]
- 33 Brancalion L, Durkin AJ, Tu JH, Menaker G, Fallon JD, Kollias N. In vivo fluorescence spectroscopy of nonmelanoma skin cancer. *Photochem Photobiol* 2001; 73: 178-183 [PMID: 11272732 DOI: 10.1562/0031-8655(2001)073<0178:ivfson>2.0.co;2]
- 34 Huang Z, McWilliams A, Lui H, McLean DI, Lam S, Zeng H. Near-infrared Raman spectroscopy for optical diagnosis of lung cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 1047-1052 [PMID: 14601068 DOI: 10.1002/ijc.11500]
- 35 Oh-Uti K, Awataguchi J. Free amino acids in gastric juice of patients with gastric or duodenal ulcer and gastric carcinoma, with special reference to the change after operation. *Tohoku J Exp Med* 1958; 67: 123-130 [PMID: 13556758]
- 36 Abasov IT. Chromatographic analysis of free amino acids of gastric juice in patients with cancer

- and other stomach diseases. *Neoplasma* 1967; 14: 429-434 [PMID: 6063013]
- 37 Komorowska M, Szafran H, Popiela T, Szafran Z. Free amino acids of human gastric juice. *Acta Physiol Pol* 1981; 32: 559-567 [PMID: 7336988]
- 38 Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y, Yamaguchi H, Goto H, Kurita Y. Amino acid patterns in human gastric juice in health and gastric disease. *Jpn J Med* 1985; 24: 244-249 [PMID: 4068360]
- 39 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023]
- 40 Cao D, Jiang J, You L, Jia Z, Tsukamoto T, Cai H, Wang S, Hou Z, Suo YE, Cao X. The protective effects of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa in Mongolian Gerbils. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4943793 [PMID: 27006947 DOI: 10.1155/2016/4943793]
- 41 Khalil MA, El-Sheekh MM, El-Adawi HI, El-Deeb NM, Hussein MZ. Efficacy of microencapsulated lactic acid bacteria in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Res Med Sci* 2015; 20: 950-957 [PMID: 26929759 DOI: 10.4103/1735-1995.172782]
- 42 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016 Mar 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
- 43 DeMichele SJ, Brown RG, Krasin BW, Sweeny PR. Connective tissue metabolism in muscular dystrophy. Amino acid composition of native types I, III, IV and V collagen isolated from the gastrocnemius muscle of embryonic chickens with genetic muscular dystrophy. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 81: 149-157 [PMID: 4017536 DOI: 10.1016/0305-0491(85)90176-2]
- 44 Dekker J, Aelmans PH, Strous GJ. The oligomeric structure of rat and human gastric mucins. *Biochem J* 1991; 277 (Pt 2): 423-427 [PMID: 1859370]
- 45 Duraker N, Naci Celik A, Gençler N. The prognostic significance of gastric juice CA 19-9 and CEA levels in gastric carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 844-849 [PMID: 12477476]
- 46 Stasyuk NY, Gayda GZ, Fayura LR, Boretskyy YR, Gonchar MV, Sibirny AA. Novel arginine deiminase-based method to assay l-arginine in beverages. *Food Chem* 2016; 201: 320-326 [PMID: 26868583 DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.01.093]
- 47 Babu SV, Shareef MM, Shetty AP, Shetty KT. HPLC method for amino acids profile in biological fluids and inborn metabolic disorders of aminoacidopathies. *Indian J Clin Biochem* 2002; 17: 7-26 [PMID: 23105346 DOI: 10.1007/bf02867967]
- 48 Zempleni J, Mock DM, Stratton SL, McCormick DB. Lipoic acid analogs and L-tryptophan do not interfere with the assay of biotin by HPLC/avidin-binding assay. *Faseb J* 1996; 10: 4635-4635
- 49 Sugden D, Grady R, Mefford IN. Measurement of tryptophan hydroxylase activity in rat pineal glands and pinealocytes using an HPLC assay with electrochemical detection. *J Pineal Res* 1989; 6: 285-292 [PMID: 2785177 DOI: 10.1111/j.1600-079X.1989.tb00424.x]
- 50 Zhang L, Lu B, Lu C, Lin JM. Determination of cysteine, homocysteine, cystine, and homocystine in biological fluids by HPLC using fluorosurfactant-capped gold nanoparticles as postcolumn colorimetric reagents. *J Sep Sci* 2014; 37: 30-36 [PMID: 24302617 DOI: 10.1002/jssc.201300998]
- 51 Varzaru I, Untea AE, Martura T, Olteanu M, Panaite TD, Schitea M, Van I. Development and validation of an RP-HPLC method for methionine, cystine and lysine separation and determination in corn samples. *Rev Chim-Bucharest* 2013; 64: 673-679
- 52 Muretto P, Graziano F, Staccioli MP, Barbanti I, Bartolucci A, Paolini G, Giordano D, Testa E, De Gaetano A. An endogastric capsule for measuring tumor markers in gastric juice: an evaluation of the safety and efficacy of a new diagnostic tool. *Ann Oncol* 2003; 14: 105-109 [PMID: 12488301 DOI: 10.1093/annonc/mdg027]
- 53 Muretto P, Ruzzo A, Pizzagalli F, Graziano F, Maltese P, Zingaretti C, Berselli E, Donnarumma N, Magnani M. Endogastric capsule for E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation assessment in DNA from gastric juice of diffuse gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 516-519 [PMID: 17986624 DOI: 10.1093/annonc/mdm493]
- 54 Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]
- 55 Ren J, Chen Z, Juan SJ, Yong XY, Pan BR, Fan DM. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immunopolymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000; 88: 280-285 [PMID: 10640958]
- 56 Zhang L, Ren J, Pan K, Ma J, Li J, Shen L, Zhang X, Li J, Fan D, Gail M, You W. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immunopcr assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening. *Int J Cancer* 2010; 126: 469-473 [PMID: 19588495 DOI: 10.1002/ijc.24739]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



## 克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭

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

李文波, 刘同亭, 中国人民解放军济南军区总医院 山东省济南市 250031

胡博文, 第三军医大学 重庆市 400000

管丽芳, 主要从事消化内科中医药基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由管丽芳、李文波、胡博文及孙琳完成; 刘同亭审校。

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

收稿日期: 2016-02-18  
修回日期: 2016-03-23  
接受日期: 2016-03-28  
在线出版日期: 2016-05-08

### Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease

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

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

Wen-Bo Li, Tong-Ting Liu, General Hospital of Chinese PLA, Ji'nan Military Area Command of PLA, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Bo-Wen Hu, the Third Military Medical University, Chongqing 400000, China

Correspondence to: Tong-Ting Liu, Chief Physician, General Hospital of Chinese PLA, Ji'nan Military Area Command of PLA, 25 Shifan Road, Tianqiao District, Ji'nan

250031, Shandong Province, China. [liutongting@163.com](mailto:liutongting@163.com)

Received: 2016-02-18  
Revised: 2016-03-23  
Accepted: 2016-03-28  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

Due to the repeated recurrence of Crohn's disease (CD), many CD patients have to undergo operative treatment. However, postoperative CD recurrence is common. Therefore, it is important for postoperative CD patients to realize the risk factors and predictors of postoperative recurrence in order to prevent recurrence and prolong remission. The purpose of the present review is to discuss the risk factors, prediction, prevention and postoperative management of postoperative CD recurrence.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Postoperative recurrence; Risk factors; Prediction; Prevention; Management

Guan LF, Li WB, Hu BW, Sun L, Liu TT. Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1993-2001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1993.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1993>

### 摘要

在克罗恩病(Crohn's disease, CD)反复发作的过程中, 许多患者需要行手术治疗, 而术后复发又是一个十分常见的问题。了解CD术后复发的危险因素、预测指标, 从而预防

### 背景资料

克罗恩病(Crohn's disease, CD)近年来发病率呈上升的趋势, 然而目前仍缺乏有效的根治手段, 手术切除病变肠段亦是临床上常见的治疗方案, 但手术并未起到根治的作用, 多次手术治疗会带来短肠综合征等问题, 以此术后如何延长临床缓解具有重要意义。本文对导致复发的危险因素、如何早期预测、预防及术后如何管理等问题的探讨, 为术后延长患者临床缓解提供一定的参考。

### 同行评议者

张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

## ■ 研究前沿

影响术后CD复发的危险因素中, 文献表明临床复发与性别、手术方式(腹腔镜或传统手术)无关, 而吸烟、透壁性病变、穿孔、广泛病变、肛周受累等是术后复发的危险因素, 而像病变的位置、吻合口的位置及方式等众多因素尚待进一步的研究证明. 预防术后复发的药物中, 硫唑嘌呤、生物制剂效果明显, 美沙拉秦作用微弱, 而其他治疗药物如益生菌、抗生素仍需要进一步研究.

复发、延长缓解, 对于CD术后患者有重要意义. 本文旨在探讨CD术后复发的危险因素、预测指标以及复发的预防, 并探讨术后患者如何更好地管理.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 克罗恩病; 术后复发; 危险因素; 预测; 预防; 管理

**核心提示:** 多数克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者需要行手术治疗, 但多数患者面临术后复发的危险. 本文对CD术后复发危险因素、预测指标、预防、管理等问题进行系统的阐述, 以期对于术后CD的临床治疗提供参考.

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭. 克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1993-2001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1993.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1993>

## 0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)反复发作, 迁延不愈, 在漫长反复发作的过程中, 许多患者因狭窄、出血、穿孔等并发症的出现, 不得不行手术治疗. 然而, 手术并没有起到治愈的作用, 术后仍面临着较高的复发率, 吸烟等危险因素可以导致术后复发、缩短缓解时间, 而药物预防可以有效预防术后复发, 延长临床缓解时间. 近年来研究表明钙卫蛋白、乳铁蛋白水平可以作为监测术后复发的有效手段, 还应根据患者不同的病情, 定期行肠镜检查, 监测病情变化.

## 1 CD术后的复发

CD治疗多以内科保守治疗为主, 当出现肠梗阻、穿孔、化道出血等并发症时, 药物治疗常难以达到理想的效果, 从而采取手术治疗. 但是, 手术并未从根本上治愈CD, 术后仍有较高的复发率. CD术后复发分为内镜复发、临床复发、手术复发等多种概念. 内镜复发是指手术切除病变后, 再次出现肠道新损伤, 但并没有明显的临床症状, 现研究多以Rutgeerts等<sup>[1]</sup>所提出的术后回肠末端评分系统评内镜下复发(表1). 临床复发是指手术切除病变肠管后, 患者出现CD相关临床症状并伴随内镜下复发. 手术复发是指病变肠管切除术后患者再次出现保守治疗无效的复发, 需再次行肠段切除或狭

窄形成术. 内镜复发出现时间早, 临床复发多滞后于内镜复发<sup>[2]</sup>. 研究<sup>[3-20]</sup>表明, 术后1年内镜复发率为50.0%-93.0%, 术后1年临床复发率为6.1%-30.0%, 5年为17.0%-55.0%, 10年再次手术率为12.0%-70.0%. 近些年有关CD术后复发的临床数据如表2.

## 2 CD术后复发的危险因素

国内外学者对术后复发的危险因素进行了研究, 研究<sup>[17,18,21-39]</sup>表明临床复发与性别、手术方式(腹腔镜或传统手术)无关, 而吸烟、透壁性病变、穿孔、广泛病变、肛周受累等是术后复发的危险因素, 而像病变的位置、吻合口的位置及方式等问题尚待进一步的研究证明(表3).

## 3 CD术后复发的预测

**3.1 影像检查** CD术后复发对于CD患者而言十分常见, 检测术后复发的常见手段有内镜检查(结肠镜、胶囊内镜)、影像学检查[超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]等. 研究表明内镜复发远远早于临床复发, 临床复发往往滞后, 因此结肠镜检查是公认的评估回肠切除术后复发的金标准. 术后定期进行结肠镜检查, 并根据检查结果调整治疗方案, 可以降低未来时间内镜复发率, 术后内镜下病情严重程度可以有效地预测病情的发展, Rutgeerts评分为i0-i1患者术后1年无症状, 80%可保持术后3年轻微或无内镜复发, i3-i4术后92%的患者出现术后3年复发, i2的患者介于两者之间, 33%的患者术后3年病情进展为i4<sup>[40]</sup>.

**3.2 实验室检查** 早期发现术后复发, 对患者的预后及改善患者的生活质量具有重要意义. Yamamoto等<sup>[41]</sup>在一项前瞻性研究, 研究纳入20例回肠切除术后6-12 mo, 处于缓解期的患者, 研究发现复发的患者钙卫蛋白和乳铁蛋白的水平明显高于缓解( $P = 0.001$ ,  $P = 0.038$ ), 钙卫蛋白 $\geq 170 \mu\text{g/g}$ 复发率高于低于此值者, 乳铁蛋白 $\geq 140 \mu\text{g/g}$ 复发率高于低于此值者, 钙卫蛋白预测术后复发的敏感性、特异性分别为83%、93%, 而乳铁蛋白为67%、71%, 研究表明二者对于检测术后复发具有重要意义, 而钙卫蛋白的敏感性、特异性更高. 并指出临床复发的患者与缓解期的患者白细胞计数( $P$



表 1 Rutgeerts评分

Rutgeerts评分	内镜下表现
i0	没有病变
i1	≤5个阿扶他溃疡
i2	>5个阿扶他溃疡且病灶间黏膜正常, 或较大的跳跃性病灶, 或病灶局限于回结肠吻合口
i3	弥漫性阿扶他回肠炎伴广泛黏膜炎症
i4	弥漫性炎症伴较大溃疡、结节和/或狭窄

## ■ 相关报道

Buisson提出的根据患者所具有的危险因素制定不同的药物预防措施, 制定肠镜检查的周期, 为术后更好地管理CD提供了重要参考。

表 2 有关CD术后复发率的相关数据

文献	1年内镜 复发率(%)	临床复发率(%)		手术复发率(%)
		1年	5年	
Bernell等 <sup>[3]</sup> 2000				25.0–45.0(10年)
Borley等 <sup>[4]</sup> 2002				33.0(5年), 57.0(10年)
Ardizzone等 <sup>[5]</sup> 2004	73.0–93.0		18.0–38.0	
Yamamoto <sup>[6]</sup> 2005				11.0–32.0(5年), 20.0–44.0(10年)
Cullen等 <sup>[7]</sup> 2007	80.0			
Katz等 <sup>[8]</sup> 2007	75.0			
Ng等 <sup>[28]</sup> 2009		28.0		5.0(1年)
Swoger等 <sup>[2]</sup> 2010				70.0(10年)
Borowiec等 <sup>[10]</sup> 2011			17.0–55.0	
Buisson等 <sup>[11]</sup> 2012	80.0		41.0	
Gao等 <sup>[13]</sup> 2012		6.1		
Hashash等 <sup>[14]</sup> 2013	90.0		50.0	
Yamamoto等 <sup>[15]</sup> 2013	50.0	30.0		
Riss等 <sup>[16]</sup> 2014				3.5(5年), 12.0(10年)
Vester-Andersen等 <sup>[17]</sup> 2014				32.0(5年)
Tursi等 <sup>[18]</sup> 2014	70.0–90.0			
Sartor等 <sup>[19]</sup> 2015			30.0–50.0	
Morar等 <sup>[20]</sup> 2015		8.3	42.8	

CD: 克罗恩病。

= 0.37)、血小板计数( $P = 0.79$ )、白蛋白( $P = 0.69$ )、C-反应蛋白( $P = 0.26$ )并无差别。Wright等<sup>[42]</sup>研究发现术后处于缓解期患者的粪钙卫蛋白水平明显高于术后复者, 并指出粪钙卫蛋白对于监测术后复发较C-反应蛋白、CD活动指数更灵敏。

#### 4 CD术后复发的预防

CD手术治疗后复发十分常见, 而多次手术切除病变肠管会导致短肠综合征等影响患者的生活质量, 早期预防术后复发, 延长临床缓解至关重要。术后预防复发, 以药物预防为主。大量研究表明术后药物预防, 可以延长术后患者的

术后缓解的时间, 降低术后复发率。术后预防用药常见药物有5-氨基水杨酸类、抗生素、益生菌、硫唑嘌呤以及生物制剂等。

**4.1 5-氨基水杨酸类** 一项荟萃分析<sup>[43]</sup>通过分析4个试验的448例患者, 指出柳氮磺吡啶在预防复发无作用( $RR = 0.97$ ,  $95\%CI: 0.72-1.31$ )。临床上美沙拉秦被广泛的应用于CD术后的预防, 然而其疗效仍有很大争议。Ardizzone等<sup>[5]</sup>在一项随机对照试验中, 试验对照硫唑嘌呤2 mg/(kg·d)与美沙拉秦3 g/d, 发现美沙拉秦和硫唑嘌呤在预防术后复发作用上无差别。而有些研究<sup>[12]</sup>指出美沙拉秦在预防术后复发的作用很微弱。

■ 创新盘点

本文从CD术后复发的危险因素、预测、预防及复发后的管理进行了系统的综述, 为术后CD患者的管理提供了参考, 具有一定的临床参考价值.

表 3 CD术后复发的危险因素

危险因素及相关文献	研究结果
基因	
Ahmad等 <sup>[21]</sup> 2002	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变是CD术后复发的重要危险因素
Büning <sup>[22]</sup> 等2004	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变患者更容易出现术后复发( $P = 0.01$ )
Alvarez-Lobos <sup>[23]</sup> 2005	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变的术患者后更容易复发( $OR = 3.29$ , 95%CI: 1.13–9.56)
Maconi等 <sup>[24]</sup> 2009	<i>CARD15</i> 基因突变与术后CD的复发无必然的关系
Germain等 <sup>[25]</sup> 2015	对137例行病变肠段切除术的患者进行分析得出 <i>CARD18</i> 危险等位基为纯合子是术后复发的重要的、独立的危险因素( $OR = 7.56$ , 95%CI: 1.13–50.37, $P = 0.036$ ), <i>NOD2/CARD15</i> 并不相关
年龄	
Scarpa等 <sup>[26]</sup> 2003	在术后5年随访中发现, 手术时年龄低于30岁与高于50岁者, 复发率为25.0% vs 0.0% ( $P < 0.01$ )
Ryan等 <sup>[27]</sup> 2004	首次手术治疗年龄低于19岁患者的术后复发的风险更高( $RR = 1.98$ , 95%CI: 1.60–2.40)
吸烟	
Reese等 <sup>[28]</sup> 2008	吸烟患者复发率双倍增加( $OR = 2.15$ , 95%CI: 1.42–3.27, $P < 0.001$ )
Li等 <sup>[29]</sup> 2012	回顾性分析从不吸烟者、曾经吸烟者、持续吸烟者出现症状复发的时间54、45、32 mo ( $P = 0.002$ ), 吸烟是独立的危险因素, 术后戒烟可有效地降低术后复发率, 因此强烈建议CD患者戒烟
Germain等 <sup>[25]</sup> 2015	吸烟是术后复发重要的、独立的危险因素( $OR = 6.97$ , 95%CI: 1.85–26.22, $P = 0.004$ )
病程长短	
Bernell等 <sup>[3]</sup> 2000	病程长(0–14岁诊断)可以降低初次回盲部手术切除几率( $RR = 0.70$ , 95%CI: 0.50–0.90), 但对术后复发率没有影响
Van Assche等 <sup>[30]</sup> 2010	术前病程的长短是否影响术后复发仍不确定
病变位置	
Onali等 <sup>[31]</sup> 2009	回结肠切除术后内镜复发率高于其他位置切除术后(88.0% vs 42.0%, $P < 0.001$ ), 而其症状复发率低于其他位置者(37.0%–100.0%, $P < 0.001$ )
Bechara等 <sup>[32]</sup> 2015	病变位于回结肠者术后复发率最高
Germain等 <sup>[25]</sup> 2015	通过对比病变位于回肠、结肠、回结肠、上消化道患者术后复发率, 得出病变位置与术后复发没有必然的关系( $P = 0.650$ )
Bernell等 <sup>[3]</sup> 2000	病变位于小肠或连续的回结肠者比回盲部、结直肠患者的复发率高
透壁病变	
Simillis等 <sup>[33]</sup> 2008	穿孔是导致术后高复发率的重要因素( $HR = 1.50$ , 95%CI: 1.16–1.93, $P = 0.002$ ).
Khoury等 <sup>[34]</sup> 2011	狭窄、透壁性病变患者术后复发的时间较短( $OR = 12.10$ , 95%CI: 1.80–80.90)( $OR = 9.90$ , 95%CI: 1.40–67.90)
肛周受累	
Bernell等 <sup>[3]</sup> 2000	对476例病变肠段切除术后分析病变累及肛周者复发风险增加( $RR = 1.60$ , 95%CI: 1.20–1.30)
Yang等 <sup>[35]</sup> 2011	肛周受累是导致术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ )
切除病变长度	
Bernell等 <sup>[3]</sup> 2000	回肠末端切除超过50 cm术后复发率高( $RR = 1.40$ , 95%CI: 1.00–1.80)
Parente等 <sup>[36]</sup> 2004	切除肠段的长短并不是影响术后复发的危险因素
Yamamoto <sup>[6]</sup> 2005	切除长度并不是导致复发的确切因素
术后维持治疗	
McLeod等 <sup>[38]</sup> 2009	术后继续药物维持治疗可以降低复发率( $OR = 0.13$ , 95%CI: 0.01–0.78, $P = 0.021$ )
手术方式(急诊手术或择期手术)	
Riss等 <sup>[16]</sup> 2014	择期行回结肠切除术患者5年内无需再次手术(97.2% vs 85.7% $HR = 5.6$ , 95%CI: 1.20–27.00, $P = 0.0145$ )
吻合位置	
Li等 <sup>[29]</sup> 2012	吻合口位置是术后复发的危险因素, 回肠(52.07 mo)、回结肠(46.27 mo)、结肠(25.67 mo)、回直肠(16 mo)( $P = 0.001$ )
Yamamoto <sup>[15]</sup> 2013	吻合口的位置并不影响术后复发

吻合类型	
Simillis等 <sup>[37]</sup> 2007	进行了一项荟萃分析指出吻合口的类型与术后吻合口周围复发无关(HR = 1.23, 95%CI: 0.52–2.92, $P = 0.64$ )
McLeod等 <sup>[38]</sup> 2009	对不同吻合方式的患者进行11.9 mo随访发现, 端端吻合与侧侧吻合患者的术后复发率并无差异, 内镜复发率端端吻合为42.5%, 侧侧吻合为37.9%(95%CI: –21.0–11.9, $P = 0.55$ ), 症状复发率分别为21.9%、22.7%(95%CI: –13.2–15.3, $P = 0.92$ )
Kono等 <sup>[39]</sup> 2011	Kono–S吻合方式中位内镜评分为2.6分, 传统吻合方式为3.4分( $P = 0.008$ )
Li等 <sup>[29]</sup> 2012	吻合类型是术后复发独立的危险因素(95%CI: 0.51, $P = 0.038$ ), 并指出术后的常见并发症是肠梗阻, 侧侧吻合的方式较端端吻合、端侧吻合因提供较大的肠腔而降低了肠梗阻的风险, 从而降低术后复发率
多次手术者	
Ng等 <sup>[9]</sup> 2009	再次手术治疗CD患者术后高于复发率明显高于初次手术者
Morar等 <sup>[20]</sup> 2015	通过回顾性分析142例CD患者, 多次手术切除可导致术后早期复发(HR = 1.9, 95%CI: 1.10–3.30, $P = 0.02$ )
术后并发症	
Khoury等 <sup>[34]</sup> 2011	术后出现吻合口瘘、腹腔脓肿出现使患者更易复发
Morar等 <sup>[20]</sup> 2015	术后出现腹腔脓肿的患者维持临床缓解率大大降低

CD: 克罗恩病.

#### 应用要点

本文参照近年来国内外研究资料, 综述了关于术后CD复发相关问题, 系统地讲述了CD复发的危险因素, 选择如何预测指标早期监测复发、如何选择药物预防再次复发以及根据危险因素系统的进行术后管理等问题, 对术后临床治疗具有指导意义。

4.2 硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤 研究<sup>[44]</sup>表明术后服用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤36 mo以上可以降低肠切除手术患者的再次手术几率. 通过与安慰剂组对照, 发现硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤在能降低术后1年临床复发的风险同时还能降低严重的内镜下复发的风险(RR = 0.64, 95%CI: 0.44–0.92, NNT = 4)<sup>[12]</sup>. 硫嘌呤类在预防CD复发有一定的效果, 但是不能防止严重的内镜下复发<sup>[45]</sup>.

4.3 生物制剂 众多研究表明英夫利昔及阿达木有助于降低术后复发率. 一项有关抗肿瘤坏死因子的对照试验的荟萃分析<sup>[45]</sup>指出无论是临床还是内镜复发, 抗肿瘤坏死因子都比硫唑嘌呤、美沙拉秦更有效. Schwartz等<sup>[40]</sup>指出硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤在预防和治疗术后复发有一定的作用, 英夫利昔、阿达木更有效.

Regueiro等<sup>[46]</sup>进行了的一项随机临床实验, 该研究中纳入了24例回肠结肠切除术后患者, 一组患者术后4 wk内给予5 mg/kg的英夫利昔作为研究组, 另一组给予安慰剂作为对照组, 研究表明1年内镜复发率研究组低于对照组[(9.1%(1/11) vs 84.6%(11/13)], 临床缓解研究组与对照组相比差异无统计学意义[80.0%(8/10) vs 53.8%(7/13)], 1年内组织学复发率分别为27.3%(3/13)与84.6%(11/13), 因此术后应用英夫利昔对于预防内镜及组织学复发是十分有效的. 另有研究报道<sup>[47]</sup>, 术后应用英夫利昔的患者

术后1年复发率仅为9.1%.

阿达木作为一种人源性单克隆抗体, 其具有更高的安全. 研究<sup>[48]</sup>表明阿达木, 预防术后内镜复发比硫唑嘌呤、美沙拉秦更有效. 为了研究英夫利昔与阿达木效果峰不同, Tursi等<sup>[18]</sup>进行了一项开放性研究, 研究中纳入了回结肠术后伴高复发危险因素的患者, 将患者分成2组, 一组给予英夫利昔单抗(infliximab, IFX)(5 mg/kg 0、2、6 wk)或ADA(160 mg, 然后2 wk后80 mg, 此后40 mg/2 wk), 分别给药1年. 1年后2组比较两组的临床复发率及中位CRP无显著性差异.

大量研究均肯定了抗肿瘤坏死因子在预防术后CD中的作用, 而近期的一项多中心的临床观察中结果却截然不同, 该研究纳入了3个不同国家、7个不同的CD管理中心的231例患者, 这些患者都是手术切除回肠末端的患者, 再次研究中Kotze等<sup>[49]</sup>发现对于生物治疗与传统疗法并无明显差异.

4.4 其他 益生菌对于术后预防中所发挥的作用并无明显作用, 仍需要进一步的研究证明. Schwartz等<sup>[40]</sup>指出益生菌在预防术后复发上的作用很微弱. Doherty等<sup>[50]</sup>对此进行了一项荟萃分析结果同样表明益生菌并无法预防术后CD的患者再复发.

大量的研究表明肠道的细菌参与CD的始动和持续, 抗生素通过改变肠道菌群而发挥作

## ■ 名词解释

临床复发: 处于缓解期的患者再次出现与CD相关的症状;

手术复发: 患者出现需要再次手术治疗的复发。

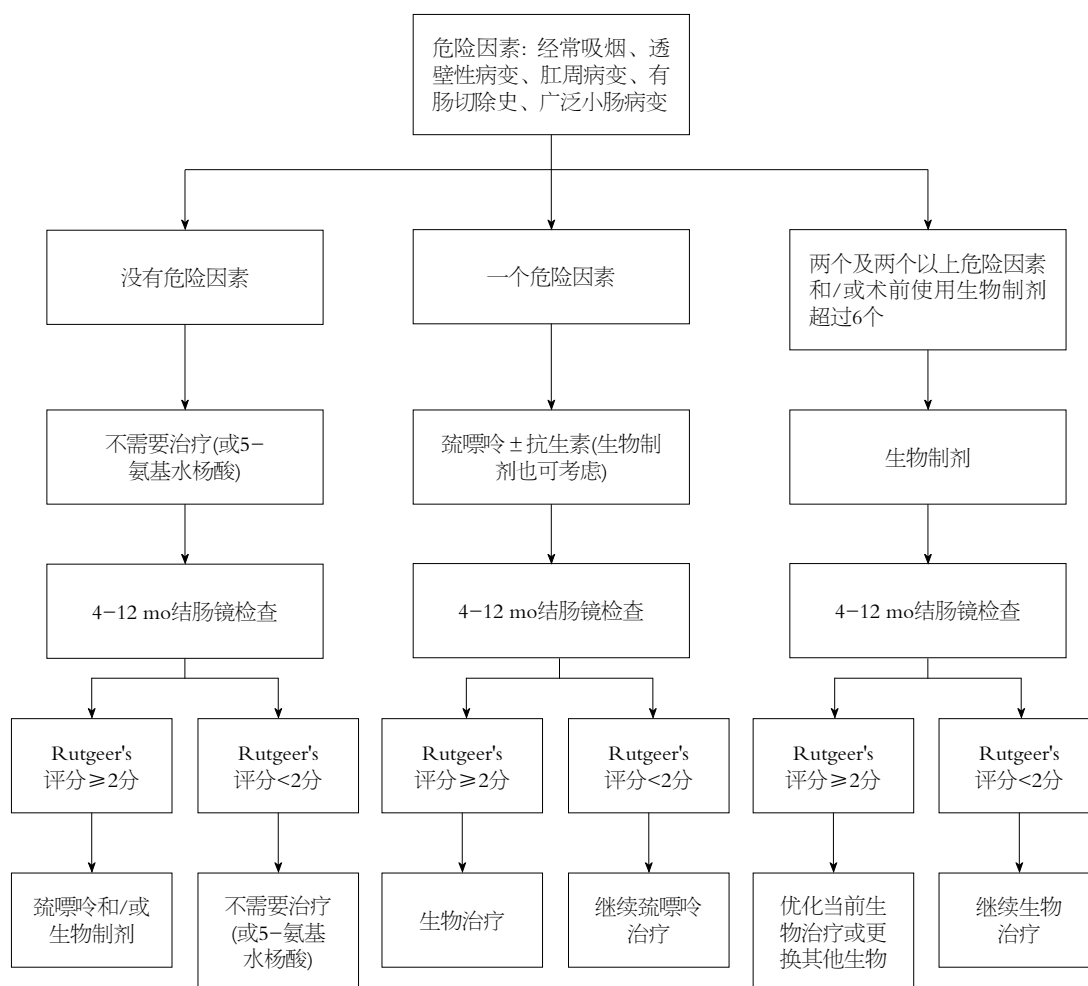


图1 CD术后的管理. CD: 克罗恩病.

用. 一项研究<sup>[13]</sup>表明术后应用抗生素无论在预防临床还是内镜复发都有重要意义, 但是其作用不会超过1年. Doherty等<sup>[50]</sup>对此进行了一项荟萃分析, 通过对硝基咪唑(甲硝唑、奥硝唑)与空白组对照研究, 表明硝基咪唑抗生素可以降低术后患者临床复发的风险( $RR = 0.23$ ,  $95\%CI: 0.09-0.57$ ,  $NNT = 4$ )及内镜复发的风险( $RR = 0.44$ ;  $95\%CI: 0.26-0.74$ ,  $NNT = 4$ ), 然而应用抗生素停药后出现不良反应的风险也会增加( $RR = 2.39$ ,  $95\%CI: 1.5-3.7$ ). 术后短时间内应用抗生素具有重要意义, 术后预防需要长时间用药, 药物的不良反应制约了抗生素的应用. 术后抗生素如何应用仍需要大量的研究表明.

## 5 术后CD的管理

虽然CD术后易复发, 但是目前关于CD如何管理尚无统一的标准. 国内外众多学者建议根据导致术后复发的危险因素制订治疗方案.

Buisson等<sup>[12]</sup>依据不同危险因素制定管理方案(图1).

## 6 结论

CD反复发作, 迁延不愈, 在漫长反复发作的过程中, 相当部分患者因狭窄、出血、穿孔等并发症的出现, 不得不行手术治疗, 然而手术并没有起到治愈的作用, 术后仍面临着高复发率. CD术后复发的危险因素目前被广泛接受的有吸烟、透壁性病变、穿孔、肛周累及等, 而仍有一些因素争议很大, 需要进一步的研究证明. 结肠镜检查是诊断术后复发、监测病情变化的金标准, 近年来研究发现术后复发患者的钙卫蛋白、乳铁蛋白水平明显高于临床缓解组, 对于监测术后病情的变化起到重要的作用. 降低术后复发, 药物预防十分重要. 目前研究表明应用巯唑嘌呤、6-巯基嘌呤及生物制剂临床作用效果确切, 但其他药物的疗效仍待进一步研究. 为降低术后CD的复发, 患者需要定期



复查结肠镜, 并根据其镜下表现及其危险因素来调整治疗方案。

## 7 参考文献

- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963 [PMID: 2394349]
- Swoger JM, Regueiro M. Postoperative Crohn's disease: how can we prevent it? *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 501-504 [PMID: 20594119 DOI: 10.1586/eci.10.33]
- Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; 231: 38-45 [PMID: 10636100 DOI: 10.1097/0000658-200001000-00006]
- Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, Clark T, Jewell DP, Kettlewell MG. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 377-383 [PMID: 12068198 DOI: 10.1007/s10350-004-6186-0]
- Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-740 [PMID: 15362028 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.051]
- Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971-3979 [PMID: 15996018 DOI: 10.3748/wjg.v11.i26.3971]
- Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1369-1373 [PMID: 17600379 DOI: 10.1002/ibd.20220]
- Katz JA. Postoperative endoscopic surveillance in Crohn's disease: bottom up or top down? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 541-543 [PMID: 17725943 DOI: org/10.1016/j.gie.2007.02.060]
- Ng SC, Lied GA, Arebi N, Phillips RK, Kamm MA. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection in a specialist unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 551-557 [PMID: 19182680 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328326a01e]
- Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: the state of the field. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 140-146 [PMID: 21499578 DOI: 10.1155/2011/591347]
- Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 453-460 [PMID: 22265329 DOI: 10.1016/j.dld.2011.12.018]
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 625-633 [PMID: 22313322 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x]
- Gao X, Yang RP, Chen MH, Xiao YL, He Y, Chen BL, Hu PJ. Risk factors for surgery and postoperative recurrence: analysis of a south China cohort with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1181-1191 [PMID: 22845663 DOI: 10.3109/00365521.2012.668931]
- Hashash JG, Ruiz Barcia MJ, Regueiro MD. Maintenance treatment of postoperative Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease Monitor* 2013; 13: 135-142
- Yamamoto T. Risk factors for symptomatic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease: a retrospective study in a Chinese population. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1540-1541 [PMID: 23609139 DOI: 10.1007/s11605-013-2203-8]
- Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, Stift A. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 365-371 [PMID: 23982768 DOI: 10.1007/s10151-013-1061-4]
- Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Andersson M, Jess T, Bendtsen F. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003-2011 – a Danish population-based cohort study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1675-1683 [PMID: 25154681 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.07.010]
- Tursi A, Elisei W, Picchio M, Zampalatta C, Pelecca G, Faggiani R, Brandimarte G. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 1041-1046 [PMID: 24915941 DOI: 10.1007/s10151-014-1177-1]
- Sartor RB. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: how can we improve results? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 936-939 [PMID: 25576478 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.027]
- Morar PS, Faiz O, Hodgkinson JD, Zafar N, Koysombat K, Purcell M, Hart A, Warusavitarne J. Concomitant colonic disease (Montreal L3) and re-resectional surgery are predictors of clinical recurrence following ileocolonic resection for Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17: O247-O255 [PMID: 26291699 DOI: 10.1111/codi.13094]
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 854-866 [PMID: 11910336 DOI: 10.1053/gast.2002.32413]
- Büning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, Baier P, Bochow B, Ockenga J, Schmidt HH, Lochs H. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1073-1078 [PMID: 15142196 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01967.x]
- Alvarez-Lobos M, Arostegui JL, Sans M, Tassies

## 同行评价

本文对CD术后复发的危险因素、预测、预防和管理做了较全面的归纳和总结。参考引用文献广泛, 可以作为学术参考。对术后CD的临床治疗具有重要意义。

- D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yagüe J, Panés J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242: 693-700 [PMID: 16244543 DOI: 10.1097/01.sla.0000186173.14696.ea]
- 24 Maconi G, Colombo E, Sampietro GM, Lamboglia F, D'Inca R, Daperno M, Cassinotti A, Sturniolo GC, Ardizzone S, Duca P, Porro GB, Annese V. CARD15 gene variants and risk of reoperation in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2483-2491 [PMID: 19638967 DOI: 10.1038/ajg.2009.413]
  - 25 Germain A, Guéant RM, Chamaillard M, Bresler L, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. CARD8 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 938-942 [PMID: 26283210 DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.013]
  - 26 Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, Pagano D, D'Amico DF. Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Biomed* 2003; 74 Suppl 2: 80-83 [PMID: 15055041]
  - 27 Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004; 187: 219-225 [PMID: 14769308 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.007]
  - 28 Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1213-1221 [PMID: 18762954 DOI: 10.1007/s00384-008-0542-9]
  - 29 Li Y, Zhu W, Zuo L, Zhang W, Gong J, Gu L, Cao L, Li N, Li J. Frequency and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after intestinal resection in the Chinese population. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1539-1547 [PMID: 22555673 DOI: 10.1007/s11605-012-1902-x]
  - 30 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. 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]
  - 31 Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, Pallone F, Biancone L. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 246-252 [PMID: 18949525 DOI: 10.1007/s11605-008-0726-1]
  - 32 Bechara Cde S, Lacerda Filho A, Ferrari Mde L, Andrade DA, Luz MM, da Silva RG. Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 97-104 [PMID: 26176675 DOI: 10.1590/0100-69912015002006]
  - 33 Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 196-205 [PMID: 17900320 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x]
  - 34 Khoury W, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP. Factors associated with operative recurrence early after resection for Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1354-1360 [PMID: 21626229 DOI: 10.1007/s11605-011-1552-4]
  - 35 Yang RP, Gao X, Chen MH, Xiao YL, Chen BL, Hu PJ. [Risk factors for initial bowel resection and postoperative recurrence in patients with Crohn disease]. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2011; 14: 176-180 [PMID: 21442478]
  - 36 Parente F, Sampietro GM, Molteni M, Greco S, Anderloni A, Sposito C, Danelli PG, Taschieri AM, Gallus S, Bianchi Porro G. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 959-968 [PMID: 15521843]
  - 37 Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1674-1687 [PMID: 17682822 DOI: 10.1007/s10350-007-9011-8]
  - 38 McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 919-927 [PMID: 19502857 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58]
  - 39 Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, Maeda K, Fujiya M, Kohgo Y, Furukawa H. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 586-592 [PMID: 21471760 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318208b90f]
  - 40 Schwartz M, Regueiro M. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 95-100 [PMID: 21042888 DOI: 10.1007/s11894-010-0152-x]
  - 41 Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 368-374 [PMID: 24917985]
  - 42 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D,

- Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Jakobovits SL, Florin TH, Gibson PR, Debinski H, Macrae FA, Samuel D, Kronborg I, Radford-Smith G, Selby W, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Day AS, Desmond PV, Gearry RB. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947.e1 [PMID: 25620670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.026]
- 43 Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629 [PMID: 21407190 DOI: 10.1038/ajg.2011.71]
- 44 Kristo I, Stift A, Bergmann M, Riss S. Surgical recurrence in Crohn's disease: Are we getting better? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6097-6100 [PMID: 26034346 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6097]
- 45 Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 191-196 [PMID: 25488057 DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.005]
- 46 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-50.e1; quiz 716 [PMID: 19109962 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.051]
- 47 Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1494-502.e1 [PMID: 24440221 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.035]
- 48 Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, Frigo AC, Fazio V, Marabotto E, Savarino V. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1731-1742 [PMID: 24019080 DOI: 10.1038/ajg.2013.287]
- 49 Kotze PG, Spinelli A, da Silva RN, de Barcelos IF, Teixeira FV, Saad-Hossne R, de Albuquerque IC, Olandoski M, da Silva Kotze LM, Suzuki Y, Yamada A, Takeuchi K, Sacchi M, Yamamoto T. Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study. *Intest Res* 2015; 13: 259-265 [PMID: 26131001 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.259]
- 50 Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 802-809 [PMID: 20055785 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04231.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展

蒋元烨, 曹勤

### 背景资料

大肠息肉, 尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险, 故关于其切除术后复发相关因素的研究越来越受到医学工作者的关注与重视, 但目前此类研究尚缺乏。

蒋元烨, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

蒋元烨, 主治医师, 主要从事消化内镜及脂肪肝方向的研究。

作者贡献分布: 本文由蒋元烨综述; 曹勤审核。

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科。  
[caoqin434@sina.com](mailto:caoqin434@sina.com)  
电话: 021-22233632

收稿日期: 2016-02-18  
修回日期: 2016-03-27  
接受日期: 2016-04-06  
在线出版日期: 2016-05-08

### Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps

Yuan-Ye Jiang, Qin Cao

Yuan-Ye Jiang, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. [caoqin434@sina.com](mailto:caoqin434@sina.com)

Received: 2016-02-18  
Revised: 2016-03-27  
Accepted: 2016-04-06  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

Colorectal polyps are growths projecting into the mucosal surface of the colon lumen. Colorectal polyps, especially colorectal adenomas, are

considered precancerous lesions of colorectal cancer. With the continuous development of endoscopic technology, endoscopic treatment of colon polyps has been used widely. However, the recurrence rate is high, and the risk of recurrence and malignant transformation still exists. Therefore, more and more attention has been paid to the recurrence related factors after the resection of colorectal polyps. This article will review the latest progress in the research of factors related to recurrence after resection of colorectal polyps.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Recurrence after resection; Related factors

Jiang YY, Cao Q. Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2002-2009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2002>

### 摘要

大肠息肉是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物。大肠息肉尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险, 故关于其切除术后复发相关因素越来越受到医学工作者的关注与重视。本文将对其复发相关因素的最新进展作简要综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

### 同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 宁守斌, 主任医师, 中国人民解放军空军总医院消化内科



**关键词:** 大肠息肉; 切除术后复发; 相关因素

**核心提示:** 大肠息肉目前最常见的治疗方式就是内镜下治疗, 但是其术后复发率较高, 根据文献报道, 其复发与性别、年龄、饮食、烟酒嗜好、息肉数目、直径、类型、瘤变程度、家族史、幽门螺杆菌感染、胆囊疾病、代谢类疾病等因素密切相关。本文总结了近几年来大肠息肉术后复发的常见因素, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作提供指导。

蒋元烨, 曹勤. 大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2002-2009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2002>

## 0 引言

大肠息肉(colorectal polyps)是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, 是结肠发病率最高的良性肿瘤。这种传统意义上的“息肉”分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉两类。腺瘤性息肉上皮增生活跃, 多伴有上皮内瘤变, 可以恶变成腺癌; 非腺瘤性息肉一般不恶变, 但如伴有上皮内瘤变则也可恶变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险。腺瘤性息肉的复发过程复杂, 受到多种因素的影响, 目前关于复发的原因及机制尚不十分明确。国外研究报道, 直肠腺瘤摘除后3-5年内的复发率在20%-50%<sup>[1,2]</sup>。国内有研究报道, 1年内累计复发率为38.1%, 2年内累计复发率为78.2%<sup>[3]</sup>。Rosa等<sup>[4]</sup>研究发现首次内镜下腺瘤切除术后第8年腺瘤复发率达到高峰, 而继续随访发现此后复发率逐年降低。本文就大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展作简要综述, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作中提供指导。

## 1 易复发因素

**1.1 性别** Simunic等<sup>[5]</sup>研究发现, 男性大肠腺瘤患者内镜下治疗后再检出率高于女性患者, 其原因可能与体内雌激素及黄体酮比例有关, 随机对照试验证实雌激素受体对抑癌基因有潜在的调节作用<sup>[6]</sup>。Viel等<sup>[7]</sup>报道在单因素分

析中男性患者大肠腺瘤内镜下治疗后再发的时间明显比女性患者延迟(HR = 0.63, 95%CI: 0.44-0.90)。Regula等<sup>[8]</sup>通过对一项50148人参加的结肠镜筛查进行横断面分析, 结果表明男性是进展期腺瘤(直径>1 cm或伴有管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合型腺瘤及重度异型性)独立的危险因素, OR值为1.73, 95%CI: 1.52-1.98,  $P<0.001$ 。

**1.2 年龄** 结直肠息肉是肠黏膜上皮成熟异常, 或增生与死亡失衡所致, 其在各年龄段均可发病。随着年龄的增加, 结直肠息肉的发病率, 以及多部位、多发性及较大息肉的发生率也随之增加<sup>[9,10]</sup>。Sato等<sup>[11]</sup>研究认为年龄是大肠腺瘤的危险因素之一。Barreda等<sup>[12]</sup>认为年龄>50岁为危险因素。Diamond等<sup>[13]</sup>研究发现大肠腺瘤好发年龄在50岁以后, 每增加10岁, 大肠腺瘤的发生率也相应升高。Parente等<sup>[14]</sup>、高炳霞等<sup>[15]</sup>和张燕萍等<sup>[16]</sup>研究发现随着年龄的增加, 大肠腺瘤发生也逐渐增加。闫彩文等<sup>[17]</sup>研究发现大肠腺瘤在50岁以上发病率显著增加, 50-60岁大肠腺瘤的发病率为20%-25%, 超过70岁的大肠腺瘤发生率增至50%。Yamaji等<sup>[18]</sup>认为性别及年龄是腺瘤性息肉切除术后复发的独立危险因素, 男性及年龄大者再发风险高。但是国内也有部分报道认为年龄和性别并非腺瘤复发的独立危险因素<sup>[19-21]</sup>。

**1.3 饮食** 纤维素对结直肠息肉的影响有较多报道, 研究<sup>[22]</sup>表明增加膳食中纤维素的摄入能降低大肠息肉及大肠癌发生的风险。这与纤维素在大肠中经厌氧菌酵解可产生短链脂肪酸, 而后者具有诱导细胞分化、凋亡、抑制细胞增殖的作用相关。Platz等<sup>[23]</sup>研究发现, 不可溶性纤维(如蔬菜)在减少腺瘤样息肉的发生率上无明显作用, 而可溶性纤维(如水果)则可能有重要的保护作用。日本的一项饮食因素与肿瘤死亡率的研究中发现高动物蛋白及高动物性食物(禽蛋、肉类、牛奶、鱼类等)的摄入与大肠肿瘤的发生呈明显正相关, 而植物性食物(蔬菜、水果、谷物)则呈负相关<sup>[24]</sup>。马来西亚的学者也有类似的研究报道<sup>[25]</sup>。

**1.4 烟酒嗜好** 香烟中含有多环芳烃、杂环胺、芳香胺、亚硝胺等多种致癌物质。现已证实吸烟与多种肿瘤相关。究其原因, 一方面与香烟中的致癌物质可与DNA相结合形成DNA加合物, 干扰细胞复制, 影响DNA的修复; 另

## ■ 研究前沿

目前国内外尚无统一的息肉术后随访策略, 如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化随访策略, 既能使患者少受肠道准备及结肠镜检查的痛苦, 节省医疗资源, 又可以使患者受益最佳, 制定更合理的随访方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务。

## ■ 相关报道

Bobe等通过在息肉预防试验中饮食摄入黄酮醇研究发现, 白介素-6可以作为一个防止高风险腺瘤复发的潜在指标, 但是缺乏更大样本的研究, 目前也仍未有简易方便确切可以预测大肠息肉术后复发情况的指标。

一方面与吸烟时烟草中的一氧化碳导致血液中碳氧血红蛋白的大量生成, 引起组织缺氧, 破坏DNA、脂质和蛋白质相关<sup>[26-28]</sup>。吸烟者比不吸烟者更易出现息肉多发, 且更易发生腺瘤。许多研究<sup>[29-32]</sup>资料均支持吸烟是大肠腺瘤发生的危险因素, 且吸烟年数、量与腺瘤发病危险性呈显著正相关。Martínez等<sup>[33]</sup>发现远端结直肠息肉的APC和KRAS基因突变与吸烟相关。饮酒是大肠息肉发生的独立危险因素, 酒精摄入可增加大肠增生性息肉和腺瘤的发生<sup>[34]</sup>, 其摄入量>51.3 g/d与直肠腺瘤的发病率有阳性联系<sup>[35-37]</sup>。Baron等<sup>[38]</sup>及Reid等<sup>[39]</sup>在研究中均发现吸烟及饮酒等不良生活嗜好均可诱发腺瘤复发, 增加腺瘤复发的风险, 导致男性患者的复发率偏高。

1.5 息肉数目、直径、类型与瘤变程度 腺瘤性息肉的数目、直径、类型及腺瘤的瘤变程度等因素在腺瘤复发过程中发挥着重要作用, 这些危险因素的重要性得到了国内外部分研究结果的支持<sup>[5,40-42]</sup>。Terpstra等<sup>[43]</sup>研究发现腺瘤直径≥1 cm时, 其正常黏膜增长速度也可能加快, 可能导致腺瘤更易复发。直径>1 cm的腺瘤的正常黏膜增殖速度加快, 这能对直径>1 cm的腺瘤较高复发率进行部分解释。绒毛状结构与管状结构相比, 前者使腺瘤表面积增加, 其提高腺瘤复发的机制与直径较大的腺瘤更易复发的机制相似<sup>[44]</sup>。我国5个医疗中心的统计结果显示, 进展性大肠腺瘤摘除后1、5年的再发率分别高达59.46%和78.07%<sup>[45]</sup>。Laiyemo等<sup>[46]</sup>报道首次肠镜息肉切除后在低危人群中进展期腺瘤的累积再发率为3.6%, 而在高危人群中为38.9%, 其还对基线肠镜中4年内有随访记录的患者进行远期随访发现4年内再发腺瘤的人群比未再发腺瘤的人群远期再发腺瘤的概率大(45.6% vs 24.5%,  $P<0.001$ )。Saini等<sup>[47]</sup>认为3个或以上腺瘤及高级别内瘤变腺瘤患者为术后腺瘤高复发率人群, 其RR值分别为2.52及1.84。Viel等<sup>[7]</sup>报道在单因素分析中腺瘤的数量显著缩短腺瘤再发的时间(HR = 1.20, 95% CI: 1.06-1.35), 而多因素分析中仅有息肉的数目与腺瘤的高再发率有关, 而息肉的部位、大小及人口学特征并非腺瘤再发的相关风险因素。Chung等<sup>[48]</sup>研究发现基线肠镜检查中高危人群(进展期腺瘤或腺瘤≥3枚)术后随访5年累积再发率显著高于低危人

群(腺瘤≤2枚且直径<1.0 cm), 分别为57.3%及45.8%( $P<0.001$ ), 再发进展期腺瘤的概率在两组中分别为12.2%及2.0%, 差异具有显著性, 其中息肉数目≥3枚及直径≥1.0 cm为独立的危险因素。

## 1.6 其他复发相关可能因素

1.6.1 家族史: 有研究<sup>[49-51]</sup>发现, 在有大肠癌家族史的人群中, 大肠腺瘤的发病率以及腺瘤癌变的风险也高于普通人群。美国胃肠病学会2008年结直肠癌筛查指南建议: 普通人群从50岁开始, 每10年进行一次结肠镜检查; 一级亲属有大肠癌病史人群从40岁开始每5年进行一次结肠镜检查, 或者比患大肠癌的一级亲属诊断时年龄提前10年开始, 每5年进行一次结肠镜检查<sup>[52]</sup>。

1.6.2 幽门螺杆菌: 关于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与大肠息肉间因果关系的研究在不断发生变化, 早先国内外一些研究并不认为*H. pylori*与大肠息肉之间具有相关性, 但目前有研究认为*H. pylori*感染与大肠息肉的发生具有相关性。*H. pylori*感染可导致肠道内分泌异常, 诱导血浆胃泌素17及环氧合酶2表达, 营养肠黏膜, 刺激肠黏膜增生, 促进息肉生长<sup>[53]</sup>。Selgrad等<sup>[54]</sup>研究发现, 大肠息肉患病率在*H. pylori*感染组占63.4%, 而且*H. pylori*感染多发生在增生性息肉和低级别上皮内瘤变腺瘤患者中, *H. pylori*是大肠肿瘤发展的危险因素<sup>[54,55]</sup>。*H. pylori*也可通过释放抗原, 引起全身免疫反应及肠黏膜损害, 致息肉形成。

1.6.3 胆囊疾病: 许多研究将胆囊疾病史尤其是有胆囊切除史作为大肠息肉发生的危险因素。胆系疾病可能是内脏自主神经病变的一个标志, 内脏自主神经病变会导致胆囊排空功能障碍和肠道传输时间延长。有学者认为, 胆囊炎发病后, 胆汁中胆酸浓度较前增高, 而胆汁酸的代谢产物则增强了对结肠的致癌作用<sup>[56]</sup>。高爽等<sup>[57]</sup>研究发现, 结直肠息肉组胆囊息肉样病变的发生率明显高于非结直肠息肉组, 提示结直肠息肉与胆囊息肉样病变有关系。Vinikoor等<sup>[58]</sup>的研究结果表明, 胆囊切除术后会增加结直肠腺瘤性息肉的复发几率。国外曾有学者对胆系疾病与大肠息肉进行荟萃分析报道<sup>[59]</sup>, 42543例结肠腺瘤患者中, 28281例患者中有胆系疾病或曾行胆囊切除术。

1.6.4 代谢疾病: 胰岛素抵抗是代谢综合征

的关键, Keku等<sup>[60]</sup>研究显示空腹血浆胰岛素水平升高和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)<sup>[61]</sup>是结直肠腺瘤的危险因素, 胰岛素可作用于腺瘤癌序列中由初期的正常黏膜细胞凋亡减少, 促进大肠腺瘤的发展<sup>[60]</sup>。国外多项研究<sup>[62,63]</sup>发现, 高体质量指数(body mass index, BMI)会增加大肠息肉的患病风险, 尤其是在腺瘤性息肉和增生性息肉方面。王娜等<sup>[64]</sup>研究提示BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>的肥胖人群, 其患大肠腺瘤的危险度为正常人的2.48倍; 而肥胖男性的患病风险显著高于女性, 其患大肠腺瘤的危险度是正常人的4.10倍。Lee等<sup>[65]</sup>报道肥胖症患者易发生肠息肉, 从分子学角度分析其原因可能为胰岛素及IGF-1可刺激非晚期息肉向晚期息肉发展。高脂血症可影响结直肠腺瘤的发生, 尤其是高甘油三酯血症及高密度脂蛋白降低作用更为明显<sup>[66]</sup>。Sun等<sup>[67]</sup>研究发现高甘油三酯血症是大肠腺瘤的危险因素。

但是代谢疾病与患者年龄、性别和基础疾病等多种因素有关, 并且对结直肠腺瘤发生和发展的影响是长期作用的结果, 二者之间的关系十分复杂, 对回顾性研究的结果进行解读十分困难, 因此对于代谢水平与大肠息肉或腺瘤性息肉的是否相关这一问题尚需要更多的高质量的研究。

**1.6.5 漏诊:** 研究表明, 肠道准备不充分的人群(包括肠道准备欠佳和准备差)腺瘤再检出率较肠道准备充分的人群显著升高, Ahn等<sup>[68]</sup>在一项前瞻性研究中同一天对149位被检者连续行2次肠镜检查发现息肉、腺瘤及进展期腺瘤的漏诊率分别为16.8%、17.0%及5.4%, 其中第一次肠镜中息肉越小或数目越多越容易被漏诊, 直径 $\leq 5$  mm的息肉漏诊率高达22.9%, 第一次肠镜检查发现1枚、2枚、3枚及3枚以上息肉的患者漏诊率分别为14%、28%、44%及66%。van Rijn等<sup>[69]</sup>通过六项研究共465例患者的meta分析发现息肉的总体漏诊率为22%, 对于直径 $\geq 10$  mm的腺瘤性息肉, 漏诊率约为2.1%, 5-10 mm的腺瘤漏诊率可达到13%, 当腺瘤的直径 $\leq 5$  mm时, 漏诊的息肉可达到26%。近几年的国外文献报道<sup>[70,71]</sup>结肠镜检查时漏诊的腺瘤约为12%-47%。大部分学者认为足够的退镜时间可有效的降低腺瘤的漏诊率, 美国结直肠癌多学会工作组、美国消化内镜协

会、美国胃肠病协会工作组等一致建议肠镜检查退镜时间不少于6 min以确保肠镜检查高质量<sup>[72]</sup>。

## 2 预防

Aslam等<sup>[73]</sup>提出一个富含矿物的来源于红色海洋藻类提取物大西洋红藻, 可作为化学预防结肠息肉形成的膳食补充。Bobe等<sup>[74]</sup>通过在息肉预防试验中饮食摄入黄酮醇研究发现, 白介素-6可以作为一个防止高风险腺瘤复发的潜在指标及作为一个预防结肠癌膳食中摄入黄酮醇的反应指标。Huang等<sup>[75]</sup>研究发现阿托伐他汀通过甲羟戊酸和异戊二烯化通路能诱导体外细胞凋亡。阿托伐他汀虽然不能有效地防止小鼠模型息肉形成, 但能有效地减缓裸鼠模型肿瘤的生长, 降低的肿瘤的生长可以说明增加的细胞凋亡。部分研究发现结直肠腺瘤患者的肠道黏膜处于持续性慢性炎症状态, 故非甾体类抗炎药的应用可能在预防患者术后复发中发挥一定的作用<sup>[76]</sup>。由于上述药物胃肠道和心血管的不良反较明显或医疗成本较高, 并不适合用于一般危险度人群的预防<sup>[77,78]</sup>。另外, 补充钙剂和维生素D、纤维素饮食及其肠道代谢物短链脂肪酸可能也具有一定的预防大肠癌的作用<sup>[79-81]</sup>。但目前尚缺乏直接的临床试验对上述药物长期使用的安全性和疗效作相关评价。

## 3 结论

对于大肠腺瘤术后如何随访, 2012年美国结直肠癌多学会工作组(United States Multi-Society Task Force, MSTF)在大肠息肉切除后随访指南共识意见中提出: 高危人群(包括进展期腺瘤及腺瘤数目 $\geq 3$ 枚)内镜下治疗后建议每3年复查一次结肠镜, 低危人群(1枚或2枚管状腺瘤不伴有高级别上皮内瘤变)内镜下治疗后建议每5-10年复查一次结肠镜, 基本与2006年指南相同, 但其强调多发腺瘤数目在10枚以上者结肠镜随访问隔因 $< 3$ 年<sup>[82]</sup>。国内外目前尚无统一的随访策略, 目前国内学者大多要求腺瘤患者的随访要较国外推荐的随访策略更加密切, 随访问期更短。如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化的随访策略, 是否可以以对腺瘤性息肉患者进行更细致的危险分层, 是否可以制定一个评分标准, 既能使患者少受

### ■ 创新盘点

本文对近年来国内外对大肠息肉切除术后复发的相关研究进行系统梳理、回顾及总结, 内容较为全面。



## ■应用要点

大肠息肉尤其是腺瘤性息肉被认为是癌前病变, 切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险。本文对大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展进行了综述, 对临床工作具有一定的指导意义。

肠道准备及行结肠镜检查时的痛苦, 节省医疗资源, 又可以使患者受益最佳, 从而制定更合理的随访方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务。

## 4 参考文献

- Ji JS, Choi KY, Lee WC, Lee BI, Park SH, Choi H, Kim BW, Chae HS, Park YM, Park YJ. Endoscopic and histopathologic predictors of recurrence of colorectal adenoma on lowering the miss rate. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 196-202 [PMID: 19721855 DOI: 10.3904/kjim.2009.24.3.196]
- Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]
- 王俊, 刘希双, 王光兰, 戴素梅, 张黎明. 结肠息肉病理分析及电切后复发情况. *中国内镜杂志* 2013; 19: 645-648
- Rosa I, Fidalgo P, Soares J, Vinga S, Oliveira C, Silva JP, Ferro SM, Chaves P, Oliveira AG, Leitão CN. Adenoma incidence decreases under the effect of polypectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1243-1248 [PMID: 22468088]
- Simunic M, Perkovic N, Rosic-Despalatovic B, Tonkic A, Ardalic Z, Titlic M, Maras-Simunic M. Colonoscopic Polypectomies and Recommendations on the Colonoscopy Follow-up Intervals Depending on Endoscopic and Histopathological Findings. *Acta Inform Med* 2013; 21: 166-169 [PMID: 24167384]
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004 [PMID: 14999111]
- Viel JF, Studer JM, Ottignon Y, Hirsch JP. Predictors of colorectal polyp recurrence after the first polypectomy in private practice settings: a cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e50990 [PMID: 23226555 DOI: 10.1371/journal.pone.0050990]
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-1872 [PMID: 17079760 DOI: 10.1056/NEJMoa054967]
- 刘国伟, 蔡全才. 无症状平均风险人群大肠癌的筛查. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2958-2963
- Kim YG, Jang BI, Kim DH, Moon HJ, Oh HJ, Kim TG, Lee HM. A matched case-control study using the propensity score on differences in the characteristics of colorectal polyps between younger and older Koreans: Proximal shift in the distribution of colorectal polyps among older Koreans. *Gut Liver* 2010; 4: 481-487 [PMID: 21253296 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.481]
- Sato Y, Nozaki R, Yamada K, Takano M, Haruma K. Relation between obesity and adenomatous polyps of the large bowel. *Dig Endosc* 2009; 21: 154-157 [PMID: 19691761 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00877.x]
- Barreda B F, Combe G J, Valdez P LA, Sánchez L J. [Clinical aspects in polyps of the colon]. *Rev Gastroenterol Peru* 2007; 27: 131-147 [PMID: 17712391]
- Diamond SJ, Enestvedt BK, Jiang Z, Holub JL, Gupta M, Lieberman DA, Eisen GM. Adenoma detection rate increases with each decade of life after 50 years of age. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 135-140 [PMID: 21612774]
- Parente F, Bargiggia S, Boemo C, Vailati C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Gallus S. Anatomic distribution of cancers and colorectal adenomas according to age and sex and relationship between proximal and distal neoplasms in an i-FOBT-positive average-risk Italian screening cohort. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 57-64 [PMID: 23975054]
- 高炳霞, 林香春, 刘红, 吴静, 常岩芹, 郭晶, 袁世平, 卢月霞. 年龄、性别及肥胖与大肠腺瘤关系的初步探讨. *实用临床医药杂志* 2011; 15: 14-16
- 张燕萍, 李西梅. 两个年龄组结肠息肉的临床特征分析. *宁夏医学杂志* 2011; 33: 56-57
- 闫彩文, 郭霞, 李飞, 闫秀英. 不同年龄组大肠息肉的内镜及病理分析. *基层医学论坛* 2008; 12: 1087-1089
- Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, Wada R, Doi H, Omata M. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004; 53: 568-572 [PMID: 15016753 DOI: 10.1136/gut.2003.026112]
- 李光春, 司志雯, 吴洪磊, 周成军, 朱孔锡, 刘斌, 郭建强. 大肠腺瘤性息肉经内镜切除后高复发人群的筛查. *山东大学学报(医学版)* 2014; 52: 92-95, 100
- 陈羽, 吴礼浩, 马伟钦, 何兴祥. 他汀类药物预防结直肠癌的Meta分析. *现代消化及介入诊疗* 2014; 19: 368-372
- 陆伟, 王璐, 刘军, 张竞秋, 李永坤, 汪刘华, 汤东, 王道荣. 腹腔镜联合辅助化疗及内镜治疗进展期结直肠癌合并腺瘤的应用研究. *中国现代普通外科进展* 2012; 15: 601-605
- 房静远. 纤维素饮食及其代谢产物与结直肠癌的化学预防. *胃肠病学* 2008; 13: 707-709
- Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Rockett HR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 661-670 [PMID: 9298572]
- Cai YQ, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. The relationship between diet and morality of cancer and non-communicable disease in Japan. *Journal of Nanjing Medical University* 2003; 17: 10-17
- Ramadas A, Kandiah M. Food intake and colorectal adenomas: a case-control study in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 925-932 [PMID: 20104992]
- Gao Y, Hayes RB, Huang WY, Caporaso NE,



- Burdette L, Yeager M, Chanock SJ, Berndt SI. DNA repair gene polymorphisms and tobacco smoking in the risk for colorectal adenomas. *Carcinogenesis* 2011; 32: 882-887 [PMID: 21504893 DOI: 10.1093/carcin/bgr071]
- 27 张懿义, 张晨鹏, 孙晓光, 黄钢. 吸烟对结直肠癌发生发展的影响研究. *中国全科医学* 2011; 14: 3322-3324
- 28 Siamakpour-Reihani S, Scarbrough PM, Wang F, Spasojevic I, Base K, Sedjo R, D'Agostino RB, Il'yasova D. Systemic markers of oxidative status and colorectal adenomatous polyps. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 587-591 [PMID: 22695388 DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.05.001]
- 29 Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W. Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1050-1058 [PMID: 18304959 DOI: 10.1093/aje/kwm400]
- 30 Toyomura K, Yamaguchi K, Kawamoto H, Tabata S, Shimizu E, Mineshita M, Ogawa S, Lee KY, Kono S. Relation of cigarette smoking and alcohol use to colorectal adenomas by subsite: the self-defense forces health study. *Cancer Sci* 2004; 95: 72-76 [PMID: 14720330]
- 31 Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, Brenner H. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 870-876 [PMID: 20670694 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.07.004]
- 32 Hassan C, Pickhardt PJ, Marmo R, Choi JR. Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1328-1333 [PMID: 20706078 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e10daa]
- 33 Martínez F, Fernández-Martos C, Quintana MJ, Castells A, Llombart A, Irigüez F, Guillem V, Dasí F. APC and KRAS mutations in distal colorectal polyps are related to smoking habits in men: results of a cross-sectional study. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 664-671 [PMID: 21865138]
- 34 Kahn HS, Tatham LM, Thun MJ, Heath CW. Risk factors for self-reported colon polyps. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 303-310 [PMID: 9613885]
- 35 Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 337-342 [PMID: 10223753 DOI: 10.1007/BF02236350]
- 36 Tiemersma EW, Wark PA, Ocké MC, Bunschoten A, Otten MH, Kok FJ, Kampman E. Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 419-425 [PMID: 12750236]
- 37 周晓东, 吕农华. 大肠癌的流行病学研究现状. *现代消化及介入诊疗* 2006; 11: 149-151
- 38 Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57-62 [PMID: 9428784 DOI: 10.1093/jnci/90.1.57]
- 39 Reid ME, Marshall JR, Roe D, Lebowitz M, Alberts D, Battacharyya AK, Martinez ME. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1006-1011 [PMID: 14578135]
- 40 Huang Y, Gong W, Su B, Zhi F, Liu S, Bai Y, Jiang B. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol* 2010; 45: 838-845 [PMID: 20336471]
- 41 Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433-437 [PMID: 10744815]
- 42 李建国, 徐扬, 姜明明. 结直肠腺瘤性息肉电切术后复发危险因素及随访间期探讨. *医学临床研究* 2013; 30: 66-68
- 43 Terpstra OT, van Blankenstein M, Dees J, Eilers GA. Abnormal pattern of cell proliferation in the entire colonic mucosa of patients with colon adenoma or cancer. *Gastroenterology* 1987; 92: 704-708 [PMID: 3817391]
- 44 方阳, 周宏, 倪海真, 叶乐驰, 黄河. 2型糖尿病与结直肠腺瘤性息肉危险性的相关性研究. *中国医刊* 2012; 47: 54-56
- 45 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]
- 46 Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, Lanza E, Cross AJ, Schatzkin A, Schoen RE. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 562-567; quiz 497 [PMID: 19138760 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.009]
- 47 Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 614-626 [PMID: 16996358 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.057]
- 48 Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Kim D, Park MJ, Kim SG, Song IS, Kim JS. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut* 2011; 60: 1537-1543 [PMID: 21427200]
- 49 Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, Boer R, Looman CW, van Ballegooijen M. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2287-2293 [PMID: 20981482 DOI: 10.1007/s10552-010-9654-y]
- 50 Del Vecchio Blanco G, Cretella M, Paoluzzi OA, Caruso A, Mannisi E, Servadei F, Romeo S, Grasso E, Sileri P, Giannelli M, Biancone L, Palmieri G, Pallone F. Adenoma, advanced adenoma and colorectal cancer prevalence in asymptomatic 40-

# 名词解释

大肠息肉: 是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, 是结肠发病率最高的良性肿瘤。传统意义上的“息肉”分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉两类。腺瘤性息肉上皮增生活跃, 多伴有上皮内瘤变, 可以恶变成腺癌; 非腺瘤性息肉一般不恶变, 但伴有上皮内瘤变则也可恶变。

## ■ 同行评价

本文可读性较好,  
有一定的临床使  
用实用价值.

