

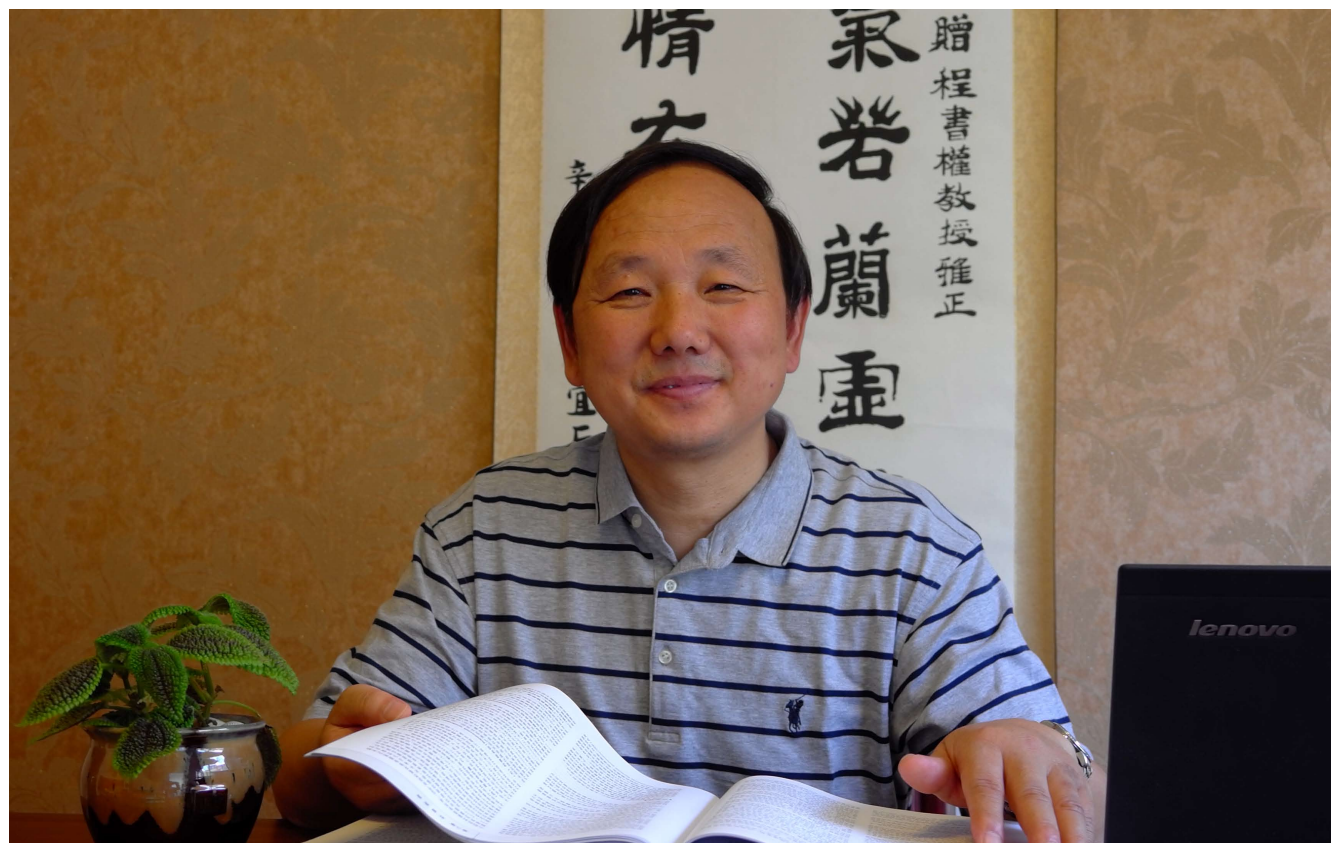
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 28 日 第 24 卷 第 18 期 (Volume 24 Number 18)



18/2016

ISSN 1009-3079



《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
虞必光教授
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
陈凇教授
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
陈寿平教授
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
杜满副教授

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
李小荣教授
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
药学工教授
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
刘妍副研究员
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
张永生副研究员
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
崔杰峰副研究员
代智副研究员
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
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵副研究员
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
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
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
张钰副研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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
黎观红教授
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
秧茂盛教授
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

目次

2016年6月28日 第24卷 第18期 (总第530期)

述评

- 2767 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用

周林, 张伟

- 2778 乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展

龚作炯

- 2785 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗

程书权

- 2799 恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景

顾生旺, 吴德平, 李荣清

- 2811 DEAD box家族蛋白与大肠癌

沈翠翠, 黄培

临床研究

- 2817 生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义

刘中元, 张冲, 张黎

文献综述

- 2823 胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗

熊清泉, 王道荣, 梁勇

- 2830 转化治疗在晚期胃癌中的应用

竹永宝, 赵爱光

- 2838 循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用

杨莹, 王峻峰, 李鹏

- 2844 炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷

- 2850 KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响

张惠锋, 王昆华

- 2856 谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题

李庆, 雷招宝

研究快报

- 2862 蟾毒灵调控TGFβ1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾

- 2869 小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕

- 2875 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波

临床经验

- 2881 氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽

- 2886 腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素

曾益林, 倪永锐

- 2892 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红

- 2898 舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用

陈锦, 王新国, 黄利华

- 2903 奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用

钱霄君, 陈巍, 黄黎明

- 2908 中国人肠系膜脂膜炎的临床特点分析344例

程相阵, 张秀英

- 2913 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响

高健, 王祖金, 张建波

- 2918 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲

- 2923 中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用

徐小青, 浦俭斌, 曹勤

病例报告

- 2927 以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例

高仕霖, 张连峰

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

- 2784 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2868 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2891 《世界华人消化杂志》正文要求
2897 《世界华人消化杂志》栏目设置
2902 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2907 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2917 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2930 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委,程书权,教授,主任医师,硕士生导师,541002,广西壮族自治区桂林市临江路38号,桂林市第三人民医院(桂林市传染病医院,桂林医学院第三附属医院)肝病科。从事临床工作35年,对各种传染性疾病的诊断、治疗具有较为丰富的经验。擅长各型病毒性肝炎,尤其慢性乙型肝炎、丙型肝炎及其并发症、合并症,乙型肝炎合并结核病、药物性肝病,营养代谢性肝病,复杂黄疸等的临床研究。已发表研究论文300余篇,其中北大核心期刊100余篇。获国家发明专利2项,省、部级科研成果1等奖1项,2、3等奖各2项,市级科技成果奖10余项。主编出版《现代病毒性肝炎防治》、《实用药源性疾病诊断治疗学》、《临床疾病心理学》等著作7部。担任《临床肝胆病杂志》等10种专业期刊编委或特邀审稿人。兼任全国人工肝专家委员会委员、全国肝胆疾病咨询专家、自治区传染病学会常委、桂林市传染病与肝病专业委员会主任委员等多项职务。

本期责任人

编务 李香;送审编辑 闫晋利,都珍珍;组版编辑 闫晋利;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 2016-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升,教授,200233,上海市,上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

江学良,教授,250031,山东省济南市,中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新,教授,150001,黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举,教授,200072,上海市,同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾,教授,310006,浙江省杭州市,浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈,教授,200433,上海市,中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平,教授,030001,