- 51 de Jong AE, Vasen HF. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 367-370 [PMID: 17122453]
- 52 Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750 [PMID: 19240699]
- 53 郑荣娟, 胡爱萍, 李海英, 郝丽君, 唐文君, 吴贵恺, 张志勇. 结肠息肉、结肠癌患者HP感染与血浆胃泌素-17及环氧化酶-2的相关性. *天津医药* 2012; 40: 734-735
- 54 Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701]
- 55 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 56 王坚, 施维锦, 仇宗江, 徐家虹, 陈玉龙, 龚亦群, 王平治. 胆囊切除、胆囊结石与大肠癌. *肝胆胰外科杂志* 1999; 11: 114-115
- 57 高爽, 王学梅, 欧国成. 大肠息肉与胆囊息肉样病变的相关性. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3118-3121
- 58 Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1523-1525 [PMID: 17627020]
- 59 Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36: 2202-2209 [PMID: 22562454]
- 60 Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmons JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2076-2081 [PMID: 16172212]
- 61 Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology* 2005; 129: 464-475 [PMID: 16083703]
- 62 Wernli KJ, Newcomb PA, Wang Y, Makar KW, Shadman M, Chia VM, Burnett-Hartman A, Wurscher MA, Zheng Y, Mandelson MT. Body size, IGF and growth hormone polymorphisms, and colorectal adenomas and hyperplastic polyps. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 305-309 [PMID: 20580999]
- 63 Leitzmann MF, Flood A, Ferrucci LM, Schoenfeld P, Cash B, Schatzkin A, Cross AJ. Adiposity in relation to colorectal adenomas and hyperplastic polyps in women. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1497-1507 [PMID: 19387851 DOI: 10.1007/s10552-009-9346-7]
- 64 王娜, 黄志刚, 陈锡美, 叶荣菊, 王伟, 张霞, 张建培. 肥胖与大肠腺瘤关系的临床及分子机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3283-3288
- 65 Lee YJ, Myung SK, Cho B, Park BJ, Park JH, Ju W, Park MS, Choi JH. Adiposity and the risk of colorectal adenomatous polyps: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1021-1035 [PMID: 21604177]
- 66 李传凤, 李军, 白鹏, 吕愈敏. 结直肠腺瘤与患者血脂代谢水平. *北京大学学报* 2011; 43: 432-435
- 67 Sun ZJ, Huang YH, Wu JS, Yang YC, Chang YF, Lu FH, Chang CJ. The association of serum lipids with the histological pattern of rectosigmoid adenoma in Taiwanese adults. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 54 [PMID: 21575164 DOI: 10.1186/1471-230x-11-54]
- 68 Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The miss rate for colorectal adenoma determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver* 2012; 6: 64-70 [PMID: 22375173]
- 69 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350 [PMID: 16454841]
- 70 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446]
- 71 Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008; 57: 1406-1412 [PMID: 18523025 DOI: 10.1136/gut.2007.137984]
- 72 Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Wayne JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-1308 [PMID: 12094842 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05812.x]
- 73 Aslam MN, Paruchuri T, Bhagavathula N, Varani J. A mineral-rich red algae extract inhibits polyp formation and inflammation in the gastrointestinal tract of mice on a high-fat diet. *Integr Cancer Ther* 2010; 9: 93-99 [PMID: 20150219]
- 74 Bobe G, Albert PS, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, Colburn NH, Cross AJ. Interleukin-6 as a potential indicator for prevention of high-risk adenoma recurrence by dietary flavonols in the polyp prevention trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 764-775 [PMID: 20484173 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-0161]
- 75 Huang EH, Johnson LA, Eaton K, Hynes MJ, Carpentino JE, Higgins PD. Atorvastatin induces apoptosis in vitro and slows growth of tumor xenografts but not polyp formation in MIN mice. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3086-3094 [PMID: 20186482 DOI: 10.1007/s10620-010-1157-x]

- 76 许春伟, 王鲁平, 葛畅. MGMT基因甲基化状态在结直肠锯齿状病变中的表达及意义. *中国医药导报* 2014; 11: 11-16, 封3
- 77 Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 376-389 [PMID: 17339623 DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00010]
- 78 Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1340-1350 [PMID: 21407185 DOI: 10.1038/ajg.2011.38]
- 79 Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2800-2807 [PMID: 18843026 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0369]
- 80 Bhatnagar N, Li X, Chen Y, Zhou X, Garrett SH, Guo B. 3,3'-diindolylmethane enhances the efficacy of butyrate in colon cancer prevention through down-regulation of survivin. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 581-589 [PMID: 19470789 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0142]
- 81 Tang Y, Chen Y, Jiang H, Nie D. The role of short-chain fatty acids in orchestrating two types of programmed cell death in colon cancer. *Autophagy* 2011; 7: 235-237 [PMID: 21160278 DOI: 10.4161/auto.7.2.14277]
- 82 Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857 [PMID: 22763141]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



## 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响

程 灿, 李昌平

### ■背景资料

全世界有近50%的人口被幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 其流行率随社会卫生条件的改善而减少, 自*H. pylori*被发现以来, 关于其感染引起的各类疾病已得到大量的研究, 除了常见的上消化道疾病外, 越来越多的研究报道表明*H. pylori*感染能导致胃部以外的疾病, 如自身免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤性疾病等, 但其相关性却有待进一步大量研究。

程灿, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

程灿, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由程灿完成; 李昌平审核。

通讯作者: 李昌平, 教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 西南医科大学附属医院消化内科. 506854209@qq.com  
电话: 0830-3161276

收稿日期: 2016-02-23  
修回日期: 2016-03-25  
接受日期: 2016-04-05  
在线出版日期: 2016-05-08

### Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases

Can Cheng, Chang-Ping Li

Can Cheng, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com

Received: 2016-02-23  
Revised: 2016-03-25  
Accepted: 2016-04-05  
Published online: 2016-05-08

disorders of the upper gastrointestinal tract, such as chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer and MALT lymphoma are linked with the presence of this bacterium. Moreover, *H. pylori* is often involved in the pathogenic processes of a variety of extra-gastric diseases, especially those characterized by persistent and low grade systemic inflammation. The proposed mechanisms ranging from the induction of a low grade inflammatory state to the occurrence of molecular mimicry mechanisms. This paper will review the results of the most important studies on the association of *H. pylori* infection with extra-gastric diseases, such as autoimmune, neoplastic, cardiovascular and other related disorders, as well as possible mechanisms implicated in the pathogenesis of these extra-gastric diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Autoimmune diseases; Neoplastic diseases; Cardiovascular diseases

Cheng C, Li CP. Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2010-2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2010>

### ■同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科

### Abstract

The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonization of the stomach and its pathogenic effects is a crucial landmark in modern gastroenterology. There have been many studies reporting that the natural history of many

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在胃内定植及其相关致病作用的发现是现代胃肠病学一个重要的里程碑。近30年的研究表明, 许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织



淋巴瘤的自然史都与这种细菌的存在有关。此外, *H. pylori*常参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病。其可能机制为低等级炎症状态的诱导和分子模拟机制等。本文就*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病及其他相关疾病之间的关系, 及可能的机制作一简单综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 自身免疫性疾病; 肿瘤性疾病; 心血管疾病

**核心提示:** 近30年的研究表明, 许多上消化道疾病都与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关, 值得注意的是, *H. pylori*感染还参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病, 本文综述了*H. pylori*感染在这些疾病中的作用, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病等, 能较好的了解*H. pylori*感染与这些疾病的相关性。

程灿, 李昌平. 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2010–2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2010>

## 0 引言

胃内幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的发现被认为是现代胃肠病学最重要事件之一。全世界有近50%的人口被*H. pylori*感染, 其流行率随卫生条件的改善而减少。有研究报道<sup>[1]</sup>*H. pylori*感染可引起许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等。此外, 流行病学研究发现*H. pylori*感染与一些胃外疾病有关, 尤其是那些以持续性、低度系统性炎症(非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素、血管内皮生长因子等浓度的升高<sup>[2]</sup>)为特征性疾病, 其可能的机制如下述: 低度炎症状态的产生; 通过表达模拟宿主主要肽类的蛋白诱导分子模拟机制; 干扰不同营养物质和药物的吸收<sup>[3]</sup>。值得注意的是, 有报道<sup>[4]</sup>提出*H. pylori*感染与某些胃外疾病存在逆

反关系, 即保护机体免受这种疾病的危害, 其可能的机制: 急性和/或慢性黏膜局部免疫应答的差异表达, 引起细胞因子的系统性释放反馈调节系统免疫应答和自身免疫。本文综述有关*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及其他相关疾病之间的关系及可能的机制。

## 1 自身免疫性疾病

**1.1 免疫性血小板减少症** 免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP), 既往称为特发性免疫性血小板减少性紫癜或免疫性血小板减少性紫癜, 是一种由血小板抗原自身抗体介导的血小板破坏的自身免疫性疾病。研究<sup>[5]</sup>发现, 在*H. pylori*(+)的慢性ITP患者中, 在*H. pylori*根除的平均4 mo里, 几乎80%的ITP成年人的血小板计数有明显的提高。Yu等<sup>[6]</sup>对两者关系进行荟萃分析, 共13篇符合标准的研究纳入, 包含458例ITP患者和305例健康对照者, 发现ITP患者在*H. pylori*根除后血小板计数恢复正常, 得出ITP患者血小板计数与*H. pylori*感染呈负相关。Godeau等<sup>[7]</sup>研究表明, 对ITP患者进行*H. pylori*感染的筛查已得到认可。最近, Noonavath等<sup>[8]</sup>对合并*H. pylori*感染的慢性ITP患者进行14 d的根除*H. pylori*的标准3联疗法, 6 wk后行胃镜检查, 感染仍阳性者进行二线补救疗法, 在根除后的6 wk、3 mo、6 mo分别进行血小板计数的评估, 发现接受*H. pylori*根除疗法的慢性ITP患者血小板计数出现稳定的增长。但是, 也有研究<sup>[9-11]</sup>未发现ITP与*H. pylori*感染之间的联系, 可能是由于*H. pylori*在其所研究地域处于低流行率或其他不明确原因所致。其机制, 可能有: 单核/巨噬细胞Fc $\gamma$ 受体平衡调节或血小板与*H. pylori*肽类之间的分子模拟机制<sup>[12]</sup>; 抗CagA抗体与ITP患者表达的55 kDa血小板抗原之间的交互反应等<sup>[13]</sup>。

**1.2 自身免疫性胰腺炎** 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)属于慢性胰腺炎, 典型表现有高丙种球蛋白血症, 血清IgG4水平升高, 自身抗体阳性, 不规则胰管狭窄, 胰腺弥漫性肿大等, 病理表现为胰腺组织纤维化伴显著的T淋巴细胞、浆细胞等慢性炎性细胞浸润。Kountouras等<sup>[14]</sup>提出*H. pylori*诱导的各种自身免疫性及凋亡结局可能在AIP的病理生理中发挥作用, 暗示了*H. pylori*感染与AIP

## ■ 研究前沿

自从有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。本文综述了*H. pylori*与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病等之间的关系, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究探索。

## ■ 相关报道

Figura等的研究报道也对*H. pylori*感染导致的各类胃外疾病表现进行了综述, 且对机制有更加深入的探讨, 但仅仅是对1年内新发表的文章进行了综述, 又如Boonyanugomol等对*H. pylori*感染与胆管癌之间的相关性及相关机制进行了长期的研究, 能为读者提供全面的内容, 但仅限于胆管癌的研究。

之间有潜在的联系. Guarneri等<sup>[15]</sup>研究报道, 人类胰腺导管上皮细胞中表达的碳酸酐酶-II与*H. pylori*表达的对其在胃内环境中生存及增殖很重要的 $\alpha$ -碳酸酐酶之间存在本质上的同源性. Dore等<sup>[16]</sup>报道了在*H. pylori*根除后升高的胰酶发生逆转, 表明了轻微持续升高的淀粉酶及脂肪酶与慢性*H. pylori*感染之间可能存在联系, 但不能明确肯定*H. pylori*感染参与胰腺炎的发病机制. Nilsson等<sup>[17]</sup>在约60%慢性胰腺炎的胰腺组织及胰周中发现*H. pylori* DNA, 提示*H. pylori*感染可能参与慢性胰腺炎的致病过程. 其机制尚不明确, 可能有: 人类碳酸酐酶-II与*H. pylori*  $\alpha$ -碳酸酐酶之间具有本质上的同源性, *H. pylori*可能通过模拟宿主碳酸酐酶-II刺激AIP发生<sup>[15]</sup>; *H. pylori*的纤溶酶原黏合物蛋白(plasminogen-binding protein, PBP)抗体与人类胰腺腺泡细胞中高表达的泛素蛋白连接酶E3组成N-识别蛋2(ubiquitin-proteinligase E3 component-recognin 2, UBR2)之间具有本质上的同源性, 可能是另一条分子模拟途径诱导AIP的发生<sup>[18]</sup>.

1.3 自身免疫性甲状腺病 自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases, AITDS)包括Graves病、甲状腺炎和原发性甲状腺功能减退症, 其体内可发现多种抗甲状腺自身成分的抗体, 如抗甲状腺过氧化物酶抗体及抗甲状腺球蛋白抗体. Bassi等<sup>[19]</sup>分别采用放大酶免疫分析及酶联免疫吸附试验检测52例Graves病和60例桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)患者的粪便及血清标本中的*H. pylori*, 提出*H. pylori*, 尤其是CagA(+)菌株, 与Graves病风险增加之间有显著联系( $P \leq 0.0001$ , OR = 6.3), 但未发现*H. pylori*与HT之间的联系. 随后Shi等<sup>[20]</sup>在其包含7个研究、共862例AITDS患者的Meta分析中也发现, *H. pylori*感染与Graves病风险增加相关(OR = 4.35, 95%CI: 2.48-7.64), 与HT无联系. 但Aghili等<sup>[21]</sup>却在43例HT患者、40例对照组的病例对照研究中发现*H. pylori*与HT风险之间存在联系. 因此, *H. pylori*感染与AITDS之间存在联系, 且*H. pylori*与Graves病之间关联程度可能大于HT. 其机制尚未明确, 可能是: *H. pylori*与甲状腺抗原之间的免疫交叉反应<sup>[19]</sup>. 未来需要更多的临床试验去探索*H. pylori*与AITDS之间的关系及其发病机制.

1.4 多发性硬化 多发性硬化(multiple sclerosis,

MS)是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病. Mohebi等<sup>[22]</sup>通过检测163例MS患者和150例对照者血液标本中的抗*H. pylori*抗体, 发现两组间有显著性差异( $P < 0.001$ ), MS发生率在*H. pylori*感染患者中更低, 且合并*H. pylori*感染MS患者出现更少的神经并发症, 提出*H. pylori*感染可能保护机体免受MS损害<sup>[22]</sup>. 之后Pedrini等<sup>[23]</sup>也在其研究中得出, MS患者*H. pylori*血清学阳性率较对照组更低(16% vs 21%), 且合并*H. pylori*感染的MS女性患者有更低的失能值<sup>[23]</sup>. 因此, *H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系. Cook等<sup>[24]</sup>在MS患者中发现*H. pylori*感染血清学阳性率是对照组的一半( $P = 0.018$ ), 即*H. pylori*感染流行率在MS患者中更低, 首次通过直接的实验证据表明*H. pylori*感染可能提供保护作用使患者免受中枢神经系统炎症的脱髓鞘影响. Malli等<sup>[25]</sup>研究表明*H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系( $P < 0.001$ ). 关于其机制可能是: *H. pylori*中性粒细胞激活蛋白(*H. pylori*-NAP)和/或细菌水通道蛋白-4(APQ-4)和神经组织之间可能存在交叉模拟, 导致持续性神经组织损伤, 继而诱发MS<sup>[26]</sup>. 然而, 最近的一篇报道却提出, 在复发-缓解型MS患者中, 活动性*H. pylori*感染率较贫血对照组更高( $P = 0.002$ , OR = 6.33; 95%CI: 1.85-21.64), 预示*H. pylori*感染在MS发展中具有促进作用<sup>[27]</sup>. 此外, Long等<sup>[28]</sup>未发现*H. pylori*血清学阳性率在MS患者和非MS患者之间的区别( $P = 0.726$ ). 故*H. pylori*与MS之间的关系未来需要进一步探索.

## 2 肿瘤性疾病

2.1 结直肠肿瘤 Sonnenberg等<sup>[29]</sup>在156000例患者行结肠镜、食管胃十二指肠镜检查获取的标本中发现, 合并*H. pylori*感染的胃炎患者结肠肿瘤风险相应增加. Epplein等<sup>[30]</sup>在对188例结直肠肿瘤(colorectal carcinoma, CRC)患者、370例对照者的研究中发现人体内高*H. pylori*蛋白抗体水平可能与结肠癌风险增加呈正相关. Wang等<sup>[31]</sup>就1995-2012年间发表的关于*H. pylori*感染与结直肠癌关系的27篇病例对照研究, 共包含3450例结直肠肿瘤、1304例结直肠腺瘤及4000例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加结直肠肿瘤风险. 之后Rokkas等<sup>[32]</sup>的Meta分析也得出同样的观点.

Hsu等<sup>[33]</sup>在对6022例*H. pylori*(+)患者、24088例对照者进行多变量Cox比例模型分析得出同前的结论, 更提出*H. pylori*感染可作为致癌的独立危险因子。但Guo等<sup>[34]</sup>在东亚人口中进行关于这方面的Meta分析时未发现结直肠癌风险增加与*H. pylori*感染有关, Patel等<sup>[35]</sup>在其前瞻性病例对照研究中也未发现*H. pylori*感染与CRC之间有联系。因此, *H. pylori*感染与结直肠癌之间可能存在联系, 关于*H. pylori*感染在结直肠癌发展中的致病作用需进一步研究。

**2.2 胰腺癌** Risch等<sup>[36]</sup>在病例对照研究中发现CagA(-) *H. pylori*血清学阳性可以增加胰腺癌(pancreatic cancer, PC)风险(OR = 1.68, 95%CI: 1.07-2.66,  $P = 0.025$ ), 尤其是在非O型血人群中。Chen等<sup>[37]</sup>就*H. pylori*感染与PC之间关系的5篇研究共包含1446例患者、2235例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加PC风险。尽管数据提示*H. pylori*感染可能参与PC的致病过程, 但目前仍没有明确的直接依据证实是病原体的直接感染所致, Jesnowski等<sup>[38]</sup>未能在慢性胰腺炎及胰腺导管腺癌患者的胰腺组织及胰液中发现*H. pylori* DNA及其相关序列的存在。此外, Gawin等<sup>[39]</sup>采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及蛋白印迹(Western blot)法检测139例PC患者和177例对照者血清学中的CagA及抗*H. pylori*抗体, 未发现两组之间存在区别。故*H. pylori*感染与胰腺癌之间的关系具有争议性, 关于其机制仍不明确, 有待大样本、前瞻性研究去进一步探索两者之间关系及其可能的机制。

**2.3 肝癌** *H. pylori*可能在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展中起着重要作用。Zhang等<sup>[40]</sup>提出, *H. pylori*通过上调一些参与转录、信号转导及新陈代谢的物质, 如整合素 $\beta$ -1、蛋白激酶C  $\alpha$ 、LIM/同源框蛋白Lhx1、eIF-2 $\beta$ 、MAP激酶激酶3、PINCH蛋白及Ras相关蛋白Rab-37等对HepG2细胞产生病理效应, 为*H. pylori*在肝细胞中发挥重要的致癌作用提供间接证据。Ito等<sup>[41]</sup>观察到了肝细胞增生与凋亡之间的平衡紊乱及细胞内*H. pylori*存在导致其肝细胞复制遭到破坏。之后Xuan等<sup>[42]</sup>在关于两者关系的Meta分析中得出, *H. pylori*感染与HCC之间联系优势比(OR = 13.63, 95%CI: 7.90-23.49)。但是, Krüttgen等<sup>[43]</sup>通过PCR方法

检测乙型肝炎或丙型肝炎相关性HCC患者粪便标本中的螺杆菌属, 未发现*H. pylori*的存在, 之后在García等<sup>[44]</sup>将*H. pylori* SS1菌株经口喂食*H. pylori*(-)丙型肝炎病毒转基因 $\varphi$   $\delta$  鼠, 12 mo后取胃和肝脏标本进行观察, 发现*H. pylori*定植于胃部并导致相应的病理改变, 但在肝脏标本中却无*H. pylori*定植及不促进肝脏肿瘤的发生发展。因此, *H. pylori*感染可能与HCC呈正相关, 但具有争议, 关于其机制可能是: *H. pylori*感染通过破坏肝细胞凋亡与增殖之间的平衡, 增加氮氧活性物质的水平引起肝脏的氧化应激作用, 增加转化因子- $\beta$ 1依赖的肿瘤发生风险<sup>[45]</sup>。

**2.4 胆管癌** 胆管癌(cholangio carcinoma, CCA)是起源于肝外胆管和肝门部I、II级分支的主要肝胆管上皮细胞的恶性肿瘤。Boonyanugomol等<sup>[46]</sup>发现CCA患者中*H. pylori*感染率高于对照组, CCA和*H. pylori* PCR(+)患者的肝脏组织标本在胆管入口周围的炎症及单核细胞浸润程度明显高于非感染者。因炎症产生的某些细胞因子可引起细胞增生与凋亡平衡紊乱、DNA氧化损伤而成为胆管癌发展的基础, 预示*H. pylori*感染可能参与CCA的发展。之后Zhou等<sup>[47]</sup>通过对胆道组织进行PCR检测或免疫组织化学分析发现CCA患者中*H. pylori*的存在, 且*H. pylori*感染率较对照组更高。然而, Vivekanandan等<sup>[48]</sup>均未在10例美国巴尔地摩人群的CCA患者中发现*H. pylori* DNA的存在。 *H. pylori*与CCA之间本身并无联系或地域性原因所致仍不明确, 亟待大量大样本、随机、前瞻性研究。关于其机制, 可能是: *H. pylori*依附于 $\beta$ -1整合素受体, 促进磷酸酪氨酸信号通路, 激活酪氨酸磷酸化瀑布式反应, 导致细菌进入胆管上皮细胞内化参与致癌过程<sup>[49]</sup>; *H. pylori*感染引起炎症可诱发胆管上皮细胞增生、凋亡平衡紊乱参与CCA发展<sup>[46]</sup>。

**2.5 肺癌** Behroozian等<sup>[50]</sup>在66例原发性肺癌患者和66例健康对照者的研究中发现, *H. pylori*血清学阳性率在肺癌患者中为71%, 而在对照组中为51%, 提出*H. pylori*感染可能与肺癌风险增加相关(OR = 2.51, 95%CI: 1.14-5.54,  $P < 0.05$ )。之后在一个容纳了16244例肺癌患者和1707例*H. pylori*感染患者, 共7篇关于*H. pylori*感染与肺癌关系的Meta分析中, Mounika等<sup>[51]</sup>发现, *H. pylori*感染显著增加肺癌风险(合

#### ■创新盘点

本文将*H. pylori*感染导致的各类自身免疫性疾病、肿瘤相关性疾病进行了综述, 能更全面的反映*H. pylori*感染与这类疾病的相关性, 此外, 将*H. pylori*感染在发病过程中可能起保护作用的疾病也进行了总结, 与其他文章形成了鲜明的不同。



**应用要点**

本文综述了 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展, 关于 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘、慢性荨麻疹、炎症性肠病、多发性硬化、缺血性中风中可能的保护作用及相关机制进行简要综述, 为读者提供更加全面的内容, 也为进一步综述这类相关性提供素材。

并OR = 2.29, 95%CI: 1.34-3.91,  $P = 0.01$ ). 然而, Koshiol等<sup>[52]</sup>在芬兰男性吸烟者中按标准筛选出350例肺腺癌、350肺鳞癌及700例对照者进行嵌套病例对照研究未发现 *H. pylori* 血清学阳性与肺癌之间的关联。故 *H. pylori* 感染与肺癌之间的关系具有争议性, 关于 *H. pylori* 根除治疗能否给 *H. pylori* 肺癌患者带来有益的结果, 目前尚无有力证据。关于其可能的机制有: *H. pylori* 尿素酶蛋白进入肺部, 为肺肉芽肿的形成提供抗原刺激, 可能在肺黏膜的增生癌变中发挥重要作用<sup>[53]</sup>; 通过上调刺激肿瘤生长和血管生成的胃泌素和Cox-2的表达导致肺癌<sup>[54]</sup>。

### 3 心血管疾病

**3.1 缺血性心脏病** 缺血性心脏病(ischaemic heart disease, IHD)即冠状动脉粥样硬化性心脏病。Huang等<sup>[55]</sup>在对159例冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者的横断面研究中发现, 在CagA(+)感染人群中冠状动脉粥样硬化严重程度明显增加。之后Longo-Mbenza等<sup>[56]</sup>在为期10年的前瞻性研究中发现 *H. pylori* IgG(+)患者可能发展成急性冠脉综合征。Karbasi-Afshar等<sup>[57]</sup>在行冠状动脉旁路移植术患者中通过PCR测试发现29.5%的冠状动脉粥样硬化斑块有 *H. pylori* 感染定植。最近一个包括17075例 *H. pylori* 感染患者和68300例对照者的全国性回顾性队列研究中明确地提出, *H. pylori* 感染可以显著增加急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)风险。Nam等<sup>[58]</sup>研究表明 *H. pylori* 的当前感染与高低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)及心血管疾病之间呈正相关, *H. pylori* 成功根除降低高LDL、低HDL风险。因此, *H. pylori* 感染与IHD风险之间存在联系, 可能呈正相关。关于其机制, 至今尚无统一意见, 可能是: *H. pylori* 可能与血管性血友病因子结合之后与血小板糖蛋白Ib、L选择素、P选择素相互作用, 进而在人体中诱导血小板聚集和增加血浆甘油三酯水平, 诱发急性冠脉综合征<sup>[59]</sup>。但是, 最近Lin等<sup>[60]</sup>在其大型前瞻性、巢式病例对照研究中发现, 在老年日本人中, *H. pylori* 感染与冠心病(coronary heart disease, CHD)死亡风险之间不存在联系。故 *H. pylori* 与IHD之间的关系亟待进一步研究。

**3.2 缺血性中风** *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有争议性。Vahdat等<sup>[61]</sup>提出衣原体肺炎与 *H. pylori* 的混合感染与原发高血压的发生呈正相关。之后Huang等<sup>[55]</sup>在其研究中发现慢性 *H. pylori* 感染可以显著增加缺血性中风风险。然而, Ikeda等<sup>[62]</sup>研究提出CagA(+) *H. pylori* 感染与心肌梗死或缺血性中风的发生不存在联系, 最近Lin等<sup>[60]</sup>在对627例缺血性中风患者和627例健康对照者的巢式病例对照研究中未发现慢性 *H. pylori* 感染与缺血性中风之间的联系(OR = 1.03, 95%CI: 0.78-1.33)。值得注意的是, Chen等<sup>[63]</sup>在其共包含9895例受试者的前瞻性群组分析中发现, *H. pylori* 感染似乎起着保护个体免受缺血性中风危害的作用。总之, *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有矛盾性, 保护还是伤害亟待进一步研究。

### 4 其他

**4.1 过敏性哮喘** 有研究者已经提出, *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间存在逆反的关系。Reibman等<sup>[64]</sup>在包含318例成人哮喘患者和208例健康对照者的病例对照研究中发现, CagA(+) *H. pylori* 菌株的定植可能对哮喘发展具有利作用。之后Arnold等<sup>[65]</sup>利用由卵白蛋白或屋尘螨过敏原诱导的过敏性呼吸道疾病的老鼠模型对 *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间关系进行研究发现, *H. pylori* 感染能有效保护老鼠免受气道高反应性、组织炎症、杯状细胞化生等影响, 而这些恰恰是哮喘发生的标志, 为 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘发展中发挥有利作用提供了实验数据。其可能的机制是: 细菌刺激Th1细胞免疫应答增加和Th2细胞免疫应答的抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏损害<sup>[65]</sup>。

**4.2 慢性荨麻疹** Zhou等<sup>[66]</sup>在其Meta分析中发现, *H. pylori* 感染患者率哮喘发生率显著的减少, 其可能的机制是: *H. pylori* 感染刺激机体诱导Th1和Th2细胞免疫应答抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏性损害, 同样的结果也来自Oertli等<sup>[67]</sup>的研究, 之后Magen等<sup>[4]</sup>研究提出, *H. pylori* 根除可以诱发特发性慢性荨麻疹的发生, 预示了 *H. pylori* 感染可以保护机体免受慢性荨麻疹的侵袭。然而Mogaddam等<sup>[68]</sup>在最近的一篇研究中提出, *H. pylori* 感染与慢性荨麻疹风险增加呈正相关, 且在 *H. pylori* 根除



后, 患者临床症状得到明显缓解, 同样的结果来自Yoshimasu等<sup>[69]</sup>的研究。

4.3 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。在包含1061例IBD患者和64451例对照者的病例对照研究中, Sonnenberg等<sup>[70]</sup>发现, *H. pylori*感染与IBD之间存在逆反关系。Roka等<sup>[71]</sup>用培养、组织学和CLO测试等方法检测儿童*H. pylori*, 发现*H. pylori*(+)胃炎在儿童IBD患者中较对照组更少见, 最近Wu等<sup>[72]</sup>在包含10篇共1299例IBD患者和1817例对照者的Meta分析中发现, *H. pylori*感染率在IBD患者中较对照组更低, 提出*H. pylori*感染可以抑制IBD的发展。但*H. pylori*感染与IBD之间的逆反关系是巧合或附带现象需进一步研究。

## 5 结论

自有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。对*H. pylori*感染和/或CagA(+)菌株与某些肝胆疾病、胰腺疾病或结直肠癌之间的关系的研究越来越多, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究去探索。

## 6 参考文献

- Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]
- Song K, Du H, Zhang Q, Wang C, Guo Y, Wu H, Liu L, Jia Q, Wang X, Shi H, Sun S, Niu K. Serum immunoglobulin M concentration is positively related to metabolic syndrome in an adult population: Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e88701 [PMID: 24533139 DOI: 10.1371/journal.pone.0088701]
- Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 60-68 [PMID: 21054655 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00778.x]
- Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 7-12 [PMID: 23083221 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2012.04467.x]
- Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori*-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2014; 25: 548-551 [PMID: 24176049 DOI: 10.3109/09537104.2013.841883]
- Yu T, Wu D, Zhao XY. Infection and eradication of *Helicobacter Pylorus* affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2011; 19: 1255-1259 [PMID: 22040983]
- Godeau B, Bierling P. [Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults]. *Presse Med* 2008; 37: 1292-1298 [PMID: 18644317 DOI: 10.1016/j.lpm.2008.01.027]
- Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6918-6923 [PMID: 24944483 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6918]
- Samson AD, Schipperus MR, Langers AM, Dekkers OM. *Helicobacter pylori* infection is not correlated with subclinical thrombocytopenia: a cross-sectional study. *Platelets* 2014; 25: 221-223 [PMID: 23786387 DOI: 10.3109/09537104.2013.803063]
- Xie C, Xu LY, Li W, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12308-12312 [PMID: 25232266 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12308]
- Gan GG, Norfaizal AL, Bee PC, Chin EF, Habibah AH, Goh KL. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia* 2013; 68: 231-233 [PMID: 23749012]
- Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 714-723 [PMID: 24574745 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.714]
- Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, Queiroz DM. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol* 2015; 168: 421-428 [PMID: 25257094 DOI: 10.1111/bjh.13141]
- Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207 [PMID: 15784177 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]
- Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]

## ■名词解释

持续性低度系统性炎症: 低度炎症是指非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1, 白介素-6、血管内皮生长因子等浓度的升高。系统性低度炎症是指低度炎症对血管性并发症、非感染性持续炎症表现的病理参与过程, 是目前代谢性疾病的发病机制、损伤特征及预后研究的热点之一。

## ■同行评价

本文综述 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 概述 *H. pylori* 与上述疾病的相关性或者相关性不明显的研究结果, 能较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展。

- 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506.x]
- 16 Dore MP, Sepulveda AR, Pedroni A, Realdi G, Delitala G. Reversal of elevated pancreatic enzymes after *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 269-270 [PMID: 18264669 DOI: 10.1007/s11739-008-0117-3]
- 17 Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, Wadstrom T. *Helicobacter* species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3038-3043 [PMID: 16718784 DOI: 10.3748/wjg.v12.i19.3038]
- 18 Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kaderali L, Kleeff J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Tóth M, Sängler J, Serafini S, Schnölzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-2071 [PMID: 20407433 DOI: 10.1038/ajg.2010.141]
- 19 Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1093-1097 [PMID: 22416184 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1093]
- 20 Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1294-1300 [PMID: 23544831 DOI: 10.1089/thy.2012.0630]
- 21 Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, Khamseh ME, Salami MA, Malek M. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Iran* 2013; 51: 293-296 [PMID: 23737311]
- 22 Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of *helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013; 5: 31-33 [PMID: 23888213 DOI: 10.4081/ni.2013.e10]
- 23 Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton J, Marshall BJ, Carroll WM, Kermod AG. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 603-607 [PMID: 25602009 DOI: 10.1136/jnnp-2014-309495]
- 24 Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, Constantinescu CS, Robinson K, Gran B. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front Microbiol* 2015; 6: 52 [PMID: 25762984 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00052]
- 25 Malli C, Pandit L, D'Cunha A, Mustafa S. Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population. *PLoS One* 2015; 10: e0124064 [PMID: 25902359 DOI: 10.1371/journal.pone.0124064]
- 26 Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Gavalas E, Chatzopoulos D, Katsinelos P, Tsiaousi E, Gagalos S, Polyzos SA, Venizelos I. Potential implications of *Helicobacter pylori*-related neutrophil-activating protein. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 489-490 [PMID: 22346256 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.489]
- 27 Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, Venizelos I, Tsiptsios D, Deretzi G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 353-356 [PMID: 26126617]
- 28 Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, Lu Z. *Helicobacter pylori* infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20: 107-112 [PMID: 23295676 DOI: 10.1159/000345838]
- 29 Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 30 Epplein M, Pawlita M, Michel A, Peek RM, Cai Q, Blot WJ. *Helicobacter pylori* protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1964-1974 [PMID: 24045925 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0702]
- 31 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. *Helicobacter pylori* infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 32 Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Kothonas F, Margantinis G, Koukoulis G. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1286-1294 [PMID: 23820245 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363d3cd]
- 33 Hsu WY, Lin CH, Lin CC, Sung FC, Hsu CP, Kao CH. The relationship between *Helicobacter pylori* and cancer risk. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 235-240 [PMID: 24485950 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.01.009]
- 34 Guo Y, Li HY. Association between *Helicobacter pylori* infection and colorectal neoplasm risk: a meta-analysis based on East Asian population. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 263-266 [PMID: 25693932 DOI: 10.4103/0973-1482.151482]
- 35 Patel S, Lipka S, Shen H, Barnowsky A, Silpe J, Mosdale J, Pan Q, Fridlyand S, Bhavsar A, Abraham A, Viswanathan P, Mustacchia P, Krishnamachari B. The association of *H. pylori* and colorectal adenoma: does it exist in the US Hispanic population? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 463-468 [PMID: 25436126]
- 36 Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. *Helicobacter pylori* seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 172-178 [PMID: 24234587 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0447]
- 37 Chen XZ, Wang R, Chen HN, Hu JK. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of *Helicobacter pylori* as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Based

- on Nested Case-Control Studies. *Pancreas* 2015; 44: 1340-1344 [PMID: 26390415 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000414]
- 38 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhr JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
  - 39 Gawin A, Wex T, Ławniczak M, Malfertheiner P, Starzyńska T. [Helicobacter pylori infection in pancreatic cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 32: 103-107 [PMID: 22590913]
  - 40 Zhang Y, Fan XG, Chen R, Xiao ZQ, Feng XP, Tian XF, Chen ZH. Comparative proteome analysis of untreated and Helicobacter pylori-treated HepG2. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3485-3489 [PMID: 15948260 DOI: 10.3748/wjg.v11.i22.3485]
  - 41 Ito K, Yamaoka Y, Yoffe B, Graham DY. Disturbance of apoptosis and DNA synthesis by Helicobacter pylori infection of hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2532-2540 [PMID: 18253829 DOI: 10.1007/s10620-007-0163-0]
  - 42 Xuan SY, Li N, Qiang X, Zhou RR, Shi YX, Jiang WJ. Helicobacter infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2335-2340 [PMID: 16688821]
  - 43 Krüttgen A, Horz HP, Weber-Heynemann J, Vucur M, Trautwein C, Haase G, Luedde T, Roderburg C. Study on the association of Helicobacter species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2012; 3: 228-233 [PMID: 22572832 DOI: 10.4161/gmic.19922]
  - 44 García A, Feng Y, Parry NM, McCabe A, Mobley MW, Lertpiriyapong K, Whary MT, Fox JG. Helicobacter pylori infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 577-590 [PMID: 23929035 DOI: 10.4161/gmic.26042]
  - 45 Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY, You SY, Lee EM, Kim AY, Park SJ, Lee HJ, Kim SY, Jeong KS. Helicobacter pylori accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- $\beta$ 1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest* 2010; 90: 1507-1516 [PMID: 20531291 DOI: 10.1038/labinvest.2010.109]
  - 46 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripa B, Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Hahnvanawong C, Chamsuwan A. Helicobacter pylori in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 177-184 [PMID: 22321036 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00423.x]
  - 47 Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-454 [PMID: 23470268 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362]
  - 48 Vivekanandan P, Torbenson M. Low frequency of Helicobacter DNA in benign and malignant liver tissues from Baltimore, United States. *Hum Pathol* 2008; 39: 213-216 [PMID: 17949788]
  - 49 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Hahnvanawong C, Sripa B, Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. Helicobacter pylori cag pathogenicity island (cagPAI) involved in bacterial internalization and IL-8 induced responses via NOD1- and MyD88-dependent mechanisms in human biliary epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e77358 [PMID: 24143223 DOI: 10.1371/journal.pone.0077358]
  - 50 Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and Helicobacter pylori infection. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 34-36 [PMID: 20860223]
  - 51 Mounika P. Helicobacter pylori Infection and Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Lung Cancer Int* 2013; 2013: 131869 [PMID: 26316939]
  - 52 Koshiol J, Flores R, Lam TK, Taylor PR, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D, Perez-Perez G, Caporaso NE, Blaser MJ. Helicobacter pylori seropositivity and risk of lung cancer. *PLoS One* 2012; 7: e32106 [PMID: 22384154 DOI: 10.1371/journal.pone.0032106]
  - 53 Herndon B, Quinn T, Wasson N, Nzabi M, Molteni A. Urease and Helicobacter spp. antigens in pulmonary granuloma. *J Comp Pathol* 2013; 148: 266-277 [PMID: 22901429 DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.06.011]
  - 54 Gocyk W, Nikliński T, Olechnowicz H, Duda A, Bielański W, Konturek PC, Konturek SJ. Helicobacter pylori, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1085-1092 [PMID: 11208460]
  - 55 Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, Li J, Zhuo Y, Zhang P. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 109-114 [PMID: 20503072 DOI: 10.1007/s10620-010-1274-6]
  - 56 Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 6: 455-461 [PMID: 22923995 DOI: 10.2147/VHRM.S28680]
  - 57 Karbasi-Afshar R, Khedmat H, Izadi M. Helicobacter pylori Infection and atherosclerosis: a systematic review. *Acta Med Iran* 2015; 53: 78-88 [PMID: 25725176]
  - 58 Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* 2015; 20: 125-132 [PMID: 25382033 DOI: 10.1111/hel.12182]
  - 59 Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, Katsinelos P, Kyriakou P. Helicobacter pylori infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e146-e17; author reply e148 [PMID: 22075304]
  - 60 Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler*

- Thromb* 2015; 22: 1207-1213 [PMID: 26084791 DOI: 10.5551/jat.27987]
- 61 Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, Farrokhnia M, Nabipour I. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1140-1147 [PMID: 23744497 DOI: 10.1093/ajh/hpt083]
  - 62 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013; 230: 67-72 [PMID: 23958254 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.013]
  - 63 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262-1269 [PMID: 23303440 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303018]
  - 64 Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One* 2008; 3: e4060 [PMID: 19112508 DOI: 10.1371/journal.pone.0004060]
  - 65 Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, Müller A. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121: 3088-3093 [PMID: 21737881 DOI: 10.1172/JCI45041]
  - 66 Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 460-468 [PMID: 23242126 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c280a]
  - 67 Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012; 3: 566-571 [PMID: 22895083 DOI: 10.4161/gmic.21750]
  - 68 Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 15-20 [PMID: 25821422 DOI: 10.5114/pdia.2015.48729]
  - 69 Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergol Int* 2014; 63: 37-40 [PMID: 24270226 DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0580]
  - 70 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
  - 71 Roka K, Roubani A, Stefanaki K, Panayotou I, Roma E, Chouliaras G. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed children with inflammatory bowel disease. *Helicobacter* 2014; 19: 400-405 [PMID: 24827117 DOI: 10.1111/hel.12141]
  - 72 Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4750-4756 [PMID: 25914487 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4750]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





## 幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展

李超, 张振玉

李超, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

李超, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌根治后再感染的临床研究。

作者贡献分布: 本文由李超综述; 张振玉审校。

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。  
[li\\_yi\\_xi@sina.com](mailto:li_yi_xi@sina.com)  
电话: 025-87726246

收稿日期: 2016-03-09

修回日期: 2016-03-21

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-08

### Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication

Chao Li, Zhen-Yu Zhang

Chao Li, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. [li\\_yi\\_xi@sina.com](mailto:li_yi_xi@sina.com)

Received: 2016-03-09

Revised: 2016-03-21

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-08

### Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a gram-negative, micro-aerobic bacterium that lives in the stomach

and duodenum. Infection with *H. pylori* would cause some diseases such as peptic ulcer disease and gastric cancer. Some *H. pylori* associated gastric diseases could be prevented by the eradication of *H. pylori*. However, some people develop recurrence after successful *H. pylori* eradication. Many factors affect the recurrence such as human development index, treatment for the whole family, standard treatment combined with supragingival scaling, and iatrogenic transmission. This article reviews the recurrence of *H. pylori* infection after successful treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Recurrence

Li C, Zhang ZY. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2019-2024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2019.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2019>

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性、微需氧的细菌,生存于胃部及十二指肠内,感染后可以诱发消化性溃疡、胃癌等多种疾病,根治*H. pylori*可以预防多种相关疾病。然而成功根治后部分人会发生复发,人类发展指数(human development index)、家庭共同根治、联合口腔洁治及医源性传播等多种因素影响其复发。为此本文就*H. pylori*根治成功后复发作一综述。

### 背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤关系密切,全世界超过了一半的人口感染了*H. pylori*,根治*H. pylori*预防*H. pylori*相关疾病成为研究热点,然而根治成功后会有少部分人复发,在*H. pylori*根治后应定期进行*H. pylori*监测,复发时需要再次进行根治。

### 同行评议者

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科; 崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

## ■ 研发前沿

*H. pylori*根治后会发生复发, 发生复发的影响因素众多, 本文简要介绍不同地区的复发率以及复发的影响因素, 然而推行全民*H. pylori*筛查、治疗及治疗后的定期监测避免复发、预防胃癌的策略任重道远。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 根治; 复发

**核心提示:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性活动性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤密切相关, 我国幅员辽阔、人口众多, 是*H. pylori*高感染和胃癌高发的地区, 根治成功后*H. pylori*复发人群也相当多, 因此*H. pylori*根治后复发成为我们要考虑的重要问题。本文主要介绍了*H. pylori*复发的影响因素, 对于临床研究*H. pylori*复发有一定意义。

李超, 张振玉. 幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2019–2024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2019.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2019>

## 0 引言

在1984年Marshall等<sup>[1]</sup>首次发现了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *H. pylori*被认为是慢性活动性胃炎的主要病因, 是胃、十二指肠溃疡的致病菌, 并与胃癌及胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤密切相关<sup>[2,3]</sup>。1994年国际癌症研究中心已经将*H. pylori*列为I类致癌物<sup>[4]</sup>。*H. pylori*感染是临床上常见的一种慢性持续性感染, 感染了全世界一半以上的人口<sup>[5]</sup>, 我国*H. pylori*总感染率为56.22%, 广东最低为42.1%, 西藏最高为84.62%<sup>[6]</sup>, 上海为45.3%<sup>[7]</sup>, 我国儿童的*H. pylori*平均感染率为41%<sup>[6]</sup>。在感染中, 大约10%的患者发展成消化性溃疡等严重胃肠道疾病, 1%-3%的患者会进展为胃癌<sup>[8]</sup>, 未能成功根治*H. pylori*的溃疡患者溃疡的年复发率比根治成功的明显增高, 并且胃癌的风险增加了2-3倍<sup>[9]</sup>。随着2014年京都共识的发表<sup>[10]</sup>, 根治*H. pylori*预防胃癌发生成为人们讨论的热点。我国感染人群多, 根治后发生*H. pylori*复发的人群将有相当的数量, 本文将对*H. pylori*复发作一综述。

## 1 *H. pylori*感染根治后复发的定义

在根治治疗结束4 wk后符合下列条件之一即为根治成功: (1)<sup>13</sup>C-尿素呼气试验或者<sup>14</sup>C-尿素呼气试验阴性; (2)*H. pylori*粪便抗原检测阴性; (3)基于胃窦、胃体两个部位取材的快速尿

素酶试验检查均需阴性<sup>[11]</sup>。在确认根治成功后的段时间内*H. pylori*检测再次呈阳性我们称为复发。复发也可以分为再燃和再感染: 再燃指的是原始*H. pylori*菌株的再现, 原始菌株隐藏在组织深处或者被药物暂时抑制了活力, 经过一段时间后重新大量生长并且能够检测到, 此为同源菌株; 再感染指的是患者胃内的*H. pylori*已经被彻底根除, 又感染了新的*H. pylori*菌株<sup>[12]</sup>。*H. pylori*的再燃或再感染可以用两种方法区别: (1)可以按照时间来分, 根治成功后1年内复查阳性的可以称为再燃<sup>[13-15]</sup>, 大部分复发是由再燃引起<sup>[16]</sup>; 根治成功1年后复查阳性的称为再感染<sup>[13-15]</sup>, 而有研究显示根治成功1年后复发率与*H. pylori*自然感染率接近<sup>[17]</sup>, 虽然此方法不太准确但简单实用; (2)另一种方法相对比较复杂, 可以利用DNA指纹图谱技术, 最常用的包括核糖体分型技术、聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性分析(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorph, PCR-RFLP)技术和随机扩增多态DNA(randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)技术<sup>[18]</sup>, 对照两次*H. pylori*的DNA指纹图谱, 即根治前和复发后的*H. pylori*的DNA指纹图谱, 如相同则可认为是再燃, 不同则认为是再感染。

## 2 *H. pylori*复发的因素

*H. pylori*根治成功后少部分人会复发, 发展中国家*H. pylori*根治后复发率高于发达国家<sup>[19,20]</sup>。在2005年的一份研究中, 发展中国家的年复发率约为8.7%, 而发达国家的年复发率约为3.40%<sup>[13]</sup>, 日本为0.22%<sup>[21]</sup>, 韩国为3.51%<sup>[22]</sup>, 拉丁美洲为11.50%<sup>[23]</sup>, 伊朗为19.10%<sup>[24]</sup>。中国2002年的研究<sup>[25]</sup>表明*H. pylori*根治后5年复发率为8.70%, 平均年复发率为1.70%。胃癌高发地区山东烟台年复发率为4.00%-5.00%<sup>[25]</sup>, 台湾年复发率为1.00%<sup>[26]</sup>, 广州为1.01%<sup>[27]</sup>, 周丽雅在中华医学会第十五次全国消化系病学术会议上指出北京市区*H. pylori*年复发率为1.75%, 并且还有研究<sup>[28]</sup>表明儿童的复发率高于成人。了解复发率有利于理解*H. pylori*的流行病学, 可以帮助我们更方便的管理患者并且在恰当的时间对患者进行随访复查。

2.1 人类发展指数 “人类发展指数(human development index, HDI)”主要由人类生活的

## ■ 相关报道

国内有相关研究中表明再燃很大程度上由根除治疗的成败决定, 而再感染则取决于基因、人群的易感性及再暴露, 同时与生活环境卫生条件差、家庭成员之间的互相传播及患有I型糖尿病等有关。另有研究表明*H. pylori*复发与人类发展指数呈负相关。

三个基本要素(指标)组成: 长寿、知识和体面的生活水准, 可由这三个基本要素计算得出<sup>[29]</sup>. *H. pylori*的复发率与HDI呈负相关, 具有非常高HDI的国家年复发率只有 $1.68\% \pm 0.87\%$ , 高HDI的国家年复发率为 $6.05\% \pm 2.55\%$ , 中HDI的国家年复发率为 $7.04\% \pm 4.21\%$ , 而低HDI的国家复发率却高达 $9.63\% \pm 13.13\%$ <sup>[30]</sup>. HDI较低的国家的社会经济状况、居住条件、卫生条件、人民受教育的程度等相对较差, 这些均是*H. pylori*复发的高危因素.

**2.2 家庭共同根治** *H. pylori*感染存在家庭聚集性, 与家庭成员间密切接触和共同的生活习惯、餐饮方式等密切相关. *H. pylori*感染阳性患者的配偶及一级亲属的感染率显著高于*H. pylori*阴性者配偶及一级亲属的感染率, *H. pylori*感染的最主要阶段是儿童时期, 父母均阳性者子女*H. pylori*感染率明显高于父母均阴性者, 兄弟姐妹之间也会互相传染, 有研究显示家庭中有感染*H. pylori*的哥哥姐姐其弟弟妹妹的感染率增加8倍<sup>[31]</sup>, 患者根治成功后在与家庭成员内其他*H. pylori*感染者密切接触的过程中会再发感染. 福建宁德一项研究显示在根治治疗后的6、12、24 mo时, 家庭共同根治组复发率分别为1.4%、2.9%、7.4%, 单独根治组为7.6%、13.6%、19.7%, 可以看出家庭感染成员共同根治可以减少根治后感染再发<sup>[32]</sup>. 土耳其的一项研究<sup>[33]</sup>显示, *H. pylori*感染根治后9 mo时家庭共同根治组*H. pylori*阳性率为7.1%, 个人根治组高达38.6%. *H. pylori*感染存在家庭内传播现象, 并且普通人群对*H. pylori*的认识不足, 通过改变饮食习惯、注重个人卫生等措施切断家庭成员之间的互相传播, 提倡家庭成员共同根治来提高根治率并降低复发率.

**2.3 联合口腔洁治** 牙菌斑、唾液以及口腔黏膜等部位均存在着*H. pylori*, 口腔是*H. pylori*的另一个集聚地<sup>[34]</sup>, 粪-口、口-口途径被认为是的传播方式<sup>[35]</sup>. Momtaz等<sup>[36]</sup>认为, 同一个个体唾液、胃黏膜标本及粪便中*H. pylori*菌株具有较高的同源性, 这表明口腔内的*H. pylori*感染与胃*H. pylori*有着密切关联, 口腔内的*H. pylori*可能是胃内*H. pylori*根治后复发的一个重要传染源. 并且通常的*H. pylori*根治治疗方案不能根除口腔中的*H. pylori*, 口腔内的*H. pylori*凭借独特的“生物膜”结构

逃过药物的杀灭. Ren等<sup>[37]</sup>研究表明根治胃内*H. pylori*联合牙周洁治可以有效提高胃内*H. pylori*的根治率, 此外还有益于胃内*H. pylori*的长期根治. 高文等<sup>[38]</sup>的研究显示对反复根治*H. pylori*失败的患者行含呋喃唑酮的四联根治方案联合口腔洁治比未联合进行口腔洁治的根除率高13.4%. 诸葛建琳<sup>[39]</sup>对确诊胃及口腔*H. pylori*感染的患者随机分为四联方案根治10 d的单纯根治组和四联方案根治10 d同时给予口腔洁治的口腔洁治组, 发现口腔洁治组及单纯根治组根除率分别为87.0%、77.7%, 一年后复发率分别为8.5%、20.0%. 由此可以看出联合进行口腔洁治不仅可以清除口腔内的*H. pylori*, 还对胃内*H. pylori*的根治及预防复发具有重要意义.

除此之外, *H. pylori*复发还可能与遗传基因、职业、个人生活习惯、患有糖尿病等有关. 抽烟、饮酒等不良生活习惯可引起复发率增高. 医源性传播也是*H. pylori*感染的一个重要途径, 中国医护人员平均感染率为70.19%, 消化科尤其是从事消化内镜工作人员*H. pylori*的感染率高达82.35%<sup>[40]</sup>, *H. pylori*的复发率也高于普通人群.

### 3 *H. pylori*复发的防治

*H. pylori*容易产生耐药, 推荐的用于根治*H. pylori*感染的6种药物中甲硝唑的耐药率为60%-70%, 克拉霉素为20-38%, 而左氧氟沙星为30%-38%, 阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药很低只有1%-5%<sup>[11]</sup>, 因此我们在复发后再次根治时可以选择耐药低的药物进行根治提高根治率. 面临耐药率的不断提高, 在根治方案的选择上铋剂的四联方案再次受到重视, 并且有条件时可以做活检并进行*H. pylori*的培养及耐药性检测, 从而选择敏感的药物进行根治. 胃癌是全世界肿瘤死亡的第三大病因<sup>[41]</sup>, 根治*H. pylori*后胃癌的相对风险降低了34%<sup>[42]</sup>, 85%的胃MALT淋巴瘤在*H. pylori*根治治疗后获得了完全缓解<sup>[43]</sup>, 无症状个体的胃黏膜未萎缩时行根治治疗可有效预防胃黏膜萎缩、*H. pylori*相关消化不良、溃疡和胃癌<sup>[44]</sup>. 中国*H. pylori*的感染率及复发率均较高, 应在*H. pylori*根治后定期进行*H. pylori*监测, 尤其是有萎缩或肠化的胃癌高危患者, 在根治*H. pylori*后萎缩或肠化的进展可以停止或减缓, 因此发生复发

### ■ 创新盘点

本文简要介绍了*H. pylori*流行病学及根治后的复发率特征, 主要阐述了人类发展指数、家庭共同根治及联合口腔洁治对*H. pylori*复发的作用并简要介绍了*H. pylori*复发的其他影响因素, 介绍了*H. pylori*的耐药及疫苗的研究进展.



## 应用要点

本文简要介绍了 *H. pylori* 复发率及防治, 详细介绍了 *H. pylori* 复发的影响因素, 对 *H. pylori* 根治后的定期监测及复发的预防有一定的帮助, 对临床有一定的提示作用。

时需要再次进行根治。

尽管 *H. pylori* 感染后我们可以选择抗生素等进行根治, 但研制出安全有效的疫苗来预防 *H. pylori* 感染似乎更有意义。一个成功的疫苗必须包含多种抗原以避免细菌的耐药性并且能够覆盖不同地区的菌株<sup>[45]</sup>, 目前疫苗主要分为全菌疫苗、亚单位疫苗(基因工程疫苗)、活载体疫苗、DNA疫苗和表位疫苗<sup>[46]</sup>, 然而目前为止并没有疫苗用于临床, 因此 *H. pylori* 疫苗的研究任重道远。 *H. pylori* 感染主要发生在儿童时期或青春期, 并且如果不根治的话会持续终生<sup>[47]</sup>, 因此预防儿童 *H. pylori* 感染尤为重要, 第三军医大学、重庆康卫生物科技有限公司研制的亚单位疫苗即“口服重组 *H. pylori* 疫苗”已经完成对4464例6-15岁儿童的随机、对照的三期临床试验, 结果显示该疫苗第一年有效率达71.8%, 并且尚未发现该疫苗可引起严重的不良反应<sup>[48]</sup>, 其上市后将有望降低 *H. pylori* 感染率。

## 4 结论

我国人口众多, *H. pylori* 的感染率及复发率均较高, 根治后复发的患者数以万计, *H. pylori* 复发的影响因素众多, 然而我们对其复发的影响因素尚未完全明确, 因此我们需要对 *H. pylori* 的复发做出更深入的研究, 掌握复发的危险因素、切断其传播途径, 必要时进行疫苗免疫来减少 *H. pylori* 的复发, 从而减少 *H. pylori* 相关疾病的发病率, 为人类健康作出力所能及的贡献。

## 5 参考文献

- 1 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023]
- 2 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
- 3 Park JB, Koo JS. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2751-2759 [PMID: 24659867 DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2751]
- 4 Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322 [PMID: 19350698]
- 5 Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton

- JC, Gold BD, Harris PR, la Garza AM, Guarner J, Muñoz O. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431-469 [PMID: 11179581 DOI: 10.1016/S0188-4409(00)00099-0]
- 6 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 7 陈飞, 汤浩舟, 贾妙兴. 上海地区健康体检者幽门螺杆菌感染率调查分析. 中国全科医学 2013; 16: 3464-3466
- 8 Zhang RG, Duan GC, Fan QT, Chen SY. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 97-107 [PMID: 26909232]
- 9 Hung IF, Wong BC. Assessing the risks and benefits of treating Helicobacter pylori infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 141-147 [PMID: 21180540 DOI: 10.1177/1756283X08100279]
- 10 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 11 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837
- 12 Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of Helicobacter pylori after successful eradication--worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 145-160 [PMID: 18945250 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03873.x]
- 13 Gisbert JP. The recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2083-2099 [PMID: 16128956 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50043.x]
- 14 Raymond J, Thiberge JM, Dauga C. Diagnosis of Helicobacter pylori recurrence: relapse or reinfection? Usefulness of molecular tools. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 672-678 [PMID: 26784882 DOI: 10.3109/00365521.2015.1132338]
- 15 Mansour-Ghanaei F, Taefeh N, Joukar F, Besharati S, Naghipour M, Nassiri R. Recurrence of Helicobacter pylori infection 1 year after successful eradication: a prospective study in Northern Iran. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR144-CR148 [PMID: 20190685]
- 16 Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of Helicobacter pylori infection after successful eradication: nature and possible causes. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1821-1834 [PMID: 9331143]
- 17 Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory Helicobacter pylori infection, or who are re-infected after standard therapy. *Drugs* 1999; 57: 905-920 [PMID: 10400404]
- 18 Burucoa C, Lhomme V, Fauchere JL. Performance criteria of DNA fingerprinting methods for typing of Helicobacter pylori isolates: experimental results and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4071-4080 [PMID: 10565934]



- 19 Ahmad MM, Ahmed DS, Rowshon AH, Dhar SC, Rahman M, Hasan M, Beglinger C, Gyr N, Khan AK. Long-term re-infection rate after *Helicobacter pylori* eradication in Bangladeshi adults. *Digestion* 2007; 75: 173-176 [PMID: 17700024 DOI: 10.1159/000107046]
- 20 Adachi M, Mizuno M, Yokota K, Miyoshi M, Nagahara Y, Maga T, Ishiki K, Inaba T, Okada H, Oguma K, Tsuji T. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 27-31 [PMID: 11987263]
- 21 Take S, Mizuno M, Ishiki K, Imada T, Okuno T, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Kita M, Okada H, Yamamoto K. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47: 641-646 [PMID: 22350696 DOI: 10.1007/s00535-012-0536-9]
- 22 Kim MS, Kim N, Kim SE, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Kim JM, Jung HC. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013; 18: 135-142 [PMID: 23066652 DOI: 10.1111/hel.12018]
- 23 Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña EM, Peña R, Correa P, Martínez ME, Chey WD, Valdivieso M, Anderson GL, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013; 309: 578-586 [PMID: 23403682 DOI: 10.1001/jama.2013.311]
- 24 Zendejdel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 401-404 [PMID: 15740483 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03561.x]
- 25 周丽雅, 林三仁, 沈祖尧, 钟尚志, 丁士刚, 黄雪彪, 王立新, 夏志伟, 金珠, 曹世植. 根除幽门螺杆菌对溃疡病及再感染的五年随访研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 76-79
- 26 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
- 27 王春江, 陈科全, 刘思德. 幽门螺杆菌根除后再感染情况5年随访调查. *中华消化内镜* 2009; 3: 19-21
- 28 Najafi M, Sobhani M, Khodadad A, Farahmand F, Motamed F. Reinfection Rate after Successful *Helicobacter pylori* Eradication in Children. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 58-62 [PMID: 23056683]
- 29 王志平. “人类发展指数” (HDI): 含义、方法及改进. *上海行政学院学报* 2007; 8: 47-57
- 30 Yan TL, Hu QD, Zhang Q, Li YM, Liang TB. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 963-968 [PMID: 23550618 DOI: 10.1111/apt.12293]
- 31 Cervantes DT, Fischbach LA, Goodman KJ, Phillips CV, Chen S, Broussard CS. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 481-485 [PMID: 20639704 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bab2ee]
- 32 蒋承霖, 蔡奇志, 毛文灏, 阮华良, 郑秀金. 共同治疗策略对根除幽门螺杆菌的影响. *临床消化病杂志* 2014; 26: 203-205
- 33 Sari YS, Can D, Tunali V, Sahin O, Koc O, Bender O. *H. pylori*: Treatment for the patient only or the whole family? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1244-1247 [PMID: 18300351 DOI: 10.3748/wjg.14.1244]
- 34 Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol* 2014; 2014: 261369 [PMID: 24701355 DOI: 10.1155/2014/261369]
- 35 Azevedo NF, Guimarães N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33: 157-169 [PMID: 17653985 DOI: 10.1080/10408410701451922]
- 36 Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2105-2111 [PMID: 22563199 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2105]
- 37 Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009477 [PMID: 26852297 DOI: 10.1002/14651858.CD009477]
- 38 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗. *中华医学杂志* 2011; 91: 836-839
- 39 诸葛建琳. 四联方案联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除的近期及远期疗效. *实用医学杂志* 2013; 29: 3323-3325
- 40 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析. *中华流行病学杂志* 2003; 24: 443-446
- 41 Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 1107-1114 [PMID: 25439075 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.10.003]
- 42 Libânio D, Azevedo LF. [Analysis of the Cochrane Review: *Helicobacter pylori* Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: CD005583]. *Acta Med Port* 2015; 28: 684-686 [PMID: 26849750]
- 43 Grgov S, Katić V, Krstić M, Nagorni A, Radovanović-Dinić B, Tasić T. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma using *Helicobacter pylori* eradication. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72: 431-436 [PMID: 26165051 DOI: 10.2298/VSP1505431G]
- 44 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识” 解读. *胃肠病学* 2015; 20: 449-455
- 45 Walduck A, Andersen LP, Raghavan S.

## ■名词解释

复发: 在 *H. pylori* 根治成功后的一段时间内 *H. pylori* 检测再次呈阳性称为复发;  
再燃: 原始菌株隐藏在组织深处或者被药物暂时抑制了活力, 经过一段时间后重新大量生长并且能够检测到;  
再感染: 指患者胃内的 *H. pylori* 已经被彻底根除, 又感染了新的 *H. pylori* 菌株。

#### ■同行评价

本文综述了 *H. pylori* 根治后复发的相关问题, 对于临床认识和处理 *H. pylori* 复发问题有一定的指导作用。

- Inflammation, Immunity, and Vaccines for *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 17-25 [PMID: 26372820 DOI: 10.1111/hel.12252]
- 46 杨钰欣, 李丹丹. 幽门螺杆菌疫苗相关研究进展. 中国免疫学杂志 2012; 28: 478-480
- 47 Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, Cadranet S. Follow-up of *Helicobacter pylori* infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 767-775 [PMID:

23809783 DOI: 10.1017/S0950268813001428]

48 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### ●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;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角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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。

## 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系

刘婉, 卜平

刘婉, 卜平, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

刘婉, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 课题设计由刘婉与卜平完成; 论文写作由刘婉完成; 文章审校由卜平完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学临床医学院. [boping1955@hotmail.com](mailto:boping1955@hotmail.com)  
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2016-03-06

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-08

### Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity

Wan Liu, Ping Bo

Wan Liu, Ping Bo, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Clinical Medical College, Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. [boping1955@hotmail.com](mailto:boping1955@hotmail.com)

Received: 2016-03-06

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

### Abstract

Addition of O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) to the hydroxyl group of serine/threonine residues (O-GlcNAcylation) is a post-translational modification common to multicellular eukaryotes. O-GlcNAc plays an important role in the regulation of many

biological processes including, but not limited to, cell cycle progression, transcription, translation, signal transduction, and stress response. Physiologically, it functions as a major stress sensor that inhibits the inflammatory response and cell apoptosis, reduces the amount of protein degradation, and adjusts the body's immunity. In this review, we summarize the current understanding of the physiological significance of O-GlcNAcylation, as well as its correlation with inflammation and immunity.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: O-GlcNAcylation; Inflammation; Immunity

Liu W, Bo P. Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2025-2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

### 摘要

蛋白质O-GlcNAc修饰是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸/苏氨酸的羟基相连。O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用。本文主要就蛋白质

### ■背景资料

蛋白质O-GlcNAc修饰指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸(serine, Ser)/苏氨酸(threonine, Thr)的羟基相连。其在创伤、休克、感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫应答等多种途径对机体产生保护作用。许多疾病的发生都与蛋白质O-GlcNAc修饰的异常相关, 其与炎症及免疫的相关性越来越得到人们的重视, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据。

### ■同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 何帮顺, 讲师, 主管技师, 南京医科大学附属南京医院

## ■ 研究前沿

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症以及感染、自身免疫性疾病等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常, 进一步研究其机制, 通过外源性调控O-GlcNAc修饰表达量, 对疾病的治疗有重大意义。

O-GlcNAc修饰的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** O-GlcNAc修饰; 炎症; 免疫

**核心提示:** 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激做出迅速的反应。当细胞压力感受到时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加。反之, 细胞更容易凋亡。

刘婉, 卜平. 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2025-2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

## 0 引言

O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动<sup>[1,2]</sup>。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用<sup>[3,4]</sup>。Hart等<sup>[4]</sup>和Torres等<sup>[5]</sup>最早在细胞核及细胞质蛋白质上发现O-GlcNAc修饰。O-GlcNAc修饰影响蛋白质的结构和功能, 在许多生物过程中起着重要的作用, 如免疫保护、炎症的产生、病毒的复制及细胞生长等, 很多蛋白质(转录因子、热休克蛋白、核小孔蛋白及RNA聚合酶、致癌基因翻译产物等)都存在O-GlcNAc修饰<sup>[6]</sup>。O-GlcNAc是一种压力感受器, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激(组织缺氧、氧化还原反应、炎症、自身免疫等)做出迅速的反应<sup>[7]</sup>。当细胞感受到压力时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加<sup>[8,9]</sup>。反之, 细胞更容易凋亡。蛋白质O-GlcNAc修饰与疾病的相关性越来越得到人们的重视, 本文主要就其的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

## 1 蛋白质O-GlcNAc修饰的基本生物学功能

1.1 参与O-GlcNAc修饰相关的酶 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 主要

存在于细胞核内, 参与蛋白质O-GlcNAc修饰调控的酶类主要有2种: O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和糖苷酶(O-GlcNAcase, OGA), 前者把GlcNAc从糖基供体 UDP-GlcNAc共价连接到蛋白上, 后者把GlcNAc从蛋白上水解下来<sup>[10-12]</sup>。OGT酶能特异的催化约1000种蛋白质发生蛋白质O-GlcNAc糖基化修饰<sup>[13]</sup>。

1.2 蛋白质O-GlcNAc修饰的生物学功能 糖基化的结果使不同的蛋白质打上不同的标记, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质可以敏锐的感受环境变化, 调节蛋白质间的相互作用, 增加蛋白质的稳定性, 影响细胞的信号级联通路, 参与基因转录与翻译, 介导应激反应通路并与许多疾病的发病机制密切相关<sup>[14-17]</sup>, 基因敲除实验证明O-GlcNAc修饰对维持细胞的正常生理功能非常重要<sup>[3]</sup>。

1.3 蛋白质O-GlcNAc修饰与基因转录 许多转录因子都是受O-GlcNAc修饰, 例如核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、RNA聚合酶II、Sp1、Stat5、YY1、P67、P53、cMyc等, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质的转录活性得到抑制或增强<sup>[18]</sup>。Gewinner等<sup>[19]</sup>将Stat5 N端O-GlcNAc这一区域Thr92实行突变, 则Stat5不能激活。Ranuncolo等<sup>[20]</sup>发现O-GlcNAc修饰可以保护RNA聚合酶II、某些泛素化相关的基因(FBXW10、FBXO4等), 防止其降解, 利于储存。Yang等<sup>[21]</sup>发现Thr155的磷酸化可被外被蛋白(coat protein 9, COP9)信号体识别, 引起p53(一种重要的肿瘤抑制因子)泛素依赖性的降解, 而当其邻位Ser149存在O-GlcNAc修饰时, Thr155位的磷酸化水平降低, p53的降解减弱, 稳定性增强。转录因子STAT5A经O-GlcNAc修饰后才可与CREB结合蛋白CBP结合。与长时程记忆有关的转录因子CREB经O-GlcNAc修饰后减弱了与TAFII130(TBP相关因子4)的相互作用, 进而抑制了CREB转录活性。

1.4 蛋白质O-GlcNAc修饰与蛋白降解 大量实验表明, 无论直接或间接的提高O-GlcNAc修饰水平可以减慢蛋白质的降解, 下调O-GlcNAc修饰水平会导致蛋白质降解甚至失去生物活性。Ozcan等<sup>[18]</sup>的实验证实了增加雌激素受体蛋白O-GlcNAc修饰水平, 能通过抑制降解信号PEST的激活, 调节蛋白酶体的活性, 抑制蛋白的水解, 进而延长受体蛋白的寿命。



1.5 蛋白质O-GlcNAc修饰与信号传导  
O-GlcNAc修饰在信号传导过程中也起着至关重要的作用, O-GlcNAc修饰可以作为一种核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)发挥作用, 在不含NLS的外源蛋白上加上O-GlcNAc修饰可以使其在核内聚集<sup>[22]</sup>. Matthews等<sup>[23]</sup>通过不同的途径提高人胶质细胞蛋白质的O-GlcNAc水平, 可以使膜相关的PKC- $\alpha$ 和PKC- $\epsilon$ 的表达降低, 而细胞膜正是PKC激活的部位, 因而降低PKC的信号转导, 引起一系列的异常反应。

O-GlcNAc糖基化修饰是细胞生长和增殖的调节剂, 在胚胎发育中也是必不可少的, Jang等<sup>[24]</sup>的实验发现胚胎干细胞中Oct4和Sox2也是被O-GlcNAc糖基化的, 而O-GlcNAc糖基化在这两种关键蛋白上的缺失会降低干细胞自我更新的能力, 及阻碍体细胞的重新编程. 小鼠胚胎纤维母细胞OGT缺失可导致生长延滞、细胞周期蛋白抑制剂p27水平增加和细胞死亡<sup>[25]</sup>, 基因敲除OGT, 是蛋白质O-GlcNAc修饰减低, 发现新生鼠死亡率增高, 并丧失行走能力。

## 2 O-GlcNAc修饰与疾病的相关性

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常。

在糖尿病患者细胞中, 蛋白质O-GlcNAc含量较高并抑制胰岛素信号通路, 引起胰岛素抵抗; 用OGA抑制剂PUGNAc处理细胞, 提高胰岛素受体底物IRS1和AKT2 O-GlcNAc水平, 发现胰岛素刺激的IRS1和AKT2的磷酸化减少, 抑制了胰岛素信号通路, 使细胞摄取糖的能力降低, 引起胰岛素抵抗现象的发生, 诱发糖尿病<sup>[26]</sup>。

通过调节细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平可以对心血管系统起到短期的保护作用<sup>[27]</sup>. O-GlcNAc通过抑制炎症反应、减少细胞凋亡以及诱导热休克蛋白的表达等途径, 参与缺血再灌注损伤导致的细胞凋亡、减轻血管损伤早期的局部炎症反应以及抑制损伤后期的血管内膜的增生<sup>[28]</sup>. 构建缺血再灌注损伤心肌模型, 在灌注液中添加用葡萄糖胺可以进一步增强心脏O-GlcNAc修饰水平并改善心脏功能, 减轻组织损伤。

很多的癌症在初期都会出现疾病相关蛋白质的O-GlcNAc修饰水平降低而磷酸化水平升高; 有学者认为在肿瘤发生过程中, O-GlcNAc通过调节细胞周期促进细胞增殖, 引发癌变, 在乳腺癌患者体内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增加, OGT的蛋白表达量也显著增加, 若抑制OGT的表达后, 癌细胞的生长和增殖明显受到抑制, 使其体外克隆形成能力降低. Gu等<sup>[29]</sup>发现O-GlcNAc糖基化水平在前列腺癌组织中明显升高, 而良性前列腺增生上皮细胞中未见升高, 说明蛋白质O-GlcNAc不仅可增强前列腺癌细胞迁移和侵袭能力, 还可诱发前列腺增生上皮细胞细胞恶性转化. 大量的体外试验表明, 通过抑制OGT表达可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 而抑制OGA则促进癌细胞的迁移和侵袭能力。

实验证明参增加蛋白质O-GlcNAc修饰水平的OGT, 其基因定位于Xq13.1, 与震颤麻痹张力障碍的基因定位相对应<sup>[30]</sup>. 研究<sup>[31]</sup>发现通过使用syn1-Cre转基因限制重组酶表达达到神经, 进行神经特异性敲除OGT, 导致新生小鼠丧失行走能力, 且比其同期小鼠体型要小, 存活率降低. 同时OGA的基因定位于10q24, 与阿尔茨海默病及其他的一些神经性疾病的染色体定位相吻合<sup>[32]</sup>, 当脑内O-GlcNAc修饰水发生异常, 将引起一些神经退行性病变。

O-GlcNAc糖基化信号传导调节着骨骼肌的收缩和骨骼肌的代谢. 研究者通过小鼠模型和体外细胞培养实验表明, 不适当的O-GlcNAc糖基化会损害肌纤维的形成并诱导肌肉萎缩<sup>[33]</sup>, 增加蛋白质O-GlcNAc会减轻骨关节炎的损伤<sup>[34]</sup>。

Cohen等<sup>[35]</sup>发现亚当奥利弗综合征(Adams-Oliver syndrome, 常染色体隐性遗传病)与OGT的突变有关, 但机制尚不清楚. O-GlcNAc修饰可以增强一些生物钟蛋白的稳定性及转录活性, 也可以影响其他一些生物钟蛋白的磷酸化及细胞定位. 抑制生物钟蛋白的O-GlcNAc修饰导致细胞节律衰弱和多种节律基因表达下调. O-GlcNAc修饰可以调节昼夜节律的周期长短和振幅高低<sup>[36]</sup>。

## 3 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症反应的相关性

炎症反应是机体针对外来刺激或损伤而产生的, 以清除这些有害介质或消除伤害因素促

### ■ 相关报道

有研究报道, 增加蛋白质O-GlcNAc修饰对脓毒症大鼠脑、脓毒症大鼠肾及LPS诱导的心肌细胞损伤均有保护作用, 充分证实了蛋白质O-GlcNAc修饰可以控制感染, 减轻炎症反应。

## ■ 创新盘点

本文介绍了蛋白质O-GlcNAc修饰的最新研究进展, 详细总结其基本功能、与系统疾病的相关性、与炎症及免疫的关系。

进组织恢复为目的的一系列反应。细胞受损后, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、细胞间黏附分子等多种促炎因子产生增多, 导致的细胞凋亡和坏死, 其在多种疾病的病理过程中起着重要的作用。

**3.1 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症因子** Kazemi等<sup>[17]</sup>用各种应激刺激哺乳动物细胞, 发现蛋白O-GlcNAc修饰水平明显升高, 增强这种反应, 细胞对应急的耐受力增强, 抑制该反应时细胞损伤明显加重、细胞遭受热应激后生存率明显下降。Hilgers等<sup>[37]</sup>通过D-葡萄糖胺和Thiamet-G预处理细胞, 提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 与对照组相比, 检测巨噬细胞iNOS、TNF- $\alpha$ 的表达明显下降, 说明急性增加O-GlcNAc修饰, 一部分可以通过抑制iNOS的表达而抑制TNF- $\alpha$ 介导的血管内皮损伤、血管功能障碍。郑康等<sup>[38]</sup>研究发于感染性休克组相比, 谷氨酰胺组胸主动脉iNOS含量及血清NO浓度降低, 蛋白质O-GlcNAc修饰水平明显升高, 血管低反应性改善; 在应用四氧嘧啶抑制蛋白质O-GlcNAc修饰后, 谷氨酰胺减少NO合成以及改善血管低反应性的作用被抑制, 故认为谷氨酰胺通过提高蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 进而抑制iNOS表达、减少NO合成, 从而改善感染性休克大鼠血管低反应性。Xing等<sup>[39]</sup>也证明在急性颈动脉损伤时, O-GlcNAc修饰明显下降, 给予PUGNAc或者葡萄糖胺预处理细胞, 而增加O-GlcNAc修饰水平, 可以降低介导血管重建的趋化因子和细胞黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)的表达, 进而抑制炎性细胞的浸润。杨火梅等<sup>[40]</sup>通过检测LPS和干扰素- $\gamma$ 共刺激的单核细胞中O-GlcNAc糖基化水平, 发现其表达水平与单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭能力呈负相关, 这与高水平O-GlcNAc糖基化具有抑制白细胞渗出的结论是一致的。TNF- $\alpha$ 诱导EA.hy926细胞表达IL-6、IL-8与p38磷酸化蛋白上调密切相关, 而壳寡糖能够通过抑制p38磷酸化蛋白上调而降低IL-6、IL-8的表达, 这个调控过程与糖基转移酶OGT的上调增加蛋白质O-GlcNAc修饰呈正相关<sup>[41,42]</sup>。GlcNAc会增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 稳定肠黏膜屏障, 抑制肠内细菌穿透肠上皮进入血液循环及内毒

素入血, 减轻乙醇对肠道组织和肝组织的损伤有关<sup>[43]</sup>。

**3.2 蛋白质O-GlcNAc修饰抑制NF- $\kappa$ B信号通路** Zou等<sup>[44]</sup>发现随着O-GlcNAc修饰水平的提高, ICAM-1表达, I $\kappa$ B- $\alpha$ 磷酸化水平、NF- $\kappa$ B表达及NF- $\kappa$ B DNA结合活性均随之降低, 提示O-GlcNAc修饰产生的保护作用可能与NF- $\kappa$ B通路存在相关。而NF- $\kappa$ B是活化多种血管炎中涉及的基因, 比如基因编码的趋化因子, 黏附分子, 及诱导型一氧化氮合酶的表达, 抑制NF- $\kappa$ B的表达, 进一步可抑制炎症反应。Balistreri等<sup>[45]</sup>也发现O-GlcNAc能抑制IL-6等促炎介质的表达, 来抑制NF- $\kappa$ B活化和IL-1 $\beta$ 在大鼠软骨细胞的生物活性, 以下调TNF- $\alpha$ 诱导的细胞间黏附分子的表达, 抑制人视网膜色素上皮细胞中NF- $\kappa$ B的p65亚基核易位, 抑制中性粒细胞的功能(超氧阴离子的产生、吞噬作用、颗粒酶的释放和趋化), 并抑制CD3诱导的T细胞的活化。增加体内谷氨酰胺量进而提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增高, 通过抑制炎症因子转录, 抑制NF- $\kappa$ B的表达, 抑制小神经胶质细胞的激活, 延迟并减轻了脑组织的缺血再灌注损伤、减轻脓毒症大鼠脑组织损伤<sup>[46]</sup>。王瑾等<sup>[47]</sup>也发现谷氨酰胺过增加细胞蛋白质O-GlcNAc修饰调节细胞应激反应, 降低脑内炎症反应, 减少脑缺血再灌注损伤, 对脓毒症大鼠脑功能产生保护作用, 同时谷氨酰胺能通过增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 抑制NF- $\kappa$ B活化、降低TNF- $\alpha$ 、IL-1表达, 升高IL-10的表达, 对BALB/C小鼠实验性结肠炎产生治疗作用<sup>[48]</sup>。具英花等<sup>[49]</sup>认为葡萄糖胺可抑制TNF- $\alpha$ 诱导的血管内皮细胞的活化, 抑制TNF- $\alpha$ 诱导的血管细胞黏附分子在人脐带血管内皮细胞的表达, 此抑制作用可能与O-GlcNAc修饰干扰NF- $\kappa$ B磷酸化有关、抑制NF- $\kappa$ B的活化相关。

越来越多的证据表明, O-GlcNAc是炎症内源性调控的一个关键分子, 可以减弱促炎症受体近段的信号转导, 急性炎症反应中短暂激活内源性O-GlcNAc的水平, 可以下调NF- $\kappa$ B转录因子通路的活性, 减少炎症因子的释放, 可以有效地抑制炎症反应所造成的组织损伤, 有利于细胞的存活, 减轻组织损伤。如果降低细胞内蛋白质的O-GlcNAc修饰程度, 细胞存活率下降。

#### 4 蛋白质O-GlcNAc修饰与免疫系统

目前关于O-GlcNAc与免疫系统的相关性的研究较少, 其参与免疫分子的成熟包装, 在一些免疫性疾病患者体内发现蛋白质O-GlcNAc修饰存在异常, 在风湿性关节炎中检测到铁转移蛋白的糖基化修饰水平过高, 在红斑狼疮病症中, 也发现转录因子E1f-1的O-GlcNAc修饰水平降低, 使T细胞的TCR $\zeta$ 转录减少, 同时活动性系统性红斑狼疮患者体内CD4<sup>+</sup> T细胞OGT表达水平升高, OGT过表达会导致狼疮发病率增加<sup>[50]</sup>. 梁少楠等<sup>[51]</sup>应用凝集芯片检测系统性红斑狼疮患者红细胞膜表面GlcNAc等糖链结构表达增加, 诱发机体自身免疫反应, 引起SLE患者溶血性贫血. OGT参与免疫细胞内的信号传导, 其过表达会导致免疫调节异常, 甚至会导致自身免疫的启动, 但是目前有关这方面的研究并不多<sup>[52]</sup>.

已发现的与T细胞和B细胞激活反应相关的NF- $\kappa$ B和NFAT两种细胞因子都被O-糖基化修饰, 并且参与调控这两种细胞的活化反应. 当T细胞受体和B细胞受体被激活后, NF- $\kappa$ B和NFAT的O-糖基化水平相应的提高; 相反, 通过siRNA来消除OGT酶的T细胞的活化过程明显受到了抑制<sup>[53]</sup>. NF- $\kappa$ B亚单位c-Rel的丝氨酸350作为DNA反转录结合位点, 也是蛋白质O-GlcNAc修饰位置, 阻断这一区域会导致在c-Rel介导的T细胞受体激活过程中一系列炎症因子的表达受限, 包括IL-2、IFNG、CSF2; 相反地增加细胞内蛋白质O-GlcNAc表达会促进这些炎症因子的表达, c-Rel的O-GlcNAc修饰在高糖诱导的T细胞受体激活中起着至关重要的作用<sup>[54]</sup>. Jochmann等<sup>[55]</sup>发现高表达OGT酶进而提高T细胞内Sp1转录因子的O-糖基化水平可增强T细胞对HIV病毒活性的抑制, 而T细胞免疫在HIV的发病中至关重要.

#### 5 结论

蛋白质O-GlcNAc修饰在机体的正常生命活动过程中发挥着至关重要的调节作用, 该过程的异常将直接影响蛋白质功能的执行, 进而引一系列疾病的产生. 对于O-GlcNAc糖基化的功能研究目前还存在很多亟待解决的问题, 相信其还有很多的机制有待于我们去发现, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据.

#### 6 参考文献

- Vaidyanathan K, Wells L. Multiple tissue-specific roles for the O-GlcNAc post-translational modification in the induction of and complications arising from type II diabetes. *J Biol Chem* 2014; 289: 34466-34471 [PMID: 25336652 DOI: 10.1074/jbc.R114.591560]
- Kizuka Y, Kitazume S, Okahara K, Villagra A, Sotomayor EM, Taniguchi N. Epigenetic regulation of a brain-specific glycosyltransferase N-acetylglucosaminyltransferase-IX (GnT-IX) by specific chromatin modifiers. *J Biol Chem* 2014; 289: 11253-11261 [PMID: 24619417 DOI: 10.1074/jbc.M114.554311]
- Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science* 2001; 291: 2376-2378 [PMID: 11269319 DOI: 10.1126/science.1058714]
- Hart GW, Housley MP, Slawson C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins. *Nature* 2007; 446: 1017-1022 [PMID: 17460662 DOI: 10.1038/nature05815]
- Torres CR, Hart GW. Topography and polypeptide distribution of terminal N-acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes. Evidence for O-linked GlcNAc. *J Biol Chem* 1984; 259: 3308-3317 [PMID: 6421821]
- Lewis BA, Hanover JA. O-GlcNAc and the epigenetic regulation of gene expression. *J Biol Chem* 2014; 289: 34440-34448 [PMID: 25336654 DOI: 10.1074/jbc.R114.595439]
- Hart GW. Minireview series on the thirtieth anniversary of research on O-GlcNAcylation of nuclear and cytoplasmic proteins: Nutrient regulation of cellular metabolism and physiology by O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2014; 289: 34422-34423 [PMID: 25336646 DOI: 10.1074/jbc.R114.609776]
- Liu S, Sheng H, Yu Z, Paschen W, Yang W. O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine modification of proteins is activated in post-ischemic brains of young but not aged mice: Implications for impaired functional recovery from ischemic stress. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 393-398 [PMID: 26661187 DOI: 10.1177/0271678X15608393]
- Medford HM, Chatham JC, Marsh SA. Chronic ingestion of a Western diet increases O-linked- $\beta$ -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification in the rat heart. *Life Sci* 2012; 90: 883-888 [PMID: 22575823 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.04.030]
- Alonso J, Schimpl M, van Aalten DM. O-GlcNAcase: promiscuous hexosaminidase or key regulator of O-GlcNAc signaling? *J Biol Chem* 2014; 289: 34433-34439 [PMID: 25336650 DOI: 10.1074/jbc.R114.609198]
- Janetzko J, Walker S. The making of a sweet modification: structure and function of O-GlcNAc transferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 34424-34432 [PMID: 25336649 DOI: 10.1074/jbc.R114.604405]
- Kim EJ. The Utilities of Chemical Reactions and Molecular Tools for O-GlcNAc Proteomic Studies.

#### ■ 名词解释

蛋白质O-GlcNAc修饰: 是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个GlcNAc以O-糖苷键与蛋白质的Ser/Thr的羟基相连.



# 同行评价

本文介绍了O-GlcNAc修饰是糖基化修饰, 阐述了其基本的生物学功能及与疾病的相关, 同时对其与免疫系统的相关性也进行综述. 文章文字通顺, 条理清晰.

- Chembiochem 2015; 16: 1397-1409 [PMID: 26096757 DOI: 10.1002/cbic.201500183]
- 13 Trapannone R, Rafie K, van Aalten DM. O-GlcNAc transferase inhibitors: current tools and future challenges. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 88-93 [PMID: 26862193 DOI: 10.1042/BST20150189]
- 14 Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, Lagerlof O. Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annu Rev Biochem* 2011; 80: 825-858 [PMID: 21391816 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060608-102511]
- 15 Slawson C, Hart GW. O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 678-684 [PMID: 21850036 DOI: 10.1038/nrc3114]
- 16 Phueaouan T, Chaiyawat P, Netsirisawan P, Chokchaichamnankit D, Punyarit P, Srisomsap C, Svasti J, Champattanachai V. Aberrant O-GlcNAc-modified proteins expressed in primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2929-2936 [PMID: 24126823 DOI: 10.3892/or.2013.2794]
- 17 Kazemi Z, Chang H, Haserodt S, McKen C, Zachara NE. O-linked beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) regulates stress-induced heat shock protein expression in a GSK-3beta-dependent manner. *J Biol Chem* 2010; 285: 39096-39107 [PMID: 20926391 DOI: 10.1074/jbc.M110.131102]
- 18 Ozcan S, Andrali SS, Cantrell JE. Modulation of transcription factor function by O-GlcNAc modification. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 353-364 [PMID: 20202486 DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.02.005]
- 19 Gewinner C, Hart G, Zachara N, Cole R, Beisenherz-Huss C, Groner B. The coactivator of transcription CREB-binding protein interacts preferentially with the glycosylated form of Stat5. *J Biol Chem* 2004; 279: 3563-3572 [PMID: 14597631 DOI: 10.1074/jbc.M306449200]
- 20 Ranuncolo SM, Ghosh S, Hanover JA, Hart GW, Lewis BA. Evidence of the involvement of O-GlcNAc-modified human RNA polymerase II CTD in transcription in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2012; 287: 23549-23561 [PMID: 22605332 DOI: 10.1074/jbc.M111.330910]
- 21 Yang WH, Kim JE, Nam HW, Ju JW, Kim HS, Kim YS, Cho JW. Modification of p53 with O-linked N-acetylglucosamine regulates p53 activity and stability. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1074-1083 [PMID: 16964247 DOI: 10.1038/ncb1470]
- 22 包义勇, 景亮. 谷氨酰胺和O-GlcNAc修饰对机体的保护作用及机制. 第十五次长江流域麻醉学学术年会暨2010年中南省麻醉学学术年会暨2010年湖北省麻醉学学术年会论文集, 2010
- 23 Matthews JA, Acevedo-Duncan M, Potter RL. Selective decrease of membrane-associated PKC-alpha and PKC-epsilon in response to elevated intracellular O-GlcNAc levels in transformed human glial cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1743: 305-315 [PMID: 15843043]
- 24 Jang H, Kim TW, Yoon S, Choi SY, Kang TW, Kim SY, Kwon YW, Cho EJ, Youn HD. O-GlcNAc regulates pluripotency and reprogramming by directly acting on core components of the pluripotency network. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 62-74 [PMID: 22608532 DOI: 10.1016/j.stem.2012.03.001]
- 25 O'Donnell N, Zachara NE, Hart GW, Marth JD. Ogt-dependent X-chromosome-linked protein glycosylation is a requisite modification in somatic cell function and embryo viability. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1680-1690 [PMID: 14749383 DOI: 10.1128/MCB.24.4.1680-1690.2004]
- 26 Park SY, Ryu J, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes. *Exp Mol Med* 2005; 37: 220-229 [PMID: 16000877 DOI: 10.1038/emmm.2005.30]
- 27 Rajapakse AG, Ming XF, Carvas JM, Yang Z. O-linked beta-N-acetylglucosamine during hyperglycemia exerts both anti-inflammatory and pro-oxidative properties in the endothelial system. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 172-175 [PMID: 20592773 DOI: 10.4161/oxim.2.3.8482]
- 28 Chatham JC, Marchase RB. The role of protein O-linked beta-N-acetylglucosamine in mediating cardiac stress responses. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800: 57-66 [PMID: 19607882 DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.07.004]
- 29 Gu Y, Gao J, Han C, Zhang X, Liu H, Ma L, Sun X, Yu W. O-GlcNAcylation is increased in prostate cancer tissues and enhances malignancy of prostate cancer cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 897-904 [PMID: 24865644 DOI: 10.3892/mmr.2014.2269]
- 30 Hanover JA, Yu S, Lubas WB, Shin SH, Ragano-Caracciola M, Kochran J, Love DC. Mitochondrial and nucleocytoplasmic isoforms of O-linked GlcNAc transferase encoded by a single mammalian gene. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 287-297 [PMID: 12504895 DOI: 10.1016/S0003-9861(02)00578-7]
- 31 Williams SA, Xia L, Cummings RD, McEver RP, Stanley P. Fertilization in mouse does not require terminal galactose or N-acetylglucosamine on the zona pellucida glycans. *J Cell Sci* 2007; 120: 1341-1349 [PMID: 17374637 DOI: 10.1242/jcs.004291]
- 32 Farook VS, Bogardus C, Prochazka M. Analysis of MGEA5 on 10q24.1-q24.3 encoding the beta-O-linked N-acetylglucosaminidase as a candidate gene for type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 189-193 [PMID: 12359146 DOI: 10.1016/S1096-7192(02)00127-0]
- 33 Ogawa M, Mizofuchi H, Kobayashi Y, Tsuzuki G, Yamamoto M, Wada S, Kamemura K. Terminal differentiation program of skeletal myogenesis is negatively regulated by O-GlcNAc glycosylation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 24-32 [PMID: 22056510 DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.10.011]
- 34 Tardio L, Andrés-Bergós J, Zachara NE, Larrañaga-Vera A, Rodriguez-Villar C, Herrero-Beaumont G, Largo R. O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification is increased in the cartilage of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 259-263 [PMID: 24333294 DOI: 10.1016/j.joca.2013.12.001]
- 35 Cohen I, Silberstein E, Perez Y, Landau D, Elbedour K, Langer Y, Kadir R, Volodarsky M, Sivan S, Narkis G, Birk OS. Autosomal recessive Adams-Oliver syndrome caused by homozygous mutation in EOGT, encoding an EGF domain-specific O-GlcNAc transferase. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 374-378 [PMID:



- 23860037 DOI: 10.1038/ejhg.2013.159]
- 36 麻砚涛, 罗浑金, 靳倩, 张树菊, 李家大. O-GlcNAc修饰调节生物节律研究进展. *生命科学* 2015; 27: 1403-1408
  - 37 Hilgers RH, Xing D, Gong K, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. Acute O-GlcNAcylation prevents inflammation-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H513-H522 [PMID: 22777418 DOI: 10.1152/ajpheart.01175.2011]
  - 38 郑康, 景亮. 蛋白O-GlcNAc修饰在谷氨酰胺改善感染性休克大鼠血管低反应性中的作用. *中华麻醉医学杂志* 2012; 32: 866-869
  - 39 Xing D, Gong K, Feng W, Nozell SE, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. O-GlcNAc modification of NF $\kappa$ B p65 inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammatory mediator expression in rat aortic smooth muscle cells. *PLoS One* 2011; 6: e24021 [PMID: 21904602 DOI: 10.1371/journal.pone.0024021]
  - 40 杨火梅, 于超, 杨竹. 功能蛋白的O-糖基化和p38磷酸化共同参与调控单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭. *中国细胞生物学学报* 2012; 34: 226-233
  - 41 杨同宁, 江跃全, 杨火梅, 李佳佳, 杨竹, 曹伟国, 朱冰, 唐云乔, 于超. 壳寡糖通过p38MAPK糖基化修饰抑制TNF- $\alpha$ 诱导的EA.hy926细胞IL-6、IL-8的表达. *中国药理学通报* 2011; 27: 252-257
  - 42 Li Y, Liu H, Xu QS, Du YG, Xu J. Chitosan oligosaccharides block LPS-induced O-GlcNAcylation of NF- $\kappa$ B and endothelial inflammatory response. *Carbohydr Polym* 2014; 99: 568-578 [PMID: 24274545 DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.08.082]
  - 43 赵莹, 吴小兰, 郭林明, 刘艳霞, 刘蕾, 刘俊康. N-乙酰氨基葡萄糖对乙醇致肝组织损伤的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)* 2011; 37: 456-560
  - 44 Zou L, Yang S, Champattanachai V, Hu S, Chaudry IH, Marchase RB, Chatham JC. Glucosamine improves cardiac function following trauma-hemorrhage by increased protein O-GlcNAcylation and attenuation of NF- $\kappa$ B signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H515-H523 [PMID: 19098112 DOI: 10.1152/ajpheart.01025.2008]
  - 45 Balistreri CR, Candore G, Accardi G, Colonna-Romano G, Lio D. NF- $\kappa$ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing* 2013; 10: 24 [PMID: 23786653 DOI: 10.1186/1742-4933-10-24]
  - 46 Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, Kim SY, Shin JA, Oh ES, Oh S, Kim JB, Lee JK, Han IO. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia* 2010; 58: 1881-1892 [PMID: 20737476 DOI: 10.1002/glia.21058]
  - 47 王瑾, 陆新建, 郑康. 谷氨酰胺对脓毒症大鼠脑功能的保护作用. *临床麻醉学杂志* 2013; 29: 271-274
  - 48 李力, 李弼民, 蔡敏, 程峰涛, 王斌, 黄玲. 谷氨酰胺对实验性结肠炎BABL/C小鼠肠黏膜的修复作用. *同济大学学报(医学版)* 2015; 36: 11-15
  - 49 具英花, 于爱鸣, 解智慧. 葡萄糖胺对TNF- $\alpha$ 诱导的血管内皮细胞VCAM-1表达的影响. *解剖科学进展* 2010; 16: 240-242
  - 50 Tsokos GC, Nambiar MP, Juang YT. Activation of the Ets transcription factor Elf-1 requires phosphorylation and glycosylation: defective expression of activated Elf-1 is involved in the decreased TCR zeta chain gene expression in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 987: 240-245 [PMID: 12727645 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06054.x]
  - 51 梁少楠, 李宇恒, 许春丽. 应用凝集素芯片检测系统性红斑狼疮红细胞膜表面糖链变化. *基因组学与应用生物学* 2014; 33: 722-728
  - 52 Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, McCune WJ, Somers E, Gonzalez-Rivera T, Strickland F, Richardson B. Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus. *J Autoimmun* 2013; 41: 60-71 [PMID: 23434382 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.006]
  - 53 Golks A, Tran TT, Goetschy JF, Guerini D. Requirement for O-linked N-acetylglucosaminyltransferase in lymphocytes activation. *EMBO J* 2007; 26: 4368-4379 [PMID: 17882263 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601845]
  - 54 Ramakrishnan P, Clark PM, Mason DE, Peters EC, Hsieh-Wilson LC, Baltimore D. Activation of the transcriptional function of the NF- $\kappa$ B protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation. *Sci Signal* 2013; 6: ra75 [PMID: 23982206 DOI: 10.1126/scisignal.2004097]
  - 55 Jochmann R, Thureau M, Jung S, Hofmann C, Naschberger E, Kremmer E, Harrer T, Miller M, Schaft N, Stürzl M. O-linked N-acetylglucosaminylation of Sp1 inhibits the human immunodeficiency virus type 1 promoter. *J Virol* 2009; 83: 3704-3718 [PMID: 19193796 DOI: 10.1128/JVI.01384-08]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满

### ■背景资料

生长激素(growth hormone, GH)在临床上广泛应用于各种疾病, 而GH不敏感是其重要的不良反应。肝脏是GH在人体最重要的靶器官, Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)是GH在肝脏最重要的信号通路, STAT5的磷酸化水平直接影响了GH的生物学效应。

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满, 南方医科大学南方医院消化内科 广东省广州市 510515

国家自然科学基金资助项目, No. 81170743

作者贡献分布: 本课题由赵巧飞、徐扬志及邹婧参与实验操作与论文撰写; 何济满设计指导与撰写。

通讯作者: 何济满, 教授, 510515, 广东省广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院消化内科。  
[jimanhe@smu.edu.cn](mailto:jimanhe@smu.edu.cn)  
电话: 020-62786221

收稿日期: 2016-01-02  
修回日期: 2016-03-30  
接受日期: 2016-04-05  
在线出版日期: 2016-05-08

### Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver

Qiao-Fei Zhao, Yang-Zhi Xu, Jing Zou, Ji-Man He

Qiao-Fei Zhao, Yang-Zhi Xu, Jing Zou, Ji-Man He, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangdong 510515, Guangzhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170743

Correspondence to: Ji-Man He, Professor, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Street, Baiyun District, Guangdong 510515, Guangzhou Province, China. [jimanhe@smu.edu.cn](mailto:jimanhe@smu.edu.cn)

Received: 2016-01-02  
Revised: 2016-03-30  
Accepted: 2016-04-05  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of chronic administration of growth hormone (GH) on the JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver.

**METHODS:** Healthy male BALB/c mice were treated with recombinant human growth hormone (r-hGH) daily for two weeks, or with equal amount of sterile phosphate buffered saline (PBS). Then the expression levels of tyrosine phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 (P-STAT5), and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) mRNA and growth hormone receptor (GHR) were examined. H4-II-E cells were treated with r-hGH daily for 4 d, or with equal amount of PBS. Then the expression level of P-STAT5 and the DNA binding activity of P-STAT5 were examined.

**RESULTS:** After chronic administration of GH, liver P-STAT5 level decreased, SOCS-3 mRNA increased ( $P < 0.05$ ), and no change was observed for GHR expression. Similar results were observed in the cell culture experiments. Chronic administration of GH caused an inhibition of P-STAT5 expression and also its DNA binding activity ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Chronic administration of GH inhibits the JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver *via* mechanisms possibly associated with increasing the expression of SOCS-3 gene.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Growth hormone; Signal

### ■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

transducer and activator of transcription 5; Suppressor of cytokine signaling-3

Zhao QF, Xu YZ, Zou J, He JM. Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2032-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2032.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

## 摘要

**目的:** 研究生长激素(growth hormone, GH)慢性刺激对肝脏Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)信号通路的影响。

**方法:** 动物实验使用健康BALB/c ♂小鼠, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每日分别予GH或PBS刺激共2 wk; 检测肝脏P-STAT5、信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)-3 mRNA及生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)水平。细胞实验使用大鼠肝癌细胞H4-II-E, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每日分别予GH或PBS刺激共4 d; 检测细胞P-STAT5水平及P-STAT5与DNA的结合水平。

**结果:** 动物试验中, 小鼠接受GH慢性刺激后, 肝脏P-STAT5水平降低, SOCS-3 mRNA水平升高( $P<0.05$ ), 而GHR水平无变化。细胞实验中, GH慢性刺激同样导致P-STAT5水平下降( $P<0.05$ ), 同时P-STAT5与DNA的结合水平亦降低( $P<0.05$ )。

**结论:** GH慢性刺激可抑制肝脏JAK2-STAT5信号通路, 其机制可能是SOCS-3基因的表达增加, 从而抑制了STAT5的磷酸化。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝脏; 生长激素; 信号转导及转录激活因子5; 信号转导抑制因子-3

**核心提示:** 生长激素慢性刺激可抑制肝脏Janus激酶2-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)信号通路, 其机制可能与SOCS-3基因的表达增加抑制了STAT5的磷酸化有关。

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满. 生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2032-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2032.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

com/1009-3079/24/2032.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

## 0 引言

生长激素(growth hormone, GH)是人体重要的生长调节因子, 对机体代谢与生长发育有多种影响<sup>[1,2]</sup>。GH缺乏可造成儿童生长发育障碍、成人代谢紊乱等疾病。临床上常使用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, r-hGH)治疗GH缺乏症(growth hormone deficiency, GHD), 以及儿童慢性肾功能不全、先天性卵巢发育不全综合征(turner syndrome, TS)、HIV/AIDS的消耗与恶病质、炎症性肠病、烧伤、重症胰腺炎等<sup>[3-9]</sup>。但长期使用易产生GH不敏感, 而其机制还很多都不清楚。

Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)通路是GH重要的信号通路。GH与生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)结合后激活JAK2与自身的磷酸化, 进一步激活STAT5磷酸化产生P-STAT5, P-STAT5结合于DNA上GH调控基因的启动区域, 激活一系列基因表达, 从而产生各种细胞效应<sup>[1,2,10]</sup>。信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族被认为对该通路有调控作用, 其中SOCS-2、SOCS-3及CIS被认为是该信号通路的抑制性调控因子<sup>[10-12]</sup>。肝脏是人体GH重要的靶器官, 本研究从在体水平(健康BALB/c ♂小鼠)及细胞水平(大鼠肝癌细胞系H4-II-E), 研究GH慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号转导通路的影响机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 8周龄BALB/c ♂小鼠16只, SPF级标准饲养于南方医院动物实验中心, 大鼠肝癌细胞系H4-II-E, 冻存于南方医院广东省消化病研究所。注射用重组人生长激素(安苏萌)(20141229)[安徽安科生物工程(集团)股份有限公司], P-Stat 5b抗体(Tyr694)(D47E7)(美国Cell Signaling公司), P-Stat 5b抗体(Tyr694)(C71E5)(美国Cell Signaling公司), 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG/Alexa Flor 488(ZF0511)(北京中杉金桥公司), GHR抗体(B-10)(SC-137185)(美国Santa Cruz公司),  $\beta$ -Actin抗体(MG3)(RM2001)(锐抗生物), 辣根

## ■ 研究前沿

JAK2-STAT5通路是GH重要的信号转导通路, 可介导细胞的生长、增殖、代谢与凋亡。该通路中STAT5磷酸化水平的抑制与GH不敏感效应直接相关, 其中SOCS基因家族的抑制性调节作用受到广泛的关注。而其发挥调节作用的机制仍有许多不清楚。



## ■ 相关报道

GH-JAK2-STAT5信号通路的抑制与生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)水平下调及STAT5的磷酸化水平降低直接相关。SOCS基因家族对该通路可产生抑制性调节作用。

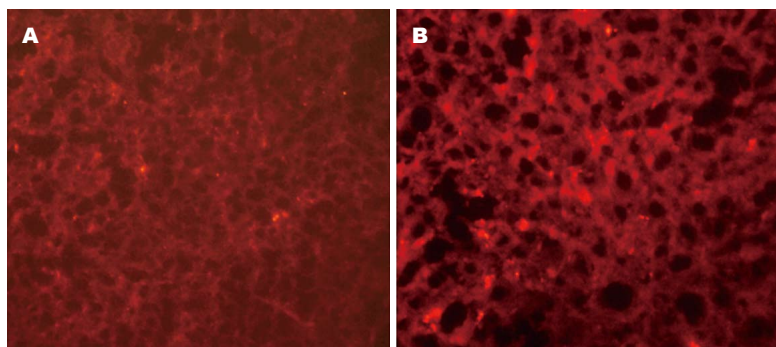


图1 生长激素慢性刺激对肝脏STAT5磷酸化的影响( $\times 1000$ )。A: 生长激素慢性刺激组; B: 对照组。STAT5: 信号转导及转录激活因子5。

过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG(ZB2305)(北京中杉金桥公司), 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(ZB2301)(北京中杉金桥公司), SHP-1抗体(Y476)(ab32559)(美国Santa Cruz公司), BCA蛋白检测试剂盒(#23228, #1859078)(美国Thermo公司), 化学发光增强剂(ECL)试剂盒(P0018-1, P0018-2)(上海碧云天公司), EMSA试剂盒(#20148)(美国Thermo公司), Miles 4622全自动组织脱水机(德国Miles公司), 正置荧光显微镜(BX50)(日本奥林巴斯公司), BeckmanCS-15R低温高速离心机(美国Beckman公司), Power Pac-HC164-5052电泳仪(美国BIO.RAD公司), 硝酸纤维素薄膜(美国Millipore公司), X-OMAT BT医用X射线胶片[锐珂(厦门)医疗器材有限公司], GDS7500光密度扫描仪(美国UVT公司), Surecycler8800PCR仪(美国Agilent Technologies公司), Light Cycler 480II PCR仪(瑞士Roche公司), ImageJ光密度分析软件, SPSS20.0软件。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物实验:** 将16只6-8周龄的健康♂BALB/c小鼠随机分为GH慢性刺激组和对照组, 每组8只。GH慢性组按3  $\mu\text{g/g}$ 体质量剂量予2次/d腹腔注射r-hGH(1 mg/mL), 对照组予等量0.1 mol/L的PBS液, 共2 wk; 末次注射后16 h于次日上午8:00处死。处死前使用水合氯醛充分麻醉, 然后快速摘取肝脏冻存于液氮中, 再移至-80℃低温冰箱长期保存。制作冰冻组织切片, 免疫荧光法检测小鼠肝组织中P-STAT5的表达水平; 提取组织RNA, RT-PCR检测SOCS-3基因mRNA的表达水平; 提取组织蛋白, 蛋白印迹法(Western blot)检测GHR的表达水平。

**1.2.2 细胞培养实验:** H4-II-E细胞均匀铺12孔细胞培养板, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每

组6孔, 予含4%胎牛血清的DMEM培养基培养。每日分别予等量r-hGH(500 ng/mL)与PBS(0.1 mmol/L)刺激, 共4 d, 末次刺激后24 h予血清及GH饥饿6 h, 之后每组3孔予1次单剂量r-hGH刺激, 3孔予等量PBS, 30 min后裂解。提取细胞蛋白, Western blot检测P-STAT5的表达水平; 提取细胞DNA, 凝胶迁移实验(EMSA)检测P-STAT5与DNA的结合水平。

**统计学处理** 实验数据使用Microsoft Excel2010软件记录, 采用SPSS20.0统计软件进行统计学分析, 两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验(Independent-Samples  $t$  Test)或Satterthwaite近似 $t$ 检验(符合或不符合方差齐性), 实验结果以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 GH慢性刺激致肝脏STAT5磷酸化水平降低** STAT5是JAK2-STAT5信号通路重要的信号因子, 磷酸化之后才可激活相应的基因表达。故本实验检测了GH慢性刺激下肝脏STAT5磷酸化水平的变化。图1为组织免疫荧光实验, 结果显示相较于对照组, GH慢性刺激组小鼠肝脏的P-STAT5水平降低, 提示该信号通路受到了抑制(图1)。

**2.2 GH慢性刺激对肝脏SOCS-3基因及GHR的影响** RT-PCR实验结果显示, 与对照组相比, GH慢性刺激后, 小鼠肝脏的SOCS-3 mRNA水平显著升高( $P < 0.05$ )(表1, 图2)。GHR的表达水平直接影响GH信号调节, Western blot实验结果显示, GH慢性刺激组和对照组小鼠肝脏GHR表达水平无显著性差异( $P < 0.05$ )(表1, 图2)。

**2.3 GH慢性刺激降低肝脏对GH的敏感性**及P-STAT5与DNA的结合能力 Western blot实验



表 1 生长激素慢性刺激组与对照组SOCS-3 mRNA及GHR水平的比较 ( $n = 4$ )

项目	GH慢性刺激组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
SOCS-3 mRNA相对值	$0.88 \pm 0.40^a$	$0.23 \pm 0.07$	2.803	0.049
GHR灰度相对值	$0.95 \pm 0.17$	$1.25 \pm 0.22$	1.874	0.134

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. SOCS: 信号转导抑制因子; GH: 生长激素; GHR: 生长激素受体.表 2 生长激素慢性刺激组与对照组P-STAT5及P-STAT5-DNA结合水平的比较 ( $n = 6$ )

项目	GH慢性刺激组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
P-STAT5灰度相对值	$0.83 \pm 0.16^a$	$2.04 \pm 0.27$	6.682	0.003
P-STAT5-DNA结合灰度相对值	$0.80 \pm 0.12^a$	$1.59 \pm 0.30$	4.298	0.013

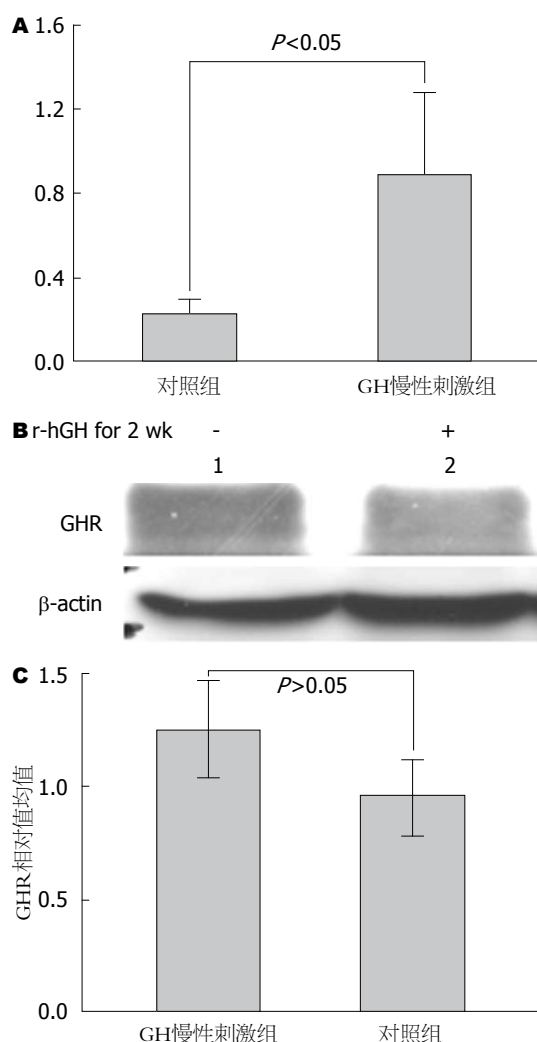
<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素.

图 2 生长激素慢性刺激对肝脏SOCS-3基因及GHR的影响. A: 对肝脏SOCS-3基因转录的影响; B: 肝脏GHR Western blot实验结果; C: 肝脏GHR灰度相对值. 1: 对照组; 2: GH慢性刺激组. SOCS: 信号转导抑制因子; GH: 生长激素; GHR: 生长激素受体.

## ■ 创新亮点

本文研究了GH长期刺激抑制肝脏JAK2-STAT5信号通路是否与SOCS-3基因表达水平及GHR表达水平有关. 研究结果显示, GH慢性刺激可致SOCS-3基因表达水平增加, 而不影响GHR的表达水平, 同时致STAT5磷酸化水平降低, 提示SOCS-3表达水平增加可能与STAT5的磷酸化水平降低有关.

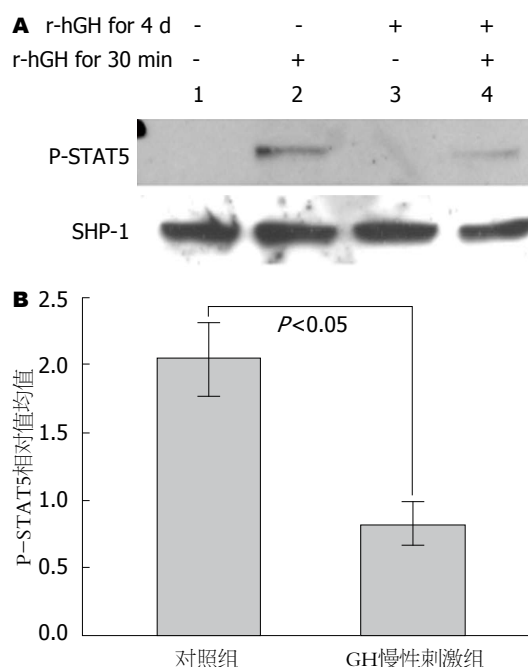


图 3 生长激素慢性刺激下肝脏对生长激素的敏感性. A: Western blot结果; B: 三次独立实验灰度相对值. 1, 2: 对照组; 3, 4: GH慢性刺激组. STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素.

结果显示GH慢性刺激组的P-STAT5水平显著降低( $P < 0.05$ ). 该结果印证了小鼠肝脏的实验结果, 提示肝脏对GH的敏感性降低(表2, 图3). EMSA实验结果显示相较于对照组, GH慢性刺激组P-STAT5与DNA结合水平显著降低(表2, 图4)( $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

本研究通过体内(健康小鼠)和体外(H4-II-E细

## 应用要点

GH慢性刺激致SOCS-3基因表达水平增加, 可能抑制了STAT5的磷酸化水平, 进而抑制了肝脏JAK2-STAT5信号通路。提示GH慢性刺激确可致GH不敏感效应, 可能对GH的临床应用方式有一定的指导意义。

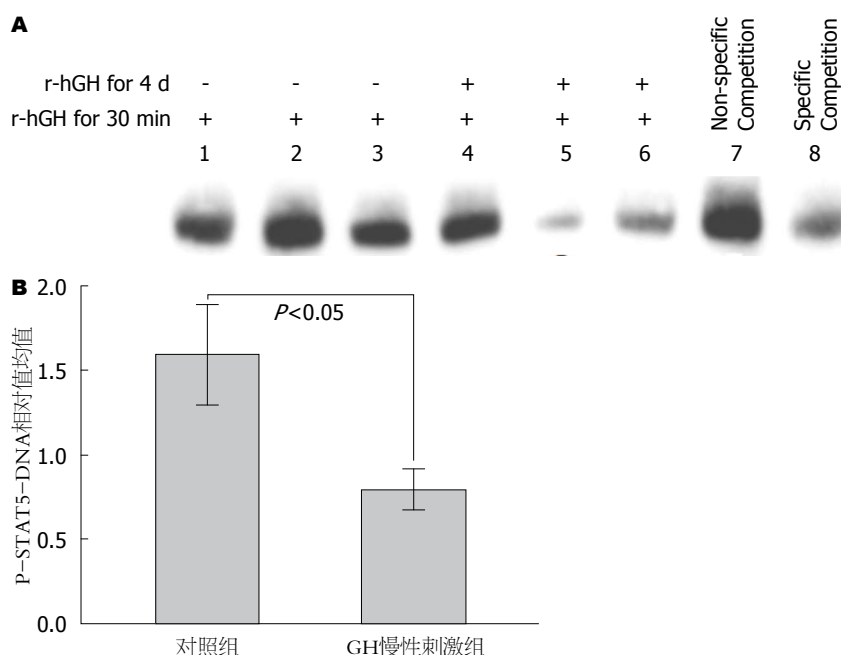


图4 生长激素慢性刺激对肝脏P-STAT5与DNA结合能力的影响。A: EMSA实验结果; B: 三次独立实验灰度相对值。1-3: 对照组; 4-6: GH慢性刺激组; 7: 非特异性结合; 8: 特异性结合。STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素。

胞系)实验检测了GH慢性刺激对肝脏的GH敏感性的影响机制。GH慢性刺激可导致肝脏STAT5的磷酸化水平降低, 降低肝脏对GH的敏感性。其机制可能是GH慢性刺激导致了肝脏SOCS-3基因的转录水平升高。

由于GHR水平直接影响GH的信号转导效率, 有研究报道外科重症患者GHR合成减少且降解增加, 是GH不敏感的机制之一, 并且认为应用外源性GH可以增加GHR的表达水平<sup>[13]</sup>。本研究中, 外源性GH慢性刺激并未影响健康小鼠肝脏GHR的表达水平, 这提示不同生理状态下GH敏感性降低的机制可能不同。

SOCS-2、SOCS-3和CIS基因被认为是JAK2-STAT5信号通路的3个抑制性因子<sup>[10,12,14,15]</sup>。其中SOCS-2基因对该通路的调控既可抑制也可增强<sup>[16-18]</sup>。本研究前期实验曾检测了GH慢性刺激下SOCS-2和CIS信号的变化及其机制, 发现GH慢性刺激后, 肝脏SOCS-2表达没有变化, 但CIS表达确有增加<sup>[19]</sup>。本实验又进一步检测了SOCS-3的作用。结果显示, GH慢性刺激导致的肝脏对GH的敏感性降低可能与SOCS-3也有关。

内源性GH的分泌是脉冲式的, 睡眠醒来之前分泌最为活跃。由于内源性GH和外源性注射激素可能相互影响而干扰研究结果, 为保证实验的重复性, 小鼠每天注射r-hGH的时间

是固定的, 处死时间也是一致的。

本研究使用了6-8周龄的健康小鼠。由于GH对人体最主要的作用为促进个体生长, 故儿童缺乏GH可导致生长障碍与发育迟缓, 目前临床上主要使用外源性GH替代疗法治疗儿童GHD。因此本研究选择6-8周龄健康小鼠。研究结果说明, 长期的GH替代疗法虽然有效, 但易产生不良反应即GH不敏感。因此, 如何处理GH的临床治疗和不良反应之间的平衡是急需探索的另一个课题。

## 4 参考文献

- 1 Sotelo AI, Miquet JG, González L, Bartke A, Turyn D. Vitamin D3 cannot revert desensitization of growth hormone (GH)-induced STAT5-signaling in GH-overexpressing mice non-calcemic tissues. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 148-156 [PMID: 17881271 DOI: 10.1016/j.ghir.2007.08.001]
- 2 Martinez CS, Piazza VG, Ratner LD, Matos MN, González L, Rulli SB, Miquet JG, Sotelo AI. Growth hormone STAT5-mediated signaling and its modulation in mice liver during the growth period. *Growth Horm IGF Res* 2013; 23: 19-28 [PMID: 23245546 DOI: 10.1016/j.ghir.2012.11.002]
- 3 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003264 [PMID: 22336787 DOI: 10.1002/14651858.CD003264.pub3]
- 4 Rogol AD. Clinical and humanistic aspects of growth hormone deficiency and growth-related disorders. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 18:

- eS4-e10 [PMID: 22590765]
- 5 Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary* 2012; 15: 301-310 [PMID: 22271255 DOI: 10.1007/s11102-011-0372-6]
  - 6 Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. *Clin Ther* 2007; 29: 2269-2288 [PMID: 18158071 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.11.004]
  - 7 Mauras N, George D, Evans J, Milov D, Abrams S, Rini A, Welch S, Haymond MW. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism* 2002; 51: 127-135 [PMID: 11782884 DOI: 10.1053/meta.2002.28972]
  - 8 包建华. 重组人生长激素的临床应用进展. *药学服务与研究* 2008; 8: 272-275
  - 9 Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Effects of chronic growth hormone treatment on energy intake and resting energy metabolism in patients with human immunodeficiency virus-associated wasting--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1542-1547 [PMID: 9589652 DOI: 10.1210/jcem.83.5.4772]
  - 10 Tollet-Egnell P, Flores-Morales A, Stavr us-Evers A, Sahlin L, Norstedt G. Growth hormone regulation of SOCS-2, SOCS-3, and CIS messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 3693-3704 [PMID: 10433229]
  - 11 Davey HW, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Hilton DJ, Adams TE. STAT5b mediates the GH-induced expression of SOCS-2 and SOCS-3 mRNA in the liver. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 158: 111-116 [PMID: 10630411 DOI: 10.1016/S0303-7207(99)00175-6]
  - 12 Ram PA, Waxman DJ. SOCS/CIS protein inhibition of growth hormone-stimulated STAT5 signaling by multiple mechanisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 35553-35561 [PMID: 10585430 DOI: 10.1074/jbc.274.50.35553]
  - 13 王治国, 秦环龙. 外科重症疾病获得性生长激素抵抗的研究进展. *肠外与肠内营养* 2006; 13: 250-253
  - 14 Greenhalgh CJ, Bertolino P, Asa SL, Metcalf D, Corbin JE, Adams TE, Davey HW, Nicola NA, Hilton DJ, Alexander WS. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1394-1406 [PMID: 12040024 DOI: 10.1210/mend.16.6.0845]
  - 15 Nicholson SE, Hilton DJ. The SOCS proteins: a new family of negative regulators of signal transduction. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 665-668 [PMID: 9620657]
  - 16 Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, Corbin JE, Uren R, Morgan PO, Fabri LJ, Zhang JG, Martin HM, Willson TA, Billestrup N, Nicola NA, Baca M, Alexander WS, Hilton DJ. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-40184 [PMID: 12208853 DOI: 10.1074/jbc.C200450200]
  - 17 Favre H, Benhamou A, Finidori J, Kelly PA, Edery M. Dual effects of suppressor of cytokine signaling (SOCS-2) on growth hormone signal transduction. *FEBS Lett* 1999; 453: 63-66 [PMID: 10403376 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00681-X]
  - 18 Zellmer S, Sickinger S, Schmidt-Heck W, Guthke R, Gebhardt R. Heterogeneous expression of suppressor of cytokine signalling 2 (SOCS-2) in liver tissue. *J Anat* 2009; 215: 176-183 [PMID: 19470084 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01085.x]
  - 19 谭微, 陈小兰, 王楚琼, 姜泊, 何继满. 慢性重组人生长激素对小鼠肝脏STAT5的影响及其机制. *重庆医学* 2013; 26: 3142-3144

#### ■同行评价

本文研究通过动物实验和体外细胞实验探讨了GH慢性刺激对肝脏P-STAT5、SOCS-3 mRNA及GHR水平以及P-STAT5与DNA的结合水平的影响, 比较详实地证实了长期的GH替代疗法虽然有效, 但易产生GH不敏感. 全文设计合理可行, 方法较为先进可靠, 结论可信, 对于临床的GH的应用有较为客观的实际指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷

### ■背景资料

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是专职的抗原提呈细胞, 与移植免疫识别关系密切, 在各种肿瘤和微生物感染性疾病中, 起到重要作用。其可作为诱导机体产生免疫耐受而用以治疗自身免疫性疾病和减轻器官移植免疫排斥, 诱导免疫耐受, 因此任何基础与临床研究均是建立在对其成功诱导的基础上的, 而用GM-CSF协同白介素4(interleukin 4, IL-4)是较为常用的方法之一。但诸多报道其应用浓度范围太宽泛, 实用性欠缺。

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科一病区 云南省昆明市 650101

谢楠, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

教育部博士点新教师基金资助项目, No. 20105317120002  
2010年度云南省自然科学基金资助项目, No. 2010ZC127

作者贡献分布: 此课题由付必莽负责; 付必莽与张捷指导; 付必莽进行文献检索及实验设计; 实验操作及数据采集由张理超、唐波、李春满、赵越、胡明道及谢楠共同完成; 数据分析及论文撰写由付必莽与谢楠完成; 实验指导及论文修改由付必莽完成。

通讯作者: 付必莽, 教授, 硕士生导师, 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肝胆胰外科一病区。fubimang@126.com

收稿日期: 2016-03-08  
修回日期: 2016-03-30  
接受日期: 2016-04-05  
在线出版日期: 2016-05-08

### Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*

Nan Xie, Li-Chao Zhang, Bi-Mang Fu, Bo Tang, Chun-Man Li, Yue Zhao, Ming-Dao Hu, Jie Zhang

Nan Xie, Li-Chao Zhang, Bi-Mang Fu, Bo Tang, Chun-Man Li, Yue Zhao, Ming-Dao Hu, Jie Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Doctoral Fund of Ministry of Education of China, No. 20105317120002; Yunnan Provincial Natural Science Foundation of China, No. 2010ZC127

Correspondence to: Bi-Mang Fu, Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second

Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. fubimang@126.com

Received: 2016-03-08  
Revised: 2016-03-30  
Accepted: 2016-04-05  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) with interleukin (IL)-4 on the morphology, purity, and number of mouse bone marrow-derived dendritic-like cells, in order to explore the optimal conditions for culturing dendritic cells.

**METHODS:** Mouse bone marrow mononuclear cells were dissociated and purified, and then different concentrations of GM-CSF with IL-4 were added. The morphology and phenotype of dendritic-like cells were assessed, and their ability to activate allogeneic lymphocytes was measured.

**RESULTS:** In a certain concentration range, with the increase of the concentration of GM-CSF, the number, purity and maturity of mouse bone marrow-derived dendritic cells increased, but high concentrations of GM-CSF had an inhibitory effect. The optimal GM-CSF concentration range was 10-20 ng/mL.

**CONCLUSION:** Optimal concentrations of GM-CSF and IL-4 can be combined to enhance the ability to induce murine bone marrow mononuclear cells to differentiate into dendritic cells. Rational use of these two factors can

### ■同行评议者

陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学; 中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院



increase the number, purity and maturity of dendritic cells.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Dendritic cells; Culture *in vitro*; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Interleukin-4

Xie N, Zhang LC, Fu BM, Tang B, Li CM, Zhao Y, Hu MD, Zhang J. Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 2038-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2038>

## 摘要

**目的:** 观察不同浓度粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)联合白介素4(interleukin, IL-4)对小鼠骨髓源性树突状细胞(dendritic cell, DC)形态、纯度、细胞数目的影响, 探究树突状细胞诱导培养的最适宜条件。

**方法:** 分离、纯化小鼠骨髓单个核样细胞, 分别加入不同浓度梯度的GM-CSF和定量的IL-4, 对其进行形态学观察和细胞表型检测, 以及对转基因淋巴细胞的激活作用测定。

**结果:** 在一定浓度范围内, 随着GM-CSF浓度的增加, 小鼠骨髓源性树突状细胞的数目、纯度及成熟度亦随之增加。而过高浓度的GM-CSF反而导致抑制作用。据此, 可推测理想的GM-CSF浓度范围应为10-20 ng/mL。

**结论:** 适宜浓度的GM-CSF联合IL-4可提升小鼠骨髓单个核样细胞向树突状细胞分化的能力, 两种细胞刺激因子的合理运用, 可增加树突状细胞的数目、纯度及成熟度。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 树突状细胞; 体外培养; 粒-巨噬细胞集落刺激因子; 白介素-4

**核心提示:** 本实验对粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)最适宜浓度范围做了初步探究, 用实验证明了其最适宜浓度, 为后续的树突状细胞(dendritic cell, DC)研究奠定了坚实的基础,

同样是肿瘤免疫、器官移植免疫等多种疾病研究中需要用到相关DC培养诱导方式, 也阐明了GM-CSF的双重诱导结果。

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷. GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2038-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2038>

## 0 引言

树突状细胞(dendritic cell, DC)是专职的抗原提呈细胞(antigen present cells, APC), 与移植免疫识别关系密切, 在各种肿瘤和微生物感染性疾病中, 亦起到重要作用<sup>[1]</sup>. 其可作为诱导机体产生免疫耐受而用以治疗自身免疫性疾病和减轻器官移植免疫排斥, 诱导免疫耐受, 髓源性DC起源于骨髓, 其由CD34<sup>+</sup>造血干细胞诱导分化而来, 因成熟时有多样突起而得名. DC分布于全身各组织器官. 多数处于未成熟状态, 摄取抗原或被其他因素刺激分化成熟成mDC<sup>[1,2]</sup>.

DC虽分布广泛, 但数量稀少. 在血液中, 其含量约为血细胞总数的1%左右, 因此DC的研究及应用主要依赖体外培养扩增而获得<sup>[1-4]</sup>. 当前体外培养获得DC的方法有多种, 培养较为常用的方法是细胞因子粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)联合白介素4(interleukin 4, IL-4)诱导法. 该方法主要为对采集的单个核细胞或骨髓干细胞, 用GM-CSF联合IL-4等细胞刺激因子进行体外定向诱导分化, 得到未成熟树突状细胞(immature dendritic cell, imDC), 再根据不同研究需要使用不同抗原刺激得到半成熟DC(semi mature dendritic cell, smDC)<sup>[3-5]</sup>. 但对于培养DC和所要的最适宜的细胞因子浓度及不同细胞因子对于DC培养成熟状态及影响的研究尚存不少争议, 且文献使用浓度范围相差较大. 本研究通过不同浓度梯度GM-CSF诱导得到DC, 以期明确培养DC的最适宜细胞因子浓度, 为今后研究DC提供必要的理论支持及操作方法。

## 1 材料和方法

1.1 材料 SPF级♂ C57BL/6小鼠60只、LBALB/c

## ■ 研究前沿

基于DC与肿瘤的发生和器官移植免疫耐受的相关研究一直是热门的研究方向之一, 部分研究结果已经显示了其强大的临床效应, 但同样其中的诸多机制和通路依然未能阐述清楚, 需大量研究明确。

## ■ 相关报道

付必莽等报道半成熟DC的器官移植免疫耐受的诱导及相关机制, 并创新性的使用逆向解剖法游离股骨/胫骨快捷制备小鼠骨髓细胞, 相关研究结果具有极强新意。

小鼠60只, 6-8周龄, 体质量 $20 \text{ g} \pm 4 \text{ g}$ , 由中山大学实验动物中心提供。FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司)、重组小鼠GM-CSF、IL-4(Peprotech公司)、FITC标记的大鼠抗小鼠CD86, MHC-II抗体(I-Ab), PE标记的大鼠抗小鼠CD80抗体和PE-CY5标记的鼠抗CD11c购自美国(Laboratories公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞的制备: 参考文献[5], 并稍做修改。脱颈法处死小鼠, 置于700 mL/L的乙醇中, 浸泡5 min。超净台内取出股骨和胫骨, 浸泡于PBS中。用10 mL注射器吸取PBS从骨干的一端刺入骨髓腔, 将骨髓细胞冲入10 mL离心管, 反复冲洗, 直至骨变白为止。离心, 3000 r/min, 离心10 min后弃上清, 加入红细胞裂解液, 吹打混匀, 室温静置5 min待红细胞溶解后, 再次离心, 3000 r/min, 离心10 min后, 弃上清。PBS洗涤2次, 并以完全培养液重悬后分装培养, 恒温培养3-4 h, 换8孔培养板中培养, 加入完全培养基3 mL, 再加入不同浓度梯度的GM-CSF, 孵箱中继续培养, 适时补充培养基及细胞因子(同等浓度梯度), 7 d后吹打并收集细胞。

按加入细胞因子浓度不同共分7组, 每组设3个复孔。第1组: GM-CSF 2 ng/mL, 第2组: GM-CSF为5 ng/mL, 第3组: GM-CSF为10 ng/mL, 第4组: GM-CSF为20 ng/mL, 第5组: GM-CSF为50 ng/mL, 第6组: GM-CSF为100 ng/mL, 以上各组IL-4的浓度均为40 ng/mL, 第7组为空白对照组, 培养基中不加任何细胞因子。该研究实验操作重复5次。

1.2.2 细胞形态学观察: 倒置相差显微镜(日本OLYMPUS公司)观察细胞形态学变化, 并于第1、3、5、7天拍摄细胞照片。

1.2.3 DC细胞的表型鉴定: (1)细胞表面标志鉴定: 在培养的第6天收集上述各组的细胞, 离心后悬于100  $\mu\text{L}$ , 分别加入8  $\mu\text{L}$ 鼠抗CD11c, 避光孵育15-30 min, PBS洗涤3次, 最后用400  $\mu\text{L}$ 的PBS悬浮细胞, 流式上机检测各组DC细胞CD11c、主要组织相容复合体二类分子(major histocompatibility complex class II, MHC-II)、CD80、CD86表达情况。采用Flowjo流式细胞图分析软件分析流式图, 结果以图表列出; (2)细胞因子表达水平测定: 收集以上各组细胞上清液, 用ELISA试剂盒检测IL-6、IL-10等细胞因子表达水平, 每组设6复孔。

1.2.4 转基因淋巴细胞的激活作用: 参考文献[3]获取BALB/c小鼠脾脏淋巴细胞, 24孔板中加入100  $\mu\text{L}$  BALB/c小鼠淋巴细胞作为反应细胞(细胞数约为 $10^7/\text{mL}$ )。各组DC经丝裂霉素灭活后作为刺激细胞, PBS洗涤细胞2次后, 将100  $\mu\text{L}$ (约 $10^6$ 个细胞)各组灭活细胞分别加入反应细胞中培养2 d后用细胞计数试剂盒(cell counting Kit-80, CCK-8)检测淋巴细胞活化情况。用酶标仪检测450 nm波长处的光密度OD值。各组设6个复孔。

**统计学处理** 采集数据用mean $\pm$ SD表示, 采用方差分析, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )时选用Q检验(New-man-Keuls法)SAS6.12统计软件计算结果。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 细胞形态观察 细胞置于37  $^{\circ}\text{C}$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ 的孵箱中培养3-4 h后, 除部分细胞贴壁外, 可见大量悬浮细胞。各组可获得骨髓源性细胞数为 $(3.4-4.5) \times 10^7$ 个, 去除悬浮细胞后继续培养24 h, 倒置显微镜下部分细胞呈簇状集聚。细胞贴壁生长, 胞体较小, 多为圆形。补充含细胞因子的完全培养基后第2天, 1-4组细胞体积增大, 1、2组未见明显的聚集情况, 3、4组出现贴壁细胞聚集生长趋势, 细胞呈梭形, 似蝌蚪状, 有集落开始形成, 第5、6组细胞数量减少, 可见细胞碎片。7组细胞数目较少, 未出现聚集。培养至第4天, 各组均可见半贴壁DC集落形成, 镜下亦有少量巨噬细胞和成纤维细胞, 1、2组集落较小且较少、分布较为分散, 第3组形成集落数目较为密集, 形态较大, 偶见细小棘突, 第4组集落细胞表面可见数支短小突起, 集落大小及密度较前三组明显, 第5、6组细胞稀疏, 部分出现空泡, 无DC出现, 第7天, 1-4组细胞集落数开始减少, DC形态更趋明显。3、4组较1、2组细胞集落数目多, 突起也较1、2组明显(图1A, B)。第4组细胞突起及集落数目在各组中最为明显, 突起细长且数量最多(图1D), 放大后可较为清晰地看到部分突起(图1E, F)。

2.2 流式细胞术细胞表型分析 收集第7天的细胞, 检测各组活细胞率均 $>85\%$ , 提示细胞生理状态正常。荧光抗体染色后上机行流式细胞分析术。以流式单克隆鼠抗CD11c抗体首先标出阳性表达的细胞, 再检测CD11c $^{+}$ 细胞的

表 1 DC表达细胞因子的水平 (mean ± SD)

因子	1组	2组	3组	4组	5组
IL-1β	52.973 ± 3.046	54.053 ± 4.743	60.721 ± 5.533	72.638 ± 2.277 <sup>b</sup>	58.577 ± 2.359
IL-6	109.330 ± 11.320	157.831 ± 9.710	276.540 ± 5.620	308.278 ± 12.284 <sup>b</sup>	225.336 ± 7.128
IL-10	60.690 ± 4.389	61.498 ± 5.390	56.430 ± 4.348	52.896 ± 2.750	50.720 ± 3.192
IL-12	60.825 ± 3.956	196.760 ± 8.795	224.880 ± 5.795	500.560 ± 14.959 <sup>b</sup>	337.280 ± 8.848

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 3组(临近高值对照组). IL: 白介素.

■ 创新盘点

目前,大多数研究都未明确粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)协同IL-4诱导DC的最适宜浓度,多数研究浓度范围太广且重复性欠佳,未能证明GM-CSF对DC诱导的双重效果.本实验最后得到一个具有探讨性的实验条件,研究极具实用性.

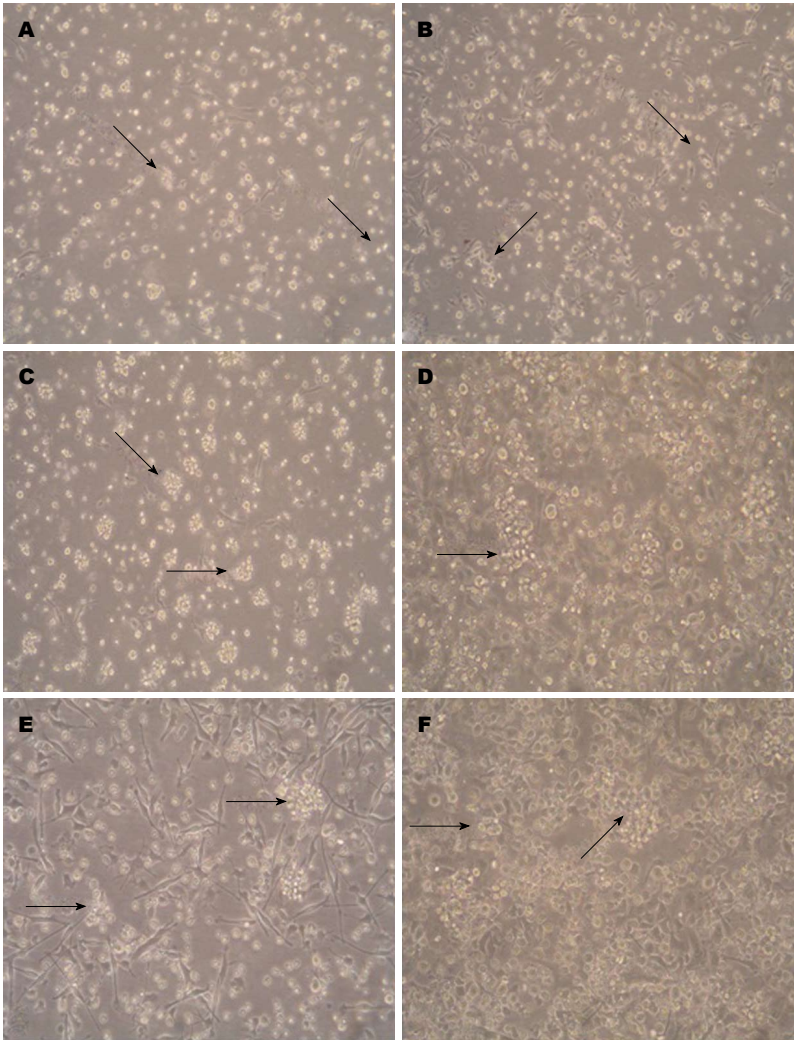


图 1 不同GM-CSF浓度条件下协同IL-4对DC的诱导(×100). A: GM-CSF浓度2 ng/mL, 可见少许集落(集落为树突状细胞); B: GM-CSF浓度5 ng/mL, 见集落数目明显增多; C: GM-CSF浓度为10 ng/mL, 见集落数目及大小均明显增加; D: GM-CSF浓度为20 ng/mL, 见突起形态数目均达最大表达量; E: 树突状细胞放大后的图像, 可看到细胞表面部分突起; F: 树突状细胞放大后的图像, 可看到细胞表面部分突起. 箭头所示处为树突状细胞.

MHC-II、CD80及CD86分子表达量. 结果显示如图2.

2.3 细胞因子表达水平 IL-1β、IL-6、IL-12三种细胞因子的分泌, 4组显著高于前三组(*P*<0.05), 在IL-10的表达上, 三者之间无统计学差异(*P*>0.05)(表1).

2.4 异基因淋巴细胞的激活 CCK-8检测各组不同状态DC对异基因淋巴细胞的激活作用, 结果显示1组(OD450 = 0.17±0.09), 4组(OD450 = 2.35±0.26), 1、4组各组结果差别明显, 对淋巴细胞的激活数量呈渐进式增加. 其余3组结果均呈下降趋势.



# 应用要点

对GM-CSF协同IL-4诱导DC提出了新的探究性实验结果, 同时比较不同浓度GM-CSF对DC诱导过程中的影响, 具有一定实验指导价值.

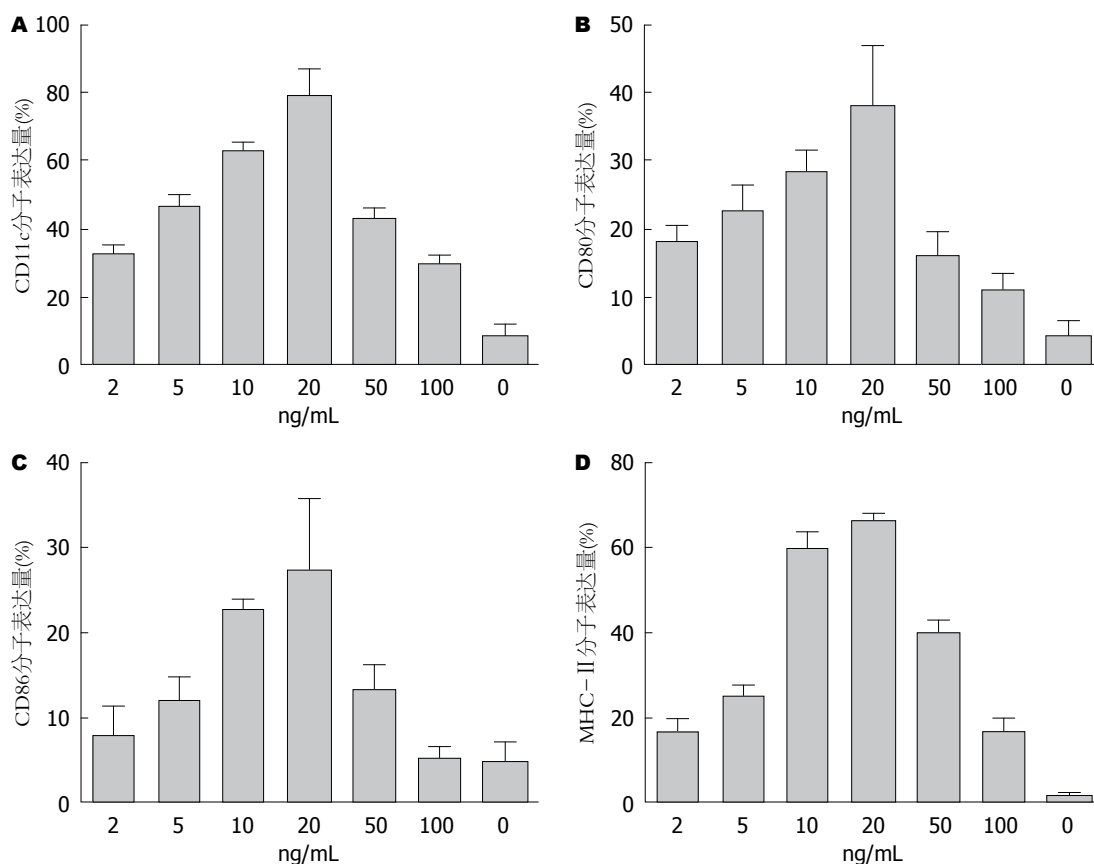


图 2 GM-CSF浓度梯度与DC表型之间的关系. A: CD11c的分子表达情况; B: CD80的分子表达情况; C: CD86的分子表达情况; D: MHC-II的分子表达情况.

## 3 讨论

DC膜表面高表达MHC-I类和MHC-II类分子, 具有特异性表面标志的细胞. 其对抗原摄取, 加工以及刺激T细胞使其激活, 并最终决定T细胞的分化方向<sup>[6,7]</sup>. 近年来随着对DC研究的不断深入, 已经明确其在肿瘤免疫、器官移植免疫等多种疾病中的机制及其治疗方法, 多项临床研究也已开展, 特别是在肿瘤免疫机制及治疗研究方面<sup>[8]</sup>.

DC的不同成熟状态决定了其在免疫应答中的作用, imDC具有很强的抗原摄取和加工能力, 其低表达MHC-II类分子和共刺激分子CD80、CD86和CD40等, 不能活化T细胞, 致使T细胞无反应能力或低反应性, 在诱导机体免疫耐受中起到关键作用, 在器官移植排斥反应中被广泛研究与应用<sup>[5-9]</sup>. 但由于DC在体内数量稀少, 致使研究受限. 因此如何简单、高效获得足量高纯度DC是免疫研究的前提条件. DC的前体是骨髓来源的CD34<sup>+</sup>干细胞, 由于小鼠骨髓易于取得, 目前多数方法都是建立在以小鼠骨髓来源细胞为模型并结合多种细

胞因子诱导. 目前公认的诱导方法是由Inaba等人建立的<sup>[10-14]</sup>, 随后Califano等<sup>[15]</sup>改进方法获得了更多的DC. 培养扩增DC最常用的细胞因子为GM-CSF联合IL-4. GM-CSF可诱导骨髓干细胞向单核细胞、巨噬细胞及DC方向分化, 因此, GM-CSF是公认的维持DC发育和分化必不可少的细胞因子, IL-4可抑制单核细胞前体分化为巨噬细胞, 从而诱导其向DC方向分化, 亦可维持DC处于未成熟状态, 所以被广泛用于小鼠骨髓DC的培养中. GM-CSF参与诱导CD34<sup>+</sup>细胞向粒系分化使其产生CFU-Mo-DC, 该物质是维持DC发育及分化的最重要的细胞因子<sup>[12,13]</sup>. 已有文献报道GM-CSF联合IL-4诱导DC的分化及成熟, 但GM-CSF最佳培养浓度仍然没有统一认识, 报道浓度在2 ng/mL至500 ng/mL之间. 对IL-4的浓度及其作用机制亦无定论, 部分学者认为, IL-4能抑制单核细胞的发展, 抑制培养物中粒细胞和巨噬细胞的产生, 促使CD14表达量下调, 并使CD14<sup>+</sup>细胞向DC方向分化<sup>[14-17]</sup>.

即使在同一培养基中, DC成熟分化也不是



同步的, 获得的DC常为mDC与imDC的混合物, 但imDC所占比例易受诱导细胞因子浓度不同而有较大差别, 因此, 最适宜的细胞因子浓度的掌握显得极为关键<sup>[5,7,13,16]</sup>.

本实验通过不同浓度GM-CSF联合定量IL-4培养DC, 旨在探索DC培养所需细胞因子最佳浓度以及不同浓度GM-CSF联合IL-4对DC分化、成熟及纯度的影响. 本研究结果表明, 两种细胞因子混合物具有双重作用, 在较低浓度时, 随着GM-CSF及IL-4浓度的提高, DC的集落生长趋势及细胞突起数目均明显提升, 但浓度过高, 反而不利于DC的生长、分化及成熟, 有明显的抑制作用.

CD11c阳性表达率在GM-CSF浓度较低时(多数<50 ng/mL时), 随着GM-CSF等浓度提高, CD11c阳性表达率随之提高( $P<0.01$ ), 提示DC的纯度等随之增加, 但在50-200 ng/mL时, 随着GM-CSF浓度增加, DC纯度等反而下降. MHC-II类分子、CD80和CD86是DC成熟程度的指标, 未成熟DC低表达MHC-II类分子、CD80和CD86分子. 通过图2可以看出, 本实验中培养至第7天的DC均主要为imDC, 且imDC的纯度、成熟度与细胞因子浓度有关, 细胞刺激物浓度增加, 各组CD80、CD86及MHC-II类分子表达率均有不同程度提升, 第4组imDC纯度最高, 也说明了上述两种细胞因子的促成成熟作用. 高剂量组imDC纯度及细胞数目降低, CD80、CD86及MHC-II类分子表达随之降低, 考虑浓度过高对DC的抑制作用占据主导地位. 另外, 各组所得DC均对异基因淋巴细胞有较强的激活作用, 提示随着GM-CSF浓度的增加, 成熟状态DC所占比例逐渐提升, 说明该方法诱导DC的可靠性, 细胞增殖指数在5、6组达顶峰, 说明两组细胞mDC数目较多.

总之, 研究发现GM-CSF最适宜浓度范围为10-20 ng/mL, 在该浓度范围内, 低浓度与较高浓度细胞因子均可成功诱导培养出DC. 此外, 我们后期探究发现随着IL-4配伍浓度的增加, 能够使诱导所得DC在数量及纯度上亦有所增加, 且能够提升其成熟度, 但过高的两者浓度, 反而会使细胞凋亡(目前机制不清, 亦未见相关报道), 待进一步研究阐明其机制<sup>[15-17]</sup>.

#### 4 参考文献

1 Wijewardana V, Sugiura K, Yahata M, Akazawa

- T, Wijesekera DP, Imamoto S, Hatoya S, Inoue N, Inaba T. Production of canine soluble CD40 ligand to induce maturation of monocyte derived dendritic cells for cancer immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 156: 121-127 [PMID: 24144681 DOI: 10.1016/j.vetimm.2013.09.016]
- 2 余思, 何晓顺, 胡安斌, 付必莽, 马毅. 雷帕霉素联合未成熟树突状细胞诱导小鼠皮肤移植免疫耐受. *南方医科大学学报* 2008; 28: 399-402
- 3 付必莽, 苏莹珍, 何小文, 胡安斌, 何晓顺, 黄洁夫. 逆向解剖法游离股骨/胫骨快速制备小鼠骨髓细胞. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 2601-2604
- 4 Sauter A, Mc Duffie Y, Boehm H, Martinez A, Spatz JP, Appel S. Surface-mediated priming during in vitro generation of monocyte-derived dendritic cells. *Scand J Immunol* 2015; 81: 56-65 [PMID: 25376441 DOI: 10.1111/sji.12246]
- 5 Ho VT, Kim HT, Kao G, Cutler C, Levine J, Rosenblatt J, Joyce R, Antin JH, Soiffer RJ, Ritz J, Avigan D, Alyea EP. Sequential infusion of donor-derived dendritic cells with donor lymphocyte infusion for relapsed hematologic cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014; 89: 1092-1096 [PMID: 25132538 DOI: 10.1002/ajh.23825]
- 6 Song Q, Meng Y, Wang Y, Li M, Zhang J, Xin S, Wang L, Shan F. Maturation inside and outside bone marrow dendritic cells (BMDCs) modulated by interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 843-849 [PMID: 24095953 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.09.011]
- 7 Dokmanovic L, Krstovski N, Jankovic S, Janic D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 452-457 [PMID: 25818970]
- 8 付必莽, 何晓顺, 余思, 胡安斌, 马毅, 黄洁夫. 小鼠骨髓源半成熟树突状细胞的培养与初步鉴定. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 430-435
- 9 Braun D, Galibert L, Nakajima T, Saito H, Quang VV, Rubio M, Sarfati M. Semimature stage: a checkpoint in a dendritic cell maturation program that allows for functional reversion after signal-regulatory protein- $\alpha$  ligation and maturation signals. *J Immunol* 2006; 177: 8550-8559 [PMID: 17142753 DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8550]
- 10 Verginis P, Li HS, Carayanniotis G. Tolerogenic semimature dendritic cells suppress experimental autoimmune thyroiditis by activation of thyroglobulin-specific CD4+CD25+ T cells. *J Immunol* 2005; 174: 7433-7439 [PMID: 15905592 DOI: 10.4049/jimmunol.174.11.7433]
- 11 Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell* 2001; 106: 259-262 [PMID: 11509173]
- 12 Young JW, Merad M, Hart DN. Dendritic cells in transplantation and immune-based therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 23-32 [PMID: 17222766 DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.10.023]
- 13 Breckpot K, Emeagi P, Dullaers M, Michiels A, Heirman C, Thielemans K. Activation of immature monocyte-derived dendritic cells after transduction with high doses of lentiviral vectors. *Hum Gene Ther* 2007; 18: 536-546 [PMID: 17576158 DOI: 10.1089/hum.2007.006]
- 14 Bordoni V, Castelli G, Montesoro E, Federico M,

#### ■名词解释

DC: 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 他能高效地摄取、加工处理和递呈抗原, 未成熟DC具有较强的迁移能力, 成熟DC能有效激活初始型T细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节. 其与肿瘤及器官移植免疫耐受的形成密切相关.

#### ■同行评价

本文较系统地阐述了粒-巨噬细胞集落刺激因子联合IL-4对小鼠骨髓源性树突状细胞形态、纯度、细胞数目的影响, 探究树突状细胞诱导培养的最适宜条件, 得到一个具有探讨性的实验条件, 具有一定的实用性. 本文逻辑清楚, 重点突出, 有一定的学术价值.

- Sacchi A, Morsilli O, Agrati C, Martini F, Chelucci C. HIV impairs CD34+-derived monocytic precursor differentiation into functional dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 717-724 [PMID: 24067468]
- 15 Califano D, Sweeney KJ, Le H, VanValkenburgh J, Yager E, O'Connor W, Kennedy JS, Jones DM, Avram D. Diverting T helper cell trafficking through increased plasticity attenuates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2014; 124: 174-187 [PMID: 24316973 DOI: 10.1172/JCI70103]
- 16 Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, Jung E, Becker H, Schlüter B, Jacobi AM. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 92 [PMID: 25890338 DOI: 10.1186/s13075-015-0603-8]
- 17 Globisch T, Steiner N, Fülle L, Lukacs-Kornek V, Degrandi D, Dresing P, Alferink J, Lang R, Pfeffer K, Beyer M, Weighardt H, Kurts C, Ulas T, Schultze JL, Förster I. Cytokine-dependent regulation of dendritic cell differentiation in the splenic microenvironment. *Eur J Immunol* 2014; 44: 500-510 [PMID: 24136200 DOI: 10.1002/eji.201343820]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### •消息•

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成, 武汉市第三医院消化内科 湖北省武汉市 430000

朱庆曦, 主要从事食管胃底静脉曲张内镜下治疗研究。

**作者贡献分布:** 本课题由朱庆曦、田霞及刘蒙设计; 朱庆曦、刘蒙及王成收集数据; 韩峥与谭洁审核分析数据; 论文与修改由朱庆曦、刘蒙及田霞完成。

**通讯作者:** 田霞, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市武昌区彭刘阳路241号, 武汉市第三医院消化内科。hcwy100@163.com  
 电话: 027-68894864

收稿日期: 2016-02-24  
 修回日期: 2016-03-26  
 接受日期: 2016-04-06  
 在线出版日期: 2016-05-08

## Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding

Qing-Xi Zhu, Xia Tian, Meng Liu, Zheng Han, Jie Tan, Cheng Wang

Qing-Xi Zhu, Xia Tian, Meng Liu, Zheng Han, Jie Tan, Cheng Wang, Department of Gastroenterology, Wuhan No. 3 Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Xia Tian, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan No. 3 Hospital, 241 Pengliuyang Road, Wuchang District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. hcwy100@163.com

Received: 2016-02-24  
 Revised: 2016-03-26  
 Accepted: 2016-04-06  
 Published online: 2016-05-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the clinical effects and

security of endoscopic variceal ligation (EVL) combined with tissue glue injection in the treatment of esophageal variceal bleeding.

**METHODS:** A total of 229 patients with gastric variceal bleeding (EGVB) treated at Wuhan No. 3 Hospital from January 2007 to March 2013 were selected. The patients were divided into three groups: a sclerotherapy plus tissue glue group ( $n = 65$ ), a conservative treatment group ( $n = 76$ ) and an EVL plus tissue glue group ( $n = 88$ ). The clinical effects of the three groups were observed. According to the use of painless endoscopy or not, the EVL plus tissue glue group was divided into two groups: a painless group ( $n = 46$ ) and a normal group ( $n = 42$ ). Blood pressure (BP), heart rate (HR), and hemoglobin oxygen saturation levels ( $SpO_2$ ) were compared.

**RESULTS:** In the EVL plus tissue glue group, there were 6 (6.8%) cases of early hemorrhage (6.8%), 8 (9.0%) cases of late hemorrhage, 2 (2.3%) cases of complications, and 3 (3.4%) of death. Except the incidence of complications (the conservative treatment group had no complications), the above parameters were significantly less in the EVL plus tissue glue group than in the other two groups ( $P < 0.05$ ). With regards to endoscopic curative effect, in the EVL plus tissue glue group, marked improvement was achieved in 57 (64.8%) cases, improvement in 21 (23.8%) and no improvement in 10 (11.3%), with a total effective rate of 88.6%. Compared with the other two groups, the endoscopic curative effect and total effective rate were significantly

## ■背景资料

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因, 如何有效止血是临床上的一大难点。临床上内镜下曲张静脉套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下曲张静脉硬化剂治疗、内镜下曲张静脉栓塞治疗都被认为能有效治疗食管胃底静脉曲张破裂出血。

## ■同行评议者

郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 阳学凤, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

## ■ 研究前沿

食管胃底静脉曲张破裂出血临床主要的止血方式有EVL、内镜下曲张静脉硬化剂治疗和内镜下曲张静脉栓塞治疗,但其治疗效果往往不尽如人意,容易引起短期内再出血,并发症发生,无法根治,需反复治疗。

better in the EVL plus tissue glue group ( $P < 0.05$ ). Between the painless and normal groups, there were no significant differences in heart rate or blood oxygen saturation before and after operation. Postoperative blood pressure was lower in the painless group than in the normal group.

**CONCLUSION:** The curative effect of EVL combined with tissue adhesives is better, the complication and mortality are very low, and the total effective rate is higher.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Endoscopic variceal ligation tissue glue injection; Clinical effect; Painless endoscopy

Zhu QX, Tian X, Liu M, Han Z, Tan J, Wang C. Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2045>

## 摘要

**目的:** 探讨内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效。

**方法:** 选取2007-01/2013-03来武汉市第三医院进行治疗的肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者229例,根据治疗情况将患者分为三组:硬化剂联合组织胶治疗组65例、保守治疗组76例及组织胶注射联合套扎术治疗组88例,观察以上三组的临床疗效;按是否行无痛胃镜将组织胶注射联合套扎术治疗组分为无痛组46例、普通组42例,分析手术前后心率(heart rate, HR)、血压(blood pressure, BP)及血氧饱和度( $SpO_2$ )指标。

**结果:** 不同治疗组间一般疗效指标的比较:组织胶注射联合套扎术治疗组的近期出血6例(6.8%),远期出血8例(9.0%),并发症发生2例(2.3%),死亡3例(3.4%),除并发症发生率(保守治疗组无并发症发生),组织胶注射联合套扎术治疗组的疗效指标数值均小于保守治疗组及硬化剂联合组织胶组。组织胶注射联合套扎术治疗组与硬化剂联合组织胶组相比,远期出血率、并发症发生率及死亡率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组织胶注射联合套扎术治疗组与保守治疗组相比,近期出血率、远期出血率及死亡率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同治疗

组间内镜下疗效指标的比较:组织胶注射联合套扎术治疗组显效57例(64.8%),有效21例(23.8%),无效10例(11.3%),总效率88.6%。与其他两组相比,显效率和总效率明显提高且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。无痛组和普通组手术前后心率和血氧饱和度无明显统计学差异,无痛组手术后血压低于普通组( $P < 0.05$ )。

**结论:** 内镜下组织胶注射联合套扎术的治疗效果较好,而且并发症和死亡率均较低,总有效率较高,是食管胃底静脉曲张破裂出血的首选止血方式。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 内镜下套扎联合组织胶注射; 疗效分析; 无痛胃镜

**核心提示:** 本文研究结果显示,组织胶注射联合套扎术治疗的食道静脉曲张改善程度要明显优于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组,并发病率和死亡率均较低,总有效率最高。

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2045>

## 0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因,如何选择有效的止血方式,现在仍然是临床上的一大难点。目前主要的止血方式有内镜下曲张静脉套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下曲张静脉硬化剂治疗(endoscopic variceal sclerotherapy, EVS)、内镜下曲张静脉栓塞治疗(endoscopic variceal obliteration, EVO)、闭塞静脉曲张术(balloon occluded retrograde transvenous, B-ROT)及各种外科断流、分流手术和保守药物治疗等<sup>[1,2]</sup>。在国内外的各种前瞻性和回顾性研究中,EVL、EVS和EVO都被认为能有效治疗食管胃底静脉曲张破裂出血。但目前组织胶联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的分析报道不够全面,为进一步研究该疗法的治疗效果,现对武汉市第三医院收治的229例患者进行该疗法的临床疗效分析。

## ■ 相关报道

Chen等研究发现,套扎术联合组织胶注射比硬化剂联合套扎术治疗食道胃底静脉曲张出血总体疗效更好,再出血率更低。



## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2007-01/2013-03来武汉市第三医院进行治疗的肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者229例,年龄31-76岁。其中肝炎引起的肝硬化163例,酒精性肝硬化28例,自免性肝硬化4例,胆汁淤积性肝硬化5例,原因不明性肝硬化29例。根据Child-Pugh分级进行肝功能评价,A级87例,B级94例,C级48例。根据治疗情况将患者分为三组:硬化剂联合组织胶注射组65例、保守治疗组76例及组织胶注射联合套扎术治疗组88例,并按是否行无痛胃镜将组织胶注射联合套扎术治疗组分为无痛组46例、普通组42例。三组患者在性别、年龄、Child-Pugh计分及食管静脉曲张根数和程度方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 保守治疗组:给予奥曲肽降低患者门静脉压力,并联合质子泵抑制剂止血治疗。组织胶注射联合套扎术治疗组:一般先进行胃底曲张静脉组织胶注射,再行食管曲张静脉套扎治疗。组织胶注射方法为将胃镜插入底处,选择靶静脉的最佳注射部位,采取“三明治”法进行注射,即碘油-组织胶-碘油,首先插入充满碘油的注射针,然后对靶静脉注射点快速刺入并注入碘油约1.2 mL,接着助手迅速推入组织胶(每点注入约1-2 mL,总量 $<6$  mL),随后再推入约1.4 mL碘油后拔针。立即使用生理盐水冲洗注射针至可以通畅推出生理盐水,拔针后观察针孔处有无出血,若出血量较大,可用8%(8 mg+100 mL生理盐水)去甲肾上腺素液喷洒止血。如还有出血,则可于原注射点附近再推入约1 mL左右组织胶。食管静脉曲张套扎术方法为首先通过内镜观察食管静脉的情况,选择贲门上方1-2 cm处的曲张静脉,选择好后内将镜头端贴近于该静脉,并持续负压吸引,吸引力度和时间应适中,至视野为红色时,立即顺时针转动操作牵引钮一周,当听到“咔”的一声,表示放环成功,然后不要马上退镜。依靠惯力,逐步使被套的静脉脱开。此时镜下可见一个被橡皮圈套住的深紫色静脉球,一次套扎成功。以后可在不同水平面多次进行,以免多个被套扎的球状静脉阻塞食管腔引起吞咽困难,每次套扎以4-6个为宜。硬化剂联合组织胶注射组:按以上方法于胃底曲张静脉处行组织胶注

射,注射完后进胃镜至齿状线上方处开始多点血管内注射,每次注射1-3个点。每根血管注入聚桂醇约10 mL,注意1次注射总量不超过30 mL,注射点旋转上升。

**1.2.2 疗效判定:** 在患者治疗后6 mo内进行随访,一般疗效判定包括近期再出血率、远期再出血率、并发症发生率及死亡率。镜下疗效判定标准根据2004年中华消化内镜学会制定<sup>[3]</sup>:(1)临床疗效分为三级:显效:食道静脉曲张程度由重度转为轻度,或者静脉曲张情况消失;有效:重度静脉曲张转为中度,中度静脉曲张转为轻度;无效:未达到以上标准;(2)胃底静脉曲张疗效分为三级:显效:团状静脉或结节状静脉改变为索条状,缩小超过50%或完全消失;有效:静脉曲张改善但缩小不到50%;无效:静脉曲张情况未改善。

**1.2.3 体征分析:** 术前常规禁食禁饮,常规检查ECG及胸片无异常。签署胃镜检查及麻醉知情同意书,配备多功能监护仪、氧气、面罩、气管插管及急救药品,患者左侧卧位,给予鼻导管吸氧(3.0 L/min),术前检测患者血压、心率、血氧饱和度等生命体征。开放上肢静脉,静脉推注丙泊酚[2 mg/(kg·min)],并于术后检测患者血压、心率、血氧饱和度等生命体征。

**统计学处理** 采用SPSS15.0统计学软件,计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般疗效判定结果** 通过 $\chi^2$ 检验,我们分析了硬化剂联合组织胶注射组、保守治疗组及组织胶注射联合套扎术治疗组的一般疗效,发现组织胶注射联合套扎术治疗组的近期出血率和硬化剂联合组织胶注射组治疗并无明显差别,但显著优于保守治疗组;在远期出血率方面,联合组疗效则明显优于其他两组;联合组出现的并发症较少,整个治疗过程中仅有2例出现了局部黏膜坏死,而硬化剂联合组织胶注射组则出现了食管溃疡、发热、注射后再出血等12例并发症,保守组使用药物治疗,故暂未发现并发症的发生。在治疗后6 mo,硬化剂联合组织胶注射组中有6例患者因消化道大出血、肝性脑病导致死亡,保守组中有9例患者因消化道大出血、肝性脑病导致死亡,而组织胶注射联合套扎术治疗组中仅有3名因肝性

### ■ 创新点

本文比较了胃底静脉曲张硬化剂联合组织胶注射治疗法,胃底静脉曲张保守治疗法,胃底静脉曲张组织胶注射联合套扎术三种临床常用治疗GV胃底静脉曲张的方法疗效及安全性,认为组织胶注射联合套扎术治疗方法疗效更好,对降低再出血率有明显优势。

应用要点

无痛胃镜下组织胶注射联合套扎术的治疗效果较好, 而且并发症和死亡率均较低, 另外其安全性也较高, 是食管胃底静脉曲张破裂出血的首选止血方式。

表 1 不同治疗组食管静脉曲张患者临床资料的比较

项目	硬化剂联合组织胶组( <i>n</i> = 65)	保守治疗组( <i>n</i> = 76)	组织胶注射联合套扎治疗组( <i>n</i> = 88)
性别(男/女)	32/33	40/36	46/42
平均年龄	53.13 ± 12.01	52.24 ± 11.32	54.82 ± 10.58
Child-Pugh 计分	8.02 ± 1.28	8.28 ± 1.43	8.14 ± 1.38
食管静脉曲张根数	3.12 ± 0.56	3.23 ± 0.67	3.48 ± 0.61
食管静脉曲张程度			
F2	31	39	45
F3	34	37	43

表 2 食管胃底静脉曲张不同治疗组间一般疗效指标的比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	近期再出血率	远期再出血率	并发症发生率	死亡率
硬化剂联合组织胶组	65	5(7.7)	16(24.6)	12(18.5)	6(9.2)
保守治疗组	76	13(17.1)	30(39.4)	0(0.0)	9(11.8)
组织胶注射联合套扎治疗组	88	6(6.8) <sup>c</sup>	8(9.0) <sup>ac</sup>	2(2.3) <sup>a</sup>	3(3.4) <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 硬化剂联合组织胶组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 保守治疗组。

脑病死亡, 其死亡率明显低于其他两组(表2)。

2.2 内镜下疗效判定结果 通过比较硬化剂联合组织胶组、保守治疗组及组织胶注射联合套扎治疗组的镜下疗效, 我们发现联合组显效发生率和总有效率较硬化剂联合组及保守治疗组明显增加(表3)。

2.3 无痛内镜组和普通组手术前后心率、血压、血氧饱和度比 通过上述研究表明组织胶注射联合套扎术治疗组疗效较普通组及硬化剂联合组织胶注射组更好。为了进一步研究无痛联合治疗组的安全性, 我们对比了无痛组和普通组间手术前后的心率、血压、血氧饱和度, 发现术后无痛组血压要较普通组降低(*P*<0.05), 这可能是由丙泊酚导致的短暂性低血压, 从数据中可以发现, 虽然血压有收下降, 但均在正常值范围之内波动。而2组间的心率和血氧饱和度则无明显统计学差异(*P*>0.05)(表4)。

3 讨论

食管静脉曲张套扎治疗是通过特制的橡皮圈套扎曲张静脉血管, 从而达到控制或减少曲张静脉破裂出血的目的。该治疗方式可用于急性或慢性的胃底食管静脉曲张破裂出血, 其主要的缺点就是短期内的再出血率较高, 往往需要重复治疗才能根除曲张的食管静脉。有

些研究者利用可分离式的套扎环治疗胃底静脉曲张, 取得了较好的短期疗效<sup>[4]</sup>。组织黏合剂临床常用二氰基丙烯酸正丁脂(*N*-butyl-2-cyanoacrylate), 其为一水样固化物, 与血液接触后可导致免疫应答, 并由于抗体和补体的沉积导致血管损伤及血栓形成, 因此, 注射于静脉内可导致血栓形成从而有效的控制静脉出血<sup>[5,6]</sup>, 与套扎术相比, 注射组织联合剂有更好的预后<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>表明, 超声内镜有助于曲张静脉的定位, 能起到辅助根除曲张静脉的作用。组织胶注射能有效止血, 其初始止血成功率高达90%<sup>[8-12]</sup>。组织胶注射与套扎术治疗相比, 注射组织胶更能提高疗效, 明显降低再出血率, 并能有效降低并发症的发生<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>表明套扎术在控制胃底静脉破裂出血方面和组织胶注射无明显差别, 但是组织胶治疗的再出血率要优于套扎术。

在本研究中, 我们可以看到组织胶注射联合套扎术治疗组的近期再出血率、远期再出血率、并发症发生率和死亡率明显低于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组, 且食道静脉曲张改善程度要明显优于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组。Bátovský等<sup>[15]</sup>研究发现对胃底食管静脉曲张破裂出血的患者来说, 硬化法是一种简便易行的操作方式, 但其再出血率要明显高于套扎术, 而且有更多的并发症。由于

表 3 食管胃底静脉曲张不同治疗组间内镜下疗效指标的比较  $n(\%)$ 

分组	$n$	显效	有效	无效	总有效率
硬化剂联合组	65	27(41.5)	24(37.0)	14(21.5)	51(78.5)
保守治疗组	76	15(19.7)	21(27.6)	40(52.6)	36(47.3)
组织胶注射联合套扎治疗组	88	57(64.8) <sup>ac</sup>	21(23.8)	10(11.3)	78(88.6) <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 硬化剂联合组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 保守治疗组.表 4 无痛组和普通组患者检查前后HR、BP、SpO<sub>2</sub>的比较 (mean  $\pm$  SD)

分组	HR(次/min)	BP(mmHg)		SpO <sub>2</sub> (%)
		SBP	DBP	
术前无痛组	82 $\pm$ 13	132 $\pm$ 19	83 $\pm$ 11	98 $\pm$ 4
术前普通组	85 $\pm$ 15	135 $\pm$ 21	79 $\pm$ 10	97 $\pm$ 3
术后无痛组	81 $\pm$ 12	123 $\pm$ 17	72 $\pm$ 14	99 $\pm$ 3
术后普通组	84 $\pm$ 14	137 $\pm$ 16 <sup>a</sup>	85 $\pm$ 11 <sup>a</sup>	98 $\pm$ 2

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 术后无痛组. HR: 心率; BP: 血压; SpO<sub>2</sub>: 血氧饱和度; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压.

硬化法止血效率低、再出血率及死亡率较高,因此该方法仅用于套扎法无效的极少数患者. Chen等<sup>[16]</sup>研究发现,在预防胃底食管静脉曲张破裂再出血方面,套扎术联合组织胶注射比硬化剂联合套扎术疗效更好. 宋建忠等<sup>[17]</sup>研究报道套扎术联合组织黏合剂注射治疗相比于内科保守治疗,更利于降低再出血率. 这些报道从各方面证实了组织胶注射联合套扎术疗效的确切性.

有报告表明,无痛胃镜下套扎治疗食管静脉曲张是一种安全、易被患者接受且手术医生满意度较高的治疗方法<sup>[18]</sup>. 而在本研究中,我们也可以看到无痛内镜组较普通组相比,其心率和血氧饱和度无明显差别,血压虽较普通组偏低,但仍属于正常范围. 另外,无痛内镜组患者痛苦明显较普通组轻,患者更易耐受,并可降低由于患者不配合导致的相关手术风险. 因此无痛内镜下组织胶注射联合套扎术治疗胃底食管静脉曲张破裂出血疗效可靠、操作安全、并发症少而轻,死亡率低,不失为一种很好的治疗方法,值得推广.

#### 4 参考文献

- 1 Min SK, Kim SG, Kim YS, Bae JY, Lee JC, Lee SH, Kim HS, Jeong SW, Jang JY, Moon JH, Lee MS, Kim BS. [Comparison among endoscopic variceal obliteration, endoscopic band ligation, and balloon-occluded retrograde transvenous

obliteration for treatment of gastric variceal bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 302-308 [PMID: 21623139]

- 2 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Li B, Tseng YJ, Lian JJ, Gao H, Wang J, Luo TC, Chen SY. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 95-100 [PMID: 26517621 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499]
- 3 中华医学会消化内镜学分会. 食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年). *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 149-151
- 4 Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Piscopo R, Prisco A, Garofano ML. Emergency endoscopic ligation of actively bleeding gastric varices with a detachable snare. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 400-403 [PMID: 9609435]
- 5 Ribeiro JP, Matuguma SE, Cheng S, Herman P, Sakai P, D'Albuquerque LA, Maluf-Filho F. Results of treatment of esophageal variceal hemorrhage with endoscopic injection of n-butyl-2-cyanoacrylate in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *Endosc Int Open* 2015; 3: E584-E589 [PMID: 26716117 DOI: 10.1055/S-0034]
- 6 Ljubicić N, Biscanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 438-443 [PMID: 21661410]
- 7 Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83 [PMID: 24378269]
- 8 Weilert F, Binmoeller KF. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin*

#### ■名词解释

组织胶注射联合套扎术: 采取“三明治”法, 即碘油-组织胶-碘油, 进行交替注射. 同时通过内镜观察食管静脉的情况, 选择贲门上方1-2 cm处的曲张静脉进行不同水平面多次套扎. 为避免球状静脉曲张阻塞食管腔引起吞咽困难, 每次套扎以4-6个为宜.

# 同行评价

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因, 如何选择有效的止血方式是临床上的一大难点。本文分析比较了组织胶联合套扎及组织胶联合硬化剂治疗食管胃底静脉曲张破裂出血在近期及远期再出血、并发症发生、死亡率等方面存在明显差异。对于临床具有一定指导意义。

- North Am 2014; 43: 807-818 [PMID: 25440927 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.010]
- 9 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2015 Oct 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]
- 10 Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1136-1142 [PMID: 24947448 DOI: 10.3109/00365521.2014.929171]
- 11 Jun CH, Kim KR, Yoon JH, Koh HR, Choi WS, Cho KM, Lim SU, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 437-444 [PMID: 25045291 DOI: 10.3904/kjim.2014]
- 12 Greenwald BD, Caldwell SH, Hespenheide EE, Patrie JT, Williams J, Binmoeller KF, Woodall L, Haluszka O. N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1982-1988 [PMID: 14499775]
- 13 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-1064 [PMID: 11343232]
- 14 Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD010180 [PMID: 25966446 DOI: 10.1002/14651858.CD010180]
- 15 Bátorvský M. [Do we need endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices or the last turn off the light]. *Vnitr Lek* 2011; 57: 989-992 [PMID: 22277030]
- 16 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Huang X, Tseng YJ, Wang J, Luo TC, Chen SY. Long term efficacy of endoscopic ligation plus cyanoacrylate injection for variceal bleeding: with or without sclerotherapy. *J Dig Dis* 2016 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26896761 DOI: 10.1111/1751-2980.12331]
- 17 宋建忠, 高占峰, 苏秉忠, 张海波. 内镜套扎术联合组织胶注射治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 429-430
- 18 杨清峰, 张旭, 江泳, 周磊, 张爽, 房玉亮, 黄敏. 无痛胃镜下套扎治疗食管静脉曲张的疗效及安全性分析. *蚌埠医学院学报* 2011; 36: 1309-1311

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





# 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花, 青田县人民医院内科 浙江省青田县 323900

留凤, 主管护师, 主要从事内科护理工作。

**作者贡献分布:** 此课题由留凤与徐红设计; 研究过程及数据分析由留凤、徐金明及叶柳花共同实施完成; 本论文写作由留凤完成。

**通讯作者:** 留凤, 主管护师, 323900, 浙江省青田县江南大道288号, 青田县人民医院内科. 3230691038@qq.com  
电话: 0578-6807191

收稿日期: 2016-01-22  
修回日期: 2016-03-24  
接受日期: 2016-04-06  
在线出版日期: 2016-05-08

## Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage

Feng Liu, Jin-Ming Xu, Hong Xu, Liu-Hua Ye

Feng Liu, Jin-Ming Xu, Hong Xu, Liu-Hua Ye, Department of Internal Medicine, Qingtian County People's Hospital, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Feng Liu, Nurse-in-charge, Department of Internal Medicine, Qingtian County People's Hospital, 288 Jiangnan Street, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China. 3230691038@qq.com

Received: 2016-01-22  
Revised: 2016-03-24  
Accepted: 2016-04-06  
Published online: 2016-05-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention on rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage.

**METHODS:** One hundred and sixty-eight acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage patients with rebleeding treated at our hospital from February 2014 to August 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group received traditional routine nursing care, and the observation group was given comprehensive nursing intervention measures on the basis of nursing measures for the control group. Therapeutic effects, bleeding rate, complications, comfort, and nursing satisfaction were compared between the two groups.

**RESULTS:** The cure rate was significantly higher in the observation group than in the control group (86.05% vs 67.07%,  $P < 0.05$ ), and the bleeding rate was significantly lower in the observation group than in the control group (4.65% vs 13.41%,  $P < 0.05$ ). Time to hemostasis, length of hospital stay, and complications were lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), but comfort and nursing satisfaction were higher than control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Comprehensive nursing intervention can effectively prevent the occurrence of re-bleeding in patients with

## ■背景资料

近年来,随着内镜技术的快速发展和内镜下止血技术的成熟,内镜下止血成为了上消化道出血的首选方法,显著提高了止血率、降低了再手术率和死亡率,但是部分患者止血效果欠佳,大约10%-30%左右的患者在内镜止血后会再次出血,二次出血患者的死亡率高、预后差。

## ■同行评议者

卢根娣, 教授, 主任护师, 长征医院护理部; 张敏, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院消化内镜中心; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

## ■ 研发前沿

通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果。

upper gastrointestinal bleeding complications, shorten the treatment cycle, and improve patient's satisfaction and comfort.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nonvaricose upper gastrointestinal bleeding; Rebleeding; Comprehensive nursing care

Liu F, Xu JM, Xu H, Ye LH. Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2051>

## 摘要

**目的:** 探讨对急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的综合护理干预的效果。

**方法:** 通过选取2014-02/2015-08青田县人民医院诊治的上消化道出血治疗后二次出血患者的168例, 随机分为观察组和对照组, 对照组患者采用传统的常规基础护理, 而观察组患者则在对照组患者的护理措施上, 同时予以综合护理干预措施, 然后对观察组和对照组患者的治疗效果、止血时间、出血率、住院时间、并发症、舒适度及护理满意度进行评估。

**结果:** 观察组患者的治愈率(86.05%)显著高于对照组(67.07%), 出血率(4.65%)显著低于对照组(13.41%)( $P<0.05$ ), 观察组止血时间、住院时间和并发症发生率均少于对照组( $P<0.05$ ), 舒适度和护理满意度均高于对照组( $P<0.05$ )。

**结论:** 综合护理干预措施能够显著提高非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的治疗效果、有效预防并发症, 缩短住院时间, 改善患者预后, 提高患者的舒适度和护理满意度, 值得在临床上推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 非静脉曲张性上消化道出血; 二次出血; 综合护理

**核心提示:** 增强综合性护理干预是提高救治率、缩短止血时间及住院时间、降低并发症、提高患者舒适度及护理满意度的重要环节之

一, 为提高患者救治疗效, 改善患者预后作出重要的贡献。

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2051>

## 0 引言

上消化道出血是指, 屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血。急性的非静脉曲张性上消化道出血则是指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血<sup>[1-3]</sup>。临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等, 主要表现为呕血和黑便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理, 死亡率可高达10%<sup>[4]</sup>。近年来, 随着内镜技术的快速发展和内镜下止血技术的成熟, 内镜下止血成为了上消化道出血的首选方法<sup>[5,6]</sup>, 显著提高了止血率、降低了再手术率和死亡率<sup>[7]</sup>。但是部分患者止血效果欠佳<sup>[8]</sup>, 大约10%-30%左右的患者在内镜止血后会再次发生二次出血<sup>[9]</sup>, 二次出血的发生的原因有很多, 但是很多是由于缺乏正确的护理知识、不良的生活方式、过度劳累及情绪不稳定造成的<sup>[10]</sup>。二次出血患者的死亡率高、预后差, 因此对再次出血的患者在积极救治的基础上采取有效的综合护理措施对于提高救治率、改善预后、降低死亡率有十分重要的意义。本研究选取青田县人民医院2014-02/2015-08收治的168例急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-02/2015-08在青田县人民医院收治的急性非静脉曲张性上消化道出血的患者为研究对象, 纳入标准: (1)经过影像学检查或急诊胃镜确诊为急性上消化道出血再次出血的患者; (2)无言语功能障碍, 可正常交流者; (3)自愿参加本项研究且已经签署知情书者。排除标准: (1)静脉曲张性上消化道出血; (2)首次出现非静脉曲张性上消化道出血

## ■ 相关报道

近年来有很多二次出血的相关性研究, 但是关于综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果的研究尚不多。

者; (3)其他疾病等导致的内部出血; (4) 急性大出血入院后死亡的病例; (5)严重的精神疾病患者。符合标准的急性非静脉曲张性上消化道出血治疗后二次出血患者的168例, 其中男80例, 女88例, 年龄28-83岁, 平均年龄46.79岁±6.79岁。将所有研究对象加以编号, 并编成相应的号签, 然后将号签充分混合后逐个抽取, 分别分为观察组86例, 其中男40例, 女46例, 年龄29-81岁, 平均年龄43.72岁±6.43岁; 对照组82例, 其中男43例, 女39例, 年龄28-83岁, 平均年龄47.41岁±7.01岁。两组患者在年龄和性别等临床资料方面差异没有统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 对照组患者予以健康宣教及传统的常规基础护理; 观察组患者在上述基础护理上采取综合的护理措施, 制定合适的个性化的护理方案。

**1.2.1 具体的护理干预措施:** (1)健康宣教: 对患者进行密切观察, 对其进行生命体征的监测, 评估其一般状况, 全面了解患者病情变化。做好饮食指导和生化指标等的监测, 观察组在此基础上对患者讲解消化道出血的相关医学知识及预后, 由科室组织, 通过讲座、床边讲解等多种形式向患者耐心讲解关于上消化道出血的预防、治疗及注意事项等相关知识, 重点介绍内镜手术的优势和积极配合手术的积极作用及既往手术成功的病例, 帮助患者建立治疗信心; (2)心理护理干预: 急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 对于再次出血往往会产生紧张、焦虑甚至恐惧的心理, 会因此而丧失对自己的治疗信心, 因而不积极配合治疗。在护理工作中, 应该给予充分的关心和心理疏导, 与患者交流时语气应和蔼、从容自信, 注意陪伴和倾听患者的诉说, 稳定患者的情绪, 避免因紧张而出现病情加重, 发生出血加重。在对患者进行心理护理的同时, 要做好患者家属的心理辅导, 尽可能帮助患者解决生活中的困难, 鼓励患者家属帮助其树立战胜疾病的信心; (3)饮食干预: 合理的饮食护理可以避免病情的加重, 有利于患者的康复。在出血的急性期, 嘱患者绝对卧床休息的同时, 要严格禁食水, 同时静脉予以补充营养; 根据血常规、粪常规+隐血评估, 出血停止后, 患者可开始进食, 进食上面要逐步过度, 一开始要从全流质饮食开始, 慢慢过渡到半流质饮食再逐步

过渡到饮食, 最后根据患者情况过度到普食; (4)出血的护理: 在急性出血的时候, 患者不仅要绝对卧床休息, 而且要保持头偏向一侧, 以免发生窒息; 要严密监测患者的一般生命体征, 如神志、呼吸、血压、脉搏、尿量、粪便等的变化情况, 以便通过患者一般情况来判断出血量、出血速度及有无继续出血及出血量, 以便及时报告主治医生作出相应的治疗措施。

**1.2.2 疗效评价标准:** 参照相关文献, 疗效评价标准如下<sup>[11]</sup>: 显效: 治疗12-24 h内, 呕血、便血等症状停止, 收缩压 $\geq 90$  mmHg, 舒张压 $\geq 60$  mmHg, 脉搏 $\leq 90$ 次/min, 大便1-2次/d, 颜色由黑色转为褐色或者黄色, 48 h后连续3次大便潜血试验结果阴性; 有效: 治疗24-48 h内, 无呕血、便血等症状, 血压、脉搏保持正常, 大便2-3次/d, 72 h后连续3次大便潜血试验结果阴性; 无效: 治疗48 h后, 仍有呕血、便血等症状, 同时伴恶心、呕吐, 血压、脉搏等生命体征不稳定, 大便次数频繁。总有效率 = (显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.2.3 观察指标:** 观察的主要指标是观察组和对照组患者的治疗总有效率、止血及住院时间、二次出血发生率、并发症发生率、舒适度及护理满意度(采血知识宣教、服务态度、采血环境、护理操作)进行评估。

**统计学处理** 使用SPSS19.0统计学软件, 进行数据统计分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 $t$ 检验, 组内治疗前后计量资料比较采用配对 $t$ 检验, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 总有效率** 观察组患者的治愈率显著高于对照组(86.05% vs 67.07%), 出血率显著低于对照组(4.65% vs 13.41%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

**2.2 两组患者止血时间和住院时间的比较** 观察组止血时间、住院时间均显著少于对照组(2.3 d $\pm$ 0.4 d vs 3.4 d $\pm$ 0.5 d, 8.3 d $\pm$ 2.7 d vs 16.8 d $\pm$ 4.2 d)( $P<0.05$ )。

**2.3 两组患者舒适度、护理满意度及并发症比较** 观察组舒适度和护理满意度均高于对照组( $P<0.05$ )(表2), 观察组消化道穿孔、呼吸困难及压疮的发生率低于对照组[1(1.16%) vs

### ■创新亮点

通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果。

### ■应用要点

综合性护理干预通过对患者心理、生理等方面的综合护理, 能够显著提高患者的临床治疗疗效。



■ 名词解释

急性的非静脉曲张性上消化道出血: 指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血。急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 严重的可以在数小时内失血量达 $\geq 1000$  mL, 是消化科内常见的急危重症。临床表现上多为呕血和黑便和/或胃管中出血大量血性液体。

表 1 两组患者治疗总有效率及出血率的比较  $n(\%)$

分组	$n$	显效	有效	无效	总有效	出血率
观察组	86	48(55.81)	26(30.24)	12(13.95)	74(86.05)	4(4.65)
对照组	82	37(45.12)	18(21.95)	27(32.93)	55(67.07)	11(13.41)
$\chi^2$ 值					6.103	5.332
$P$ 值					0.035	0.022

表 2 两组患者并发症发生率、舒适度及护理满意度的比较  $n(\%)$

分组	$n$	并发症	舒适度	护理满意度
观察组	86	6(6.98)	56(65.12)	84(97.67)
对照组	82	15(18.29)	41(50.00)	70(85.37)
$\chi^2$ 值		4.501	5.044	9.633
$P$ 值		0.003	0.015	<0.05

3(3.66%), 2(2.33%) vs 5(6.10%), 3(3.49%) vs 7(8.54%), 均 $P<0.05$ ].

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 严重的可以在数小时内失血量达 $\geq 1000$  mL, 是消化科内常见的急危重症<sup>[12]</sup>。临床表现上多为呕血和黑便和/或胃管中出血大量血性液体<sup>[13]</sup>。由于短期内失血量较多, 积极有效的止血、及时补充血容量和输血是救治的关键<sup>[14-16]</sup>。当急性非静脉曲张性上消化道出血患者发生二次出血时, 患者存在不同程度的恐惧心理, 患者会产生的强烈的心理和生理应激反应, 造成患者的生理紊乱情况加重, 死亡率极高, 虽然内镜治疗显著提高了治疗效果, 但是随着护理质量的提高, 人们逐渐意识到护理服务在疾病恢复当中的积极作用, 综合性护理干预在临床工作中发挥了积极的作用, 越来越受到重视, 这种综合性护理干预通过对患者心理、生理等各方面的综合护理, 能够显著提高患者的临床治疗疗效。

急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血患者存在不同程度的焦虑症状, 焦虑是一种防御性的反应, 但是对于消化道出血患者来说却是影响预后的一个危险因素<sup>[17]</sup>。焦虑会引起机体的大脑皮层功能失调而加速肾上腺皮质激素的分泌, 并且促进胃酸的分泌, 最终对胃及十二指肠产生严重的不良影响从而影响止血效果。而我们的心理护理干预可以增加患者

对疾病的认识, 能够对急性发作的作出正确合适的应对措施, 防止消化道出血的进一步加重, 提高救治的成功率。与此同时, 通过对患者及其家属的心理护理, 可增强患者战胜疾病的信心, 对患者的早期康复和改善预后起到积极的作用。发生急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的原因, 有一大部分患者主要是因为存在不适当的饮食, 比如过早进食或者从流食过度到渣滓食物, 因此教育患者建立合理饮食在综合护理干预中的具有重要意义, 合适正确的进食时间和进食种类可以有助于止血, 同时显著减少二次出血的风险, 促进病变的康复, 否则可进一步加重病情。

急性非静脉曲张性上消化道出血的二次出血作为一种消化科常见急症, 一旦发生将对患者的生命产生极大的危害。从本文研究资料中可以看出, 增强综合性护理干预是提高救治率、缩短止血时间及住院时间、降低并发症、提高患者舒适度及护理满意度的重要环节之一。因此我们的护理人员在工作中, 要不断加强医学知识学习, 提高护理技巧和能力, 为提高患者救治疗效, 改善患者预后作出重要的贡献。

4 参考文献

1 李兆申, 湛先保. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(草案). 中华内科杂志 2005; 44: 77-80  
2 李晓明. 内镜下上消化道出血的诊断和治疗疗效观察. 中国医学创新 2012; 9: 136-137  
3 Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SM, Eshraghian A, Eghbali H, Dehghani SM,



- Ahmadpour B, Saberifiroozi M. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 699-704 [PMID: 19826646]
- 4 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.1503/cmaj.120095]
  - 5 Kozieł S, Kobryń K, Paluszkiwicz R, Krawczyk M, Wróblewski T. Endoscopic treatment of gastric varices bleeding with the use of n-butyl-2 cyanoacrylate. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 239-243 [PMID: 26759632 DOI: 10.5114/pg.2015.56112]
  - 6 Armellini E, Crinò SF, Orsello M, Ballarè M, Tari R, Saettone S, Montino F, Occhipinti P. Novel endoscopic over-the-scope clip system. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13587-13592 [PMID: 26730172 DOI: 0.3748/wjg.v21.i48.13587]
  - 7 Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857 [PMID: 14623622]
  - 8 李增魁. 探讨消化内镜治疗上消化道出血后再出血的危险因素. *大家健康(学术版)* 2015; 9: 109-110
  - 9 李莉, 谭跃, 黎振林, 莫健莲. 消化内镜治疗上消化道出血后再出血危险因素分析. *贵阳医学院学报* 2013; 38: 159-161
  - 10 俞林冲, 盛烨华, 陈卫荣, 蒋袁磊, 何建新. 老年上消化道溃疡穿孔58例临床分析. *右江医学* 2004; 32: 183
  - 11 冯碧英. 肝硬化合并上消化道出血患者应用综合性护理干预的效果评价. *中国医药科学* 2015; 5: 135-137
  - 12 Kondo T, Maruyama H, Kiyono S, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Okugawa H, Kobayashi S, Yoshizumi H, Yokosuka O. Similarities and differences in the clinical features between cardia varices and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1911-1918 [PMID: 24909069 DOI: 10.1111/jgh.12647]
  - 13 Svoboda P, Konecny M, Martinek A, Hrabovsky V, Prochazka V, Ehrmann J. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156: 266-270 [PMID: 23069888]
  - 14 Mikolajcik A, Sutiak L, Smolar M, Zelenak K, Kycina R, Polacek H, Janik J, Danova I, Mistuna D. Treatment results of non-varicose bleeding from upper gastrointestinal tract. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 327-331 [PMID: 21692407]
  - 15 Lee YJ, Min BR, Kim ES, Park KS, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Jeon SW. Predictive factors of mortality within 30 days in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 54-64 [PMID: 26767858 DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.54]
  - 16 Ierardi AM, Urbano J, De Marchi G, Micieli C, Duka E, Iacobellis F, Fontana F, Carrafiello G. New advances in lower gastrointestinal bleeding management with embolotherapy. *Br J Radiol* 2016 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26764281]
  - 17 朱丽红. 护理干预对急性上消化道出血的影响. *临床合理用药杂志* 2013; 6: 133-134

#### 同行评价

急性非静脉曲张性上消化道出血患者中二次出血比例较高, 护理难度较大, 本文针对这一问题展开研究, 具有较高的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



## 低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳

### 背景资料

随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的广泛应用, 其所造成的辐射成为局限其进一步发展的主要难题, 因此, 如何在保证图像质量的前提下降低辐射剂量成为广大学者研究的主要热点。

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

刘佩, 在读硕士, 主要从事胸腹部影像学诊断研究。

作者贡献分布: 此文刘佩、刘洋及岳松伟贡献均等; 此课题由刘佩、刘洋、岳松伟及高剑波设计; 研究过程由刘佩、董雷钢、赵曦瞳及常丽阳操作完成; 数据分析由刘洋完成; 本论文写作由刘佩完成; 论文修改由刘洋及岳松伟完成。

通讯作者: 岳松伟, 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放射科. ysw197281@sina.com  
电话: 0371-67966806

收稿日期: 2016-03-05  
修回日期: 2016-03-22  
接受日期: 2016-03-29  
在线出版日期: 2016-05-08

### Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions

Pei Liu, Yang Liu, Song-Wei Yue, Jian-Bo Gao, Lei-Gang Dong, Xi-Tong Zhao, Li-Yang Chang

Pei Liu, Yang Liu, Song-Wei Yue, Jian-Bo Gao, Lei-Gang Dong, Xi-Tong Zhao, Li-Yang Chang, Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Song-Wei Yue, Chief Physician, Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. ysw197281@sina.com

Received: 2016-03-05  
Revised: 2016-03-22  
Accepted: 2016-03-29  
Published online: 2016-05-08

### 同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

### Abstract

**AIM:** To explore the effect of iterative algorithm (iDose algorithm) with low tube voltage on image quality and noise in common bile duct lesions, and improve the diagnosis of bile duct lesions by combining with biliary reconstruction technology.

**METHODS:** Twenty-seven patients with proven common bile duct lesions by clinical symptoms or ultrasonography underwent low dose computed tomography (CT) scans in the third phase after the portal phase. All images of the third phase were reconstructed by conventional FBP and iDose<sup>4</sup>, which were used to reconstruct the biliary system to show lesions clearly. Radiation dose, image quality and diagnostic accuracy of images reconstructed by FBP and iDose<sup>4</sup> were analyzed by statistical method.

**RESULTS:** Diagnostic accuracy of images reconstructed by iDose<sup>4</sup> with 100 kV was significantly higher than that of images reconstructed by FBP ( $P < 0.05$ ). Compared with routine-dose scan of portal phase, radiation dose of the low-dose scan was reduced by 37.6%. Image noise of the liver, common bile duct and ampulla reconstructed by iDose<sup>4</sup> was decreased by 31.23% (1 mm) and 23.54% (5 mm), 32.12% (1 mm) and 20.36% (5 mm), 34.95% (1 mm) and 29.45% (5 mm), respectively, compared with images reconstructed by FBP. In contrast to the liver, CNR of images reconstructed by iDose<sup>4</sup> was increased by 31.67% (1 mm) and 21.74% (5 mm). In contrast to the ampulla, CNR of

images reconstructed by iDose<sup>4</sup> was increased by 45.10% (1 mm) and 43.10% (5 mm). Image scores of images reconstructed by iDose<sup>4</sup> with low dose were significantly higher than those of images reconstructed by FBP with low dose ( $P < 0.05$ ). However, image scores of images reconstructed by iDose<sup>4</sup> with low dose were lower than those of images reconstructed by FBP with routine dose, but there were no significant differences ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In premise of ensuring image quality, low-dose CT with iDose<sup>4</sup> reconstruction can decrease radiation dose significantly compared with routine-dose CT with FBP reconstruction. Compared with low-dose FBP reconstruction, low-dose iDose<sup>4</sup> reconstruction could improve image quality. In addition, biliary reconstruction can improve the display of lesions, which can improve the diagnosis of common bile duct lesions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Common bile duct lesions; Tomography; X-ray computed; Low dose; iDose algorithm

Liu P, Liu Y, Yue SW, Gao JB, Dong LG, Zhao XT, Chang LY. Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2056-2062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2056>

## 摘要

**目的:** 探讨iDose<sup>4</sup>迭代算法低管电压对胆总管占位性病变图像质量和噪声的影响, 并联合胆道重建技术提高胆总管占位性病变的诊断效能。

**方法:** 搜集临床或超声疑诊为胆总管占位的患者27例进行门静脉期后的第三期的低剂量扫描, 并分别进行滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)和iDose<sup>4</sup>重建, 通过对重建后的图像进行胆道重建以明确病变, 用统计学方法分析低管电压扫描的剂量降低的幅度、两种重建方式的图像质量差异和诊断效能。

**结果:** 100 kV条件下iDose<sup>4</sup>重建后的图像的诊断效能高于FBP重建后的图像, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。低剂量iDose<sup>4</sup>

重建算法较常规剂量扫描降低辐射剂量约37.6%。iDose<sup>4</sup>重建后的图像的肝脏、胆管、壶腹周围的噪声较常规FBP重建在层厚为1 mm和5 mm时分别降低了31.23%(1 mm)和23.54%(5 mm)、32.12%(1 mm)和20.36%(5 mm)、34.95%(1 mm)和29.45%(5 mm)。以肝脏作为对比, CNR较FBP升高了31.67%(1 mm)和21.74%(5 mm); 以壶腹部作为对比, iDose<sup>4</sup>重建病变的CNR较FBP升高了45.10%(1 mm)和43.10%(5 mm)。低剂量组的iDose<sup>4</sup>重建后的图像评分均明显高于FBP重建, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。低剂量组的iDose<sup>4</sup>重建后的图像的评分稍低于常规剂量FBP组, 但差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 在保证图像质量的前提下, 相比常规剂量FBP重建, 低剂量iDose<sup>4</sup>迭代重建算法可明显降低辐射剂量; 与低剂量FBP重建比较, 低剂量iDose<sup>4</sup>重建可提供较好图像质量; 联合胆道重建技术对病变的显示更佳, 从而提高胆总管占位性病变的诊断效能。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胆总管占位; 体层摄影术; X线计算机; 低剂量; 迭代重建

**核心提示:** 在胆总管占位性病变计算机断层扫描检查中, 应用iDose<sup>4</sup>迭代重建算法联合胆道重建技术, 在低剂量扫描条件下, 可明显降图像噪声, 优化图像质量, 从而提高诊断效能。

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳. 低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2056-2062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2056>

## 0 引言

胆总管占位是阻塞性黄疸的主要病因, 胆管癌是主要的占位性病变, 其次为炎性病变. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)在发现胆管占位性病变中起着至关重要的作用, 尤其是多种重建技术的联合应用可较好地显示病变部位、形态、毗邻结构以及病变累及范围, 从而提高诊断效能<sup>[1,2]</sup>. CT可在术前评估病变可切除性, 对手术起指导作用, 且在术后随访中是较常用的检查方法. 但是多次CT扫描明显提高了辐

## ■ 研究前沿

降低CT扫描剂量有很重要的现实意义. 本研究通过对低剂量iDose<sup>4</sup>迭代重建与常规剂量滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)重建图像质量的分析, 为iDose<sup>4</sup>迭代重建降低辐射剂量提供了临床依据。

## ■ 相关报道

国内外文献均有报道iDose<sup>4</sup>迭代重建应用于鼻窦、胸部、腹部时可明显降低辐射剂量, 并可获得满足诊断效能的图像。

射剂量, 因此, 在胆道CT检查中应尽可能降低辐射剂量。由于胆管结构精细, CT低剂量扫描明显提高图像噪声, 降低诊断效能。iDose重建技术可明显提高图像质量和图像的对比度, 可在较低剂量的条件下获得满足诊断效能的图像<sup>[1]</sup>。本文通过对比常规剂量滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)、低剂量条件下FBP重建及iDose<sup>4</sup>重建对图像质量的影响, 并联合胆道重建技术, 探讨iDose<sup>4</sup>重建低剂量CT扫描在胆总管占位性病变检查中的临床应用价值。

## 1 材料和方法

1.1 材料 搜集2015-02/05在郑州大学第一附属医院疑诊为胆总管占位的病例27例, 其中男16例, 女11例, 年龄31-76岁, 中位年龄61岁。所有病例体质量指数(body mass index, BMI)在19-28 kg/m<sup>2</sup>之间, 平均BMI为23.50 kg/m<sup>2</sup>±1.03 kg/m<sup>2</sup>。

## 1.2 方法

1.2.1 检查: 采用Philips Brilliance iCT 256层CT机, 进行上腹部扫描, 患者仰卧位, 扫描范围自膈顶上2 cm至肝下缘, 行平扫和三期增强扫描。增强扫描经肘部静脉注射非离子型对比剂(碘海醇, 350 mgI/mL)80 mL, 流速3 mL/s, 注射对比剂后30 s、60 s分别行动脉期、门静脉期扫描, 门静脉期扫描结束后8 s进行第三期扫描。扫描参数设置: 平扫、动脉期和门静脉期均采用120 kV管电压, 自动mAs, 第三期将管电压降为100 kV, 自动mAs的上限设置为门静脉期管电流的平均值。一般参数: 准直128 mm×0.625 mm; 重建层厚3 mm, 间隔1.5 mm, X线管旋转速度0.75 s/圈, 螺距0.9, 矩阵512×512, 视野350 mm。

1.2.2 图像处理: 将第三期的原始数据在操作台进行FBP和iDose<sup>4</sup>的重建, 重建层厚和层间距均为1、5 mm, 重建后的图像传至Philips Portal工作站进行胆道重建和图像评价。

胆道重建: 胆道的多曲面重建(curved multi-plane reconstruction, CPR)和诊断, 重建范围从十二指肠乳头处至肝内胆管末端。

1.2.3 图像分析: 记录门静脉期和第三期的CT剂量指数(CT dose index of volume, CTDI)和CT剂量长度乘积(dose length product, DLP), 并计算有效辐射剂量(effective dose, ED), 评价患者的辐射剂量。采用公式:  $ED = DLP \times k$ 计

算患者有效辐射剂量。其中k值与身体不同部位有关, 以最新欧盟委员会CT质量标准指南<sup>[4]</sup>为标准, 腹部扫描有效吸收剂量系数 $k = 0.015 \text{ mSv}/(\text{mGy} \cdot \text{cm})$ 。

客观评价指标: 分别测量两种重建方法同一层面的肝脏、病变、胆管内及壶腹部的CT值和噪声, 其中肝脏的感兴趣区(region of interest, ROI)定位于肝脏尾状叶, 面积为 $50.00 \text{ mm}^2 \pm 0.5 \text{ mm}^2$ ; 病变处、胆管内及壶腹部的ROI的大小不定, 胆管ROI定位于扩张较明显处, 壶腹部ROI定位于胆总管下段周围; 分别以肝脏与壶腹部为对比计算信噪比(contrast noise ratio, CNR), CNR1和CNR2分别等于(病变CT值-肝脏CT值)/胆管SD值和(病变CT值-壶腹部CT值)/胆管SD值。

主观评价指标: 由两位具有经验的放射科医师采用盲法对两种重建的图像进行分析, 主要包括确定病变和图像质量的评分。评分采用4分法, 具体如表1。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件, 用独立样本t检验分析门脉期和第三期的辐射剂量; 用配对t检验分析3种重建方法的图像质量(SD、CNR),  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病理结果和辐射剂量 27例经活检或手术病理证实后有19例为胆总管癌, 8例为胆总管炎性病变。低剂量组较常规剂量组CTDI降低38.5%, DLP降低37.6%, 有效辐射剂量降低37.6%(表2)。

2.2 图像的客观评价 100 kV扫描条件下, 经FBP重建的图像质量明显低于iDose<sup>4</sup>重建, 所测量各个部位(肝脏、壶腹、胆管及病变)的SD值均高于iDose<sup>4</sup>重建后的图像, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 分别以肝脏和壶腹部作为对比, FBP重建后病变的CNR均低于iDose<sup>4</sup>重建的CNR( $P < 0.05$ ), 且差异具有统计学意义。各个测量部位的1 mm层厚的图像的SD值较5 mm均高, CNR相对较低(表3, 图1, 2)。

2.3 图像质量的主观评分 100 kV条件下FBP重建的病变检出率为85.2%(23/27), iDose<sup>4</sup>重建的病变检出率为92.6%(25/27), 经卡方检验后得出iDose<sup>4</sup>重建后的图像诊断效能更高, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 19.406$ ,  $P < 0.05$ )。100 kV条件下iDose<sup>4</sup>重建后的图像低对比分辨率、病



表 1 图像质量的主观评价四分法标准

评价指标	具体评分
低对比度分辨率	1: 不可接受; 2: 可接受; 3: 高于平均值; 4: 优秀
病灶边缘锐利度	1: 模糊, 不可接受; 2: 可接受; 3: 优于平均值; 4: 非常锐利
图像失真	1: 有失真, 不可接受; 2: 有失真, 干扰对主要结构的描述; 3: 有失真, 不干扰对主要结构的描述; 4: 无失真或很小
诊断信心	1: 不能提供诊断信心; 2: 诊断信心低; 3: 诊断信息可; 4: 非常有信心

## ■ 创新盘点

本研究将iDose<sup>4</sup>迭代重建应用于胆总管占位性病变, 充分表明了iDose<sup>4</sup>迭代重建应用于腹部微小病变时的优势。

表 2 27例患者在不同管电压条件下的基本参数及辐射剂量

管电压	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	电流(mAs)	CTDI(mGy)	DLP(mGy × cm)	ED(mSv)
120 kV(门静脉期)	23.50	236.68	9.72	313.50	4.70
100 kV(第三期)			15.80	502.36	7.53
<i>t</i> 值	—	—	-16.12	-17.74	-19.15
<i>P</i> 值	—	—	0.000	0.000	0.000

BMI: 体质量指数; CTDI: CT剂量指数; DLP: CT剂量长度乘积; ED: 有效辐射剂量。

表 3 27例患者不同层厚FBP和iDose<sup>4</sup>重建组图像的客观评价

层厚	重建方式	肝脏噪声	壶腹部噪声	胆管噪声	病变噪声	CNR1	CNR2
1 mm	FBP	28.75	28.04	29.08	28.21	0.60	0.51
	iDose <sup>4</sup>	19.77	18.24	19.74	20.76	0.79	0.74
	<i>t</i> 值	7.45	8.03	7.95	7.83	-2.34	-2.18
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.002
5 mm	FBP	16.23	15.72	16.11	15.91	0.69	0.58
	iDose <sup>4</sup>	12.41	11.09	12.83	12.16	0.84	0.83
	<i>t</i> 值	4.78	5.03	4.93	4.01	-5.62	-6.17
	<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

FBP: 滤波反投影技术; CNR: 对比信噪比。

灶的锐利程度及诊断信心均高于FBP重建的图像, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 但是较120 kV条件下的FBP重建的图像相比图像质量稍差, 但差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。在图像失真方面差异不明显(表4, 图1, 2)。

### 3 讨论

辐射剂量和图像质量呈正相关, 为了满足诊断的需求和降低辐射危害, 在降低辐射剂量的同时提高图像质量是研究的热点。常规FBP对噪声和伪影比较敏感, 在低剂量条件下获得的图像由于噪声较大难以满足诊断需求。相对于FBP, iDose迭代重建技术是由飞利浦公司研发的第四代重建技术, 该重建算法具

有双空间、多噪声模型和解剖模型等特点, 在精确处理的同时, 采取解剖模型加速重建过程, 可提高图像分辨率, 可在低辐射剂量下获得与FBP常规辐射剂量图像质量类似的图像<sup>[5]</sup>。根据扫描部位的不同, iDose的迭代级别不一致, 上腹部一般采用iDose<sup>4</sup>重建<sup>[6]</sup>。所以本研究中均采用的是iDose<sup>4</sup>重建, 辐射剂量降低了37.6%, 与既往研究结果一致<sup>[7]</sup>。本研究中前三期扫描中均采用的是自动管电流技术, 降低管电压后, 管电流可自动提高, 为了降低管电流对辐射剂量的影响, 设定第三期的管电流固定为门脉期管电流的平均值, 而非自动管电流。

腹腔内脏器较多且联系紧密, 胆道系统内

# 应用要点

本研究结果显示, iDose<sup>4</sup>迭代重建联合胆道重建技术可明显降低胆总管占位性病变的辐射剂量, 为 iDose<sup>4</sup>迭代重建技术的应用提供了很好的指导作用.

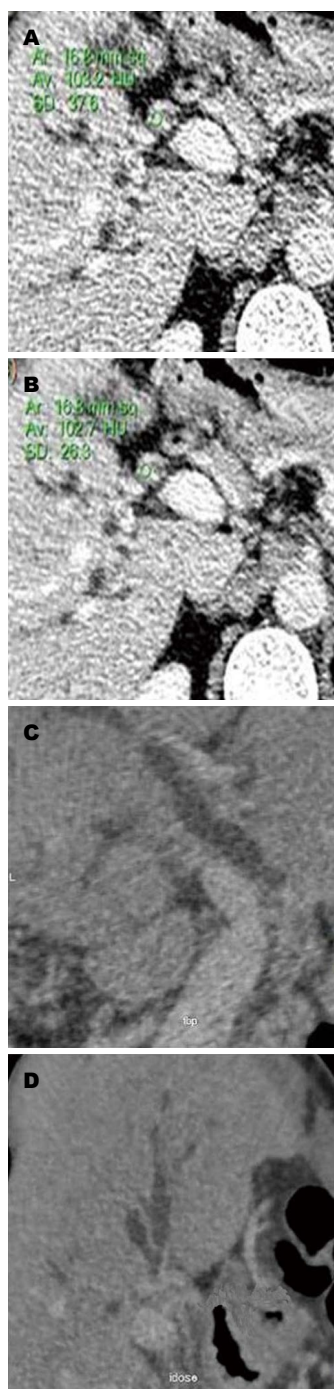


图 1 胆总管癌患者不同重建方式下轴位及CPR图像(男, 58岁, 体质量指数 = 20.57 kg/m<sup>2</sup>). A: 100 kV条件下FBP重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 37.6; B: 100 kV条件下iDose<sup>4</sup>重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 26.3; C: FBP重建图像经CPR重建胆管; D: iDose<sup>4</sup>重建图像经CPR重建胆管, 病变较C图边界更清晰. FBP: 滤波反投影技术; CPR: 多曲面重建.

由于胆汁的存在多呈液性密度, 与周围的软组织具有一定分辨率差异, 但是当胆管扩张不明显时病变易漏诊, 提高胆道系统的组织分辨率是提高诊断的前提. 胆总管占位是胆道系统除了结石外较常见的一类疾病, 病变范围为肝总

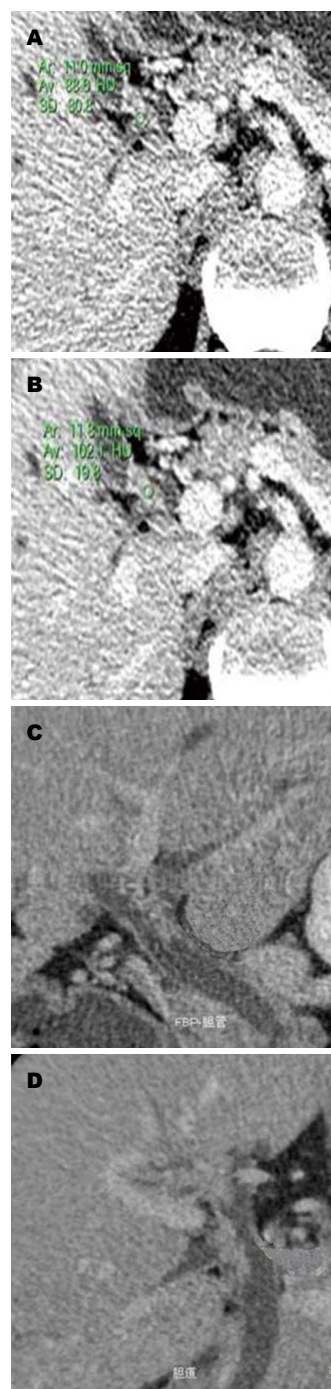


图 2 胆总管癌患者不同重建方式下轴位及CPR图像(男, 54岁, 体质量指数 = 25.56 kg/m<sup>2</sup>). A: 100 kV条件下FBP重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 30.8; B: 100 kV条件下iDose<sup>4</sup>重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 19.8; C: FBP重建图像经CPR重建胆管, 胆总管上段管壁局限性增厚; D: iDose<sup>4</sup>重建图像经CPR重建胆管, 病变较C图对比度更高, 边界更清晰. FBP: 滤波反投影技术; CPR: 多曲面重建.

管与胆囊管汇合处至壶腹部, 目前胆总管占位的早期诊断仍是难点, 主要原因有<sup>[8]</sup>: (1)早期临床表现缺乏特异性; (2)无较特异的实验室检查指标; (3)缺乏典型的影像学表现. 胆总管占位性病变的诊断主要依靠影像学检查, 其中CT

表 4 不同重建方式下图像质量评分

分组	低对比度分辨	病灶边缘锐利度	图像失真	诊断信心
FBP(100 kV)	2.1	1.9	4.1	2.2
iDose <sup>4</sup> (100 kV)	3.9	3.6	4.4	4.1
FBP(120 kV)	4.1	3.9	4.5	4.5

FBP: 滤波反投影技术.

在明确肿瘤病变范围及有无转移等方面得到了广泛的应用<sup>[9]</sup>.

由于胆道走行弯曲, 且占位性病变与周围组织密度较为接近, 容易造成病变的漏诊. 多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)<sup>[10]</sup>技术是最常规的重建技术, 但研究表明多曲面重建(curved multi-plan reconstruction, CPR)对胆总管病变的诊断符合率高于MPR<sup>[11]</sup>, 本研究中为了更好地显示病变, 均用1 mm的薄层对胆管进行了CPR重建. CPR重建可使扭曲的、折叠的胆管正中处于一条直线上, 并通过变换角度, 将胆管显示在一个层面, 客观而又完整地显示扩张的胆管壁及管腔情况, 使病变显示更为直观, 且有助于提高诊断效能. 但是位于肝门区的胆总管上段病变易漏诊, 下段病变位于壶腹周围, 与胰头癌及十二指肠球部癌难以鉴别<sup>[12]</sup>, 这也是本研究中分别选取肝脏组织和壶腹部软组织作为参照物计算CNR的原因. 当病变较小时, 为了避免误诊需要观察薄层图像, 本研究中分别测量了1 mm和5 mm层厚的图像, 但是薄层图像的噪声较厚层明显升高.

本研究显示, 应用iDose<sup>4</sup>迭代重建的图像, 观察者在主观评价上具有较好的一致性, 在低管电压条件下, 低剂量iDose<sup>4</sup>迭代重建图像噪声值较低剂量FBP重建图像噪声明显降低, 表明迭代重建算法可以较好地降低噪声水平. 除此之外, 低剂量iDose<sup>4</sup>迭代重建图像质量评分较常规FBP重建低, 而与常规剂量FBP重建评分差异无明显统计学意义. 此结果与以往的研究结果<sup>[13-16]</sup>一致, 证明迭代重建可以显著降低噪声水平, 从而提高CNR.

总之, 胆总管占位性病变的CT诊断具有一定的限制性, 在低管电压条件下经iDose<sup>4</sup>重建后的图像可提高胆总管与周围组织的对比度, 从而满足诊断的要求. 但是本研究中存在一定的限制性, 首先本研究的样本量过少, 且未将

所有的胆总管占位性病变进行细化分组; 另外管电压的设置只有100kV, 80KV及更低管电压条件下联合iDose<sup>4</sup>重建算法所得图像是否能够适合临床实际诊断需求有待进一步研究.

#### 4 参考文献

- 1 吴涛. 多层螺旋CT多平面重建(MPR)及曲面重建(CPR)技术诊断胆道梗阻性疾病的价值分析. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 186-187
- 2 麻增林, 贺丽英, 闫玉昌, 张斌, 吕秀华, 苑文洁, 曹保信. 多层螺旋CT重建技术在胆道梗阻中的应用价值. 中国医学影像学杂志 2009; 17: 431-435
- 3 Nakaura T, Kidoh M, Sakaino N, Utsunomiya D, Oda S, Kawahara T, Harada K, Yamashita Y. Low contrast- and low radiation dose protocol for cardiac CT of thin adults at 256-row CT: usefulness of low tube voltage scans and the hybrid iterative reconstruction algorithm. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 913-923 [PMID: 23160977 DOI: 10.1007/s10554-012-0153-y]
- 4 Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M. National survey of doses from CT in the UK: 2003. *Br J Radiol* 2006; 79: 968-980 [PMID: 17213302]
- 5 郭森林, 牛延涛. 迭代算法在鼻窦多层CT中的应用. 中华放射医学与防护杂志 2014; 34: 390-393
- 6 赵君, 孙小丽, 王仁贵, 温廷国, 杨磊, 段永利, 傅岩. 不同级别迭代重建技术在肝脏CT扫描中的应用. 中国医学影像技术 2013; 29: 809-812
- 7 Niu YT, Mehta D, Zhang ZR, Zhang YX, Liu YF, Kang TL, Xian JF, Wang ZC. Radiation dose reduction in temporal bone CT with iterative reconstruction technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1020-1026 [PMID: 22322608 DOI: 10.3174/ajnr.A2941]
- 8 李百文, 李玉霞. 胆管癌的诊断困境及内镜下诊断方法进展. 中华全科医师杂志 2015; 14: 404-407
- 9 Ajiki T, Fukumoto T, Ueno K, Okazaki T, Matsumoto I, Ku Y. Three-dimensional computed tomographic cholangiography as a novel diagnostic tool for evaluation of bile duct invasion of perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1833-1838 [PMID: 24719915]
- 10 梁萍, 方华盛, 陈更瑞, 邓琳. 多层螺旋CT最小密度投影联合曲面重组胆道成像对肝门部胆管癌的应用价值. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 648-651
- 11 施剑斐. CT增强联合胆道重建技术在胆总管癌术前评估中的价值. 医学影像学杂志 2015; 25: 1616-1618
- 12 熊建国, 杜勇. 64排螺旋CT在胆总管下端恶性梗阻诊断中的作用. 医学影像学杂志 2015; 25: 364-366

#### ■名词解释

iDose迭代重建: 是飞利浦公司研发的第四代重建技术, 是一种全新的迭代重建方式, 可对投影中的错误进行识别和修正. 该算法具有双空间、多噪声模型和解剖模型等特点, 在精确处理的同时, 采取解剖模型加速重建过程, 可提高图像分辨率.

■同行评价

本文学术价值好, 思路清晰, 表格与图例准确, 讨论完备.

- 13 来晓春, 郝亮, 杜芳. iDose重建低剂量CT扫描在儿童鼻窦成像中的应用. 浙江实用医学 2014; 19: 420-421
- 14 曾苗雨, 梁长虹, 赵振军, 张金娥, 李景雷. 迭代重建算法(iDose4)胸部低剂量扫描的初步应用. 放射学实践 2013; 28: 1262-1266
- 15 侯阳, 于兵, 郭启勇, 王玉科, 余美. 迭代重建对前置门控冠状动脉CT图像质量及辐射剂量的影响. 中华放射学杂志 2013; 47: 305-309
- 16 钟朝辉, 贺文, 陈疆红. 迭代重建技术(iDose~4)在肺部低剂量筛查中的应用. 中国医学影像技术 2012; 28: 2248-2251

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

●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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T, V<sub>max</sub>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*l*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, °C), *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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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.



## 胆囊肉瘤样癌临床分析12例

苒新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家晗

苒新伟, 马秀现, 李健, 乔振涛, 万家晗, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

申红霞, 郑州大学第一附属医院护理部 河南省郑州市 450052

苒新伟, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究。

**作者贡献分布:** 此课题由苒新伟与马秀现设计; 研究过程由马秀现与李健指导; 病例选择、临床资料整理及数据分析由苒新伟、申红霞、万家晗及乔振涛共同完成; 论文写作由苒新伟与马秀现完成; 马秀现审校。

**通讯作者:** 马秀现, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科。  
maxiuxian2013@163.com  
电话: 0371-67967127

收稿日期: 2016-02-26  
修回日期: 2016-03-24  
接受日期: 2016-04-05  
在线出版日期: 2016-05-08

### Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Jian Li, Hong-Xia Shen, Zhen-Tao Qiao, Jia-Han Wan

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Jian Li, Zhen-Tao Qiao, Jia-Han Wan, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Hong-Xia Shen, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiu-Xian Ma, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. maxiuxian2013@163.com

Received: 2016-02-26  
Revised: 2016-03-24  
Accepted: 2016-04-05  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder.

**METHODS:** The clinical data of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 1994 to December 2014 were retrospectively analyzed and compared with the data of 216 patients with gallbladder adenocarcinoma.

**RESULTS:** The ratio of male to female was 1 : 3, and the mean age was 61.3 years  $\pm$  9.6 years. Of the 12 patients, the cases with abnormally high serum carbohydrate antigen 199 (CA-199), carbohydrate antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA) levels were 9, 7 and 1, respectively. Immunohistochemical examinations showed that the positive rates of cytokeratin (CK), cytokeratin 19 (CK19), AE1/AE3 and Vimentin were all 100% (12/12), and the positive rates of cytokeratin 20 (CK20) and S-100 protein were 66.7% (8/12) and 50% (6/12), respectively. Eight (66.7%) patients had low-differentiation tumors, ten (83.3%) patients had lymphatic metastases, and nine (75%) patients had TNM stage IV, which were significantly higher than the percentages (26.4%, 34.3%, 23.1%) in

**背景资料**  
胆囊肉瘤样癌 (sarcomatoid carcinoma, SC) 在临床中极为罕见, 目前文献中大多为病例报道, 其临床特点、治疗方法仍处于探索阶段。研究胆囊 SC 的临床病理特征对临床正确的诊断和治疗至关重要。

**同行评议者**  
侯纯升, 主任医师, 北京大学第三医院普通外科

# ■ 研究前沿

胆囊SC是临床中极其罕见的恶性肿瘤, 许多问题仍有待研究. 本文通过探讨胆囊SC的临床病理特征, 为临床胆囊SC患者的诊治提供参考依据.

patients with gallbladder adenocarcinoma, respectively ( $P < 0.05$  for all). Three patients were treated by radical resection, while the other nine patients were treated by palliative surgery. The 1- and 2-year survival rates for the patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder were 9.7% and less than 1%, respectively. The median survival time was 155 days. In contrast, the 1-, 2-, and 3- year survival rates for the 216 patients with gallbladder adenocarcinoma were 48.5%, 35.4% and 24.9%, respectively, and the median survival time was 320 d.

**CONCLUSION:** Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder occurs mainly in aged females. The clinical presentations are often non-specific, and the definite diagnosis depends on pathological and immunohistochemical examinations. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder is characterized by high malignant potential, early lymphatic metastasis and rapid progression. The prognosis of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder is poorer than gallbladder adenocarcinoma, while surgical resection combined with radiotherapy and chemotherapy can prolong the survival time of these patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Sarcomatoid carcinoma; Gallbladder; Surgical treatment; Prognosis

Chang XW, Ma XX, Li J, Shen HX, Qiao ZT, Wan JH. Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2063-2069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2063>

## 摘要

**目的:** 探讨胆囊肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)的临床特征及诊治经验.

**方法:** 回顾性分析郑州大学第一附属医院1994-01/2014-12收治的12例胆囊SC患者的临床资料, 进行随访, 并与同期216例胆囊腺癌比较.

**结果:** 12例胆囊SC患者男女之比1:3, 平均年龄61.3岁±9.6岁. 12例患者9例糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA-199)异常, 7例糖类抗原125(carbohydrate antigen 125,

CA-125)异常, 1例癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)异常. 免疫组织化学检查细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、波形蛋白(vimentin)阳性率均为100%(12/12), 细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20)为66.7%(8/12), S-100蛋白为50%(6/12). 12例患者低分化肿瘤达66.7%(8/12), 淋巴结转移达83.3%(10/12), TNM分期Ⅳ期达75%(9/12), 分别高于同期胆囊腺癌的26.4%、34.3%、23.1%, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 3例行根治性切除手术, 9例行姑息性手术. 12例胆囊SC患者1年生存率为9.7%, 2年生存率<1%, 中位生存时间为155 d. 同期胆囊腺癌患者1年、2年、3年生存率分别为48.5%、35.4%、24.9%, 中位生存时间为320 d.

**结论:** 胆囊SC多见于老年女性, 临床表现无特异性, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查. 该类型肿瘤恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 预后较胆囊腺癌差. 手术治疗为主要的治疗方法, 联合放化疗等多种治疗手段有助于延长患者生存时间.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肉瘤样癌; 胆囊; 外科治疗; 预后

**核心提示:** 胆囊肉瘤样癌是一种极为罕见的恶性肿瘤, 临床表现无特异性, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查. 该类型肿瘤恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 手术治疗为主要的治疗方法, 联合放化疗等多种治疗手段有助于延长患者生存时间.

长新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家喆. 胆囊肉瘤样癌临床分析12例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2063-2069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2063>

## 0 引言

肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是一种起源于全能间质干细胞, 形态学和免疫组织化学显示上皮样和间叶样两种成分的恶性肿瘤, 此类肿瘤较为罕见, 可发生于全身多个器官, 但以子宫、肺、食道、肾脏和胰腺多见<sup>[1-4]</sup>. 胆囊SC是一种极为罕见的恶性肿瘤, 目前文献中大多为病例报道, 其临床特点、治疗方法仍处于探

索阶段. 本文回顾性分析经病理证实的12例胆囊SC患者临床资料, 观察其临床特点, 并探讨治疗方法及预后, 旨在进一步指导临床实践.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院1994-01/2014-12资料完整的诊断为胆囊SC的患者12例, 其中男性3例、女性9例, 年龄49-77岁, 同期胆囊腺癌患者216例, 男性42例、女性174例, 年龄33-86岁.

### 1.2 方法

1.2.1 辅助检查: 影像学检查包括腹部B超及增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 血清肿瘤标志物检查包括糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA-199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)测定.

1.2.2 手术方式: 根据术中探查情况, 包括肿瘤局部浸润范围、淋巴转移及远处转移情况, 选择根治性手术、扩大根治性手术或姑息性手术. 根治性手术包括胆囊切除、肝楔形切除、肝十二指肠韧带淋巴结骨骼化清扫.

1.2.3 病理检查: 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2010年公布的定义标准对胆囊SC患者进行诊断, 并根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版对患者进行分期. 免疫组织化学检查包括细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、波形蛋白(vimentin)、S-100蛋白、增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)等.

1.2.4 临床资料分析: 分析患者的一般资料、临床表现、影像学检查、实验室检查、病理检查、手术方式及生存时间, 随访日期截止至2015-06.

**统计学处理** 采用SPSS21.0进行统计分析. 计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 组间比较采用 $t$ 检验. 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验. 生存分析使用Kaplan-Meier法, 采用Log-rank检验比较生存率.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 一般情况 胆囊SC患者男女比例为1:3, 同

期胆囊腺癌患者男女比例为1:4.1, 两者性别构成分布差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.01$ ,  $P = 0.922$ ); 胆囊SC患者平均年龄61.3岁 $\pm$ 9.6岁, 中位年龄62.5岁, 胆囊腺癌患者平均年龄62.5岁 $\pm$ 11.1岁, 中位年龄64.0岁, 两者年龄构成分布差异无统计学意义( $t = 0.365$ ,  $P = 0.715$ ). 临床表现: 胆囊SC患者上腹疼痛不适9例(75%)、黄疸4例(33.3%), 上腹包块4例(33.3%)、纳差2例(16.7%)、便血1例(8.3%), 临床表现与常见的胆囊腺癌无明显差异.

2.2 辅助检查 影像学检查: 12例患者行B超检查, 11例行CT检查, 均发现胆囊占位. 影像学表现与常见胆囊腺癌无明显差异. 实验室检查: 12例患者均行各类血清肿瘤标志物检查. CA-199异常为9例(75.0%), CA-125为7例(58.3%), CEA为1例(8.3%).

2.3 治疗方式 12例患者均经手术治疗. 其中3例行根治性切除手术, 9例行姑息性手术(表1). 2例患者(例1和例6)于术后接受静脉化疗, 化疗方案为吉西他滨加顺铂(GEM 1000 mg/m<sup>2</sup>, d1, d 8+DDP 70 mg/m<sup>2</sup>, d1). 例7于术后发生肝内多发转移灶, 给予经肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗. 例12术后行三维放射治疗.

2.4 病理学检查及肿瘤分期 解剖标本见胆囊壁不同程度增厚, 肿块位于胆囊底部或体部, 呈弥漫型、结节型或隆起型. 组织学以异型增生的梭形细胞为主, 4例合并腺癌. 8例患者为低分化, 3例为中分化, 1例为高分化. 免疫组织化学检查阳性率CK、CK19、AE1/AE3、vimentin均为100%(12/12), CK 20为66.7%(8/12), S-100为50%(6/12), Ki-67均为阳性, Ki-67指数为40%-80%(图1).

12例胆囊SC患者中, 伴有淋巴结转移者达10例(83.3%), 同期胆囊腺癌患者中淋巴结转移者为74例(34.3%), 两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.752$ ,  $P<0.05$ ). 胆囊SC患者TNM分期IV期患者为9例(75%), 同期腺癌患者中IV期患者为50例(23.1%), 两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.347$ ,  $P<0.05$ ). 在肿瘤分化方面, 胆囊SC患者低分化为8例(66.7%), 同期腺癌患者低分化为57例(26.4%), 两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.181$ ,  $P<0.05$ ). 胆囊SC临床病理特征与同期胆囊腺癌比较(表2), 胆囊SC具有分化差、淋巴结转移较早和进展迅速的特点.

### ■ 相关报道

有学者指出SC的发生与上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关. EMT途径的激活在上皮成分转化成肉瘤或肉瘤样细胞的过程中起到了重要的作用.

■ 创新盘点

本研究通过将胆囊SC与常见的胆囊腺癌对比,发现其具有恶性程度高、易于淋巴转移和进展迅速的特征。在有条件的情况下建议尽早实行根治性切除术,延长患者生存时间。

表 1 12例胆囊肉瘤样癌患者手术方法及随访情况

例号	性别	年龄(岁)	分期				手术方法	切除情况	生存时间(d)
			T	N	M	TNM			
1	男	64	2	0	0	II	胆囊切除+肝楔形切除+肝十二指肠韧带淋	R0	820
2	女	53	4	1	0	IVA	巴结骨骺化清扫术	R1	180
3	男	64	3	2	0	IVA	胆囊切除+肝外胆管切除+肝十二指肠韧带	R2	120
4	女	50	4	2	1	IVB	淋巴结骨骺化清扫+胆肠内引流术	R2	30
5	女	77	3	1	1	IVB	胆囊癌姑息性切除+肝楔形切除+结肠部分切	R2	60
6	女	49	2	1	0	IIIB	除术	R0	212
7	女	77	3	0	0	IIIA	巴结骨骺化清扫术	R0	360
8	男	58	4	1	0	IVA	胆囊切除+肝楔形切除+肝十二指肠韧带淋	R2	180
9	女	61	2	2	0	IVB	巴结骨骺化清扫术+TACE	R2	95
10	女	67	3	2	0	IVB	胆囊切除+肝总管T管外引流+胃空肠吻合术	R2	155
11	女	64	3	1	1	IVB	胆囊造瘘并腹腔活检术	R2	110
12	女	51	3	1	1	IVB	胆囊切除+T管引流术	R2	90

表 2 胆囊肉瘤样癌患者与同期腺癌患者临床病理特征比较

项目	肉瘤样癌(n = 12)	腺癌(n = 216)	χ <sup>2</sup> 值	P值
T			2.741	>0.05
1-2	3	107		
3-4	9	109		
N			9.752	<0.05
0	2	142		
1-2	10	74		
M			0.879	>0.05
0	8	177		
1	4	39		
AJCC分期			13.347	<0.05
I-III期	3	166		
IV期	9	50		
病理分级			7.181	<0.05
低分化	8	57		
中高分化	4	159		

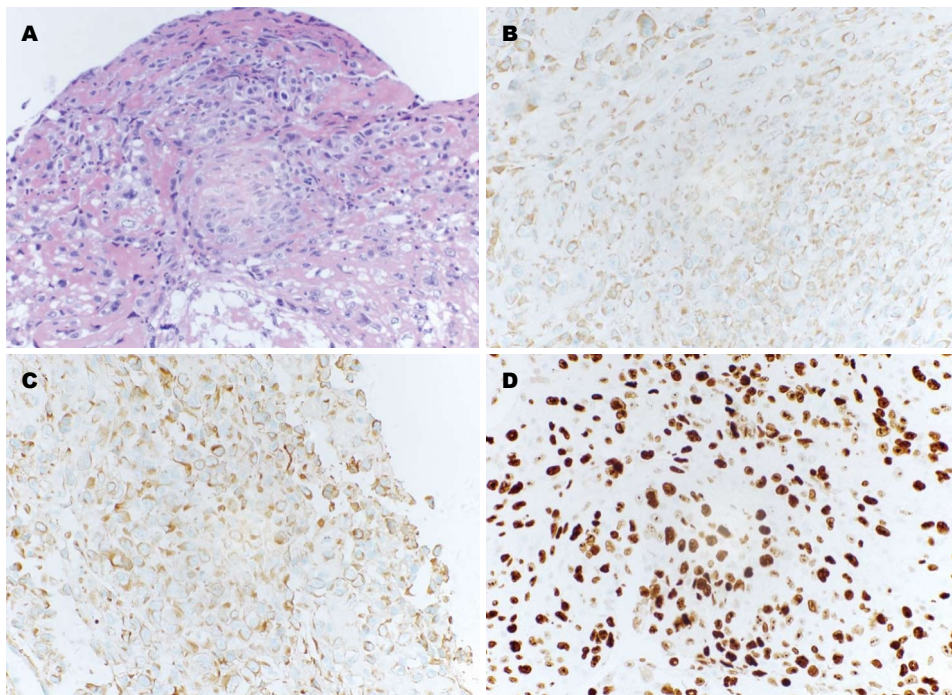
2.5 随访结果 12例胆囊SC患者均取得有效随访,生存时间为30-820 d,中位生存时间为155 d,1年生存率为9.7%,2年生存率<1%。同期胆囊腺癌患者取得有效随访188例,有效随访率为87%,生存时间为25-4105 d,中位生存时间为320 d,1年、2年、3年生存率分别为48.5%、35.4%、24.9%。根据随访结果及病理类型以Kaplan-Meier法绘制生存曲线(图

2),两组之间差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 9.014, P<0.05)。

3 讨论

胆囊SC是一种临床极其罕见的恶性肿瘤,由1907年Landsteiner首次报道<sup>[5]</sup>。其男女发病约为1:2.5,患病中位年龄约为66岁<sup>[6]</sup>。本组报道的12例患者中,9例为女性,中位年龄约为62.5





**应用要点**  
本研究分析胆囊SC的临床病理特征, 提出其确诊有赖于病理及免疫组织化学检查, 明确诊断后应尽早采取根治性手术, 术后采用化疗和放疗等辅助治疗有助于为患者带来生存获益。

图1 胆囊肉瘤样癌病理学及免疫组织化学检查结果( $\times 200$ )。A: HE染色可见癌细胞呈梭形, 细胞异型性明显; B: vimentin染色癌细胞阳性表达; C: CK染色癌细胞阳性表达; D: Ki-67染色癌细胞阳性表达, Ki-67指数为80%。

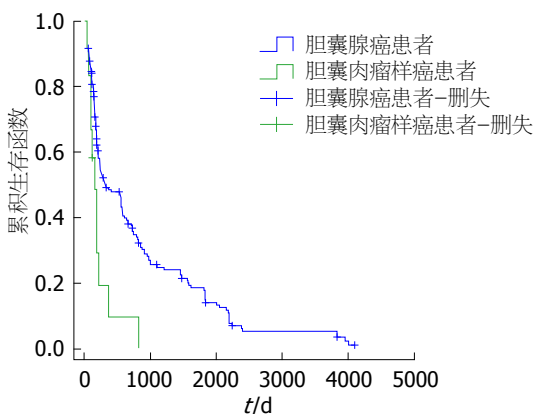


图2 胆囊肉瘤样癌与胆囊腺癌患者生存曲线比较。

岁, 与文献报道相符。

胆囊SC与一般的胆囊癌一样发病原因尚不明确, 可能与胆囊结石、胆囊息肉、雌激素等相关<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8-10]</sup>报道, 85%的胆囊癌患者与胆囊结石的存在有关, 长期的胆囊结石刺激增加患胆囊癌的风险。流行病学调查显示, 女性胆囊癌发病率是男性的2-3倍, 雌激素可能在胆囊癌的发病中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。SC属上皮细胞源性, 包括上皮样和肉瘤样两种成分, 其发生机制目前还处于探索阶段。有研究表明SC的发生与上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关。EMT

途径的激活在上皮成分转化成肉瘤或肉瘤样细胞的过程中起到了重要的作用<sup>[12]</sup>。

胆囊SC的临床表现与腺癌相似, 患者一般会出现腹部疼痛、黄疸、恶心、纳差、腹部包块和体质量减轻等, 部分可同时伴有胆囊结石及慢性胆囊炎病史<sup>[1,3]</sup>。腹部B超、CT、MRI是诊断胆囊SC重要的影像学检查, 可显示肿瘤的位置、大小及性质。其中, B超作为最方便和有意义的诊断方法, 应该作为首选。但由于胆囊SC与腺癌特点相似, 很难通过影像学检查将两者区分开。血清肿瘤标志物中, CA-199、CA-125具有较高的辅助诊断价值。本组中有9例CA-199异常, 7例CA-125异常, 患者CA-199与CA-125值异常升高, 结合临床术前诊断为胆囊癌并于术后证实。

胆囊SC的诊断有赖于手术后病理及免疫组织化学检查。胆囊SC属上皮源性肿瘤, 本质上属于分化差的癌, 肿瘤的部分区域由于细胞分化程度低而呈梭形或多形性, 细胞异型性明显。SC上皮样恶性细胞与肉瘤样恶性细胞之间有过渡现象; 免疫组织化学显示其肉瘤样成分表达上皮性标志物细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、角蛋白(keratin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)等, 同时表达vimentin等间叶或神经组织标志物; 电镜下其肉瘤样成

# ■名词解释

SC: 本质上属于分化差的癌, 是一种起源于全能间质干细胞, 形态学和免疫组织化学显示上皮样和间叶样两种成分的恶性肿瘤。

分具有桥粒连接, 胞质内有张力微丝等上皮细胞的超微结构特征, 并可清晰显示两种成分的移行形态<sup>[13,14]</sup>。本组的12例胆囊SC, 镜下特点与文献报道一致, 同时免疫组织化学上皮标记细胞角蛋白AE1/AE3或细胞角蛋白CK、CK19阳性, 间叶标记vimentin均阳性, 而增殖指数均较高。SC需和肉瘤、癌肉瘤相鉴别, 在光镜下, SC的瘤细胞呈梭形或多形性排列, 易被误诊为肉瘤, 但其肉瘤样成分具有上皮性和间叶性两种标志物, 而肉瘤瘤细胞的免疫组织化学仅表达间叶成分标记; 癌肉瘤上皮与间叶成份两者分界清楚无过渡现象, 免疫组织化学结果显示上皮性肿瘤区表达上皮细胞标记, 间质肉瘤区表达间叶成分的标记。

胆囊SC患者低分化肿瘤、淋巴结转移比例以及IV期比例均明显高于同期腺癌患者( $P<0.05$ ), 体现出其恶性程度高、易于淋巴转移和进展迅速的特征。手术切除是胆囊SC患者首选的、主要的治疗方式<sup>[15,16]</sup>。对0、I期患者可行单纯胆囊切除术; 对II、III期患者应积极行根治性切除术, 必要时行扩大根治术; 对IV期患者, 可根据情况合理选择姑息性治疗, 如姑息性胆囊切除术、胆道外引流术、胆肠吻合内引流术等<sup>[15]</sup>。Hu等<sup>[16]</sup>研究发现, 接受根治性手术患者的生存时间明显长于姑息性手术的患者, 认为在有条件的情况下应尽早实行根治性切除术。本组12例胆囊SC患者中位生存时间为155 d, 1年生存率为9.7%, 2年生存率<1%。与同期腺癌患者进行比较, 胆囊SC患者的生存时间明显低于同期腺癌患者, Log-rank检验二者预后差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 提示胆囊SC患者的预后较胆囊腺癌患者更差。这可能与其恶性程度高、淋巴结转移比例高、晚期患者多有关。

胆囊SC是一种恶性程度高、侵袭性强、预后极差的肿瘤, 明确诊断后应尽早采取根治性手术, 术后采用化疗和放疗等辅助治疗可能对胆囊SC患者有效, 化疗应选用针对浸润癌的方案, 而不应采用针对肉瘤的方案。Sugano等<sup>[16]</sup>研究发现, 采用吉西他滨联合卡铂对SC患者有效。本组4例联合多种治疗方式的患者中位生存时间为212 d, 而8例仅接受手术治疗患者的中位生存时间为110 d。Log-rank检验显示二者之间差异无统计学意义, 可能与病例数量不足有关。在相关的研究报道中, 使用吉西他滨联合多

西他赛使患者获得了较长的生存时间<sup>[15]</sup>。结合本组资料, 我们认为放疗与化疗作为胆囊SC患者的辅助治疗能一定程度为患者带来生存获益。但是, 由于现有报道数量较少, 尚未有针对胆囊SC治疗的标准放化疗方案, 其价值还有待进一步的研究。

总之, 胆囊SC为一种特殊类型的胆囊癌, 临床极其罕见。本组12例胆囊SC资料表明, 该类型的胆囊癌并无特异的临床表现, 最终确诊有赖于病理及免疫组织化学检查。其恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 短期内易于复发, 预后较腺癌更差。手术治疗为首选、主要的治疗方法。联合放化疗等多种治疗手段可能有助于延长患者生存时间。由于该肿瘤为少发肿瘤, 缺乏大批量的数据分析, 目前尚无标准的放化疗治疗方案。

## 4 参考文献

- 1 Kataria K, Yadav R, Seenu V. Sarcomatoid carcinoma of the gall bladder. *J Surg Case Rep* 2012; 2012: 5 [PMID: 24960781 DOI: 10.1093/jscr/2012.2.5]
- 2 Zhu CC, Li MR, Lin TL, Zhao G. Sarcomatoid carcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2015; 10: 1385-1389 [PMID: 26622678 DOI: 10.3892/ol.2015.3460]
- 3 Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, Shiga J. Sarcomatoid carcinoma with components of small cell carcinoma and undifferentiated carcinoma of the gallbladder. *Pathol Int* 2004; 54: 866-871 [PMID: 15533231 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01771.x]
- 4 Lee S, Kim SY, Hong SK. Sarcomatoid Carcinoma of the Gallbladder with Pure Squamous Cell Carcinoma - A Brief Case Report. *Korean Journal of Pathology* 2011; 45: 209-211 [DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2011.45.2.209]
- 5 Doval DC, Azam S, Mehta A, Pruthi A, Batra U, Choudhury KD, Kumar K. A report of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder treated with palliative deocetaxel and gemcitabine chemotherapy. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45 Suppl 1: 270-274 [PMID: 25326734 DOI: 10.1007/s12029-014-9654-3]
- 6 Hu ZH, Li ZW, Shen L, Zhang M, Zheng SS. Surgical therapy and prognosis of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 175-179 [PMID: 20382590]
- 7 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]
- 8 Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]

- 9 Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, Bhartiya VK, Chaudhuri S, Debakshi S, Baig SJ, Pal NK. Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5613-5617 [PMID: 23317226 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.11.5613]
- 10 尚延生, 邹忠平, 黄加国. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 990-993
- 11 Zhang LQ, Zhang XD, Xu J, Wan Y, Qu K, Zhang JY, Wang ZX, Wei JC, Meng FD, Tai MH, Zhou L, Liu C. Potential therapeutic targets for the primary gallbladder carcinoma: estrogen receptors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2185-2190 [PMID: 23725110 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.4.2185]
- 12 Gotzmann J, Mikula M, Eger A, Schulte-Hermann R, Foisner R, Beug H, Mikulits W. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis. *Mutat Res* 2004; 566: 9-20 [PMID: 14706509 DOI: 10.1016/S1383-5742(03)00033-4]
- 13 李柏峰, 刘永锋, 石蕊, 刘作良. 胆囊癌肉瘤的临床病理学特征分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4008-4011
- 14 张哉根, 叶明福, 谢青, 王亚丽, 汤金梁. 肉瘤样癌的病理诊断与鉴别诊断研究. *第三军医大学学报* 2002; 24: 958-960
- 15 李静静, 刘卫, 曲强, 洪涛, 徐协群, 李秉璐, 王莹, 何小东. 胆囊癌患者151例新版TNM分期的临床评估. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 507-510
- 16 Sugano T, Mori M, Namba Y, Uenami T, Kagami S, Yokota S. [A case of sarcomatoid carcinoma of the lung successfully treated with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49: 304-308 [PMID: 21591461]

#### 同行评价

本文总结临床上极其罕见的胆囊SC12例, 与常见的胆囊腺癌对比, 分析胆囊SC的临床病理特点, 具有较高的临床和科研指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### •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: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



## 运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华

### 背景资料

PDCA循环是管理学中的一个通用模型, 是已运用到医院评审工作中, 但目前将PDCA循环应用到急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因诊断的管理中还未见报道。本文拟运用PDCA循环法提高AP病因诊断率。

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

朱亮, 主治医师, 主要从事胆胰疾病的临床和基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81302152  
江西省卫生厅基金资助项目, No. 20155207

作者贡献分布: 本课题由朱亮负责; 吕农华指导; 文献检索、实验设计由朱亮完成; 研究过程由朱亮、何文华、夏亮、祝荫、朱勇、曾皓及刘丕完成; 数据整理和分析由何文华完成; 本论文写作由朱亮完成。

通讯作者: 吕农华, 教授, 博士生导师, 330006, 南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。lunonghua@163.com

收稿日期: 2016-02-27  
修回日期: 2016-03-24  
接受日期: 2016-04-01  
在线出版日期: 2016-05-08

### Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle

Liang Zhu, Wen-Hua He, Liang Xia, Yin Zhu, Yong Zhu, Hao Zeng, Pi Liu, Nong-Hua Lv

Liang Zhu, Wen-Hua He, Liang Xia, Yin Zhu, Yong Zhu, Hao Zeng, Pi Liu, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302152; Foundation of Jiangxi Health Committee, No. 20155207

Correspondence to: Nong-Hua Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2016-02-27

Revised: 2016-03-24  
Accepted: 2016-04-01  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To explore whether the PDCA cycle method is helpful to improve the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis.

**METHODS:** The existing etiological diagnosis data of acute pancreatitis were analyzed from 2005 to 2008 according to the database of acute pancreatitis in our department. The PDCA cycle method was applied to analyze the reason of low etiological diagnosis rate, and then improvement plan was formulated and executed, and the effect was assessed. The etiological diagnosis rate for each year from 2009 to 2014 was calculated and analyzed.

**RESULTS:** The process of etiological diagnosis was standardized by means of PDCA cycle. The ratio of idiopathic acute pancreatitis (IAP) was on a generally downward trend, from 26.8% in 2008 to 6.1% in 2014. Accordingly, the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis was on a generally upward trend, from 73.2% in 2008 to 93.9% in 2014.

**CONCLUSION:** PDCA cycle method is helpful to improve the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PDCA cycle; Acute pancreatitis; Etiological diagnosis

### 同行评议者

王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科; 丁震, 副主任医师, 武汉协和医院消化内科



Zhu L, He WH, Xia L, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Lv NH. Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2070-2076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2070>

## 摘要

**目的:** 探讨运用PDCA循环是否有助于提高急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因诊断率。

**方法:** 利用AP数据库对南昌大学第一附属医院消化内科2005-2008年的AP病因诊断数据进行分析。运用PDCA循环法对南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率低进行原因分析, 并制定改进计划、实施执行、检查以及效果总结, 统计2009-2014年时间段内每年AP的病因诊断率并进行对比分析。

**结果:** 运用PDCA循环法, 南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断流程进一步规范, 特发性胰腺炎所占比例呈下降的趋势, 由2008年的26.8%降为2014年的6.1%, 相应地, AP病因诊断率呈上升的趋势, 由73.2%上升到93.9%。

**结论:** 运用PDCA循环法有助于提高AP的病因诊断率。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** PDCA循环; 急性胰腺炎; 病因诊断

**核心提示:** 运用PDCA循环法有助于提高急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病因诊断率, PDCA循环法是管理AP病因诊断的有效方法。

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华. 运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2070-2076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2070>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见急症之一, 发病率逐年提高, 重症胰腺炎病死率居高不下<sup>[1]</sup>。根据文献报道<sup>[2]</sup>, AP的病例中有10%-30%病因不明, 称为特发性急性胰腺炎(idiopathic acute pancreatitis, IAP), 因仅以对症治疗, 具有反复发作的倾向。因此, 明确胰腺

炎病因并给予早期对因治疗, 对提高胰腺炎疗效、预防并发症以及降低其复发率具有重要意义。从这点来看, AP病因的诊断率是反映医疗单位AP诊疗水平的重要标准之一。

PDCA循环是管理学中的一个通用模型, 是全面质量管理应遵循的科学程序, 是质量计划的制订和组织实现并不停顿地周而复始地运转的循环过程, 包括四个步骤: P(Plan)-计划、D(Do)-执行、C(check)-检查、A(Act)-结果处理和总结<sup>[3]</sup>。如果从选题开始考虑划分阶段, 可以将PDCA中的“计划(P)”部分进一步细分为发现问题(F)、成立小组(O)、明确现状(C)、分析原因(U)、选择方案(S)、计划(P), 总共9个小阶段就通常所说的“FOCUS-PDCA”<sup>[4]</sup>。PDCA循环已运用到医院评审工作中, 他既适用于解决医院整体的问题, 也适用于解决各科室的问题<sup>[4,5]</sup>。本文拟运用PDCA循环法提高AP病因诊断率, 从而提高AP的疗效, 降低复发率。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 从南昌大学第一附属医院消化内科自主建立的AP数据库中调取2005-01/2008-12的AP病例进行病因学分析<sup>[6]</sup>。严格按照PDCA循环法的4个步骤9个阶段对AP的病因诊断过程进行优化, 并将PDCA循环过程(2009-2014年)中的所有病例数据(包括病因)输入数据库, 通过对比前后IAP的占比了解AP病因诊断率的变化。PDCA具体实施方法如下。

### 1.2 方法

**1.2.1 发现问题(F阶段):** 南昌大学第一附属医院消化内科自主建立的胰腺炎数据库资料分析, 南昌大学第一附属医院消化内科2005-2008年间特发性AP平均诊断率为25%左右, 即明确病因比例约为75%。跟国际相比, 南昌大学第一附属医院AP的病因诊断处于落后水平<sup>[2]</sup>(图1)。

**1.2.2 成立持续质量改进小组(O阶段):** 由院领导为小组组长, 南昌大学第一附属医院消化科胰腺病区的高级职称医师为小组核心成员, 讨论提高病因诊断率的可行措施、监督各个时间节点的改进措施执行情况以及执行过程中的意见反馈。由该病区的主治医师及住院医师负责措施的具体实施以及数据库的录入和统计。

**1.2.3 明确现行流程和规范(C阶段):** 任何一个

## ■ 研究前沿

在AP中, 瀑布式的炎症级联反应是主要的致病机制, 而持续的病因存在可以加重胰腺的损伤, 使病情进一步加重。尽可能地寻找病因, 根据病因进行针对性的治疗是治疗AP的重要措施之一, 但目前仍有10%-30%的AP无法明确病因。如何提高AP的病因诊断率是提高AP疗效以及降低复发率的关键。

### 相关报道

PDCA循环作为一种成熟的管理方法已经广泛应用于医院和疾病管理中, 但将其应用到AP病因诊断的管理还未见报道。

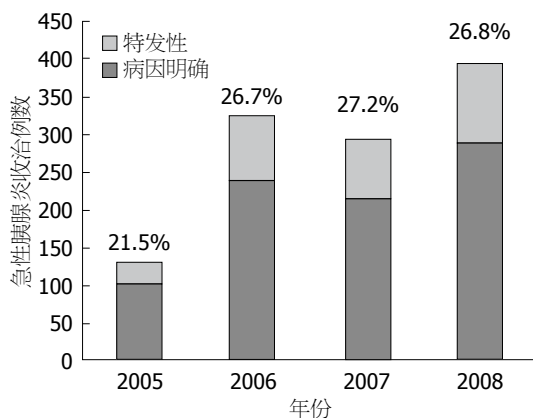


图1 2005–2008年南昌大学第一附属医院消化科特发性急性胰腺炎占比。

疾病的诊断与治疗好坏, 流程和规范起着举足轻重的作用, 因此, 针对南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率低的事实, 我们仔细分析了现有的AP诊断流程, 存在病史询问不详细, 缺乏病因诊断意识不强、诊断技术有限等不足, 具体流程如图2。

**1.2.4 分析原因(U阶段):** 进一步剖析AP病因诊断率低的原因, 主要包括管理流程的方面、医务人员方面、硬件条件方面及患者方面; 管理与流程方面包括缺乏病因诊断的奖惩机制、检查监督力度不足、缺乏合理的诊断流程、疾病诊断编码不完善, 某些病因诊断无法正常输入等; 医务人员方面包括对病因诊断缺乏足够的重视、相关的专业知识匮乏、内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)等相关技术水平不足等; 硬件条件方面包括ERCP设备条件落后、缺乏IgG4检测及基因诊断仪器、科室病床数少需加快周转, 无法满足病因诊断所需时间。患者方面则包括对疾病病因诊断不重视、经济条件有限无法满足病因诊断所需费用、部分患者隐瞒病史等(图3)。

**1.2.5 制订改进措施(S阶段):** (1)科室管理与流程方面: 制定AP病因诊断的奖惩机制, 对于已明确病因, 但在诊断中未标明的医师给予一定惩罚, 对于病因诊断率高的医师给予一定奖励; 对于少见病因诊断率高的医师给予更多奖励; 加强监督管理, 对于每个AP的病例, 本组负责医师负责病因诊断, 包括病程、入院、出院小结、首页对病因的诊断均应监督, 确保明确病因的病例均已注明病因, 新病例输入胰腺炎病例系统中, 输入病例的医务人员再次核对病因

诊断的情况; 建立完善合理的诊断流程, 确保不遗漏相关检查, 提高病因诊断率; 规范和完善ICD10疾病诊断编码; (2)硬件条件方面: 引进一定数量的ERCP及EUS设备, 提高AP诊断的内镜条件; 引进IgG4检测设备; 建立胰腺亚专科, 增加胰腺炎组的病床数, 组建胰腺炎专业诊疗团队; (3)医务人员方面: 定期进行AP业务学习, 学习最新指南, 提高对病因诊断的重视程度; 不定期邀请全国乃至国外学者讲座, 加强学术交流; 定期派本科室医师到长海医院或国外进行进修深造, 提高胰腺炎相关知识的深度以及ERCP及EUS技术水平; 深化三级医师制度, 明确各级医师职责, 提高工作效率; (4)患者方面: 对患者进行健康宣教, 告知胰腺炎病因诊断对于治疗成功及有效预防复发的重要性。

**1.2.6 计划阶段(P阶段):** 为了将PDCA循环持续改进方案有效的执行下去, 小组成员运用甘特图制定了工作计划, 分为现有问题陈述、组织人员、分析病因、制定整改措施、实施、检查、持续改进等内容。在PDCA过程中, 实施、检查和持续改进采用循环方式, 即在实施过程中随时检查, 对流程存在的不足进行再改进, 并运用到实施过程中, 从而达到持续改进的目标(表1)。

**1.2.7 实施阶段(D阶段):** 采用各自分工、责任到人的方案: (1)首诊医师: 详细询问患者病史, 包括个人史、家族史等, 并如实记录; 如确诊胰腺炎则按照胰腺炎的诊治流程安排第1天各项检查; (2)本组住院医师: 核对病史及检查项目是否有遗漏, 并按照流程开展第2天及以后的检查项目和治疗; 患者出院时负责书写出院小结和首页中的病因诊断; 负责胰腺炎数据库数据输入中胰腺炎的病因诊断; (3)本组主治医师: 监督询问患者AP病因, 对于常规检查病因仍不明确的患者提出进一步检查的建议。负责患者的健康宣教, 负责检查监督出院诊断、首页及胰腺炎数据库中的病因诊断, 对于确实找不到病因的特发性AP应做好登记, 并记录患者的联系方式, 定期随访; (4)本组上级医师: 指导明确患者AP的病因, 负责确认患者出院时的最终病因诊断, 指导患者随访的注意事项, 在门诊坐诊时做好随访工作; (5)学科带头人: 定期开展例会讨论, 通报上一阶段病因诊断率; (6)科主任: 定期安排本院医师到省外及国外先进

表 1 提高急性胰腺炎病因诊断率改进计划拟定表(甘特图)

需改进的项目	2009年				2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
	1月	2月	3月	4-12月	1-12月	1-12月	1-12月	1-12月	1-12月
现有问题陈述	.....								
组织人员		.....							
分析原因		.....							
制定整改措施			.....						
实施				.....					
检查				.....					
持续改进				.....					

## 应用要点

通过PDCA循环法不断完善诊断流程, AP病因诊断率得到不断提高, 方法可靠, 值得推广。

虚线表示需改进项目拟定完成的时间区间。

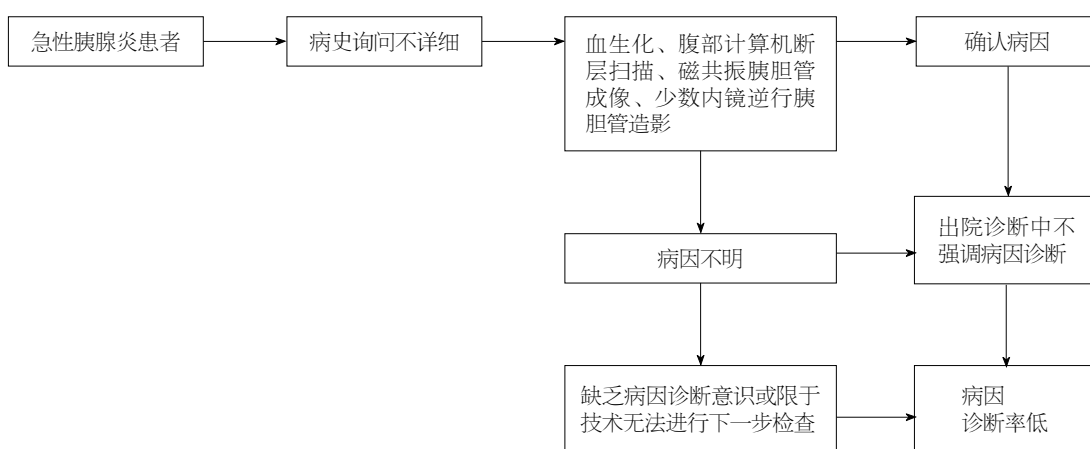


图 2 急性胰腺炎病因诊断原流程。

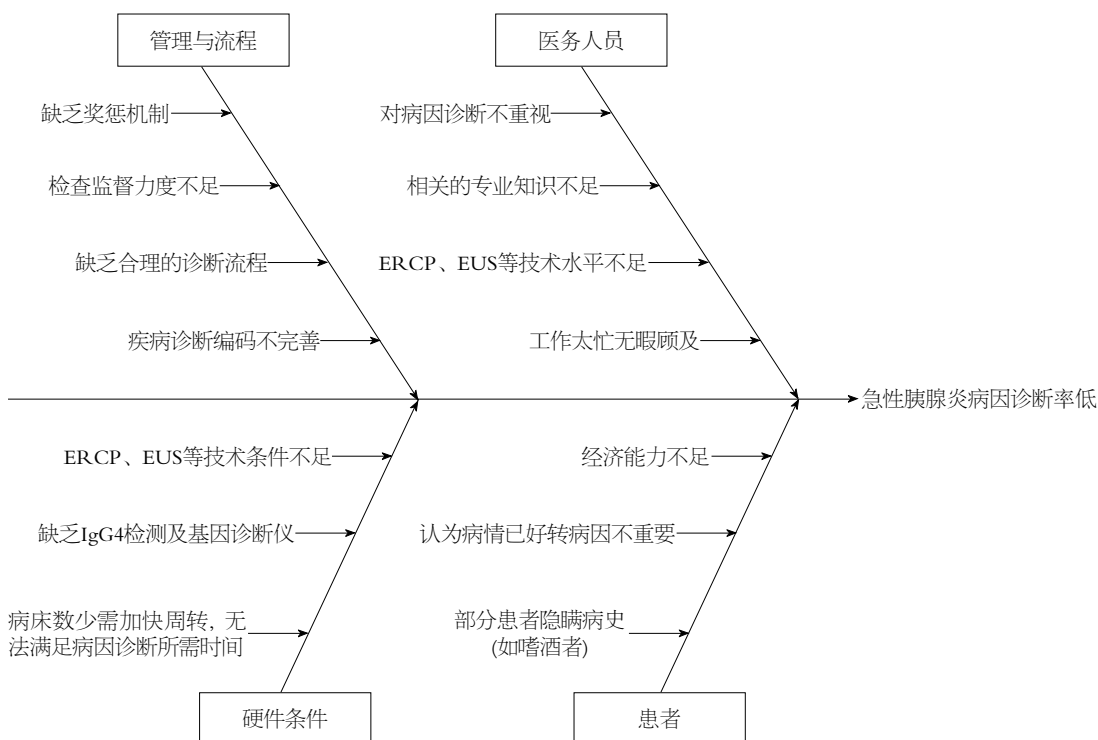


图 3 急性胰腺炎病因诊断率低原因分析的鱼骨图。

■名词解释

PDCA循环: 是管理学中的一个通用模型, 是全面质量管理应遵循的科学程序, 是质量计划的制订和组织实现并不停顿地周而复始地运转的循环过程, 包括四个步骤: P(Plan)-计划、D(Do)-执行、C(check)-检查、A(Act)-结果处理和总结; 特发性急性胰腺炎: 指经病史、临床表现、实验室及影像学检查(包括腹部超声、计算机断层扫描、磁共振胰胆管造影等)仍不能明确病因的胰腺炎。

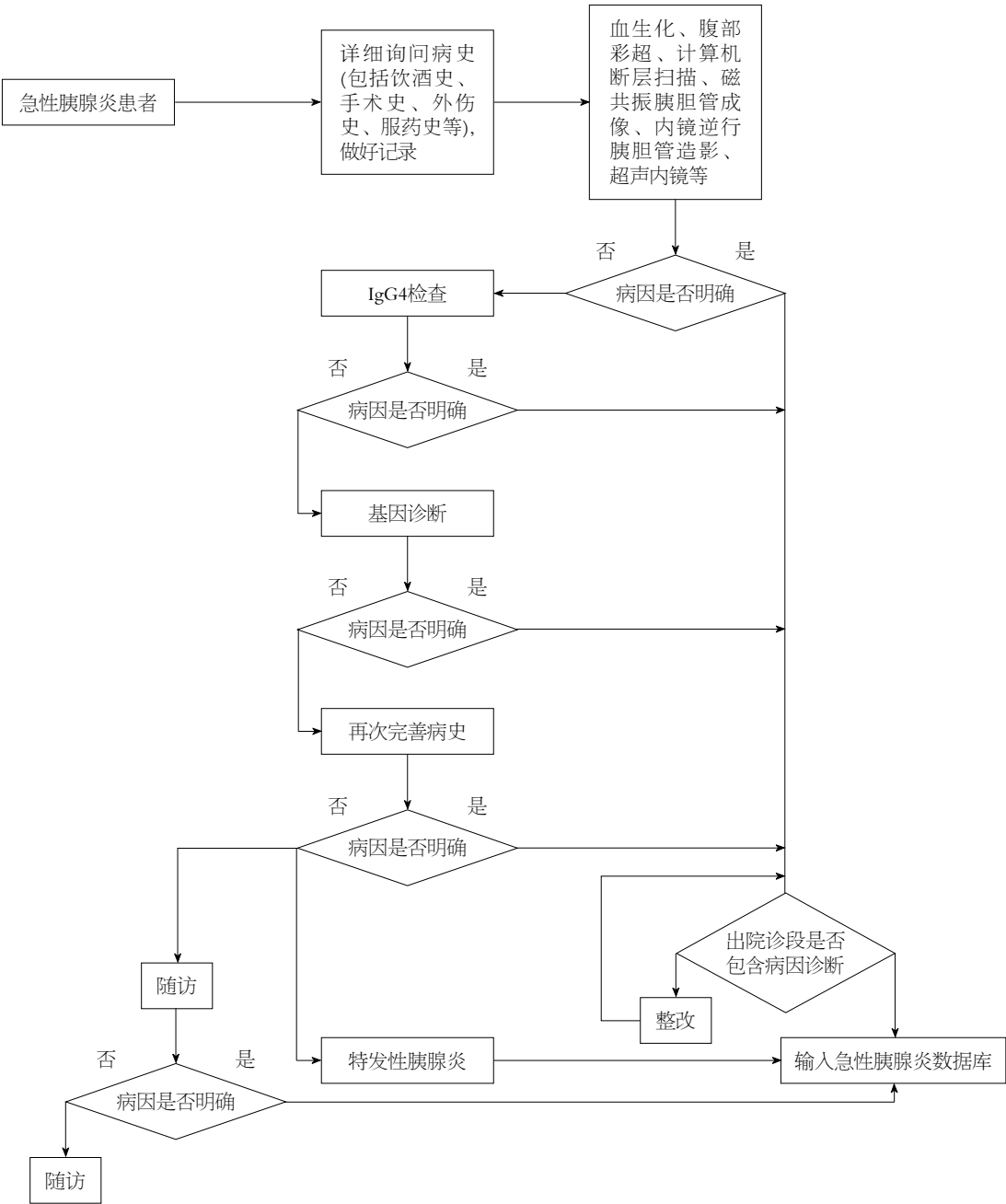


图 4 急性胰腺炎病因诊断改进后流程

单位学习AP最新进展及内镜操作技术, 制定南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断奖惩办法; (7)器械科: 负责协调引进内镜相关设备; (8)试剂科: 引进IgG4检测试剂盒; (9)质控科: 规范和完善ICD10编码, 每月统计南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率, 汇总反馈到胰腺炎亚专业组; (10)主管院长: 制定胰腺炎亚专业建设的指导意见。

1.2.8 检查阶段(C阶段): 制订《急性胰腺炎病因诊断检查表》, 首诊医师、住院医师、主治医师分别做出病因诊断并记录, 由高级职称医

师确认最终诊断, 对于诊断不明的病例, 持续改进小组进行讨论, 如确为不明病因, 记录为IAP。

1.2.9 处理阶段(A阶段): 处理阶段是指根据计划、实施阶段的执行情况及检查阶段的检查结果进行总结的过程。经过质量持续改进小组的讨论, 结合实施阶段执行过程中的反馈意见, 制定改进后的胰腺炎病因诊断流程(图4)。

**统计学处理** 使用SPSS19.0对AP数据库中的胰腺炎病因诊断进行分类描述性统计, 逐年计算IAP占有所有AP病例的比例, 进而计算出明



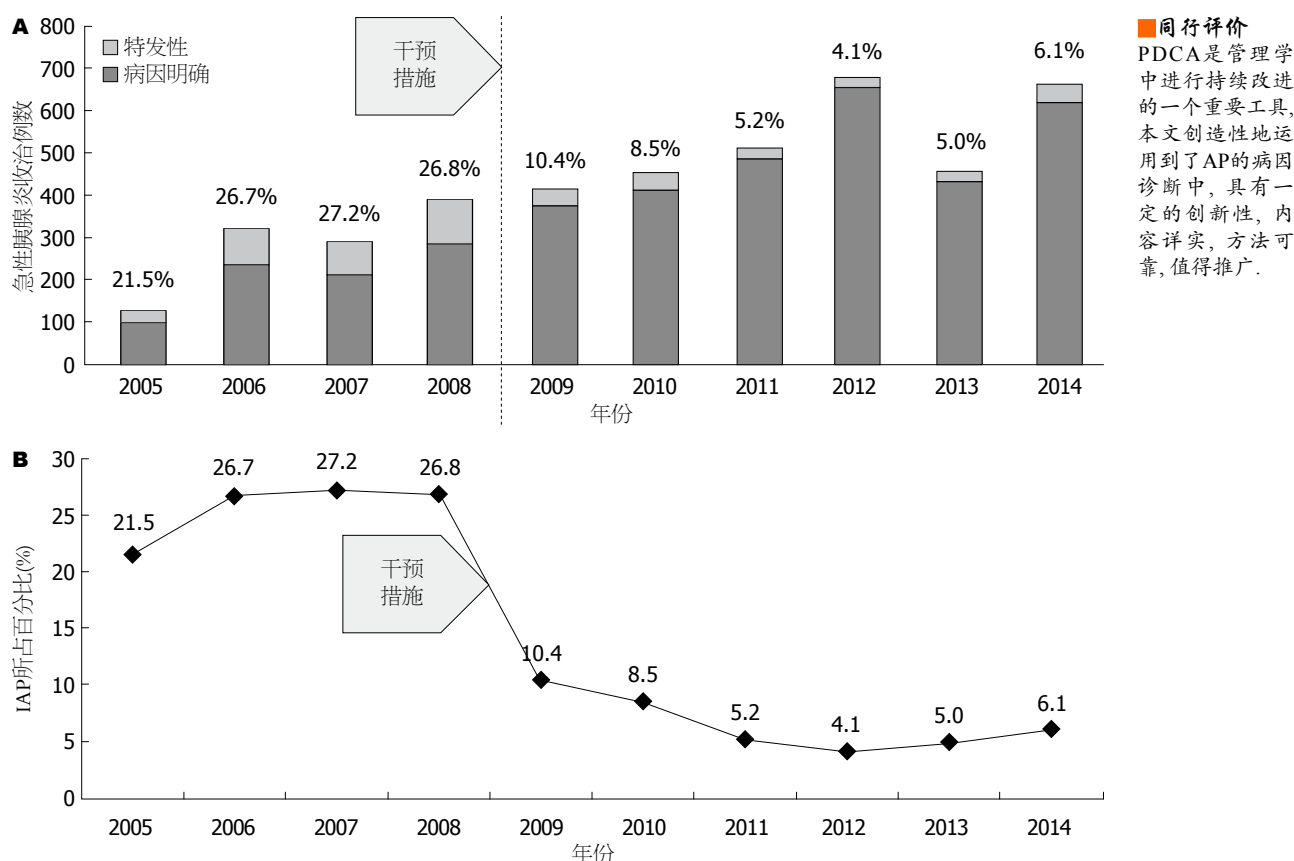


图5 运用PDCA前后特发性急性胰腺炎占比变化图。A: 病例数变化图; B: IAP所占比例变化图。IAP: 特发性急性胰腺炎。

确病因的AP比例(1-IAP占比), 绘制构成比随时间变化的柱状图。

## 2 结果

实施PDCA循环法以来, 南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断流程进一步规范, IAP所占比例呈逐渐下降的趋势, 相应地, AP病因诊断率呈逐年上升的趋势。对比PDCA循环法运用前后的统计数据, IAP所占比例由2008年的26.8%降为2014年6.1%, 即明确病因的AP比例由73.2%上升到93.9%(图5)。

## 3 讨论

有资料表明, 尽早明确并解除病因有助于缩短AP病程、预防重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)及避免日后的复发<sup>[7]</sup>。另一方面, AP病因复杂, 大样本的流行病学报道显示不同国家和地区的胰腺炎病因存在差异性<sup>[8]</sup>, 如在西方国家, 胆源性和酒精性为两种最常见的AP病因<sup>[9]</sup>, 而在我国胆石症及胆道感染是AP的主要病因<sup>[10]</sup>。有研究<sup>[11]</sup>表明, 我国部分地区高脂血症性AP所占比例有上升趋势, 而基于南昌大学第一附属医

院消化内科自主研发的AP数据库分析表明江西省高脂血症性胰腺炎病因排序由2007-2009年的第3位升至2010-2012年的第2位<sup>[12]</sup>, 这提示AP的病因构成可能随时间而改变。除上述之外, AP的其他病因还包括十二指肠憩室、手术及创伤、药物、感染、血栓、自身免疫、遗传等<sup>[13]</sup>。IAP是指经病史、临床表现、实验室及影像学检查(包括腹部超声、计算机断层扫描、磁共振胰胆管造影等)仍不能明确病因的胰腺炎<sup>[14]</sup>。尽管目前检查手段不断丰富和完善, IAP所占比例仍在10%以上, 而分析我们前期数据库中的数据发现, 2008年前南昌大学第一附属医院消化内科AP中IAP所占比例达25%以上, 即病因诊断率在75%以下, 病因诊断水平相对落后。

PDCA作为一种成熟的管理方法已经广泛应用于医院和疾病管理中<sup>[15,16]</sup>, 但将其应用到AP病因诊断的管理中还未见报道。为了提高AP病因诊断率, 进一步提高南昌大学第一附属医院消化内科AP的救治水平, 从2009年起南昌大学第一附属医院消化内科首次运用PDCA循环法管理AP的病因诊断, 通过“各自分工、责

任到人”的方案,制定科学的疾病诊断流程和查对方案,南昌大学第一附属医院消化内科AP的病因诊断率得到了显著提高,表现为特发性AP占比有显著下降。分析病因诊断率提高的原因,主要可归纳如下:(1)通过最新指南和国内外文献的学习,南昌大学第一附属医院消化内科医务人员对AP病因诊断的重要性认识明显提高;(2)南昌大学第一附属医院消化内科制定了严格的AP诊断流程和查对制度,并给予适当的奖惩,从流程和制度上保证了病因诊断的合格率;(3)通过引进设备、外派学习等方式,南昌大学第一附属医院消化内科内镜诊疗技术如ERCP、超声内镜诊疗水平有了较大提高,先前一些少见的病因,如胆道微结石、Oddi括约肌功能异常、胰腺分裂等解剖异常目前得以确诊;(4)通过加强对患者的健康辅导,使患者认识到病因诊断在疾病治疗中的重要作用,让患者主动加入到病因诊断的过程中。

总之,通过PDCA循环法,南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率有显著提高,这标志着南昌大学第一附属医院消化内科AP的诊治水平进一步提升,也为日后的科研和教学提供了可靠的参考资料。我们的实践经验证明PDCA循环法是管理AP病因诊断的有效方法。当然,使用PDCA循环法的宗旨是要持续改进,在以后的实践过程中我们还会根据实践反馈不断改进方案,以期进一步提高AP病因诊断率。

#### 4 参考文献

- 1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 2 张亚历. 实用消化病学: 图解诊断与治疗方法. 北京: 清华大学出版社, 2009; 520
- 3 刘盈, 黄丹, 赵越. 连续PDCA循环模式提高医院电子病历质量. *中国卫生事业管理* 2014; 31: 659-662
- 4 张宗久. 中国医院评审实务. 北京: 人民军医出版社, 2013; 328-329
- 5 夏磊, 丁晶宏, 张欣, 马丽春. 以医院评审为契机构建基于PDCA循环的医院质量管理体系. *中国卫生质量管理* 2013; 20: 35-37
- 6 何文华, 刘丕, 朱勇, 曾皓, 祝荫, 夏亮, 陈幼祥, 吕农华. 应用Epi Info7软件建立具有自动评分和自动诊断功能的急性胰腺炎数据库. *中华胰腺病学* 2013; 13: 289-293
- 7 葛俊波, 徐永健. 内科学(第八版). 北京: 人民卫生出版社, 2013; 442
- 8 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
- 9 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]
- 10 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20]
- 11 黄开红, 林萍, 聂胜利, 刘建化, 王凌云, 陈其奎, 朱兆华. 广东地区近20年急性胰腺炎的发病率及病因分析. *胰腺病学* 2007; 7: 140-143
- 12 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特征分析. *中华消化杂志* 2014; 34: 531-534
- 13 Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361: 1447-1455 [PMID: 12727412 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13139-X]
- 14 van Brummelen SE, Venneman NG, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Acute idiopathic pancreatitis: does it really exist or is it a myth? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 117-122 [PMID: 14743894 DOI: 10.1080/008559203100027]
- 15 胡晴霞, 陆培华, 苗傲霜, 郑锡萍, 张慧芬, 丁蓓. 应用PDCA循环法改进灭菌器物理监测质量的研究. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 711-713
- 16 高娟, 刘梦辉, 刘翰桥. PDCA循环管理对哺乳期急性乳腺炎的影响. *中国医药导报* 2016; 13: 165-168

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响

王雪飞, 王国祥, 蒋英

王雪飞, 王国祥, 蒋英, 浙江省台州市立医院内镜中心 浙江省台州市 318000

王雪飞, 主管护师, 主要从事消化内科护理相关课题的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由王雪飞负责; 研究过程由蒋英组织实施; 数据分析与文章写作由王国祥完成。

通讯作者: 王雪飞, 主管护师, 318000, 浙江省台州市中山路381号, 浙江省台州市立医院内镜中心。  
weihong9810@163.com

收稿日期: 2016-03-10

修回日期: 2016-03-25

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-08

### Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy

Xue-Fei Wang, Guo-Xiang Wang, Ying Jiang

Xue-Fei Wang, Guo-Xiang Wang, Ying Jiang, Endoscopy Center, Zhejiang Province Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Fei Wang, Nurse-in-Charge, Endoscopy Center, Zhejiang Province Taizhou Hospital, 381 Zhongshan East Road, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. weihong9810@163.com

Received: 2016-03-10

Revised: 2016-03-25

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the impact of nursing care program on psychological stress reaction in

patients undergoing digestive endoscopy.

**METHODS:** Eighty patients who would undergo gastrointestinal endoscopy at our hospital from March 2014 to March 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 40 cases in each group. The control group received routine psychological intervention, and the observation group received specialized psychological intervention based on a comprehensive assessment of patients' psychological stress reactions. Prior to the implementation of gastrointestinal endoscopy, a homemade general information questionnaire, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and the Self-rating Depression Scale (SDS) were administered to obtain the patients' general information and psychological status. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) levels were recorded.

**RESULTS:** In the observation group, three cases had mild anxiety and one case had severe anxiety, while the corresponding figures in the control group were eight and two. There was a statistically significant difference in the number of cases of mild anxiety and severe anxiety between the two groups ( $P < 0.05$ ). The SAS score and SDS score were significantly lower in the observation group than in the control group (SAS score:  $51.45 \pm 9.55$  vs  $58.37 \pm 15.02$ ; SDS score:  $49.91 \pm 10.63$  vs  $54.58 \pm 14.37$ ,  $P < 0.05$ ). In the control group, MAP and HR were increased significantly, while the observation group had no significant changes.

**CONCLUSION:** Patients undergoing digestive endoscopy patients are prone to

### ■背景资料

借助消化道内镜诊疗是治疗消化道疾病常用的医疗措施,但患者在进行消化内镜检查时,常易产生各种不良心理应激反应,因此研究医护人员通过心理干预措施对患者心里不良反应的影响,可以完善护理方案,进一步帮助患者。

### ■同行评议者

龙晓英, 主任护师, 遵义医学院附属医院内镜中心; 方英, 副主任护师, 浙江大学附属第一医院内镜中心

## ■ 研发前沿

现代消化内镜已经成为消化系统疾病诊断、治疗最重要的手段之一, 他的医疗水平也在不断提高, 并且其应用越来越广泛, 但患者在诊治时对消化内镜的了解不充分, 患者在治疗时会产生一定程度的恐惧心理。

varying degrees of psychological stress, and psychological nursing care could significantly reduce the psychological side effects in patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Digestive endoscopy; Psychological stress reaction; Nursing strategy

Wang XF, Wang GX, Jiang Y. Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2077-2080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2077>

## 摘要

**目的:** 探讨不同护理方案对消化内镜检查患者心理应激反应作用的效果。

**方法:** 选取浙江省台州市立医院自2014-03/2015-03收治的进行消化内镜检查的患者80例, 按随机数表的方法随机分为观察组和对照组, 每组40例。对照组给予基础的心理干预措施, 观察组则进行专门的记录及统计分析, 综合评定患者心理应激反应情况, 在了解观察组患者基本资料 and 进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查。在两组患者预约进行和实施消化内镜检查之前分别进行问卷调查, 采用自制一般资料调查问卷和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对患者的基础情况和心理应激反应进行调查。在上述时间点分别记录患者平均动脉压(mean artery pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)的水平。

**结果:** 观察组发生轻度焦虑3例, 重度焦虑1例, 而对照组分别发生8例轻度焦虑和2例重度焦虑, 差异具统计学意义( $P<0.05$ ); 实施检查前, 观察组和对照组SAS评分为51.45分 $\pm$ 9.55分和58.37分 $\pm$ 15.02分, SDS评分为49.91分 $\pm$ 10.63分和54.58分 $\pm$ 14.37分, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 对照组MAP和HR值都上升明显, 观察组不显著。

**结论:** 患者在进行消化内镜诊疗时, 易发生不同程度的心理应激反应, 医护人员通过心

理干预措施, 能显著减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 消化内镜; 心理应激反应; 护理对策

**核心提示:** 消化道内镜诊疗技术是一种实用且高效的消化道检查措施, 但多数患者在进行消化道内镜检查时, 易产生紧张、恐惧和焦虑等各种不良心理应激反应。

王雪飞, 王国祥, 蒋英. 消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2077-2080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2077>

## 0 引言

借助消化道内镜诊疗是治疗消化道疾病常用的医疗措施<sup>[1]</sup>, 但患者在进行消化内镜检查时, 常易产生各种不良心理应激反应<sup>[2]</sup>. 本文通过研究医护人员心理干预措施对消化内镜检查患者的心理应激反应的影响, 进而探讨其护理方案, 目的在于寻找适合医护人员的心理干预措施, 帮助减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取浙江省台州市立医院自2014-03/2015-03住院进行手术治疗的80例接受消化内镜诊疗的患者。按照随机数表法随机分为观察组和对照组, 每组40例。观察组中男性患者18例, 所占比例为45.0%, 女性患者22例, 所占比例为55.0%, 观察组平均年龄50.0岁 $\pm$ 5.9岁; 对照组男性患者23例, 所占比例为57.5%, 女性患者17例, 所占比例为43.5%, 对照组平均年龄47.3岁 $\pm$ 6.0岁。实施实验前告知研究方法和目的并取得患者同意, 两组患者的基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 常规心理干预护理:** 使用Olympus260主机电子消化道胃镜进行所有患者的消化内镜检查。对照组给予基础的心理干预措施, 观察组则进行专门的心理干预, 具体干预措施如下。安排专业医护人员进入病房, 针对患者存在各种心理问题进行辅导安慰。

**1.2.2 访谈式心理干预:** (1)术前访视: 术前了

## ■ 相关报道

有文献报道消化内镜诊断是高效检查消化道的方法, 但是患者在治疗时易产生紧张、恐惧和焦虑等各种不良心理应激反应。确实, 消化道内镜诊治在医学界占有重要位置, 在临床诊治时出现的各种问题需要详细研究并调整医护方案。



解患者情况, 记录及统计分析, 综合评定患者心理应激反应情况, 在了解观察组患者基本资料并进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流; (2)术中护理: 随手术观察评定患者身心状态, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查; (3)术后随访: 结束手术后定期对患者进行随访, 仔细回答患者及其家属在术后护理方面面临的问题, 耐心解答. 在两组患者预约进行和实施消化内镜检查之前分别进行问卷调查, 采用自制一般资料调查问卷和焦虑自评量表对患者的基础情况和心理应激反应进行调查, 在资料问卷中加入与研究有关的诸如对消化内镜检查了解程度等与研究有关的相关内容. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对患者的心理状态进行评价, 量表在患者完全了解的调查内容情况下独立自评. 在上述时间点同时测量患者平均动脉压(mean artery pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)值.

**1.2.3 观察指标:** 采用Zuang编制的SAS评估患者焦虑程度. SAS分界值为50, >50分为有焦虑性心理障碍, <50分为有好转. 评分标准为50-59分为轻度焦虑; 60-69分为中度焦虑; 70及70分以上为重度焦虑. 采用SDS评估患者抑郁状态. 包含情感症状、躯体障碍、运动障碍和心理障碍等4个条目, 得分>50分为有抑郁性心理障碍, <50则正常. MAP的测量采用脉象仪记录脉搏图, 通过脉搏压力刺激电路产生应变电压描绘脉搏曲线, 进而得出脉压值; 心率使用心率仪测量得出.

**统计学处理** 本次研究数据采用SPSS16.0软件进行统计分析, 使用 $t$ 检验计量资料, 并且用卡方检验计数资料,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组患者SAS和SDS得分比较** 两组患者焦虑评价的比较结果显示, 观察组在焦虑的各个程度方面, 都比对照组比例较少, 差异具统计学意义( $P<0.05$ ). 观察组患者整体有轻微的焦虑, 但抑郁状况不明显; 对照组患者相对于观察组患者SAS和SDS评分都更高, 差异明显具

有统计学意义( $P<0.05$ ), 心理应激反应更明显(表1).

**2.2 两组患者的MAP和HR变化情况** 对照组MAP和HR浓度检查前较预约时有显著升高( $P<0.05$ ), 观察组两项指标较预约时稍微增加, 但不明显( $P>0.05$ ). 组间的比较显示, MAP水平在检查前对照组比观察组明显升高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2).

## 3 讨论

消化道内镜诊疗技术是目前应用于消化道疾病方面非常实用且安全可靠的治疗手段<sup>[3]</sup>. 在全球科学技术进步的大环境下, 现代医学科学技术的发展与日俱进<sup>[4]</sup>. 我国当前已有很多医院和医学研究机构开展了消化内镜操作<sup>[5]</sup>, 通过不断的时间与探索, 国内消化内镜的发展日新月异, 其中许多的技术在国际上处于领先水平<sup>[6]</sup>. 在当今21世纪微创医学成为医学的主流和趋势的背景下, 现代消化内镜的水平, 在微创医学的核心技术中, 发展已经属于的最为全面和成熟的一类<sup>[7]</sup>, 其已经成为消化系统疾病诊断、治疗最重要的手段之一<sup>[8]</sup>, 且有逐渐推广的趋势<sup>[9]</sup>, 业已积累了丰富的临床经验<sup>[10]</sup>. 在消化内镜的发展过程中, 随着新的诊疗技术的持续更新以及对其他相关消化道疾病认识不断加深<sup>[11]</sup>, 消化内镜诊疗已经不仅仅是一种诊断工具, 而成为更重要的集诊断与治疗为一体的现代化医疗措施<sup>[12]</sup>.

虽然消化道内镜诊疗技术是一种实用且高效的消化道检查措施<sup>[13]</sup>, 但多数患者在进行消化道内镜检查时, 因为对消化内镜操作的不了解或其他原因<sup>[14]</sup>, 易产生紧张、恐惧和焦虑等的各种不良心理应激反应<sup>[15]</sup>.

本研究通过设计对照试验, 在了解观察组患者基本资料并进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查. 研究的结果显示, 进行了专门心理干预的患者焦虑程度显著低于对照组( $P<0.05$ ).

总之, 患者在进行消化内镜诊疗时, 易发生不同程度的心理应激反应, 医护人员通过心理干预措施, 能显著减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查.

### ■创新亮点

本文采用术前访视、术中护理、术后随访三部分结合起来的对比研究, 对患者诊断前中后进行了详细的观察及研究, 并有患者自我感觉的焦虑自评表和仪器测定的患者体内表示焦虑的物质, 既从主观方面又从客观方面进行评价, 详细而真实, 这是创新之处.

### ■应用要点

本文通过对照实验, 合理安排医护人员对患者进行安慰, 减轻了患者的不良心理应激反应. 这在以后的临床诊治中有很大的借鉴作用, 医护人员可以经常与患者进行沟通, 这样对患者的病情和医生的诊治都有很大帮助.

■名词解释

心理应激反应: 指机体突然受到强烈有害的心理刺激时, 通过下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高, 糖皮质激素大量分泌现象;  
微创医学: “以人为本、以患者为主体”的医学体系; 不仅包括成熟的微创技术, 也包括传统西药药物与开刀、传统中医药、心身、康复、物能等所有对患者有益的技术方法。

表 1 两组患者检查前的焦虑自评量表的统计情况及评分情况表 (n = 40)

项目	观察组	对照组	$\chi^2$ /t值	P值
正常[n(%)]	36(90.0)	17(42.5)	10.863	0.003
轻度焦虑[n(%)]	3(7.5)	12(30.0)	9.824	0.004
中度焦虑[n(%)]	1(2.5)	8(20.0)	8.347	0.004
重度焦虑[n(%)]	0(0.0)	3(7.5)	9.135	0.004
SAS(分)	51.45 ± 9.55	58.37 ± 15.02	2.163	0.031
SDS(分)	49.91 ± 10.63	54.58 ± 14.37	2.093	0.044

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 2 治疗后两组数据比较表

分组	MAP(mmHg)	HR(次/min)
观察组		
预约检查	79.8 ± 11.2	74.7 ± 15.4
检查前	82.0 ± 6.8 <sup>ac</sup>	79.9 ± 8.9 <sup>a</sup>
对照组		
预约检查	81.9 ± 11.1	85.0 ± 18.6
检查前	86.4 ± 8.6	88.7 ± 9.3

<sup>a</sup>P<0.05 vs 观察组预约检查; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组检查前。MAP: 平均动脉压; HR: 心率。

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙). 胃肠病学 2014; 34: 433-448  
2 李兴华. 盐酸达克罗宁胶浆应用于上消化道内镜检查前期准备的效果观察. 实用临床医药杂志 2012; 16: 102-104  
3 赵丽萍, 阮树莉, 韩玉芳. 上消化道内镜围检查期的护理进展. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 300-302  
4 高辉, 齐晓娜, 任远征. 达克罗宁制剂的制备及临床应用进展. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 1706-1707  
5 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

6 宗文静, 张华敏, 唐丹丽. 中医药对细胞自噬认识及实验研究进展. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 1593-1595  
7 田倪妮, 魏玲, 李宏键, 陈黔, 陈韦强, 王欢, 倪茂娥. 心肌热休克蛋白70在慢性心力衰竭患者中的表达. 心脏杂志 2015; 27: 314-317  
8 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度. 中国心理卫生杂志 2012; 26: 676-679  
9 熊丽娜, 金燕飞, 金昌德. 阿尔茨海默病患者家属心理干预研究现状. 中国护理管理 2015; (2): 250-253  
10 黄静. 人性化护理对产褥期抑郁及焦虑情绪的影响分析. 中国计划生育学杂志 2015; 23: 418-420  
11 杨才朵. 74例胃镜检查过程中的舒适护理体会. 健康研究 2015; 35: 360-360  
12 施黎敏, 余桂萍, 王褚梅. 健康教育对哮喘患者健康行为的影响. 健康研究 2014; 34: 608-609  
13 王芳, 袁丽, 李饶, 熊真真. 住院2型糖尿病患者焦虑抑郁状况及影响因素分析. 护理学报 2015; 14: 28-31  
14 Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, Yung MY, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. Surg Endosc 2012; 26: 3584-3591 [PMID: 22678176 DOI: 10.1007/s00464-012-2371-8]  
15 Yamamoto S, Nishida T, Kato M, Inoue T, Hayashi Y, Kondo J, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Evaluation of endoscopic ultrasound image quality is necessary in endosonographic assessment of early gastric cancer invasion depth. Gastroenterol Res Pract 2012; 2012: 194530 [PMID: 23024651]

■同行评价

本文命题正确, 摘要清晰, 研究数据采纳方法正确, 结果真实可信, 符合伦理学要求, 结论具有临床实用指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南, 浙江省嘉善县第一人民医院消化科内镜中心 浙江省嘉兴市 314100

江永平, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床诊治及研究。

浙江省第一批基层卫生适宜技术示范基地(嘉善县基地)基金资助子项目

2015年嘉兴市第一批科技计划基金资助项目(自主设计研发专项), No. 2015C23035

2014年嘉善县科技局科技计划基金资助项目, No. 2014A45

**作者贡献分布:** 此课题由江永平与蒋宁设计; 研究过程由蒋宁、张勇、李明娟及杨佐南操作完成; 数据分析由江永平与李明娟完成; 本论文写作由江永平、蒋宁及张勇完成。

**通讯作者:** 江永平, 副主任医师, 314100, 浙江省嘉善县体育南路1218号, 浙江省嘉善县第一人民医院消化科内镜中心。  
13625869611@139.com  
电话: 0573-84289726

收稿日期: 2016-02-23

修回日期: 2016-03-23

接受日期: 2016-03-28

在线出版日期: 2016-05-08

### Value of standardized treatment mode for peptic ulcer

Yong-Ping Jiang, Ning Jiang, Yong Zhang, Ming-Juan Li, Zuo-Nan Yang

Yong-Ping Jiang, Ning Jiang, Yong Zhang, Ming-Juan Li, Zuo-Nan Yang, Digestive Endoscopy Centre, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Sub-Project of the First Group Demonstration Base of Healthcare Techniques at Grass-Roots Unit of Zhejiang Province; the First Group Science and Technology Supporting Project of Jiaxing 2015 (Project of Independent Design And Development), No. 2015C23035; Research Project of Science and Technology Bureau of Jiashan 2014, No. 2014A45

Correspondence to: Yong-Ping Jiang, Associate Chief

Physician, Digestive Endoscopy Centre, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, 1218 Tiyu South Street, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China. 13625869611@139.com

Received: 2016-02-23

Revised: 2016-03-23

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the effect of standardized treatment mode for peptic ulcer.

**METHODS:** One hundred and eighty-nine patients with peptic ulcer were divided into a standardized treatment group ( $n = 96$ ) and a control group ( $n = 93$ ). The standardized treatment group received standardized treatment regimen, and the control group was treated with conventional therapy. After treatment, the two groups were compared regarding *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, ulcer healing, ulcer recurrence, patient compliance, satisfaction score, and rate of disease knowledge awareness.

**RESULTS:** The *H. pylori* eradication rate and ulcer cure rate were significantly higher in the standardized treatment group than in the control group (84.21% vs 58.89%, 42.11% vs 28.89%,  $P < 0.05$ ). The rate of ulcer recurrence did not differ significantly between the standardized treatment group and the control group (12.63% vs 17.78%,  $P > 0.05$ ). Average score of therapeutic compliance in the 185 patients was  $6.69 \pm 1.35$ , among which the score was significantly lower in the standardized treatment group than in the control group ( $7.22 \pm$

### 背景资料

消化性溃疡病情轻重差异较大, 治疗药物种类虽多, 但临床实践中就如何选择相关药物、治疗疗程、结果判断以及减少复发率等方面存在不够规范的问题, 从而影响了疗效。

### 同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 黄缘, 教授, 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



## ■ 研发前沿

随着医学实践发展和专家共识指南完善, 溃疡规范化治疗已被多数医生所接受。但如何真正应用好共识指南使溃疡病得到有效规范化治疗仍有待改进, 通过转变治疗理念, 推广规范化治疗模式是当前消化性溃疡防治的有效策略之一。

1.34 vs 6.17 ± 1.37,  $P < 0.05$ ). The satisfaction degree was also significantly higher in the standardized treatment group than in the control group ( $4.31 \pm 0.99$  vs  $3.06 \pm 1.26$ ,  $P < 0.05$ ). The standardized treatment group presented higher rate of disease knowledge awareness than the control group (70.53% vs 46.67%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The standardized treatment mode for peptic ulcer could effectively increase the eradication rate of *H. pylori*, ulcer healing rate, patient's knowledge about the disease, medication compliance and patient treatment satisfaction, representing an effective strategy for prevention and treatment of peptic ulcer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Peptic ulcer; Standardized treatment; Therapeutic modality

Jiang YP, Jiang N, Zhang Y, Li MJ, Yang ZN. Value of standardized treatment mode for peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2081-2086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2081>

## 摘要

**目的:** 评价消化性溃疡规范化治疗模式效果。

**方法:** 将消化性溃疡患者189例分成规范组( $n = 96$ )与对照组( $n = 93$ ), 规范组实施规范化治疗模式, 对照组接受既往常规诊疗模式, 比较两组患者治疗后幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除、溃疡愈合、溃疡复发情况和患者依从性、满意度评分、疾病知识知晓率等指标的差异。

**结果:** 规范组*H. pylori*根除率和溃疡愈合率分别高于对照组(84.21% vs 58.89%)、(42.11% vs 28.89%), 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 规范组溃疡复发率低于对照组(12.63% vs 17.78%), 但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。185例患者的总体服药依从性平均得分6.69分 ± 1.35分, 其中规范组得分高于对照组得分(7.22分 ± 1.34分 vs 6.17分 ± 1.37分), 规范组满意度评分高于对照组满意度评分(4.31分 ± 0.99分 vs 3.06分 ± 1.26分), 规范组疾病知识知晓率明显高于对照组(70.53% vs 46.67%), 规范组患者依从性、满意度和疾病知识知晓率均高于对照组, 组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 消化性溃疡实施规范化治疗模式能有效提高患者*H. pylori*根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度, 是当前消化性溃疡防治的有效策略, 适宜在临床工作中推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 消化性溃疡; 规范化治疗; 治疗模式

**核心提示:** 本文借鉴慢性病的管理模式, 改变以往重治疗轻管理的理念, 对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染消化性溃疡实施规范化治疗模式, 能有效提高*H. pylori*根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度。

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南. 消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2081-2086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2081>

## 0 引言

消化性溃疡是消化系最常见的一种慢性疾病, 估计约10%的人在其一生中患过此病, 具有病因复杂、病程长、自然缓解及反复发作的特点, 给患者带来躯体、精神、经济上的多重损害<sup>[1,2]</sup>, 降低了患者的生活质量, 增加了患者的经济和心理压力<sup>[3]</sup>。因此, 针对消化性溃疡具有慢性非传染性疾病的部分特点, 本研究借鉴慢性非传染性疾病的模式<sup>[4]</sup>, 探索对消化性溃疡患者应用规范化治疗模式并对其依从性、满意度进行评价, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2013-07/2015-08在江省嘉善县第一人民医院消化内科接受治疗随访的消化性溃疡患者189例, 均根据病史、症状、体征、生化和内镜检查结果确诊为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染消化性溃疡患者, 诊断符合葛均波等<sup>[1]</sup>主编《内科学》的诊断标准, 189例患者中男126例, 女63例, 平均年龄47.28岁 ± 15.76岁。所有病例均有内镜检查等较完整的病历资料, 为本地区常住人口, 能采集到调查表中相关信息者, 均无精神心理疾病, 均自愿参加并能较好的配合完成本研究。排除标准: (1)继发性溃疡病例, 如胃泌素瘤、

## ■ 相关报道

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病机制及如何有效地根除*H. pylori*一直是研究热点之一。有报道研究发现消化性溃疡患者*H. pylori* γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)的活力明显高于非溃疡组, 提示*H. pylori* GGT诱导生成的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>是介导*H. pylori*相关白介素-8(interleukin-8, IL-8)产生的一个新的机制。



肝硬化、门脉高压病变等所致的溃疡; (2) 溃疡发生在食管下段、胃空肠吻合口周围的病例; (3) 病理检查证实为恶性溃疡的病例; (4) 胃、十二指肠手术史病例; (5) 妊娠妇女或哺乳期女性患者; (6) 精神性疾病、无自制力、不能明确表达者。入选患者被平行单盲分成2组, 一组接受消化性溃疡规范化治疗模式即规范组(96例), 另一组接受非规范化治疗即对照组(93例), 两组患者在年龄、性别、文化程度、职业、经济状况、医疗付费方式、合并基础疾病(高血压病、糖尿病等)、溃疡部位、溃疡大小等一般资料进行比较, 差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案:** 在获得医院伦理委员会的准许后, 规范组患者接受消化性溃疡规范化治疗模式, 包括消化性溃疡药物治疗、*H. pylori*根除治疗均足量足疗程和部分慢性非传染性疾病管理模式(如健康教育等), 其中*H. pylori*根除治疗采用国内2012年第四次全国*H. pylori*感染共识<sup>[5]</sup>推荐铋剂四联2 wk疗程方案(即标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊; 或标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+阿莫西林胶囊+左氧氟沙星片; 或标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+左氧氟沙星片+克拉霉素胶囊), 根除*H. pylori* 2 wk疗程重叠在8 wk的抑酸药物疗程内。对照组患者接受既往常规诊疗模式(非共识指南建议的治疗措施和指导)。所有患者均在疗程(疗程均为8 wk)结束1 mo后和随访期结束前1 mo各复查1次胃镜并行常规活检, 详细记录治疗过程及疗效, 随访2年。应用1964年日本崎田隆夫的分期法, 对消化性溃疡进行分期; 应用胃黏膜组织切片染色镜检法或<sup>14</sup>C呼气试验检测评估*H. pylori*根除情况。

**1.2.2 测量工具:** 两组患者均应用中文版8条目Morisky用药依从性问卷对患者进行调查研究, 计分方法: 条目1-4、6-7“是”计0分, “否”计1分; 条目5反向计分; 条目8采用Likert 5级评分法计分。各条目评分之和为总分。8分为依从性高; 6-8分为依从性中等, 6分以下为依从性低。对所有患者进行治疗的满意度评分调查(采用Likert 5分法, 1-5分分别对应非常不满意、比较不满意、一般、比较满意、非常满意)。另外同时评价分析患者疾病相关知识知

晓率、*H. pylori*根除情况等。在获得医院伦理委员会的准许后, 由经统一培训后的工作人员实施调查并收集资料。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件, 所有计量资料采用mean±SD描述, 首先用Kolmogorov-Smirnov方法作正态性检验和方差齐性检验, 组间的比较采用*t*检验, 率的检验采用卡方检验, 非参数检验采用Mann-Whitney *U*检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的一般情况** 共有189例消化性溃疡患者纳入本研究, 其中规范组96例(50.79%), 对照组93例(49.21%), 4例患者因药物不良反应、失访和拒绝参与研究等原因先后退出研究(其中规范组1例, 对照组3例), 共185例完成疗程的患者接受依从性调查和满意度评分调查, 获得有效问卷185例, 其中规范组95例(51.35%), 对照组90例(48.65%)。规范组和对照组的患者在性别、年龄、文化程度、职业、经济状况、医疗付费方式、合并基础疾病(高血压病、糖尿病)、溃疡部位、溃疡大小等方面进行比较, 组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 两组患者具有可比性(表1)。

**2.2 两组患者治疗后*H. pylori*根除、溃疡愈合和溃疡复发情况** 规范组患者*H. pylori*根除率、溃疡愈合率高于对照组, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 规范组溃疡复发率低于对照组, 但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2)。

**2.3 两组患者接受依从性、满意度评分和疾病知识知晓率调查及随访情况**

**2.3.1 患者服药依从性调查:** 调查问卷的克朗巴哈 $\alpha$ 系数为0.63( $P<0.05$ )。185例患者的总体服药依从性平均得分为6.69分±1.35分, 其中规范组得分为7.22分±1.34分, 对照组得分为6.17分±1.37分, 组间得分差异有统计学意义( $t = -5.802$ ,  $P = 0.000$ )。服药依从性由高至低者依次是55例(29.73%)、83例(44.86%)和47例(25.41%)。经非参数检验(Mann-Whitney *U*检验), 两组患者服药依从性高低的差异有统计学意义( $Z = -6.004$ ,  $P = 0.000$ ), 规范组患者服药依从性高于对照组(表3)。

**2.3.2 患者满意度:** 规范组满意度评分为4.31分±0.99分, 其中13例非常满意, 76例满意, 6例比较满意, 0例一般, 0例不满意; 对照组患

## ■创新盘点

对临床溃疡药物治疗实践中存在不够规范的问题进行选题, 借鉴并应用慢性非传染性疾病的部分管理模式于溃疡规范化治疗, 改变了以往重治疗轻管理的理念。

应用要点

消化性溃疡规范化治疗模式可规范诊疗行为, 减少了诊疗的随意性和盲目性, 有助于提高科学用药的疗效, 有助于改变疾病管理理念, 加强了对患者的管理, 能有效提高健康教育效果。

表 1 两组患者资料及溃疡情况比较

因素	规范组(n = 95)	对照组(n = 90)	$\chi^2$ /t/Z值	P值
性别			2.171	0.153
男	62	61		
女	33	29		
年龄(岁)	46.76 ± 14.41	47.07 ± 15.35	1.461	0.167
文化程度			4.401	0.353
小学	39	40		
中学	49	47		
大专及以上	7	3		
职业			2.814	0.092
非农民	31	28		
农民	64	72		
经济状况			1.872	0.394
较差	29	24		
一般	41	44		
较好	25	22		
医疗付费方式			0.749	0.384
非自费	73	72		
自费	22	18		
合并基础疾病情况				
高血压病	16	17	0.031	0.892
糖尿病	6	9	0.718	0.402
溃疡分类[n(%)]			4.061	1.128
十二指肠溃疡	61(64.21)	64(71.11)		
胃溃疡	27(28.42)	21(23.33)		
复合性溃疡	7(7.37)	5(5.56)		
溃疡大小[n(%), cm]			6.067	0.104
≤0.5	19(20.00)	23(25.56)		
>0.5且≤1.0	70(73.68)	63(70.00)		
>1.0	6(6.32)	4(4.44)		

表 2 两组H. pylori根除、溃疡愈合和溃疡复发情况比较 n(%)

项目	规范组(n = 95)	对照组(n = 90)	$\chi^2$ 值	P值
H. pylori根除率	80(84.21)	53(58.89)	4.863	0.019
溃疡愈合率	40(42.11)	26(28.89)	4.491	0.031
溃疡复发率	12(12.63)	16(17.78)	1.267	0.294

H. pylori: 幽门螺杆菌。

者满意度评分为3.06分±1.26分, 其中0例非常满意, 36例满意, 7例比较满意, 29例一般, 18例不满意。规范组患者满意度评分明显高于对照组, 组间异常有统计学意义( $t = -5.805, P = 0.000$ )( $P < 0.01$ ); 经非参数检验(Mann-Whitney U检验), 两组患者对治疗满意度情况的差异有统计学意义( $Z = -7.419, P = 0.000$ )(表3)。

2.3.3 患者疾病知识知晓: 规范组患者疾病知识

知晓率明显高于对照组, 组间异常有统计学意义( $\chi^2 = 209.48, P = 0.000, P < 0.01$ )(表3)。

3 讨论

消化性溃疡发病率高达约10%<sup>[6]</sup>, 其病因和发病机制非常复杂。目前对溃疡病发病、治疗理念有以下几项共识<sup>[7,8]</sup>: (1)消化性溃疡是多种病因所致的异质性疾病群; (2)胃酸在溃疡病发生中

表 3 两组患者服药依从性、满意度、知识知晓情况比较

项目	规范组( <i>n</i> = 95)	对照组( <i>n</i> = 90)	<i>t</i> / <i>Z</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
依从性评分(分)	7.22 ± 1.34	6.17 ± 1.37	-5.802	0.000
依从性情况[ <i>n</i> (%)]			-6.004	0.000
高	41(43.16)	14(15.56)		
中	36(37.89)	47(52.22)		
低	18(18.95)	29(32.22)		
满意度评分(分)	4.31 ± 0.99	3.06 ± 1.26	-5.805	0.000
满意度情况[ <i>n</i> (%)]			-7.419	0.000
非常满意	13(13.68)	0(0.00)		
满意	76(80.00)	36(40.00)		
比较满意	6(6.32)	7(7.78)		
一般	0(0.00)	29(32.22)		
不满意	0(0.00)	18(20.00)		
疾病知识知晓情况[ <i>n</i> (%)]			209.480	0.000
知晓	67(70.53)	42(46.67)		
未完全知晓	28(29.47)	48(53.33)		

**■名词解释**  
慢性非传染性疾病：主要包括恶性肿瘤、心脑血管病、心脏病、高血压、糖尿病、精神病等一系列不能传染且长期不能自愈的疾病。也有专家认为，慢病主要是随着生活水平的提高，人们生活方式发生很大变化，导致机体的不适应，所以慢病又被称为生活方式病。

起主导作用，抗酸药和抑酸药对溃疡治疗有效；(3)根除*H. pylori*可以防止或显著降低溃疡复发率。故降低胃酸、根除*H. pylori*、保护胃及十二指肠黏膜是消化性溃疡治疗联合用药主导的三方面，同时祛除病因和损伤因素，应尽量避免饮酒、吸烟、精神紧张、刺激性食物、过劳、受冻等，改善，保持良好的生活习惯、心理状态是治愈和防止溃疡复发的重要手段<sup>[9,10]</sup>。当前消化性溃疡的治疗存在药物不良反应、治疗不完善等问题，因此，如何使黏膜保护、溃疡愈合更趋完善、简单易行和治疗更安全有效显得尤为重要。

3.1 消化性溃疡规范化治疗模式可规范诊疗行为，减少了诊疗的随意性和盲目性，有助于提高科学用药的疗效。药物治疗是当前主要的干预措施，根据国内消化性溃疡诊治共识指南选择有效、经济、合理和不良反应少的药物给予规范治疗(如铋剂四联*H. pylori*根除方案)，减少了诊疗的随意性和盲目性，避免了过度医疗(如乱开药物)等现象发生，可提高*H. pylori*根除率，同时尽量减少*H. pylori*耐药菌株产生。本研究显示规范组患者*H. pylori*根除率、溃疡愈合率高于对照组，疾病转归较好，与既往相关研究<sup>[11-13]</sup>报道相一致。因此，药物治疗是治疗疾病的重要手段，根据抑酸、根除*H. pylori*、保护胃黏膜治疗理念进行科学合理用药不仅能够有效地控制疾病的发展，而且能够减少费用，亦节约了宝贵的医疗资源，有助于合理配置、

使用医疗资源。

3.2 消化性溃疡规范化治疗模式有助于改变疾病管理理念，加强了对患者的管理，能有效提高健康教育效果。本调查研究发现，部分患者自我保健意识不强，吸烟、辛辣膳食和长期熬夜等不良生活方式比较突出，对消化性溃疡并发症及危险因素认识不足，对消化性溃疡治疗和管理缺乏了解，错误地认为，出血、腹痛等消化道症状缓解后就可自行停药，或者治疗后不及时复查胃镜，以致溃疡治疗效果不佳或不明确，疾病知识知晓率和治疗依从性偏低。消化性溃疡临床治疗的局限性和部分危险因素的可预防性，使得预防疾病发生、发展显得尤为重要。为加强消化性溃疡防治，需合理规范用药和及时行内窥镜检查，亦需提高社区人群相关疾病知识知晓率、治疗率，并对患者进行积极有效的管理。因此，根据消化性溃疡具有慢病的部分特点，本研究借鉴慢性非传染性疾病的管理模式，对规范组患者采取包括药物治疗、健康教育、随访管理等综合干预措施。本研究结果表明，规范组患者依从性、满意度评分和疾病知识知晓率等均好于对照组，对生活方式的干预是可行而有效的。由于生活方式干预、疾病知识普及是健康教育的重要内容和重点<sup>[14,15]</sup>，将有助于提高患者对疾病危险因素的认识，使患者由被动变为主动学会自我管理，同时使患者掌握更多疾病相关知识，自觉改变不利于健康的不良生活行为和方式。对患

### 同行评价

针对临床实践中就如何选择相关药物、治疗疗程、结果判断以及减少复发率等方面存在不够规范的问题进行研究观察, 推荐“规范化治疗模式”, 通过不复杂的临床观察, 研究结果有助于提高医师对于规范临床治疗的认识。行文较流畅, 结果可信。

者进行随访管理并提供健康饮食指导(包括均衡清淡膳食、戒烟限酒和心理疏导等在内的非药物干预措施), 可提高患者的治疗依从性, 有助于对消化性溃疡的危险因素、并发症和临床疾患进行有效干预, 亦有助于对患者的生活行为方式和心理进行干预, 以尽可能实现疾病治愈, 延缓疾病进一步发展, 降低疾病并发症风险。

总之, 消化性溃疡实施规范化治疗模式改变了以往重治疗轻管理的理念, 将疾病知识以通俗易形式向患者传播权威的医学知识和健康生活理念, 将严谨、科学和新颖的信息传达给患者, 提高了患者的健康素养, 能有效提高患者 *H. pylori* 根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度, 是当前消化性溃疡防治的有效策略, 适宜在临床工作中推广。

### 4 参考文献

- 1 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369
- 2 Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I, Bišćanin A, Bratanić A, Pavić T, Nikolić M, Hrabar D, Supanc V. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3195-3204 [PMID: 22736015 DOI: 10.1007/s10620-012-2273-6]
- 3 Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai

SH, Wu CH, Tam KW. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013; 182: 219-226 [PMID: 23158404 DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.046]

- 4 杜兆辉, 黄倩, 蔡丞俊, 潘志刚, 杨秉辉. 全科医学与慢性病管理. *医学与哲学* 2015; 36: 1-2
- 5 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2012; 17: 618-623
- 6 Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941 [PMID: 12354485]
- 7 胡伏莲. 幽门螺杆菌相关性溃疡再认识. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 171-173
- 8 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年, 深圳). *中华消化杂志* 2014; 34: 73-76
- 9 尹江燕, 陈道荣. 消化性溃疡药物治疗的进展. *医学综述* 2013; 19: 2000-2002
- 10 彭永剑, 王云滨, 汪芳裕. 消化性溃疡复发影响因素调查分析. *中国现代医生* 2013; 51: 18-20
- 11 王冬英, 周利民, 童火木. 2型糖尿病患者消化性溃疡幽门螺旋杆菌感染与根除效果分析. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 2191-2193
- 12 聂军, 袁晓梅, 吴伟民. 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2346-2350
- 13 肖玲. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察. *中国现代医生* 2013; 51: 152-153
- 14 袁华, 李文涛, 彭歆, 张萍, 安力彬. 我国社区高血压健康教育评价研究现状. *中国全科医学* 2013; 16: 4190-4193
- 15 李莹, 吴嘉伟, 安伟峰, 杨俊伟, 周刚, 朱宝玉. 健康生活方式干预次数对干预效果的影响. *中国慢性病预防与控制* 2014; 22: 380-381

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





# 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双, 青岛大学附属医院  
院崂山院区消化内科 山东省青岛市 266003

张凌云, 主管护师, 医学硕士, 主要从事消化内镜诊治的护理  
与配合研究。

作者贡献分布: 张凌云完成论文的大部分设计及撰写; 姜永梅  
完成论文的小部分设计; 纪风芝完成患者的随访; 刘佳完成收  
集患者的一般资料; 刘希双完成论文的整体指导与修改。

通讯作者: 刘希双, 主任医师, 博士生导师, 266003, 山东省  
青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院崂山院区消化内科。  
[liuxishuang1@sina.com](mailto:liuxishuang1@sina.com)  
电话: 0532-82913535

收稿日期: 2016-03-04  
修回日期: 2016-03-21  
接受日期: 2016-03-29  
在线出版日期: 2016-05-08

## Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications

Ling-Yun Zhang, Yong-Mei Jiang, Feng-Zhi Ji,  
Jia Liu, Xi-Shuang Liu

Ling-Yun Zhang, Yong-Mei Jiang, Feng-Zhi Ji, Jia  
Liu, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology,  
Laoshan Branch, the Affiliated Hospital of Qingdao  
University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Chief Physician,  
Department of Gastroenterology, Laoshan Branch, the  
Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road,  
Qingdao 266003, Shandong Province,  
China. [liuxishuang1@sina.com](mailto:liuxishuang1@sina.com)

Received: 2016-03-04  
Revised: 2016-03-21  
Accepted: 2016-03-29

Published online: 2016-05-08

## Abstract

**AIM:** To explore the necessity of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps by evaluating the effect of all preventive measures on the incidence of complications.

**METHODS:** Clinical data for 1280 patients who underwent therapeutic colonoscopy at the Affiliated Hospital of Qingdao University were analyzed retrospectively.

**RESULTS:** Of all the 1280 patients, 1273 (99.45%) recovered well and had no discomfort, 5 (0.39%) had hemorrhage of different degrees and 2 (0.16%) had post-polypectomy coagulation syndrome.

**CONCLUSION:** Adopting preventive measures in patients who undergo colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps can prevent the occurrence of complications such as hemorrhage and/or perforation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal polyps; Colonoscopy; High-frequency electroresection; Complications

Zhang LY, Jiang YM, Ji FZ, Liu J, Liu XS. Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2087-2092  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2087.asp>

## ■背景资料

结肠镜下大肠息肉高频电切治疗术是一项技术成熟且安全微创的方法。但术后出血和穿孔仍时有发生,一旦发生,不仅增加患者痛苦和医疗费用,而且还增加平均住院日,如何降低术后出血和穿孔值得关注和研究。

## ■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

## ■ 研发前沿

本文探讨大肠息肉高频电切除术后出血和穿孔原因及采取的针对性措施进行经验介绍, 以降低大肠息肉高频电切除术后出血和穿孔的发生率, 本研究术后并发症较少。

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2087>

## 摘要

**目的:** 总结和探讨大肠息肉高频电切除术后结肠镜下处理措施的必要性, 通过随访对术前、术中及术后所采取不同措施预防并发症的效果进行评价。

**方法:** 回顾性分析青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的结肠镜检查及治疗中符合本研究的1280例大肠息肉行高频电切术患者, 对所收集资料进行整理、汇总, 结合随访结果, 做相关分析。

**结果:** 1280例大肠息肉行高频电切术的患者中1273例恢复良好, 无明显不适, 占99.45%; 5例有不同程度术后出血, 占0.39%; 2例出现息肉电凝切除术后综合征, 占0.16%。

**结论:** 结肠镜下高频电切除息肉的患者需要进行预防性止血和或穿孔处理, 强调术后饮食控制及休息对预防并发症是极其重要的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 大肠息肉; 结肠镜; 高频电切术; 并发症

**核心提示:** 回顾性分析和回访了1280例大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对并发症的影响, 重点关注及时止血、预防出血及穿孔的各种措施(如黏膜下注射术、钛夹置放术、尼龙绳结扎术)、内镜医师的经验技术、内镜助手的完美配合、患者术后饮食控制与卧床休息对术后并发症的影响。

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双. 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2087-2092 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2087.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2087>

## 0 引言

结肠镜下高频电切除肠息肉是一种手术损伤小、痛苦轻、花费少、术后恢复快、安全简便、效果肯定的方法<sup>[1-4]</sup>。苏俊等<sup>[5]</sup>研究表明高频电切治疗大肠息肉安全性高, 创伤小, 适合各类型大肠息肉的治疗, 治疗效果不受大肠息肉病理类型限制。但大肠息肉电切术后出血仍有较高的发生频率, 有报道高达13%-18%<sup>[6]</sup>, 是

息肉高频电切术后最常见的并发症, 术后出血可以发生在术后即刻、数秒后、数小时甚至术后29 d; 穿孔是第二常见并发症, 发生率为0.02%-2.14%<sup>[7]</sup>。如何有效预防和治疗术后出血和穿孔是一个值得探讨的问题。本文对青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的大肠息肉高频电切除术1280例患者进行了回顾性分析, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 结肠镜下确诊为大肠息肉, 在内镜下行息肉高频电切除术的患者纳入本研究, 仅行结肠镜检查未实施息肉高频电切除术的患者予以排除。青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的结肠镜检查及治疗的患者5335例, 其中符合标准的1280例大肠息肉行高频电切术的患者纳入本研究进行回顾性分析, 其他患者予以排除。其中男性1056例, 女性224例, 年龄26-85岁, 平均52.32岁±3.45岁。患者主诉症状包括便秘、腹痛、腹泻、便血或黏液便。内镜检查发现: 息肉直径0.2-4.0 cm, 每例患者息肉个数从1枚至数十枚不等, 息肉形态有无蒂、亚蒂、长蒂及侧向发育型。9.3%的患者有结肠癌手术史, 42.1%的患者有结肠息肉高频电切除术病史, 1.2%患者有糖尿病史, 13.4%患者有冠状动脉供血不足病史。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前准备:** 所有患者术前均进行血常规、心电图检查, 停用抗凝类药物(阿司匹林、波立维、华法林等)至少1 wk, 术前24 h流质饮食、术前4-6 h常规口服和爽137.15 g(溶于2 L温水中)、术前3-4 h常规口服西甲硅油15 mL。

**1.2.2 手术过程:** 结肠镜下, 医生根据息肉大小、电切过程及自身经验技术进行预防出血、穿孔及止血处理, 对于直径在<0.3 cm的小息肉使用氩气刀烧灼法, 对于直径在0.3-0.6 cm的息肉使用高频电热活检钳术, 对于直径>0.6 cm的息肉使用黏膜下注射术加高频电热活检钳或圈套器术, 所有创面根据即时情况及经验给予即时止血和或预防出血穿孔的处理措施具体包括8%正肾素生理盐水喷洒止血、1:10000副肾素生理盐水黏膜下注射止血、高频电凝止血、氩气烧灼止血、钛夹置放止血和或预防

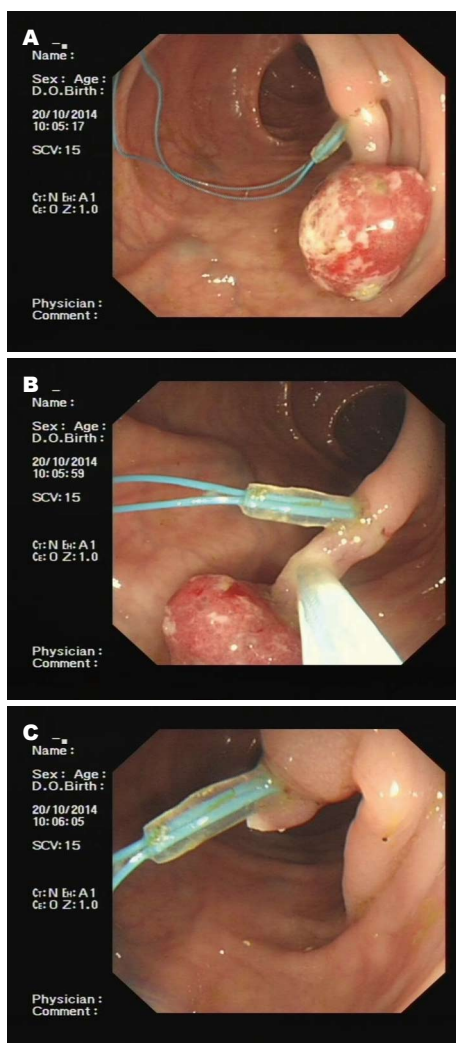


图 1 长蒂息肉切除前置放尼龙绳结扎装置. A: 在 $>1$  cm 长蒂息肉根部预先行尼龙绳结扎; B: 息肉头端与尼龙绳结扎处之间放置圈套器圈套; C: 息肉高频电切除术后创面干净, 未见出血.

出血及穿孔、尼龙绳结扎装置止血和或预防出血、带推送器的一次性使用止血夹止血或封闭创面、钛夹联合尼龙绳结扎装置止血或封闭创面.

1.2.3 资料分析: 对所收集的结肠镜下息肉高频电切手术资料进行整理、汇总, 结合随访结果, 做相关分析.

## 2 结果

2.1 结肠镜下为预防手术并发症所采取的措施 1280例结肠镜下息肉高频电切除术患者中440例(34.38%)应用了奥林巴斯钛夹, 148例(11.56%)局部喷洒去甲肾上腺素生理盐水, 35例(2.73%)应用奥林巴斯尼龙绳结扎装置, 26例(2.03%)氩气喷洒止血, 15例(1.17%)应用奥

林巴斯尼龙绳结扎装置联合钛夹置放术, 15例(1.17%)黏膜下注射肾上腺素生理盐水, 10例(0.78%)应用波士顿带推送器的一次性使用止血夹.

2.2 结肠镜下息肉高频电切除术后效果 随访1280例大肠息肉内镜下高频电切除术患者, 其中1273例恢复良好, 无明显不适, 占99.45%; 5例有不同程度术后出血, 占0.39%; 2例出现了息肉电凝切除术后综合征, 占0.16%.

2.3 部分息肉结肠镜下高频电切除术前及术后处理情况 结肠长蒂息肉一般血运较丰富, 易出血, 为预防出血, 万无一失, 在行高频电切除术前进行尼龙绳结扎, 然后高频电切除术, 可直接电切省去先电凝(图1); 结肠亚蒂息肉时, 尼龙绳结扎有困难时, 内镜医师可选择圈套器高频电凝切方式切除息肉, 切除后一定要进行预防出血处理(图2); 广基扁平直径 $>0.6$  cm息肉, 先行息肉黏膜下注射术, 然后高频电凝电切术, 如有出血, 常规置放钛夹, 有时因为位置、操作医师、内镜助手等多种因素影响, 钛夹置放止血不彻底但是没有空间放置钛夹, 此时可以联合尼龙绳结扎装置(图3).

## 3 讨论

结肠镜下高频电切除术是目前治疗大肠息肉最常用的方法, 术前严格评估患者的营养状况、评价心肺功能、检查血凝常规及血型等, 经验丰富的内镜医师根据术中结肠镜下息肉大小、数目、形态、部位等选择相应的内镜下治疗技术, 如热活检钳高频电切除术、圈套器高频电切除术、机械切除术、内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等联合预防手术并发症的内镜技术, 如去甲肾上腺素局部喷洒术、肾上腺素黏膜下注射术、钛夹置放术、尼龙绳结扎术、氩气喷洒术等, 进行即时止血、预防出血或穿孔, 将术后并发症降到最低点, 术后向患者解释控制饮食与避免剧烈活动的重要性, 以确保患者安全.

3.1 预防术后并发症应是内镜医师必须考虑重视的环节 结肠镜下息肉摘除手术方式多种多样, 主要根据息肉的形态、大小不同而定, 包括镜下机械钳除、氩气刀灼除、高频电切除、EMR、ESD等, 其中高频电切除术

### ■ 相关报道

有关大肠息肉高频电切除术后并发症有较多报道, 有金属夹高频电序贯治疗宽蒂巨大肠息肉的疗效, 有专门报道息肉电凝切除术后综合征的诊断、治疗及经验体会等, 参考了大样本、多中心的研究.



# 创新盘点

回访了大肠息肉患者行高频电切除术的效果, 对出现的并发症进行分析, 找出原因, 提出解决措施; 图文并茂的讲述了内镜下止血几个典型案例, 达到经验、教训及技术共享; 重点提出了营养状况与休息的重要意义。

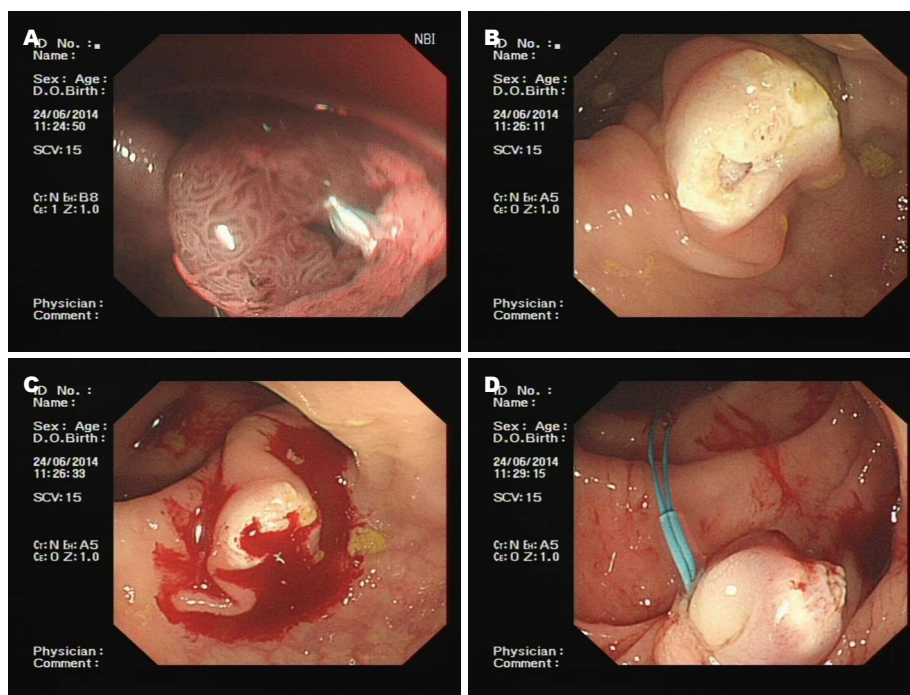


图 2 长蒂息肉切除后置放尼龙绳结扎装置。A: 结肠镜下见一1.5 cm × 1.5 cm短蒂息肉; B: 高频电圈套器切除息肉瞬间创面干净, 未见出血; C: 高频电圈套器切除息肉2~3 s创面见活动性出血; D: 尼龙绳结扎, 生理盐水冲洗后创面干净。

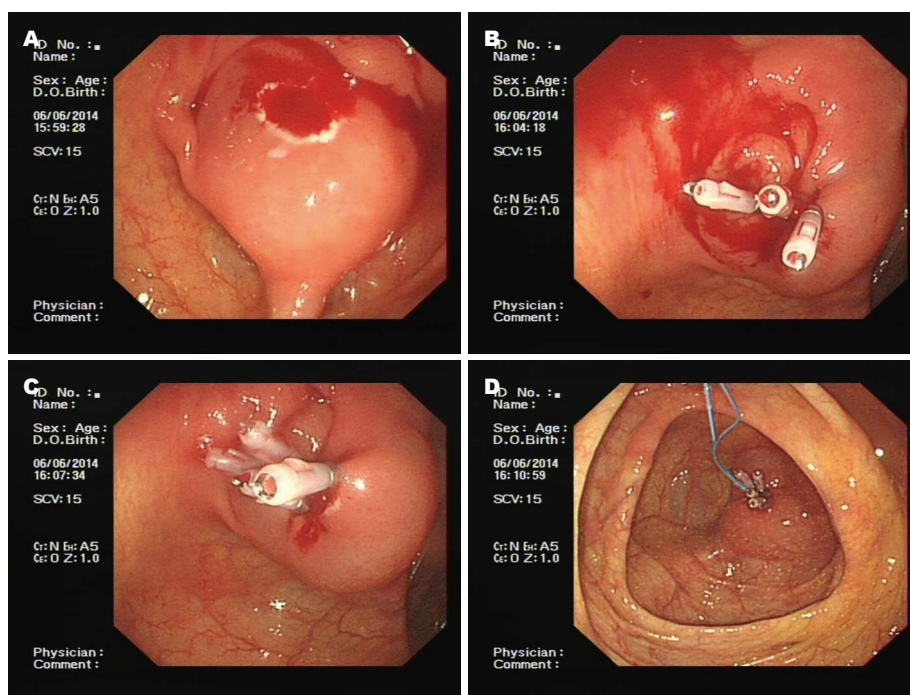


图 3 广基息肉黏膜下注射切除后置放钛夹联合尼龙绳结扎装置止血。A: 直径1.0 cm左右扁平大肠息肉黏膜下注射后圈套器高频电切除后创面出血; B: 创面置放3枚钛夹止血; C: 生理盐水冲洗创面见活动性渗血; D: 尼龙绳结扎装置联合钛夹创面渗血停止。

是目前应用最为广泛的方法<sup>[8]</sup>。治疗大肠息肉应以完整切除病变、彻底止血和不发生并发症为原则<sup>[9]</sup>。一般结肠息肉切除术的出血率约0.3%-6.1%, 出血可在息肉切除术中发生, 也

可在切除术后数小时、数天甚至1 mo左右发生<sup>[10-12]</sup>, 各相关报道出血率有所不同。还有报道大肠息肉的形态(有蒂或无蒂)对内镜下高频电切除术后并发症无明显影响<sup>[13]</sup>。对内镜下



高频电切除大肠息肉应保持高度警惕, 预防并发症应贯穿于治疗始终<sup>[9]</sup>: (1)术前应仔细检查器械, 设置适当的高频电功率, 评估患者的心肺功能, 确认患者已停用抗凝药物1 wk以上等; (2)内镜医师与助手配合默契, 人员搭配应相对固定, 内镜助手需要对圈套器、奥林巴斯结扎装置、钛夹等使用熟练, 松弛有度, 收缩过快、过慢对息肉电切的影响极大, 过快容易机械切割出血, 过慢容易损伤过大, 组织渗出过多, 增加息肉电凝切除术后综合征的发生机率, 所以内镜助手配合工作到位非常重要, 内镜助手抓住时机不但可以节约时间, 还可以减少各类并发症的发生; (3)术后尽量抽尽肠内积气, 嘱咐患者注意休息, 避免剧烈活动, 低渣饮食1 wk. 对于粗蒂大息肉由于生长时间长, 根部血管较粗, 结肠镜下行高频电切除术时其中心部分可能电凝不充分, 或者术后肠蠕动过快致过早脱痂等因素影响, 术中或术后出血几率高; 直肠近肛门部位病变黏膜下血管丛较丰富, 病变切除时也较容易出血; 青岛大学附属医院崂山院区消化内科内镜医师根据息肉根蒂的长短、粗细及生长部位, 分别采用切除前、后进行结扎装置或钛夹置放以阻断血流, 预防出血. 对于广基无蒂的息肉必须采用黏膜下注射术, 以预防穿孔和减少出血, 电凝时不要过快过猛, 切除完毕一定进行预防性止血和创口的闭合术, 以免出现并发症. 本研究中大肠息肉高频电切除术后出血的发生率为0.39%, 明显低于相关报道, 其中3例术后出血患者均进行了再次结肠镜检查, 发现是最初未被重视的小息肉发生的活动性出血, 重点关注的大息肉反而并未出血, 术后出血不仅与息肉的形态、大小等有关, 与手术技法和预防措施是绝对分不开的.

**3.2 术后饮食和休息对结肠息肉电切术后患者出血的影响** 本研究2例术后出血患者中1例患者由于进食了较多螃蟹, 另外1例术后活动频繁缺乏适当的休息, 经过控制饮食和卧床休息后均自发停止出血, 无进一步治疗措施, 由此得出的教训是切除息肉治疗术后的饮食控制和休息是非常重要的, 尤其是年轻患者, 医嘱依从性较差, 术后医嘱执行不到位, 活动较频繁且剧烈, 导致肠蠕动增快, 血运增加, 钛夹异位或提前脱落而引发术后出血, 因此大肠息肉患者行高频电切除术后饮食控制、卧床休

息都是非常重要的措施.

**3.3 营养状况等对息肉电凝切除术后综合征的影响** 高频电切除术后尤其是EMR或ESD 术后出现的暂时性的炎症反应如发热、腹痛伴或不伴有腹膜炎症状的现象被称为息肉电凝切除术后综合征, 既往报道发生率大概1%<sup>[14]</sup>. 与息肉大小、高频电凝时间、内镜医师的经验技术、患者的营养状态等有关, 最新研究报道该并发症发生的独立因素有: 过度紧张、息肉较大以及非腺瘤性息肉病<sup>[15]</sup>. 该并发症预后好, 经禁饮食、补液、抗感染、静脉营养支持可较快好转. 本研究中2例患者出现了息肉电凝切除术后综合征(患者有腹痛、低热、腹部透视膈肌下无游离气体), 回顾患者生化检验结果, 其中1例前白蛋白数值较正常偏低150 g/L, 前白蛋白数值偏低的患者切除息肉创面均置放了奥林巴斯钛夹, 确定没有穿孔. 患者营养状况偏差时手术切口或伤口均因蛋白质供应不足而影响了组织的修复, 组织渗出增多, 容易发生息肉电凝切除术后综合征. 另外1例生化结果正常, 生化结果正常患者因为体质好及镜下观察息肉较小且高频电切除术后无异常, 内镜医师根据经验未予置放钛夹. 大肠息肉高频电切术后不放置钛夹装置预防出血或穿孔存在潜在风险, 可能因为钳夹的组织偏多或电凝时间偏长等因素患者不能完全排除肠道微小穿孔可能, 所以高频电切除术后置放钛夹是很有必要的. 本研究中有2例常规给予禁饮食、静脉营养和抗感染治疗, 2 d后腹痛和发热症状消失, 患者出院, 由此可见患者营养状况和预防措施是不容忽视的.

**3.4 不同的内镜下止血方法各有优缺点** 内镜医师应根据病变性质、患者心肺功能、营养等健康状况及其经济条件等选择最佳止血方法. 一般来说钛夹止血方法可靠、安全, 对于直径0.5 cm以内的创面止血封闭效果好; 尼龙绳结扎装置对于直径在 $\geq 0.5$  cm且 $\leq 3.0$  cm的长蒂大息肉可以在切除前或后予以置放, 可以避免即时和或迟发型出血; 波士顿带推送器的一次性使用止血夹适合视野不佳不能准确定位的出血点, 此止血夹的特点是可以反复张开和夹闭, 准确定位, 然后释放, 避免浪费有利的止血位置点及有限的空间; 另外对于创面直径在0.8 cm以上、经济条件又很好的患者可选择创面闭合术, 确保安全; 去肾上腺素生理盐水喷

#### 同行评价

本文研究符合伦理学要求, 具有新颖性, 为临床研究提供了充足的意义信息.

酒可以短暂清晰视野, 节约时间, 更好的把握时机, 适用范围广, 无明显不良反应; 肾上腺素生理盐水黏膜下注射术适用于无心肺疾患的患者, 可以局部收缩及压迫血管, 可短暂止血或降低出血速度, 争取止血时间; 放置钛夹的创面与尼龙绳结扎装置联合应用时适用于出血未停止但是已无空余位置放置钛夹(图3)。另外尼龙绳联合钛夹还可以做伤口荷包缝合, 封闭手术创面预防出血和闭合穿孔等, 或可根据需要, 联合应用各种止血技术。

总之, 大肠息肉内镜下高频电切除术后并发症可通过采取一些必要措施显著降低发生率, 同时内镜医师的经验技术与内镜助手的完美配合是不可或缺的。

#### 4 参考文献

- 1 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕. 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1227-1229
- 2 苏鲁. 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 252-257
- 3 王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3075-3085
- 4 Rex DK. Real-time endoscopic pathology assessment of colorectal polyps. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 354 [PMID: 24122246 DOI: 10.1007/s11894-013-0354-0]
- 5 苏俊, 吴会超, 刘菲菲, 魏建国, 付俊国. 内镜下高频电切术治疗不同类型大肠息肉的安全性及可行性分析. 中国内镜杂志 2014; 7: 759-762
- 6 张轶群, 姚礼庆, 徐美东, 周平红, 高卫东. 结直肠大息肉的内镜下治疗. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 63-65
- 7 Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 425-430 [PMID: 20101766 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.425]
- 8 韩冰, 徐建华, 张其胜, 姚忆蓉. 肠息肉内镜治疗术后并发症回顾性分析. 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 1128-1131
- 9 窦伟. 内镜下治疗老年结肠大息肉78例临床分析. 中国内镜杂志 2011; 17: 318-319
- 10 许志杰, 余其林. 大肠息肉内镜下高频电凝切除术446例. 南华大学学报(医学版) 2010; 38: 546-547
- 11 周杰, 周勇. 肠镜下大肠息肉切除的临床观察. 现代预防医学 2011; 38: 794-795
- 12 徐存美, 王秀莲, 栗鹏. 内镜治疗大肠息肉临床疗效观察. 中国医药指南 2011; 16: 180-181
- 13 Choo WK, Subhani J. Complication rates of colonic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques: a district hospital experience. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 8-11 [PMID: 22586542]
- 14 Lee H, Cheoi KS, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Clinical features and predictive factors of coagulation syndrome after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm. *Gastric Cancer* 2012; 15: 83-90 [PMID: 21761134]
- 15 Cha JM, Lim KS, Lee SH, Joo YE, Hong SP, Kim TI, Kim HG, Park DI, Kim SE, Yang DH, Shin JE. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: a multicenter, retrospective, case-control study. *Endoscopy* 2013; 45: 202-207 [PMID: 23381948]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



## 结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价

章志丹, 李鑫, 鲁翀

章志丹, 李鑫, 中国医科大学附属第一医院重症医学科 辽宁省沈阳市 110001

鲁翀, 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科 辽宁省沈阳市 110001

章志丹, 副教授, 主要从事脓毒症多器官功能障碍综合征方面的研究。

辽宁省自然科学基金优秀青年人才培养课题基金资助项目, No. 2014021078

作者贡献分布: 章志丹负责选题设计, 研究过程和数据分析和写作; 李鑫负责文献检索及数据分析处理参考文献; 鲁翀审校。

通讯作者: 鲁翀, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市南京街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科。  
13998318999@163.com

收稿日期: 2016-02-19

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-08

### Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis

Zhi-Dan Zhang, Xin Li, Chong Lu

Zhi-Dan Zhang, Xin Li, Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Chong Lu, Department of Oncologic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: Outstanding Young Talent Cultivation Project of Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 2014021078

Correspondence to: Chong Lu, Associate Professor, Department of Oncologic Surgery, the First Affiliated

Hospital of China Medical University, 155 Nanjing Street, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. 13998318999@163.com

Received: 2016-02-19

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the association between prognosis and C-reactive protein (CRP) in patients with colorectal cancer.

**METHODS:** We systematically searched the relevant studies assessing prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer in PubMed and Embase database (up to May 2015). This meta-analysis was completed with hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) as effect measures, using Stata12.0 software. Subgroup and sensitivity analyses were also performed.

**RESULTS:** Twenty-one eligible studies were included in the present meta-analysis, including 4242 patients with colorectal cancer. Our results showed that elevated CRP was associated with poor survival in patients with colorectal cancer (overall survival: HR = 1.89, 95%CI: 1.52-2.35,  $P < 0.001$ ; cancer-specific survival: HR = 2.08, 95%CI: 1.42-3.04,  $P < 0.001$ ; disease-free survival: HR = 1.44, 95%CI: 1.25-1.67,  $P < 0.001$ ). The subgroup analyses based on the sampling time, sample size and study region obtained similar results. Moreover, sensitivity analyses confirmed the stability of our results.

**CONCLUSION:** Our meta-analysis indicates that CRP is significantly associated with a poor

### 背景资料

结直肠癌是当今世界第三大常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关的致死率中位居第4位。目前, 结直肠癌的主要治疗手段是以手术为主, 辅以术前、术后放化疗的多科学综合治疗。但是, 结直肠癌的转移率和复发率仍然是影响患者预后的主要不良因素。

### 同行评议者

丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科



## ■ 研发前沿

近年来, 研究发现机体对肿瘤细胞的炎症反应与各类恶性肿瘤的预后相关, 如粒细胞-淋巴细胞比、血清白蛋白和格拉斯哥预后评分等。肿瘤相关炎症的研究有助于阐明炎症与肿瘤的关系和指导肿瘤的个体化临床治疗。

prognosis for patients with colorectal cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** C-reactive protein; Colorectal cancer; Prognosis

Zhang ZD, Li X, Lu C. Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2093-2101  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2093.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2093>

## 摘要

**目的:** 系统评价结直肠癌血中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对预后的影响。

**方法:** 在PubMed和Embase数据库中系统检索关于血中CRP和结直肠癌预后关系的文献, 文献检索日期截止至2015-05。使用Stata12.0统计软件对数据进行Meta分析, 以风险比(hazard risk, HR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)作为效应量。同时进行亚组和敏感性分析。

**结果:** 本研究共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者。我们的结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异。总生存率: HR = 1.89, 95%CI: 1.52-2.35( $P < 0.001$ ); 肿瘤特异性生存率: HR = 2.08, 95%CI: 1.42-3.04( $P < 0.001$ ); 无病生存率: HR = 1.44, 95%CI: 1.25-1.67( $P < 0.001$ )。基于取样时间、样本量和研究区域的亚组分析也得到相似的结果。此外, 敏感性分析证实了我们结果的稳定性、准确性和可靠性。

**结论:** 我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关。因此, CRP可以作为结直肠癌患者预后的重要指标。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** C反应蛋白; 结直肠癌; 预后

**核心提示:** 本文研究目的在于系统评价结直肠癌血中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对预后的影响。共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者。结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异, 基于取样时间、样本量和研究区域的亚组分析也得到相似的结果。

此外, 敏感性分析证实了结果的稳定性、准确性和可靠性。

章志丹, 李鑫, 鲁翀. 结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2093-2101  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2093.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2093>

## 0 引言

结直肠癌是当今世界第三大常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关的致死率中位居第4位<sup>[1]</sup>。目前, 结直肠癌的主要治疗手段是以手术为主, 辅以术前、术后放化疗的多科学综合治疗。但是, 结直肠癌的转移率和复发率仍然是影响患者预后的主要不良因素。近年来, 研究发现机体对肿瘤细胞的炎症反应与各类恶性肿瘤的预后相关, 如粒细胞-淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血清白蛋白和格拉斯哥预后评分(glasgow prognostic score, GPS)等<sup>[2-6]</sup>。肿瘤相关炎症的研究有助于阐明炎症与肿瘤的关系和指导肿瘤的个体化临床治疗。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一类被用于评价机体炎症反应的急性蛋白<sup>[7]</sup>。在肝癌、肺癌等恶性肿瘤的研究中认为血中CRP水平可以作为预后指标<sup>[8-11]</sup>。但是在结直肠癌中的意义尚有争议。有研究<sup>[12,13]</sup>表明认为术前CRP不能预测结直肠癌患者预后。但与此同时也有研究<sup>[14,15]</sup>表明术前CRP水平与预后相关。本研究通过Meta分析系统评价结直肠癌患者血中CRP和预后关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对PubMed数据库和Embase数据库进行系统的电子检索, 检索日期截止至2015-05。检索语种限定为英文, 主要的检索词为: c-reactive protein、C reactive protein、CRP、colorectal cancer、colon cancer和rectal cancer。通过仔细筛选, 在检索出的所有文献中选出合格的文献。此外, 我们对相关文献的参考文献进行手动检索, 确认并获得上述检索策略未发现的相关文献。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入标准:** 纳入的文献应符合以下纳入标准: (1)文献的研究对象均为结、直肠癌患者; (2)研究类型为队列研究、病例对照研究或随机对照研究; (3)血液中CRP与结直肠癌



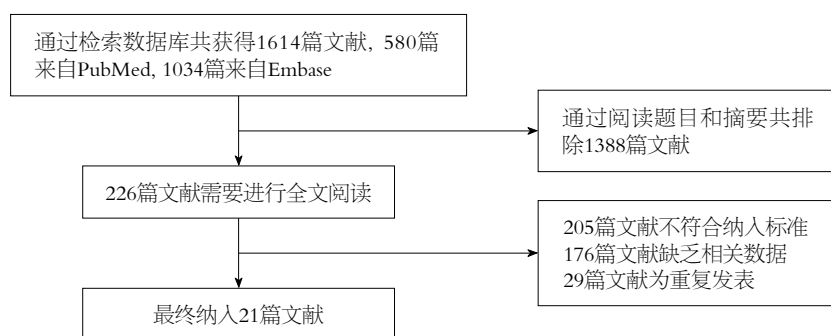


图1 文献筛选图.

## ■ 相关报道

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一类被用于评价机体炎症反应的急性蛋白。在肝癌、肺癌等恶性肿瘤的研究中认为血中CRP水平可以作为预后指标。但是在结直肠癌中的意义尚有争议。

患者预后的关系; (4)文献有明确的预后结局指标: 总生存率(overall survival, OS)、肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)或无病生存率(disease-free survival, DFS); (5)文献的预后分析资料完整, 并提供相关原始数据; (6)如果多篇文献来自于同一团队和机构, 只纳入最近发表的文献。

1.2.2 排除标准: 若文献符合以下条件之一, 则不能纳入本研究: (1)文献的纳入患者包含非结直肠癌; (2)检测CRP的样本不是来自于血液; (3)文献未提供本研究所需的原始数据; (4)病例报告、综述、会议摘要及相关单臂研究; (5)来自于同一团队和机构的重复文章。

1.2.3 数据的提取: 每篇纳入文献的原始数据均由两位作者独立提取。提取的数据包括: 文献第一作者、发表国家及年份、研究对象的性别、人数及年龄、检测样本的取样时间、CRP的截点值、CRP阳性率、随访时间和预后数据(OS、CSS或DFS)。对于时间-事件(time-event)性质的预后结局采用风险比(hazard risk, HR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示。对于未直接提取相关预后数据的文献, 我们采用Tierney设计的方法间接计算<sup>[16]</sup>。使用Cochran  $Q$ 检验和 $I^2$ 统计量评价文献间的异质性<sup>[17]</sup>。若在校对两位作者所提取数据时发现有不一致的地方, 2位作者再次仔细阅读全文并讨论解决。如果研究存在明显的发表偏倚, 我们另外采用剪补法评价发表偏倚对结果的影响。根据取样时间、发表区域和样本量进行亚组分析。此外, 使用分别除取每篇文献的敏感性分析评价结果的准确性和稳健性。

**统计学处理** 本研究所采用统计分析方法均使用Stata12.0统计软件(Stata Corporation,

College Station, TX, USA)。  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。  $Q$ 检验的 $P < 0.10$ 或者 $I^2 \geq 50\%$ 时认为研究间存在明显的异质性。当研究间存在明显异质性时我们使用随机效应模型对数据进行分析, 否则使用固定模型对数据分析<sup>[18]</sup>。我们使用Begg's检验和Egger's检验方法评价发表偏倚。

## 2 结果

2.1 纳入文献的基线特点 通过检索策略共检索出相关文献1614篇, 阅读文献标题和摘要后共排除无关文献1388篇。对剩余的文献进行全文阅读后, 排除205篇文献, 最终纳入21篇文献进行分析<sup>[2,12-15,19-34]</sup>(图1)。

本研究共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者。文献样本量的平均数为202, 样本量的中位数为152(范围: 50-583)。纳入文献的发表时间分布在2003年至2015年之间。文献分别来自于日本、意大利、加拿大、巴西、韩国、挪威、美国、瑞典、荷兰、希腊、英国。根据取样时间, 14篇文献评价术前CRP水平与预后的关系, 1篇文献同时评价术前和术后CRP水平与预后的关系, 6篇未明确评价取样时间。纳入文献的详细基线特征如表1。

2.2 CRP与结直肠癌总生存率的关系 在纳入的文献中, 共17篇文献<sup>[2,12,13,15,19-21,24-29,31-34]</sup>评价CRP与结直肠癌总生存率的关系。由于各研究间存在明显异质性( $I^2 = 89.8\%$ ), 故我们采用随机效应模型, 合成结果显示结直肠癌患者血中CRP与总生存率相关且具有统计学差异( $HR = 1.89$ , 95%CI: 1.52-2.35,  $P < 0.001$ , 图2), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图3。其中有11篇文献评价术前血中CRP与总生存率的关系, 检验结果显示各研究间存在明显

■ 创新盘点

本文研究是第一次全面、系统、定量地评价了血中CRP水平和结直肠癌患者预后的关系。研究共纳入21篇合格的文献, 共计4242例结直肠癌患者。结果显示结直肠癌患者血中CRP高水平与不良的总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异。

表 1 纳入文献的基线特点

作者	发表国家	样本量(男/女)	年龄(岁)	取样时间	CRP高水平率	结局变量
Shibutani等 <sup>[21]</sup> 2015	日本	81/63	64.0(29.0–91.0)	术前	53/144	CSS, PFS, OS
Mori等 <sup>[14]</sup> 2015	日本	87/65	66.9(35.0–89.0)	术前	33/152	DFS
Lumachi等 <sup>[19]</sup> 2014	意大利	51/40	66.0(47.0–79.0)	术前	48/91	OS
Hamilton等 <sup>[15]</sup> 2014	加拿大	34/18	61.0(29.0–86.0)	术前	25/52	OS
Takasu等 <sup>[12]</sup> 2013	日本	99/68	41–93	术前	29/167	OS
Spencer等 <sup>[20]</sup> 2013	巴西	583	NR	NR	291/583	PFS, OS
Lin等 <sup>[21]</sup> 2013	中国	70/53	NR	术前	30/123	OS
Lee等 <sup>[22]</sup> 2013	韩国	44/33	64.4(43.0–79.0)	术前	12/77	DFS
Kersten等 <sup>[23]</sup> 2013	挪威	232/293	73.0(31.0–97.0)	术前	252/525	DFS, CSS
Fukuchi等 <sup>[24]</sup> 2013	日本	70/42	66.0(31.0–85.0)	NR	NR	OS
Cooney等 <sup>[25]</sup> 2013	美国	216/152	64.80 ± 11.20	NR	NR	OS, CSS
Ishizuka等 <sup>[26]</sup> 2013	日本	112/57	NR	NR	NR	OS
Byström等 <sup>[27]</sup> 2012	瑞典	67/39	60.0(37.0–75.0)	NR	NR	OS
van de Poll等 <sup>[28]</sup> 2011	荷兰	32/18	65.00 ± 10.00	术前	19/42	OS
Zacharakis等 <sup>[29]</sup> 2010	希腊	298/243	60.33 ± 7.35	无手术	136/541	OS
Kwon等 <sup>[13]</sup> 2010	韩国	79/53	62.0(26.0–83.0)	术前	NR	DFS, OS
Nozoe等 <sup>[31]</sup> 2008	日本	75/41	37–91	术前	47/116	OS
Shiu等 <sup>[30]</sup> 2008	中国	140/72	70.0(28.0–91.0)	术前	109/212	CSS
Crozier等 <sup>[33]</sup> 2007	英国	99/81	NR	术前; 术后	80/180	CSS, OS
Wong等 <sup>[32]</sup> 2007	英国	106/64	64.00 ± 9.86	术前	54/170	DFS, OS
Chung等 <sup>[34]</sup> 2003	中国	99/73	NR	术前	61/172	OS

CSS: 肿瘤特异性生存率; DFS: 无病生存率; NR: 未报告; OS: 总生存率; CRP: C反应蛋白。

表 2 亚组分析结果

项目	OS			CSS			DFS		
	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)
总体分析	17	1.893[1.522–2.353]	89.80	5	2.079[1.423–3.038]	55.80	7	1.443[1.248–1.669]	0.00
时间									
术前	11	2.876[1.859–4.449]	71.60	4	2.458[1.397–4.324]	65.60	6	1.523[1.216–1.909]	0.00
区域									
亚组	8	1.445[1.138–1.835]	83.90	2	2.802[0.870–9.024]	57.10	5	1.505[1.155–1.960]	0.00
非亚组	9	2.291[1.621–3.238]	86.40	3	2.019[1.246–3.271]	68.30	2	1.417[1.190–1.686]	0.00
样本量									
≥150	8	1.627[1.158–2.286]	91.10	4	2.279[1.370–3.792]	66.90	4	1.446[1.234–1.695]	2.10
<150	9	2.556[1.633–4.000]	89.70	/			3	1.426[0.993–2.049]	0.00

CSS: 肿瘤特异性生存率; DFS: 无病生存率; OS: 总生存率。

异质性( $I^2 = 71.6\%$ ), 使用随机效应模型合成的结果依然提示血中CRP高水平患者的总生存率明显低于CRP低水平患者的总生存率( $HR = 2.88$ ,  $95\%CI: 1.86-4.45$ ,  $P < 0.001$ )。为探索研究间的区域和纳入的样本量是否会对结果产生影响, 我们进行了亚组分析, 亚组分析的结果显示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变(亚洲组:  $HR = 1.45$ ,  $95\%CI: 1.14-1.84$ ,  $P =$

$0.003$ ; 非亚洲组:  $HR = 2.29$ ,  $95\%CI: 1.62-3.24$ ,  $P < 0.001$ ); 样本量 $\geq 150$ : ( $HR = 1.63$ ,  $95\%CI: 1.16-2.29$ ,  $P = 0.005$ ); 样本量 $< 150$ : ( $HR = 2.56$ ,  $95\%CI: 1.63-4.00$ ,  $P < 0.000$ )(表2)。

2.3 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系 在纳入的文献中, 共5篇文献<sup>[2,23,25,30,33]</sup>评价CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系。由于各研究间存在明显异质性( $I^2 = 55.8\%$ ), 故我

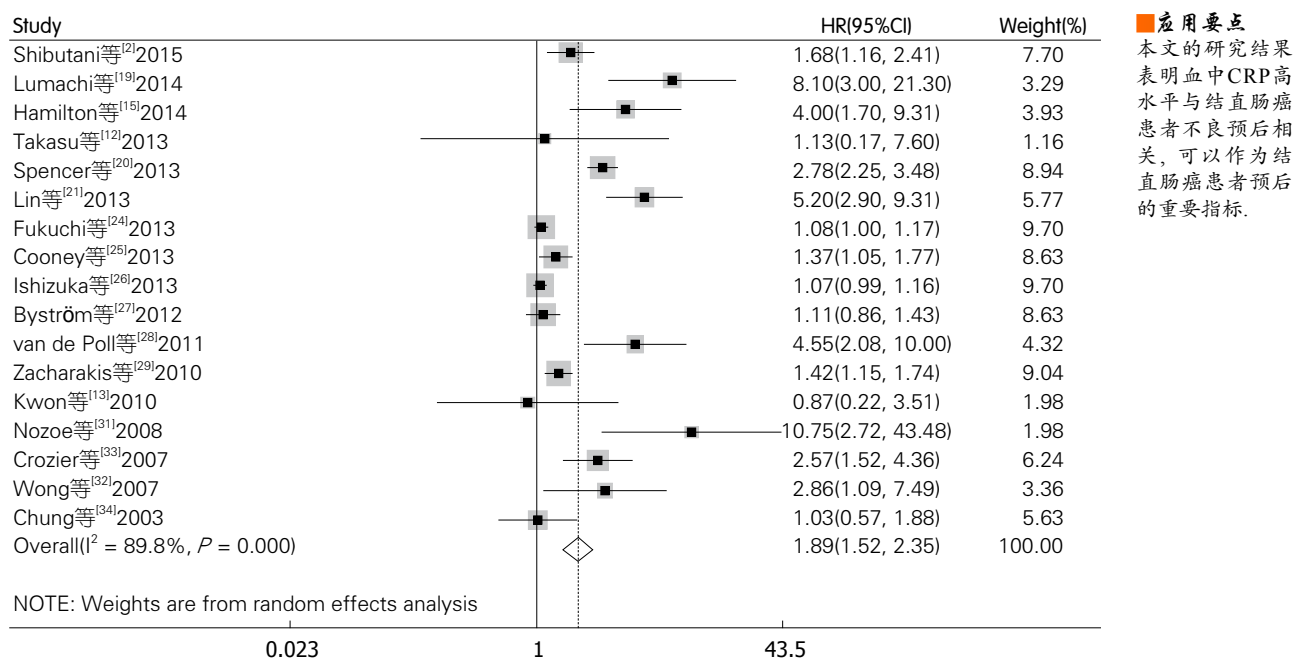


图2 CRP与结直肠癌总生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

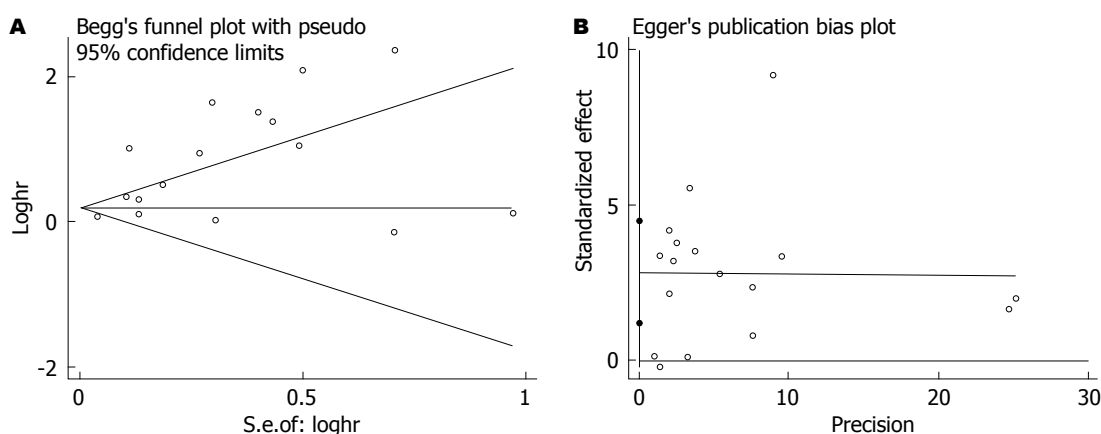


图3 CRP与结直肠癌总生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

们采用随机效应模型, 结果显示结直肠癌患者血中CRP与不良的肿瘤特异性生存率相关且具有统计学差异( $HR = 2.08$ ,  $95\%CI: 1.42-3.04$ ,  $P < 0.001$ , 图4), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图5. 其中有4篇文献评价术前血中CRP与肿瘤特异性生存率的关系, 检验结果显示各研究间存在明显异质性( $I^2 = 65.6\%$ ), 结果提示血中CRP水平与患者的肿瘤特异性生存率相关( $HR = 2.46$ ,  $95\%CI: 1.40-4.32$ ,  $P = 0.002$ ). 基于研究区域和样本量进行的亚组分析提示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变, 具体结果详如表2.

**2.4 CRP与结直肠癌无病生存率的关系** 在纳入的文献中, 共7篇文献<sup>[2,12-14,20,22,32]</sup>评价CRP与

结直肠癌无病生存率的关系. 各研究间无明显异质性( $I^2 = 0.00\%$ ), 故我们采用固定效应模型, 合成结果显示结直肠癌患者血中CRP与无病生存率相关且具有统计学差异( $HR = 1.44$ ,  $95\%CI: 1.25-1.67$ ,  $P < 0.001$ , 图6), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图7. 其中有6篇文献评价术前血中CRP与无病生存率的关系, 结果显示CRP高水平患者的无病生存率明显低于CRP低水平患者的无病生存率( $HR = 1.52$ ,  $95\%CI: 1.22-1.91$ ,  $P < 0.001$ ), 且各研究间无明显异质性. 基于研究区域和样本量, 我们进行了亚组分析. 亚组分析的结果显示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变(亚洲组:  $HR = 1.51$ ,  $95\%CI: 1.16-1.96$ ,  $P = 0.002$ ; 非亚洲组:  $HR =$

■名词解释

CRP: 是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质(急性蛋白)。CRP可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用, 从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。

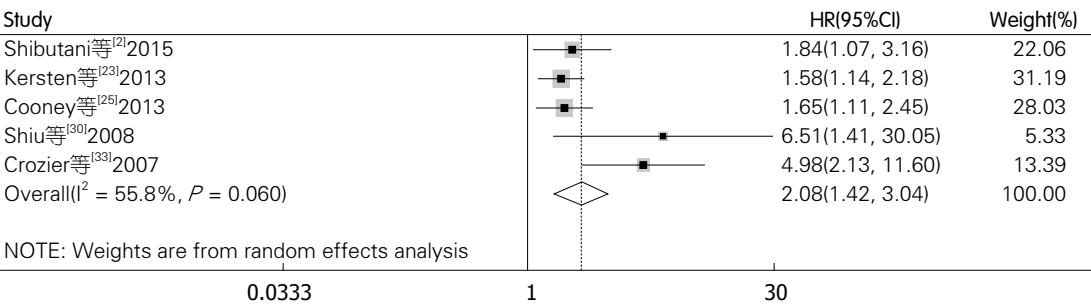


图 4 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

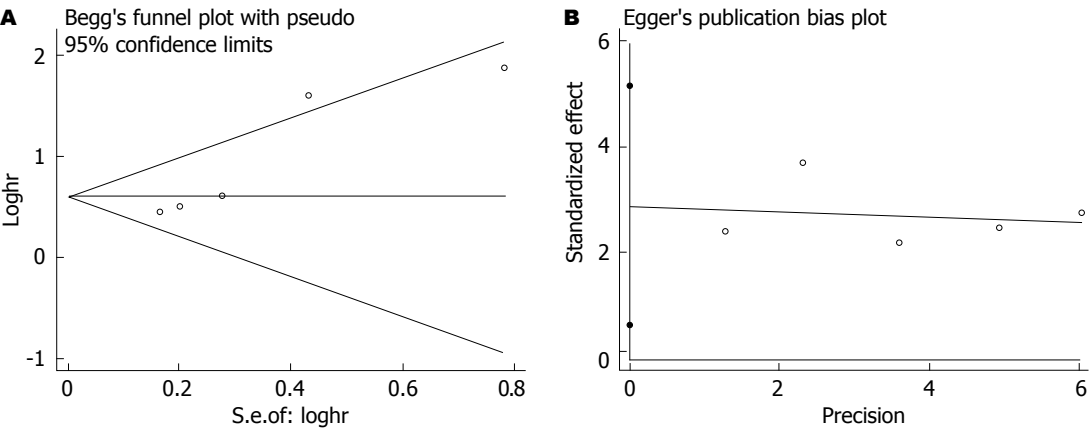


图 5 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

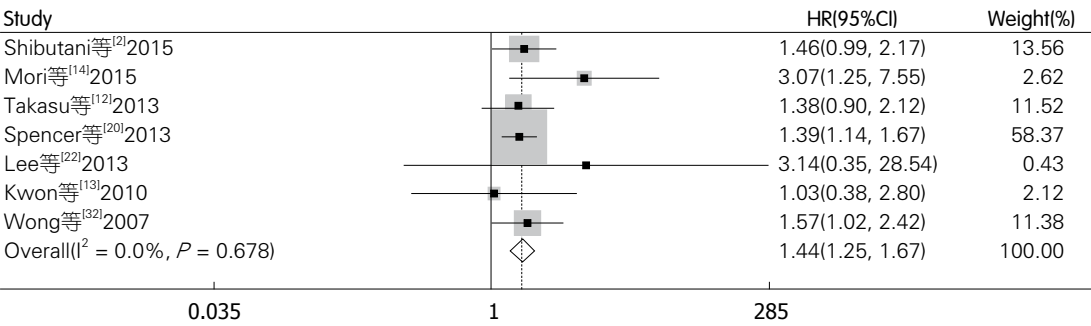


图 6 CRP与结直肠癌无病生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

1.42, 95%CI: 1.19-1.69,  $P<0.001$ ; 样本量 $\geq 150$ :  $HR = 1.45$ , 95%CI: 1.23-1.70,  $P<0.001$ ; 样本量 $<150$ :  $HR = 1.43$ , 95%CI: 0.99-2.05,  $P = 0.055$ ), 具体结果详如表2.

2.5 敏感性分析 敏感性分析的结果显示各个文献未明显主导本研究的结果, 证实结果具有良好的稳定性、准确性和可靠性.

3 讨论

近年来, 多数研究表明肿瘤的发生和进展与机体炎症有着密切的关系, 而且表明炎症在肿瘤的预后中起到关键作用<sup>[35,36]</sup>. 有研究认为血中

CRP水平可以作为肿瘤预后的评价指标. 但是CRP在结直肠癌患者中预后价值尚存争议并且结论未达成一致意见. 因此我们进行本次研究探索CRP与结直肠癌患者预后的关系.

本研究是第一次全面、系统、定量地评价了血中CRP水平和结直肠癌患者预后的关系. 研究共纳入21篇合格的文献, 共计4242例结直肠癌患者. 我们的结果显示结直肠癌患者血中CRP高水平与不良的总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异(总生存率:  $HR = 1.89$ , 95%CI: 1.52-2.35,  $P<0.001$ ; 肿瘤特异性生存率:  $HR = 2.08$ , 95%CI:



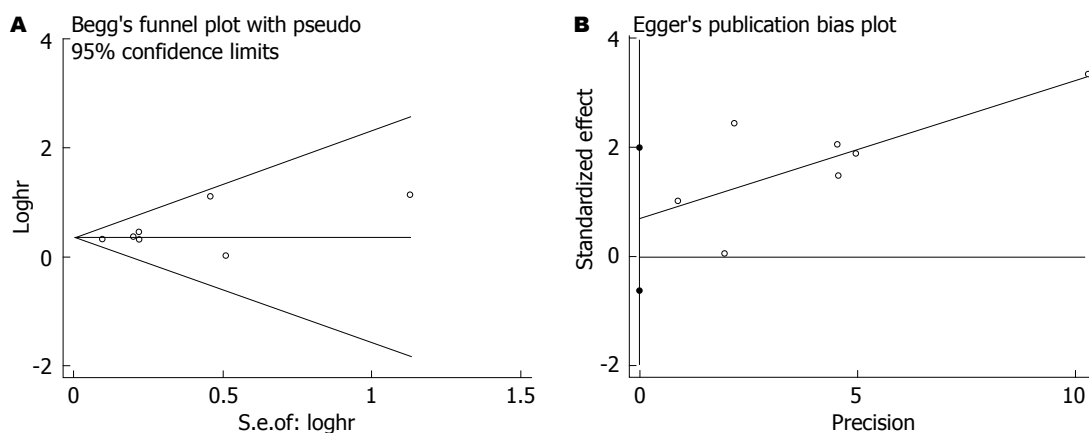


图7 CRP与结直肠癌无病生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

#### 同行评价

本文使用Meta分析的方法, 系统评价结直肠癌患者血中CRP对预后的影响, 共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者. 结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异. 内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义.

1.42-3.04,  $P < 0.001$ ; 无病生存率:  $HR = 1.44$ , 95%CI: 1.25-1.67,  $P < 0.001$ ). 为探索取样时间、研究区域和纳入样本量是否会对结果产生影响, 我们进行了亚组分析. 亚组分析的结果均显示血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关. 此外, 敏感性分析证实了我们结果的稳健性. 总之, 我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关, 可以作为结直肠癌患者预后的重要指标.

肿瘤的进展是个复杂的过程, 不仅与肿瘤所处的内环境有关, 还与肿瘤细胞与机体细胞间相互作用有关. 近年来, 研究<sup>[37]</sup>表明肿瘤细胞引发的机体系统炎症与肿瘤预后相关. 我们的结果也证实了作为炎症标志物的CRP与结直肠癌预后相关. 但是关于CRP高水平与不良预后的深层机制仍然不清. 可能的解释是肿瘤的进展能造成局部组织的损伤或坏死, 该过程引起局部非特异性炎症进而引起CRP的升高. 同时有研究<sup>[38-40]</sup>表明CRP高水平往往预示机体存在着利于肿瘤转移、进展的内环境, 如CRP与血管内皮生长因子、白介素1和白介素6等相关. CRP高水平还与结直肠癌淋巴结浸润、肿瘤大小相关<sup>[23,30]</sup>. 此外, 机体免疫在肿瘤进展中起到重要的抑制作用, 而肿瘤淋巴细胞浸润却与CRP水平呈负相关关系<sup>[41]</sup>. 因此, CRP的高水平能预测结直肠癌患者不良的预后. CRP对预后的具体机制及CRP是否可以作为结直肠癌患者预后的预测指标需要大样本、多中心的临床研究. 针对以炎症引起的肿瘤不良预后, 目前多项研究<sup>[42,43]</sup>表明阻断炎症途径能有效提高结直肠癌患者的预后.

在我们的研究中存在着局限性: (1)我们纳

入的都是非随机对照试验, 存在着混杂偏倚, 即使我们进行了亚组分析探讨一些因素对结果的影响但是我们仍然无法消除所有潜在的混杂偏倚; (2)我们的纳入文献的研究间存在着一定的异质性, 在各研究间, 患者纳入的不一致性、CRP检测方法上及截点值设定的不一致都可能是本研究异质性的重要来源之一, 即使我们进行了亚组分析, 但是研究间的异质性仍不能完全消除; (3)由于各纳入文献检测CRP所使用的仪器不一致, 对CRP的截点值未作明确的统一, 而我们的研究也不能确定最佳的截点值用于判断结直肠癌患者的预后; (4)我们的研究是基于已发表的数据, 而我们有些数据是通过有效的发表数据间接推算出来的, 因此可能会对结果有一定影响.

总之, 我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关. 因此, CRP可以作为结直肠癌患者预后的重要指标.

#### 4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative serum C-reactive protein level in patients with stage IV colorectal cancer. *Surg Today* 2015; 45: 315-321 [PMID: 24817059 DOI: 10.1007/s00595-014-0909-1]
- 3 Choi WJ, Cleghorn MC, Jiang H, Jackson TD, Okrainec A, Quereshy FA. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Better Prognostic Serum Biomarker than Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Resection for Nonmetastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 603-613 [PMID: 25900206 DOI: 10.1245/s10434-015-4571-7]

- 4 Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 1047-1051 [PMID: 18043109]
- 5 Choi KW, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B, Paik IW, Lee H. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 309-313 [PMID: 24949322 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181454171]
- 6 Sugimoto K, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. *Dig Surg* 2012; 29: 503-509 [PMID: 23392422 DOI: 10.1159/000346002]
- 7 Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C, Sorensen AC, Raeburn CD, Harken AH. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Arch Surg* 2003; 138: 220-224 [PMID: 12578424 DOI: 10.1001/archsurg.138.2.220]
- 8 Zhao X, Luo J, Li B, Liu S, Li D. The association between preoperative serum C-reactive protein and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection--a retrospective study. *PLoS One* 2015; 10: e0116909 [PMID: 25602444 DOI: 10.1371/journal.pone.0116909]
- 9 Shin JH, Kim CJ, Jeon EJ, Sung CO, Shin HJ, Choi J, Yu E. Overexpression of C-reactive Protein as a Poor Prognostic Marker of Resectable Hepatocellular Carcinomas. *J Pathol Transl Med* 2015; 49: 105-111 [PMID: 25812732 DOI: 10.4132/jptm.2015.01.19]
- 10 Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2012; 53: 111-117 [PMID: 22187240 DOI: 10.3349/ymj.2012.53.1.111]
- 11 Srimuninnimit V, Ariyapanya S, Nimmannit A, Wonglaksanapimon S, Akewanlop C, Soparattanapaisarn N. C-reactive protein as a monitor of chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (CML study). *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 2: S199-S207 [PMID: 22574550]
- 12 Takasu C, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Miyatani T, Kashiwara H, Utsunomiya T. Impact of C-reactive protein on prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 507-511 [PMID: 23635436]
- 13 Kwon KA, Kim SH, Oh SY, Lee S, Han JY, Kim KH, Goh RY, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim HJ, Kwon HC, Lee JH. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 203 [PMID: 20465852 DOI: 10.1186/1471-2407-10-203]
- 14 Mori K, Toiyama Y, Saigusa S, Fujikawa H, Hiro J, Kobayashi M, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Tanaka K, Mohri Y, Kusunoki M. Systemic Analysis of Predictive Biomarkers for Recurrence in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Surgery. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2477-2487 [PMID: 25840921 DOI: 10.1007/s10620-015-3648-2]
- 15 Hamilton TD, Leugner D, Kopciuk K, Dixon E, Sutherland FR, Bathe OF. Identification of prognostic inflammatory factors in colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2014; 14: 542 [PMID: 25069793 DOI: 10.1186/1471-2407-14-542]
- 16 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16 [PMID: 17555582 DOI: 10.1186/1745-6215-8-16]
- 17 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]
- 18 Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol* 2009; 62: 97-128 [PMID: 18001516 DOI: 10.1348/000711007X255327]
- 19 Lumachi F, Basso SM, Santeufemia DA, Ermani M, Lo Re G, Chiara GB. Preoperative serum C-reactive protein and its prognostic significance in patients with stage III-IV colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 7263-7266 [PMID: 25503158]
- 20 Spencer SK, Pommier AJ, Morgan SR, Barry ST, Robertson JD, Hoff PM, Jürgensmeier JM. Prognostic/predictive value of 207 serum factors in colorectal cancer treated with cediranib and/or chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 109: 2765-2773 [PMID: 24149180 DOI: 10.1038/bjc.2013.649]
- 21 Lin M, Huang J, Zhu J, Shen H. Elevated pre-treatment levels of high sensitivity C-reactive protein as a potential prognosticator in patients with colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1369-1374 [PMID: 24255664 DOI: 10.3892/etm.2013.1350]
- 22 Lee WS, Baek JH, You DH, Nam MJ. Prognostic value of circulating cytokines for stage III colon cancer. *J Surg Res* 2013; 182: 49-54 [PMID: 23010514 DOI: 10.1016/j.jss.2012.08.051]
- 23 Kersten C, Louhimo J, Ålgars A, Lahdesmaki A, Cvancerova M, Stenstedt K, Haglund C, Gunnarsson U. Increased C-reactive protein implies a poorer stage-specific prognosis in colon cancer. *Acta Oncol* 2013; 52: 1691-1698 [PMID: 24102179 DOI: 10.3109/0284186X.2013.835494]
- 24 Fukuchi M, Kuwabara K, Tsuji Y, Baba H, Ishibashi K, Chika N, Hatano S, Matsuzawa T, Kumamoto K, Kumagai Y, Mochiki E, Ishida H. C-reactive protein is a negative independent factor in patients with stage IV colorectal cancer undergoing oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 5051-5055 [PMID: 24222149]
- 25 Cooney RV, Chai W, Franke AA, Wilkens LR, Kolonel LN, Le Marchand L. C-reactive protein, lipid-soluble micronutrients, and survival in colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1278-1288 [PMID: 23677577 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0199]
- 26 Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical significance of

- tumor pathology for postoperative survival of patients undergoing surgery for stage IV colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3291-3297 [PMID: 22843904]
- 27 Byström P, Berglund Å, Nygren P, Wernroth L, Johansson B, Larsson A, Glimelius B. Evaluation of predictive markers for patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2012; 51: 849-859 [PMID: 22974092 DOI: 10.3109/0284186X.2012.705020]
  - 28 van de Poll MC, Klaver YL, Lemmens VE, Leenders BJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. C-reactive protein concentration is associated with prognosis in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1067-1073 [PMID: 21476028 DOI: 10.1007/s00384-011-1187-7]
  - 29 Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, Felekouras E, Antoniou E, Polyzos A, Sarantonis J, Syrios J, Zografos G, Papalambros A, Tsavaris N. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 653-660 [PMID: 20332485]
  - 30 Shiu YC, Lin JK, Huang CJ, Jiang JK, Wang LW, Huang HC, Yang SH. Is C-reactive protein a prognostic factor of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 443-449 [PMID: 18172726 DOI: 10.1007/s10350-007-9133-z]
  - 31 Nozoe T, Mori E, Takahashi I, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator of colorectal carcinoma. *Surg Today* 2008; 38: 597-602 [PMID: 18612783 DOI: 10.1007/s00595-007-3680-8]
  - 32 Wong VK, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 96: 222-225 [PMID: 17211465 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603558]
  - 33 Crozier JE, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1028-1032 [PMID: 17437250 DOI: 10.1002/bjs.5706]
  - 34 Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 369-373 [PMID: 12655256 DOI: 10.1097/00042737-200304000-00006]
  - 35 Mariani F, Sena P, Roncucci L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9716-9731 [PMID: 25110410 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9716]
  - 36 Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-e503 [PMID: 25281468 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3]
  - 37 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]
  - 38 Miki C, Konishi N, Ojima E, Hatada T, Inoue Y, Kusunoki M. C-reactive protein as a prognostic variable that reflects uncontrolled up-regulation of the IL-1-IL-6 network system in colorectal carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 970-976 [PMID: 15309885 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000034556.48527.6e]
  - 39 Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, Fuentes AM, Anasagasti MJ, Martín J, Carrascal T, Walsh P, Reznikov LL, Kim SH, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 734-739 [PMID: 10639148 DOI: 10.1073/pnas.97.2.734]
  - 40 Groblewska M, Mroczko B, Sosnowska D, Szmitkowski M. Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1583-1590 [PMID: 22609487 DOI: 10.1016/j.cca.2012.05.009]
  - 41 Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, McArdle CS. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 651-654 [PMID: 15700032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602419]
  - 42 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0]
  - 43 Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, Xia D, Yang J, Cai J, Wu Y. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1419-1425 [PMID: 25239119 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308260]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义

### ■背景资料

调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近些年来研究比较热门的一种T淋巴细胞亚群, 参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中, Treg细胞增多能激活免疫调节网络, 抑制机体的抗肿瘤免疫效应, 在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用, 从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活, 抑制效应性CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞的活化增殖, 并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒, 使肿瘤细胞逃逸, 躲避免疫杀伤。所以Treg细胞在进展期直肠癌细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着极其重要的作用。

### ■同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

张毅勋, 江波, 刘海义, 山西省肿瘤医院结直肠外科 山西省太原市 030013

王海波, 山西省肿瘤医院放疗科 山西省太原市 030013

张毅勋, 主治医师, 主要从事大肠癌的诊断和治疗方面的研究。

作者贡献分布: 张毅勋参与课题设计、研究过程、试剂提供; 王海波参与课题设计与数据分析; 江波与刘海义参与课题设计。

通讯作者: 张毅勋, 主治医师, 030013, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院结直肠外科。  
zhyixun\_2001@163.com

收稿日期: 2016-03-17  
修回日期: 2016-04-07  
接受日期: 2016-04-11  
在线出版日期: 2016-05-08

### Effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery

Yi-Xun Zhang, Hai-Bo Wang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu

Yi-Xun Zhang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Hai-Bo Wang, Department of Radiotherapy, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yi-Xun Zhang, Attending Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, 3 Zhigongxin Street, Xinghualing District, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China. zhyixun\_2001@163.com

Received: 2016-03-17  
Revised: 2016-04-07  
Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To observe the effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells (Treg) and cellular immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery.

**METHODS:** Eighty-two patients with advanced rectal cancer before surgery at the Shanxi Cancer Hospital Colorectal Surgery from May 2014 to December 2015 were selected and randomized into either a Lienal polypeptide injection group (Group A, 42 cases) or a routine treatment group (Group B, 40 cases). Flow cytometry was used to analyze the proportions of Treg cells, CD4<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup>T cells, natural killer (NK) cells, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in the peripheral blood by indirect immunofluorescence before and after surgery.

**RESULTS:** Both groups of patients were suggested to have a weakened immune system before treatment. The differences in immune cell proportions between the two groups were not significant preoperatively ( $P > 0.05$ ). Compared with preoperative values, the proportion of CD4<sup>+</sup>T cells significantly decreased while the proportion of CD8<sup>+</sup>T cells significantly increased in the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). NK cells were not statistically different in the two groups between before and after surgery ( $P > 0.05$ ). In group B, the proportion of Treg cells after surgery was



significantly lower than preoperative value ( $7.38\% \pm 0.07\%$  vs  $10.37\% \pm 0.54\%$ ,  $P = 0.000$ ). The difference was also observed in group A ( $6.3\% \pm 0.06\%$  vs  $10.46\% \pm 0.92\%$ ,  $P = 0.000$ ). In addition, the proportion of Treg cells in group B was significantly lower than that in group A postoperatively ( $7.38\% \pm 0.07\%$  vs  $6.3\% \pm 0.06\%$ ,  $P = 0.000$ ).

**CONCLUSION:** Lial polypeptide injection can improve the immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery and lower levels of Treg cells, suggesting that reducing Treg cells may be one of the mechanisms for Lial polypeptide injection to improve the immune function.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Advanced rectal tumor; Immune function; Regulatory T cells

Zhang YX, Wang HB, Jiang B, Liu HY. Effect of Lial polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

## 摘要

**目的:** 观察脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的影响。

**方法:** 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院结直肠外科进展期直肠癌患者82例, 随机分配为脾多肽组(A组: 42例)和常规治疗组(B组: 40例), A组在常规治疗(B组)基础上术后给予脾多肽注射液治疗10 d。用间接免疫荧光法分别检测患者手术前3 d及手术后2 wk外周血中Treg细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的比例, 以及CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞, 观察免疫细胞比例的变化。

**结果:** 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下, 各免疫细胞比例两组之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。与手术前对比, 两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降(A组:  $t = 2.311$ ,  $P = 0.026$ ; B组:  $t = 4.909$ ,  $P = 0.000$ )、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高(A组:  $t = 2.415$ ,  $P = 0.020$ ; B组:  $t = 6.384$ ,  $P = 0.000$ ), CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下

降(A组:  $t = 3.267$ ,  $P = 0.002$ ; B组:  $t = 6.964$ ,  $P = 0.000$ ), 而NK细胞无统计学差异(A组:  $t = 1.002$ ,  $P = 0.322$ ; B组:  $t = 0.511$ ,  $P = 0.612$ )。术后2 wk患者两组之间CD4<sup>+</sup> T细胞比例( $t = 2.231$ ,  $P = 0.029$ )、CD8<sup>+</sup> T细胞比例( $t = 2.151$ ,  $P = 0.035$ )、CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞( $t = 3.473$ ,  $P = 0.001$ )均有统计学差异, 而NK细胞( $t = 0.220$ ,  $P = 0.827$ )无统计学差异。对于Treg细胞, 术前两组之间无统计学差异( $t = 0.552$ ,  $P = 0.583$ ), 术后两组均有统计学差异。A组( $t = 69.408$ ,  $P = 0.000$ )与B组( $t = 39.521$ ,  $P = 0.000$ )患者手术后Treg细胞较术前均明显下降, A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显( $t = 68.977$ ,  $P = 0.000$ )。

**结论:** 脾多肽注射液能够提高进展期直肠癌患者术后免疫功能, 同时降低患者围术期Treg细胞水平, 这可能是脾多肽注射液提高患者免疫功能的途径之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 进展期直肠癌; 免疫功能; 调节性T细胞

**核心提示:** 本文旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响, 但在研究过程中发现, 脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时, 进一步降低术后患者调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)水平。尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调, 可能引发有效的抗肿瘤免疫反应。从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义. 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

## 0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一。在我国, 直肠癌发病率超过大肠癌总数的50%。进展期直肠癌患者大多数细胞免疫功能低下, 而调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)可对机体免疫反应起负向调节作用<sup>[1,2]</sup>。脾多肽注射液通过促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞, 触发和增强机体对感染的抵抗力, 对机体免疫功能有双向调节作用, 能够纠正机体免疫功能

## ■ 研究前沿

本文在研究中发现, 进展期直肠癌术后Treg细胞较术前明显增高, 可能与免疫功能下降有关, 而脾多肽注射液可以改善这一状况, 提示, 减少Treg细胞数量是脾多肽注射液提高免疫功能途径之一。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

## ■应用要点

本文发现可扩大样本含量继续研究,可能有助于研究脾多肽注射液提高免疫功能的作用机制。

紊乱,本研究旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响,但在研究中过程中,我们发现,脾多肽注射液可降低外周血Treg水平,可能成为脾多肽注射液改善进展期直肠癌细胞免疫功能的机制之一,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院收治的经组织病理学检查证实为进展期直肠腺癌的患者82例。纳入标准:(1)年龄<75岁;(2)经计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、腔内超声或正电子发射断层成像CT(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等检查并经术后病理明确诊断为进展期直肠癌;(3)术前患者细胞免疫功能低下;(4)围术期患者不使用或不同时使用其他免疫制剂。排除标准:(1)同时性多原发癌、家族性腺瘤性息肉病、炎性肠病或合并其他系统恶性疾病;(2)患有风湿性疾病,免疫功能缺陷或免疫系统疾病;(3)既往有服用激素类药物病史;(4)急性肠梗阻需急诊剖腹探查患者;(5)正在参加其他药物的临床试验者;(6)一般情况较差,严重营养不良患者;(7)有肝、肾功能障碍(肝肾功能指标高于正常值上限20%)。

**1.2 方法** 将82例术前细胞免疫功能低下的进展期直肠癌患者随机分配为脾多肽组(A组)和常规治疗组(B组),术前对两组患者年龄、性别、组织学分化程度、肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移及术前新辅助例数给予统计学分析,两组之间无统计学差异。B组给予常规术后治疗;A组除上述治疗外,在患者术后当日开始给予脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)10 mL溶入500 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉输注,1次/d,连续输注10 d。分别于手术前3 d和手术后2 wk采集患者清晨空腹抽取外周静脉全血标本2 mL,于15℃-25℃下保存。6 h内分别取待检静脉全血100 μL于4个上样管中,分别加入用不同荧光素标记的单抗组合(间接免疫荧光法):(1)抗CD3单抗-Per CP标记(CD3 Per CP-Cy5.5)和抗CD4单抗-FITC标记(CD4 FITC);(2)CD3 Per CP-Cy5.5和抗CD8单抗-PE标记(CD8 PE);

(3)抗CD3单抗-FITC标记(CD3 FITC)和抗CD16<sup>+</sup>56单抗-PE标记(CD16<sup>+</sup>56 PE);(4)CD4 FITC、抗CD25单抗-APC标记(CD25 APC)和抗CD127单抗-PE标记(CD127 PE)。震荡混匀后常温孵育20 min,加入红细胞裂解液850 μL裂解10 min,再以1500 r/min离心7 min,用PBS冲洗1次,然后,取200 μL PBS悬浮细胞上机检测,比较两组患者手术前后外周静脉血中Treg细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的百分比及CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞的变化。采用FACSDiva软件分析数据结果。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件包进行统计分析。所有计量资料均以mean±SD表示,两组间手术前或手术后同期比较采用成组t检验,组内手术前后的比较均采用配对t检验,构成比比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料的比较** 共纳入82例患者,其中A组患者42例,B组40例。两组患者手术治疗前临床病理特征的差异均无统计学意义(表1)。

**2.2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例及Treg细胞的变化** 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下,各免疫细胞比例两组之间无统计学差异( $P>0.05$ )。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高,CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下降,均有统计学差异( $P<0.05$ ),而NK细胞无统计学差异( $P>0.05$ )。术后2 wk患者两组之间CD4<sup>+</sup> T细胞比例、CD8<sup>+</sup> T细胞比例,CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞均有统计学差异( $P<0.05$ ),而NK细胞无统计学差异( $P>0.05$ )。对于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异,A组与B组患者手术后Treg细胞均明显下降( $P<0.05$ ),A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显( $P<0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

进展期直肠癌患者因为术前新辅助放化疗、营养、手术创伤<sup>[3]</sup>,肿瘤消耗,患者精神压力等原因导致细胞免疫功能低下<sup>[4]</sup>,而患者的细胞免疫功能不仅与肿瘤的发生、发展密切相关,而且对判断治疗效果和评估疾病预后有

表 1 两组患者相关信息比较

临床病理特征	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	58.98 ± 16.05	59.25 ± 13.46	$t = -0.084$	0.933
性别			$\chi^2 = 0.447$	0.504
男	22	18		
女	20	22		
组织学分化			$\chi^2 = 1.946$	0.378
腺癌 I 级	10	8		
腺癌 II 级	24	19		
腺癌 III 级	8	13		
肿瘤大小(cm)	5.05 ± 0.61	5.03 ± 0.60	$t = 0.167$	0.868
浸润深度			$\chi^2 = 0.186$	0.666
T3	19	20		
T4	23	20		
N分期			$\chi^2 = 0.790$	0.374
N0	9	12		
N+	33	28		
新辅助情况			$\chi^2 = 0.006$	0.936
新辅助放化疗患者	28	27		
常规手术患者	14	13		

## 同行评价

本文研究内容有一定的实用性和新颖性,科学性和可读性较好。

重要的参考价值<sup>[5]</sup>。改善进展期直肠癌患者围术期免疫功能是必要的。脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成的多肽、游离氨基酸、核酸、总糖组成的无菌水溶液,分子量<6000道尔顿,对机体免疫功能有双向调节作用,能够纠正机体免疫功能紊乱,提高淋巴细胞免疫功能,促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞;增强机体非特异性免疫功能,触发和增强机体对感染的抵抗力。此外,脾多肽还可以抑制细胞糖酵解,使肿瘤缺乏能量来源,造成肿瘤细胞代谢过程发生障碍,阻止G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>期肿瘤细胞不能向增殖、分裂期发展,从而达到抗癌效果。

进展期直肠癌患者由于上述种种原因,免疫功能低下,尤其是手术本身对患者的打击,将进一步降低患者的免疫功能。本课题对进展期直肠癌患者围术期给予脾多肽注射液,以期提高围术期患者免疫功能,利于疾病恢复。结果显示:两组患者治疗前细胞免疫功能均低下,但各免疫细胞比例的两组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高,CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下降,差异均有统计学差异(均 $P<0.05$ );术后2 wk患者上述指标两组之间有统计学差异(均 $P<0.05$ )。结

果表明进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能较术前明显减低,脾多肽注射液可以提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能。在检测过程中,我们发现:关于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异,A组与B组患者手术后明显下降,A组患者较B组患者的Treg细胞比例明显下降( $P<0.05$ )。

Treg细胞是抑制机体对肿瘤的免疫应答<sup>[6]</sup>,导致肿瘤逃逸,促进肿瘤生长的T淋巴细胞的一个亚群,细胞表面分子CD25高水平表达、CD127低水平表达为主要特征<sup>[7,8]</sup>,即CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> Treg。有研究<sup>[9]</sup>在小鼠组织中首先发现,他参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中,Treg细胞增多能激活免疫调节网络,抑制机体的抗肿瘤免疫效应,在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用,从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活,抑制效应性CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T细胞的活化增殖<sup>[10]</sup>,并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒,使肿瘤细胞逃逸,躲避免疫杀伤<sup>[11,12]</sup>。所以Treg细胞在肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着及其重要的作用。刘天舒等<sup>[13]</sup>研究表明大肠癌患者外周血Treg细胞比例较正常人群显著增高,反应大肠癌患者免疫系统存在抑制状态。Betts等<sup>[14]</sup>研究发现,术前结

表 2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例的比较

分组	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t值	P值
Treg细胞				
手术前	10.46 ± 0.92	10.37 ± 0.54	0.552	0.583
手术后	6.35 ± 0.06	7.38 ± 0.07	68.977	0.000
t值	69.408	39.521		
P值	0.000	0.000		
CD4 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	32.72 ± 7.98	34.05 ± 7.79	0.763	0.448
手术后	29.71 ± 5.51	26.98 ± 5.60	2.231	0.029
t值	2.311	4.909		
P值	0.026	0.000		
CD8 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	29.27 ± 10.34	26.38 ± 8.82	1.364	0.176
手术后	33.37 ± 8.11	36.69 ± 5.69	2.151	0.035
t值	2.415	6.384		
P值	0.020	0.000		
CD4 <sup>+</sup> T细胞/CD8 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	1.29 ± 0.60	1.47 ± 0.60	1.306	0.195
手术后	0.99 ± 0.39	0.75 ± 0.18	3.473	0.001
t值	3.267	6.964		
P值	0.002	0.000		
NK细胞				
手术前	19.59 ± 11.21	18.59 ± 10.62	0.417	0.678
手术后	17.35 ± 8.80	17.74 ± 7.02	0.220	0.827
t值	1.002	0.511		
P值	0.322	0.612		

直肠癌患者外周血活性Treg细胞水平要显著高于正常对照组,而在手术解除肿瘤负荷后则有明显的下降,并于术后12 mo下降接近正常水平.此外,有研究发现,术前Treg细胞对机体抗肿瘤免疫反应的抑制作用与术后患者的肿瘤复发相关.发生局部淋巴结或远处转移患者与未转移结直肠癌患者相比,外周血中Treg细胞比例显著增高<sup>[15,16]</sup>.

本研究在总结脾多肽注射液提高进展期直肠癌患者术后免疫功能的同时发现,使用脾多肽注射液组患者Treg细胞较常规治疗组患者进一步下降,并且差异有统计学意义( $P<0.05$ ).换言之,脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时,进一步降低术后患者Treg细胞水平.机体内尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调,可能引发有效的抗肿瘤免疫反应.从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据.但此种治疗是否可以降低患者复发率,提高生存期,还有待

于进一步临床观察.

4 参考文献

1 Formica V, Cereda V, Nardecchia A, Tesaro M, Roselli M. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12407-12419 [PMID: 25253941 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12407]

2 Darrasse-Jèze G, Podsypanina K. How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T-cells shape the early immunological events in tumor development. *Front Immunol* 2013; 4: 292 [PMID: 24133490]

3 Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, Bear HD, Takabe K. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery* 2013; 153: 771-778 [PMID: 23489938 DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.002]

4 Clark CE, Beatty GL, Vonderheide RH. Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer. *Cancer Lett* 2009; 279: 1-7 [PMID: 19013709 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.037]

5 Pernot S, Terme M, Voron T, Colussi O,



- Marcheteau E, Tartour E, Taieb J. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3738-3750 [PMID: 24833840 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3738]
- 6 Dai J, Liu B, Li Z. Regulatory T cells and Toll-like receptors: what is the missing link? *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 528-533 [PMID: 19539562 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.027]
- 7 Klein S, Kretz CC, Krammer PH, Kuhn A. CD127(low/-) and FoxP3(+) expression levels characterize different regulatory T-cell populations in human peripheral blood. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 492-499 [PMID: 19940860 DOI: 10.1038/jid.2009.313]
- 8 王海波, 刘海义, 苏文, 张毅勋, 冯毅, 卢艳军. 直肠癌新辅助治疗后肿瘤缓解与外周血中调节性T细胞的关系. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 50-53
- 9 徐为, 付海啸, 邱磊, 宋军, 张宝福, 郑骏年. 调节T淋巴细胞在结肠癌组织中不同部位的浸润及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1749-1750
- 10 王建升, 帖彦清, 张立志, 吕元鹏, 宋津晓. 结直肠腺瘤和结直肠癌患者外周血Tc17和Treg细胞的变化. *中华微生物学和免疫学杂志* 2013; 33: 648-652
- 11 张燕, 李红岩, 蔡建辉. CD4+CD25+Treg细胞对肿瘤特异性CTL杀伤效果的影响. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1859-1861
- 12 朱晓文, 王欣, 朱尤庆, 陈志芬, 蓝海, 吴洲清, 陈家宽. CD4+CD25+叉头框蛋白p3+调节性T细胞在结直肠癌中抑制肿瘤免疫的机制. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 1578-1582
- 13 刘天舒, 李玲, 赵娜, 朱理玮. 大肠癌患者中调节性T细胞的表达及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 1016-1017
- 14 Betts G, Jones E, Junaid S, El-Shanawany T, Scurr M, Mizen P, Kumar M, Jones S, Rees B, Williams G, Gallimore A, Godkin A. Suppression of tumour-specific CD4+ T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1163-1171 [PMID: 22207629 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300970]
- 15 赵丽微, 盖晓东, 杨淑艳. CD4+CD25+FOXP3+调节性T细胞与结直肠癌关系研究进展. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1698-1700
- 16 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



## 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值

俞 杭, 朱守朝, 许硕贵

### ■背景资料

幽 门 螺 杆 菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是消化系统许多疾病的重要致病原。成人感染率达40%-60%, 初治的失败率超过了30%。微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 激发机体免疫力, 然而是否可提高根除率尚不明确。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵, 上海长海医院急诊内科 上海市 200433

俞杭, 住院医师, 急性胰腺炎的基础和临床研究。

作者贡献分布: 俞杭与朱守朝对本文贡献均等; 本课题由许硕贵设计; 俞杭与朱守朝完成研究、收集数据及论文撰写。

通讯作者: 许硕贵, 教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院急诊内科。xsg200433@163.com  
电话: 021-35358228

收稿日期: 2016-03-13  
修回日期: 2016-03-21  
接受日期: 2016-03-29  
在线出版日期: 2016-05-08

### Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Shuo-Gui Xu, Professor, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. xsg200433@163.com

Received: 2016-03-13  
Revised: 2016-03-21  
Accepted: 2016-03-29  
Published online: 2016-05-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication.

**METHODS:** Two hundred and twenty *H. pylori*-

infected patients after failed initial treatment were randomized into either a study group ( $n = 110$ ) or a control group ( $n = 110$ ). The control group was treated with rabeprazole, amoxicillin and furazolidone. The study group was additionally given Bifico on the basis of the drugs used in the control group. The rate of *H. pylori* eradication, relief of gastrointestinal symptoms and incidence of adverse reactions at 4 wk after treatment were compared in the two groups.

**RESULTS:** The rate of *H. pylori* eradication by per-protocol (PP) analysis in the study group (87.0%) was significantly higher than that in the control group (72.2%). The rate of *H. pylori* eradication by intention-to-treat (ITT) analysis in the study group (85.5%) was also significantly higher than that in the control group (70.9%). The rate of relief of epigastric distention in the study group (99.1%) was significantly higher than that in the control group (78.7%). The rate of relief of belching in the study group (96.3%) was also significantly higher than that in the control group (81.5%). The incidence of adverse reactions in the study group (1.9%) was significantly lower than that in the control group (9.3%).

**CONCLUSION:** Bifico can improve the efficacy of rescue therapy for *H. pylori* eradication, with higher *H. pylori* eradication rate and less adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bifico; *Helicobacter pylori*; Eradication

### ■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

Yu H, Zhu SC, Xu SG. Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2108>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2108>

## 摘要

**目的:** 研究培菲康在初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗的疗效及安全性。

**方法:** 以2015-01/06在上海长海医院等5家医院门诊经标准方案初治失败的*H. pylori*阳性的功能性消化不良患者220例, 1:1随机分为研究组和对照组, 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d。治疗结束后4 wk行<sup>14</sup>C尿素呼气试验评估疗效, 并观察患者的症状改善情况以及不良反应等安全性评价。

**结果:** 符合方案集(per-protocol, PP)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, 意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。上腹胀研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 嗝气研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 以上各项二者的差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 培菲康; 幽门螺杆菌; 根除

**核心提示:** 本研究纳入初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗患者220例, 对照组采用雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮的三联方案, 研究组在此三联方案的基础上加用培菲康, 研究组*H. pylori*根除率显著优于对照组, 患者的上腹胀及嗝气也明显改善, 且研究组的不良反应发生率亦远低于对照组。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵. 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种寄生于人体胃黏膜组织的致病微生物, 属革兰氏阴性菌, 是消化系统许多疾病的重要致病原。1994年世界卫生组织已经将其列为I类致病因子<sup>[1]</sup>, 与胃癌的发生有明确相关性。我国*H. pylori*的感染率总体上仍然很高, 成人感染率达40%-60%<sup>[2]</sup>, 尽管有多种根除方案, 由于耐药的日益严重, 初治的失败率超过了30%<sup>[3]</sup>。所以补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 进而提出了“以菌治菌”的治疗理念<sup>[4]</sup>, 联合应用微生态制剂成为研究的热点, 然而是否可提高根除率尚不明确<sup>[5]</sup>。上海长海医院、长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院共5家医院门诊自2015-01/06进行培菲康在补救初治*H. pylori*失败的补救治疗的临床研究, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-01/06在上海长海医院等5家医院的门诊诊断为功能性消化不良, 并且*H. pylori*阳性, 接受标准三联7 d疗法根除*H. pylori*失败的患者。入选标准: (1)年龄18-65岁; (2)有明确的上腹胀、嗝气等伴随的临床表现; (3)无心、肺、肝、肾疾病, 无糖尿病及肿瘤病史; (4)治疗前4 wk没有服用抗生素和抑酸药; (5)不处于妊娠或哺乳期; (6)对研究的药物都不过敏; (7)患者签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。终止研究标准: (1)出现患者无法耐受的不良反应; (2)患者要求退出; (3)患者未按研究流程方案服药; (4)失访。依据上述标准, 本研究在上海长海医院入选60例患者, 上海长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院各入选40例患者, 总共纳入220例患者, 采用随机数字表法按1:1分为研究组和对照组。二组患者在性别、年龄以及临床表现等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。培菲康, 上海信宜药厂有限公司, 国药准字: S10950032; 雷贝拉唑钠肠溶片, 成都迪康制药有限公司, 国药准字H20040715; 阿莫西林胶囊, 澳美制药, 医药产品注册号: HC20080020及呋喃唑酮片, 四

## ■ 研发前沿

*H. pylori*补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 提出“以菌治菌”的治疗理念, 联合应用微生态制剂成为研究的热点。

## ■ 相关报道

吕志发等综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

### ■创新亮点

本研究是多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展, 纳入病例较多, 完成研究比例高, 研究组的*H. pylori*根除率高; 患者临床症状改善尤其明显, 有效缓解率在96%以上; 不良反应发生率更低, 仅1.9%, 远低于对照组的9.3%。

川大聚制药有限公司, 国药准字H51020089. *H. pylori*检测仪器型号为海得威HUBP-01. 检测试剂由深圳市中核海得威生物科技有限公司生产。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d, 14日疗程。

1.2.2 *H. pylori*根除疗效判定: 以碳14-尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-urea breath test, <sup>14</sup>C-UBT)作为判定的方法。<sup>14</sup>C-UBT: 研究对象空腹进行<sup>14</sup>C-UBT, 按说明书操作步骤进行, 测定样品中<sup>14</sup>C每分钟衰变数(dpm), 以dpm/mmol CO<sub>2</sub>表示, ≥100 dpm/mmol CO<sub>2</sub>为*H. pylori*阳性。所有患者在治疗后1 mo复诊, 行呼气试验, 阴性者认为根除成功。

1.2.3 临床疗效及不良反应: 记录患者治疗前后的主要临床症状(上腹胀、嗝气)的改善情况, 分为完全缓解(症状完全消失)、部分缓解(症状减轻)及无改善(症状类似甚至加重), 以完全缓解+部分缓解为有效。观察患者不良反应(主要是恶心呕吐及腹泻便秘等)发生情况。

1.2.4 随访复查: 采用患者回医院门诊复查的方式完成。

**统计学处理** 应用SPSS16.0软件进行统计处理。分别采用符合方案集(per-protocol, PP)分析和意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析计算两种方案根除率。采用 $\chi^2$ 检验比较率的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究完成情况 研究组和对照组各有2例患者失访, 最终完成研究的患者是每组108例。

2.2 两组患者*H. pylori*根除情况 PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%(94/108), 优于对照组的72.2%(78/108), 二者的差异有统计学意义( $P<0.05$ ); ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%(94/110), 优于对照组的70.9%(78/110), 二者的差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 两组患者的上腹胀和嗝气的改善情况 研究组的上腹胀缓解有效率为99.1%, 明显优于对照组的有效率78.7%, 二者的差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。研究组的嗝气缓解有效率为96.3%, 明显优于对照组的有效率81.5%, 二者的

差异亦有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

2.4 两组患者的不良反应发生情况 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。研究组出现恶心和呕吐各1例, 予吗丁啉对症处理后缓解; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例, 予吗丁啉及胃复安口服后缓解。研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者, 患者诉症状较轻, 分别予黄连素及乳果糖处理后缓解。

## 3 讨论

*H. pylori*是一种螺旋形、对生长条件要求比较高的细菌, 是从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜中分离出来的。他与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌有较为密切的相关性<sup>[6]</sup>。我国自然人群胃内*H. pylori*检出率在30%-80%, 而且以1%-2%的速度快速增加<sup>[7]</sup>。所以根除*H. pylori*显得越来越重要, 然而随着耐药的出现, 初次根除失败的病例越来越多, 探索补救治疗尤其是有效安全的治疗方案非常迫切。

培菲康的主要成分是双歧杆菌三联活菌散, 可直接补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 促进机体对营养物的消化, 合成机体所需的维生素, 激发机体免疫力。吕志发等<sup>[8]</sup>综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

本研究作为多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展的研究表明, PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。彭栋柱等<sup>[9]</sup>以84例*H. pylori*阳性患者为研究对象, 进行了培菲康联合标准三联疗法根除*H. pylori*的研究, 结果根除率达到92.9%, 当然该研究纳入的是初治患者, 高于本研究的根除率是正常的, 因为本研究的对象都是初治失败的患者。郭义茹等<sup>[10]</sup>以186例患者为研究对象, 开展了益生菌、铋剂分别联合标准三联根除*H. pylori*的研究, 结果益生菌组的根除率为83.87%, 与本研究的根除率是一致的。闵国清

### ■应用要点

本研究在5家医院开展, 多中心随机对照研究, 说服力较强, 表明培菲康联合应用可以达到既提高*H. pylori*的根除率, 进而明显改善患者的临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用培菲康辅助根除*H. pylori*提供了证据。



表 1 两组患者的上腹胀与暖气改善情况 ( $n = 108$ )

分组	症状	完全缓解	部分缓解	无缓解	有效率(%)
研究组	上腹胀	64	43	1	99.1
	暖气	71	33	4	96.3
对照组	上腹胀	36	49	23	78.7 <sup>a</sup>
	暖气	54	34	20	81.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 研究组.

表 2 两组患者的不良反应发生情况 ( $n = 108$ )

分组	恶心	呕吐	腹泻	便秘	合计	发生率(%)
研究组	1	1	0	0	2	1.9
对照组	3	2	2	3	10	9.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 研究组.

# ■ 名词解释

<sup>14</sup>C 尿素呼气试验: *H. pylori* 可产生高活性的尿素酶. 当患者服用 <sup>14</sup>C 标记的尿素后, 如患者的胃内存在 *H. pylori* 感染, 胃中的尿素酶可将尿素分解为氨和 <sup>14</sup>C 标记的 CO<sub>2</sub>, <sup>14</sup>C 标记的 CO<sub>2</sub> 通过血液经呼气排出, 收集呼出的气体, 通过分析呼气中 <sup>14</sup>C 标记的 CO<sub>2</sub> 的含量即可判断患者是否存在 *H. pylori* 感染.

等<sup>[11]</sup>以160例初治失败的患者为研究对象, 开展了含铋剂或者凝结芽孢杆菌的四联方案, 结果含凝结芽孢杆菌的四联方案的根除率达91.1%, 高于含铋剂的77.2%, 表明益生菌在补救治疗中的疗效是肯定的. 这些研究充分说明在加用培菲康后, 改善了胃肠道的菌群, 使初治失败的病例在进行补救治疗时根除药物可以发挥更好的作用; 同时, 培菲康抑制胃黏膜的炎症反应, 使根治药物尤其是抗生素耐药的可能性降低, 从而起到辅助根治的作用. 当然, 随着初治失败病例的增多, *H. pylori* 根除的补救治疗越来越受到重视, 许多学者做出有益的探索. 李丽等<sup>[12]</sup>观察356例 *H. pylori* 初治失败的患者开展了三倍剂量的兰索拉唑与含铋剂的四联方案的随机对照研究, 结果发现两组治疗结束时有效率分别达到98.88%与98.31%, 这一结果是非常理想的, 进一步阅读文献发现该研究初治是标准三联疗法, 补救治疗时换用环丙沙星或甲硝唑等, 总之该研究结果是优于我们的研究. 郑小丽等<sup>[13]</sup>开展了左氧氟沙星三联疗法在补救治疗中的研究, 以126例初治失败需行补救治疗的患者为对象, 结果根除率为83.9%. 这些报道与本研究的结果是一致的, 都在不同程度上改善了根除率, 为临床应用提供了新的证据.

本研究纳入的患者以功能性消化不良为主, 上腹胀和暖气是这类患者的主要临床症状. 培菲康通过改善胃肠道内菌群平衡进而改善

胃肠道的微生态环境, 可以改善患者的上腹胀及暖气的情况. 本研究中患者上腹胀在研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 暖气的症状研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 说明培菲康在缓解症状方面的优势更加明显; 进一步分析, 患者这两个主要症状的有效缓解率是明显高于 *H. pylori* 根除率, 表明即使没有根除 *H. pylori* 的病例, 患者的症状也得到改善, 对于患者的临床症状改善是有意义的, 减少患者的痛苦, 树立根除 *H. pylori* 的信心. 这与Rosania等<sup>[14]</sup>的研究报道是一致的, 即使单用益生菌不能根除 *H. pylori*, 但是联合应用可以提高根治率, 改善症状.

本研究表明培菲康不但能够提高根除率, 改善患者症状, 而且也可以减轻不良反应的情况. 本研究中, 研究组患者的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 研究组出现恶心和呕吐各1例; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例. 研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者. 曾丽妮等<sup>[15]</sup>在一项纳入150例患者的研究中有50例患者采用培菲康联合标准三联的方案, 结果采用培菲康的患者不良反应发生率仅10%, 而同时不用培菲康的患者不良反应发生率在30%以上, 差异有统计学意义. 谢睿等<sup>[16]</sup>在益生菌或铋剂四联方案治疗 *H. pylori* 的对照研究发现, 加用双歧杆菌的50例患者的不良反应为16%, 而不用双歧杆菌的在26%以

# 同行评价

本文是多中心随机、对照的临床研究, 设计合理, 样本量大, 是较好的研究。该研究表明培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

上, 他们之间的差异有统计学意义。这些研究都说明益生菌在减轻不良反应方面的优势, 他能够补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 减轻不良反应。进而在根除*H. pylori*的过程中, 尽最大可能减轻由药物导致的不良反应对患者服药依从的影响, 从而使治疗顺利完成。

总之, 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。当然, 进一步的前瞻性研究仍是需要的。

## 参考文献

- 1 International Agency for Cancer Research. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 238-241
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 3 杨雪, 高采平, 邱春华. 不同四联补救方案根除幽门螺杆菌疗效比较研究. 中国实用内科杂志 2015; 35: 424-426
- 4 金静怡, 张振玉. 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2936-2941
- 5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302547]
- 6 高丽平, 张耀华, 张红旗. 2010年周口地区健康成人幽门螺杆菌感染情况调查. 中国医药导刊 2010; 12: 2135-2136
- 7 林三仁. 消化内科学高级教程(13版). 北京: 人民军医出版社, 2009: 180-181
- 8 吕志发, 谢勇. 微生态制剂辅助治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. 中国全科医学 2013; 16: 2067-2070
- 9 彭栋柱, 王中原. 培菲康联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床观察. 中国生化药物杂志 2014; 34: 137-138
- 10 郭义茹, 杨玉杰, 李晓霞. 益生菌、铋剂分别联合标准三联与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果比较. 临床消化病杂志 2015; 27: 90-93
- 11 闵国清, 谢丹, 黄艳辉, 杨淑玲, 孔德钊. 四联根除幽门螺杆菌补救疗法对照分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 10-13
- 12 李丽, 李晶晶. 幽门螺杆菌补救治疗方案的对比. 中外医疗 2012; 23: 57, 59
- 13 郑小丽, 许乐. 左氧氟沙星三联疗法在幽门螺杆菌补救治疗中的疗效. 中国医药导刊 2013; 15: 554-555
- 14 Rosania R, Minenna MF, Giorgio F, Facciorusso A, De Francesco V, Hassan C, Panella C, Ierardi E. Probiotic multistrain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics: a placebo-controlled pilot study. Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11: 244-249 [PMID: 22452604 DOI: 10.2174/187152812800392698]
- 15 曾丽妮, 练海燕, 潘美云. 培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3174-3177
- 16 谢睿, 杨晓钟, 高成城, 吴尚农, 马天恒. 标准三联加益生菌疗法和铋剂四联方案治疗幽门螺杆菌感染的对照研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 1180-1182

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



# 以绞窄性小肠梗阻为首发表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 叶艳清负责论文书写; 谢云负责查找资料; 张蕾与谢军负责指导治疗。

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科。  
gnmu2002@126.com  
电话: 0797-8685609

收稿日期: 2016-03-04  
修回日期: 2016-03-15  
接受日期: 2016-03-22  
在线出版日期: 2016-05-08

## Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review

Yan-Qing Ye, Yun Xie, Lei Zhang, Jun Xie

Yan-Qing Ye, Yun Xie, Lei Zhang, Jun Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnm2002@126.com

Received: 2016-03-04  
Revised: 2016-03-15  
Accepted: 2016-03-22  
Published online: 2016-05-08

## Abstract

The clinical manifestations of anticoagulant rodenticide poisoning include subcutaneous bleeding, alimentary tract bleeding, urinary tract bleeding, vaginal bleeding, and even visceral hemorrhage. Strangulated intestinal obstruction is a rare manifestation of rodenticide poisoning and may lead to misdiagnosis. Here, we report a case of anticoagulant rodenticide poisoning with strangulating intestinal obstruction as initial manifestation. We also performed a literature review to raise clinicians' awareness of atypical anticoagulant rodenticide poisoning.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Strangulated intestinal obstruction; Rodenticide poisoning; Clinical manifestation

Ye YQ, Xie Y, Zhang L, Xie J. Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2113-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2113>

## 摘要

抗凝血灭鼠剂中毒可表现为皮下黏膜、消化系、泌尿道甚至内脏出血, 以肠梗阻表现则罕见, 且容易误诊。现报道以绞窄性小肠梗阻为首发表现且病程中出现呕血的抗凝血灭鼠剂1例。该患者曾在基层医院误诊, 并

## ■背景资料

以肠梗阻为首发表现的抗凝血类灭鼠药中毒较罕见, 极易误诊, 应引起临床工作人员的重视。

## ■同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

## ■ 研究前沿

抗凝血类灭鼠药中毒确诊较困难, 常需进行毒物检测, 但对于慢性中毒者则较为困难, 临床上快速毒物检测需进一步探索。

结合相关文献进行分析, 旨在提高临床医师对于不典型抗凝血灭鼠剂中毒的认识。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 绞窄性小肠梗阻; 灭鼠剂中毒; 首发表现

**核心提示:** 抗凝血类灭鼠药中毒常表现为局部或全身出血症状, 以肠梗阻为首发表现罕见。尽早明确诊断及接受正确治疗是预后的关键。

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军. 以绞窄性小肠梗阻为首表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2113-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2113>

## 0 引言

抗凝血灭鼠剂属慢性中毒毒物, 临床常有此类灭鼠剂中毒的报道。其临床表现常为全身多处出血如皮肤黏膜出血、消化道出血、泌尿道出血、阴道出血甚至内脏出血等, 但以肠梗阻合并消化道出血为表现罕见。现将赣南医学院第一附属医院1例以绞窄性小肠梗阻为首发症状的抗凝血灭鼠剂中毒病例报道如下。

## 1 病例报告

患者女性, 58岁, 无大量饮酒史, 否认肝病史, 因“全腹胀痛伴呕血5 d”于2015-02-02入当地医院住院, 患者诉5 d前出现全腹胀痛, 伴呕血、肛门停止排气及排便, 当地医院行外院腹部平片提示肠梗阻, 当地医院予禁食、胃肠减压、止血等对症治疗后, 症状无明显好转, 遂于2015-02-03凌晨转入赣南医学院第一附属医院; 入院体查: 体温36.6℃, 血压107/60 mmHg, 急性病容, 贫血貌, 浅表淋巴结不大, 全身皮肤水肿, 腹平, 全腹压痛及反跳痛, 肝脾肋下触诊不满意, 移动性浊音(+), 肠鸣音弱约1次/min; 入院后完善相关检查, 全腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 绞窄性小肠梗阻, 建议CT血管造影(CT angiography, CTA)检查, 腹盆腔积液(血); 全腹部CT增强(图1): 绞窄性小肠梗阻, 肠系膜上动静脉通畅, 腹盆腔积血、积液; 血分析: 白细胞(white blood cell, WBC):  $12.85 \times 10^9/L$ , N: 0.77, 血红蛋白(hemoglobin, HGB): 56 g/L, 血小板(platelet, PLT):  $184 \times 10^9/L$ ; 肝

功能: 白蛋白(albumin, Alb): 27.2 g/L, 余未见明显异常; 电解质、淀粉酶、血糖、心肌酶、血脂未见明显异常; 凝血分析: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT): 41.5 s, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT): 67.5 s, PT-INR: 3.76, FIB: 2 g/L, D-二聚体: 17.98 mg/L; 结合患者腹部CT考虑绞窄性小肠梗阻, 急请胃肠外科会诊, 胃肠外科医生考虑患者凝血功能差且原因不明, 手术风险极高, 建议继续保守治疗; 同时请血液科会诊, 认为不排除获得性凝血因子缺乏症, 建议完善凝血11项、3P试验, 同时补充维生素K1、补新鲜血浆、输注红细胞等治疗, 凝血11项: Factor II: 10.6%, Factor V: 145.9%, Factor VII: 2.5%, Factor VIII: 143.3%, Factor IX: 6.1%, Factor X: 11.2%(以上指标, 赣南医学院第一附属医院参考值均为70%-150%), PT: 60.5 s, APTT: 66.6 s, PT-INR: 5.35, FIB: 2.28 g/L; 3P试验: 阴性; 患者凝血11项呈现凝血因子II、VII、IX、X明显减少, 而凝血因子V、VIII则正常, 而凝血因子则为维生素K依赖性凝血因子, 遂再次追问病史, 患者半年前有使用灭鼠剂(溴敌隆、大卫)拌米饭灭鼠史6次, 每次均用手直接搅拌晃撒药, 且后未立即洗手, 撒药周围并未及时打扫, 考虑为慢性灭鼠药中毒, 经输浓缩红细胞、血浆及补充维生素K1, 同时补充白蛋白及利尿等治疗后, 患者腹部胀痛症状缓解, 无呕血及血便, 大便通畅, 复查凝血分析: 凝血分析: PT: 11.9 s, APTT: 28.6 s, PT-INR: 1.03, FIB: 2.02 g/L, D-二聚体: 1.2 mg/L; 血分析: WBC:  $4.14 \times 10^9/L$ , HGB: 87 g/L, PLT:  $291 \times 10^9/L$ ; 腹部CT提示左侧部分肠管周围脂肪间隙模糊, 腹膜增厚, 提示炎性改变, 未见肠梗阻及腹盆腔积液, 治愈出院, 并嘱出院后继续口服维生素K3, 随访半年后病情平稳, 未再发生出血及腹痛。最后诊断为: (1)慢性灭鼠药中毒; (2)肠梗阻; (3)消化道出血; (4)失血性贫血(重度); (5)腹腔出血。

## 2 讨论

灭鼠剂是一种可以杀死啮齿类动物, 常用于杀灭鼠类动物的化合物<sup>[1]</sup>。目前, 灭鼠剂按作用时效可分2大类, 分别是以毒鼠强及氟乙酰胺为代表作用神经系统的急性灭鼠剂和以抗凝血类为代表的慢性灭鼠剂。大多数灭鼠剂都对人、

## ■ 相关报道

目前已有的研究报道了灭鼠药中毒误诊病例总共6例, 最初均没有确诊, 甚至1例以阴道出血、腹腔出血及失血性休克误诊为功能性子宫出血行急诊手术治疗, 手术未见明确出血部位, 后经追问病史才明确。对于隐匿性抗凝血类灭鼠药中毒极易误诊, 需引起注意。



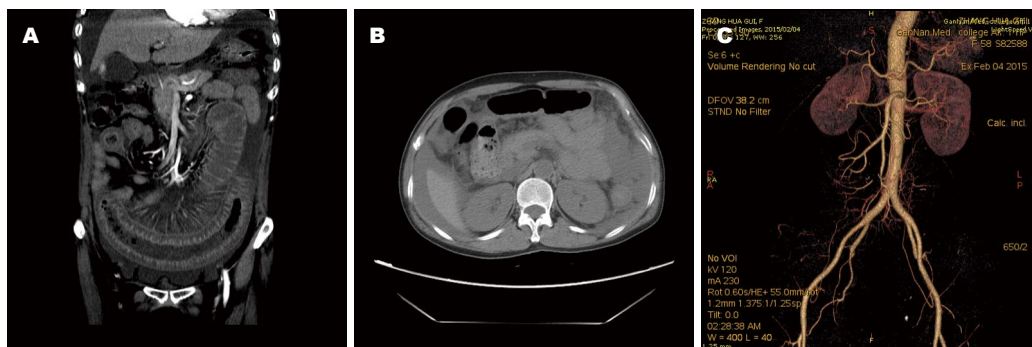


图1 病例检查图片. A: 腹部CT提示绞窄性小肠梗阻; B: 腹部CT提示腹盆腔积液、积血; C: 腹部CTA提示肠系膜上动脉通畅. CT: 计算机断层扫描; CTA: CT血管造影.

### 应用要点

本文通过详实的临床资料及诊治过程, 报告起病隐匿的抗凝血类灭鼠药中毒1例, 并综合国内文献说明对于不明确原因的多部位出血, 需考虑有无灭鼠药中毒可能, 为避免类似误诊提供临床参考.

动物有较强毒性. 特别是速效类毒性更大, 且作用迅速; 而缓效类则潜伏期长, 容易与一些内科疾病混淆. 急性灭鼠剂因其起效快, 无特效解毒药, 对人危害性极大, 国家明令禁止使用, 一般推荐使用慢性灭鼠剂. 抗凝血灭鼠剂是目前市面上最常见的慢性灭鼠剂, 其主要作用机制是通过竞争性抑制维生素K1的代谢从而影响凝血酶原及相关部分凝血因子II、VII、IX、X的合成, 导致出凝血时间延长. 同时其代谢产物还能直接损伤毛细血管内皮细胞, 毛细血管通透性增加, 导致临床上出现出血症状<sup>[2]</sup>.

本例患者入院时主要症状有全腹胀痛及呕血, 结合外院影像学, 诊断考虑肠梗阻并上消化道出血, 但入院后患者出凝血功能提示PT及APTT明显延长. 临床上, 对于PT及APTT均延长要考虑存在共同途径的凝血因子缺陷, 如遗传性和获得性FX、FV、凝血酶原和纤维蛋白原缺乏症, 获得性者主要见于肝脏疾病、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、副癌综合征以及抗凝剂使用者<sup>[3]</sup>. 经入院后完善相关检查, 并反复追问病史, 我们排除了严重肝病、DIC及肿瘤性疾病, 不除外灭鼠药中毒的可能, 后续凝血11项查证维生素K依赖凝血因子(II、VII、IX、X)活性明显降低, 而给予维生素K1静脉补充后PT、APTT迅速恢复正常; 结合患者既往病史, 最终确诊为慢性灭鼠药中毒.

人误服灭鼠药一般至少3-4 d才出现症状, 而且有蓄积作用. 中毒量少者可无出血症状, 不治自愈. 只有蓄积达到一定剂量时多表现为广泛的出血, 首先为皮肤或黏膜下出血, 如血尿、鼻出血、牙龈出血、皮下出血, 而重者则

可表现为咯血、呕血、便血及其他重要内脏出血如阴道出血, 甚至并发脑出血等. 本例患者, 起病以肠梗阻及呕血为主要表现, 如腹胀痛、肛门停止排气及排便、腹部影像学符合“肠梗阻”特征, 赣南医学院第一附属医院CT增强也诊断为“肠梗阻及腹腔内出血”, 甚至考虑手术治疗, 因患者出凝血分析提示PT及APTT明显延长, 建议保守治疗, 而请血液内科会诊, 考虑“获得性凝血因子缺乏症”后, 进一步继续完善相关检查, 同时追问病史, 最终才得以正确诊断, 经病因治疗后症状完全缓解, 临床上极为少见. 目前文献报道均为消化道吸收多见, 而本例患者则考虑为皮肤反复接触吸收导致, 也较罕见, 这也提醒使用抗凝血类灭鼠药者需注意, 灭鼠药可从皮肤吸收, 除了误服外, 也需尽量避免直接皮肤接触, 同时接触后尽量注意清洗. 结合病程演变过程, 考虑患者为中毒后导致了严重的肠腔内大量出血及腹腔内出血, 同时大量白蛋白丢失导致了肠壁水肿, 从而影响了肠道蠕动, 出现急性肠梗阻症状, 而随患者出凝血功能纠正, 症状缓解.

因此, 对存在以下表现者应高度怀疑鼠药中毒可能: 平素身体健康, 突发不明原因的多部位出血; 血小板正常, PT、APTT明显延长; 维生素K1诊断性治疗有显效或维生素K的剂量超过10 mg/d; 总之, 对不明原因的急性出血并PT、APTT显著延长, 需提高临床医生对第二代抗凝血杀鼠药常常中毒诊断的警惕, 以免误诊或延迟诊断.

### 3 参考文献

- 王蕾, 郭新红, 江明, 曲建华, 段显琳, 王新有. 毒鼠药中毒导致凝血异常19例临床分析. 新疆医科大学

#### ■同行评价

以肠梗阻为首发表现的抗凝血类灭鼠药中毒极为罕见, 本文从临床起病及诊断、治疗过程进行分析、报道, 给临床医生特别是基层医生以启示, 值得借鉴, 避免误诊方面有较大临床意义。

- 2 曹晓霞, 李丽, 郑悦平. 长效抗凝血灭鼠剂至隐匿性中毒12例临床分析. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 849-853

学报 2013; 36: 962-969

- 3 吴登蜀, 李文锦, 俞研慧, 黄芳芳, 何群, 赵谢兰, 张丽, 曾辉, 陈方平. 以阴道出血为首发表现的第二代抗凝血灭鼠药中毒1例并文献复习. 临床血液学杂志 2012; 25: 740-741

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### •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、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病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, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《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。

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《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。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。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。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 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,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



■《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, *T*<sub>1/2</sub>不能写成t<sub>1/2</sub>或T, *V*<sub>max</sub>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. 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, °C), *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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CT*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 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<sub>r</sub>* 30 000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<sub>r</sub>*(*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+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 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<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M<sub>r</sub>*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, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 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<sub>2</sub>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; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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; 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. 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<sup>-3</sup> g与5 × 10<sup>-7</sup> 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, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10<sup>-6</sup>; 离心的旋转频率(原称转速)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 (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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 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 $^c P < 0.05$ ,  $^d P < 0.01$ ; 第三套为 $^e P < 0.05$ ,  $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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  $\pm$  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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$ , SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$ , 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$ , 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$ , 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$ . 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 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 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1486800.475 65. 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 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 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. 世界华人消化杂志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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 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

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

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”。

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  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 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:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 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。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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: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: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。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

### 4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

### 4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

### 4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

### 4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

### 4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要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,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 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、职称、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版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、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、作者符合要点承诺书、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;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 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):起页-止页。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。

### 《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: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



## 2016年国内国际会议预告

- |   |  |
|---|--|
| <p>2016-01-21/23<br/>2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://gicasym.org/">http://gicasym.org/</a></p>                                      | <p>2016-06-03/07<br/>2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://am.asco.org/">http://am.asco.org/</a></p>                        |
| <p>2016-02-20/24<br/>第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)<br/>会议地点: 日本<br/>联系方式: <a href="http://www.apasl2016.org/">http://www.apasl2016.org/</a></p>                     | <p>2016-06-09/12<br/>2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.io-central.org/">http://www.io-central.org/</a></p>            |
| <p>2016-03-04/05<br/>第16届肠胃病学教育年会(AEMG)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://aemg.unige.ch/">http://aemg.unige.ch/</a></p>                                  | <p>2016-06-14/17<br/>2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)<br/>会议地点: 捷克<br/>联系方式: <a href="http://www.esgar.org/">http://www.esgar.org/</a></p>          |
| <p>2016-03-09/11<br/>2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)<br/>会议地点: 西班牙<br/>联系方式: <a href="http://www.aihcc.com/">http://www.aihcc.com/</a></p>                    | <p>2016-06-15/18<br/>2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)<br/>会议地点: 荷兰<br/>联系方式: <a href="http://eaes.info/">http://eaes.info/</a></p>                         |
| <p>2016-03-10/12<br/>2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)<br/>会议地点: 瑞士<br/>联系方式: <a href="http://www.ncgicc.com/">http://www.ncgicc.com/</a></p>                    | <p>2016-09-14/17<br/>2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)<br/>会议地点: 加拿大<br/>联系方式: <a href="http://www.caro-acro.ca/">http://www.caro-acro.ca/</a></p>       |
| <p>2016-03-16/19<br/>2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.sages.org/">http://www.sages.org/</a></p>                          | <p>2016-09-23/25<br/>2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)<br/>会议地点: 印度<br/>联系方式: <a href="http://www.isucrs.org/">http://www.isucrs.org/</a></p>             |
| <p>2016-04-13/17<br/>第51届欧洲肝病学会年会(EASL)<br/>会议地点: 西班牙<br/>联系方式: <a href="http://www.easl.eu/">http://www.easl.eu/</a></p>                                     | <p>2016-10-05/08<br/>2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)<br/>会议地点: 加拿大<br/>联系方式: <a href="http://www.aihcc.com">http://www.aihcc.com</a></p>       |
| <p>2016-04-16/20<br/>2016年美国癌症研究协会大会(AACR)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.aacr.com.cn/">http://www.aacr.com.cn/</a></p>                           | <p>2016-10-07/11<br/>2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)<br/>会议地点: 丹麦<br/>联系方式: <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a></p>                        |
| <p>2016-04-30/05-04<br/>2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.ascrs.org/">http://www.ascrs.org/</a></p>                        | <p>2016-10-15/19<br/>2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)<br/>会议地点: 奥地利<br/>联系方式: <a href="http://www.ueg.eu/">http://www.ueg.eu/</a></p>                           |
| <p>2016-05-21/24<br/>2016年美国消化疾病周(DDW)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.ddw.org/">http://www.ddw.org/</a></p>                                       | <p>2016-11-02/05<br/>2016年亚太消化病周(APDW)<br/>会议地点: 日本<br/>联系方式: <a href="http://www.apdw2016.org/">http://www.apdw2016.org/</a></p>                  |
| <p>2016-05-25/28<br/>第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)<br/>会议地点: 希腊<br/>联系方式: <a href="http://www.espghancongress.org/">http://www.espghancongress.org/</a></p> | <p>2016-11-14/16<br/>2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)<br/>会议地点: 美国<br/>联系方式: <a href="http://www.aicr-congress.com/">http://www.aicr-congress.com/</a></p> |



安增梅 副主任医师  
上海市第二人民医院内分泌科

陈卫刚 教授 主任医师  
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈源 副教授  
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师  
华北理工大学附属医院

程树群 教授  
第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

褚海波 主任医师  
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员  
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员  
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁震 副主任医师  
武汉协和医院消化内科

董蕾 教授  
西安交通大学第二附属医院消化内科

董卫国 教授  
武汉大学人民医院消化内科

杜满 副教授  
四川大学华西医院胃肠外科

高道健 副教授 副主任医师  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高泽立 副教授  
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

耿明 主任医师  
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

谷敏 副主任护师  
上海中医药大学附属龙华医院护理部

顾岩 教授 主任医师  
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

关泉林 教授  
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭炜 教授  
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授  
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

韩安家 教授 主任医师  
中山大学附属第一医院病理科

黄颖秋 教授  
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季光 教授 主任医师  
上海中医药大学脾胃病研究所

江建新 教授 主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师  
青岛市市立医院消化科

蒋益 主任医师  
温州医科大学附属第二医院消化内科

金山 主任医师  
内蒙古医学院附属医院普通外科

季国忠 教授  
南京医科大学第二附属医院消化科

康春博 副主任医师  
北京大学航天临床医院普通外科

李兆申 教授 主任医师  
上海长海医院消化科

刘杰民 主任医师  
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授  
中国医科大学附属第四医院普外科

刘占举 教授  
同济大学附属上海市第十人民医院

龙学颖 副主任医师  
中南大学湘雅医院

卢根娣 教授  
上海长征医院

陆斌 副教授  
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员  
哈尔滨医科大学附属第一医院

马欣 主任医师  
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员  
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授  
东南大学中大医院消化科

潘光栋 主任医师  
柳州市人民医院肝胆外科

彭亮 副主任医师  
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授  
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师  
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师  
上海长海医院试验诊断科

孙星 副教授 副主任医师  
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授  
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师  
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授  
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师  
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授  
长春中医药大学

王闯 教授  
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

杨桦 教授  
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨秋蒙 副主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授 副主任医师  
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授  
南通大学附属医院分子医学中心

姚定康 教授  
第二军医大学附属长征医院内科

袁红霞 研究员  
天津中医药大学

袁周 副主任医师  
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授  
中国医科大学附属盛京医院外科

张进祥 副教授  
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师  
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张佃 主任医师  
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张咏梅 教授  
遵义医学院附属医院临床护理教研室

周本杰 主任药师  
南方医科大学珠江医院药学部



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

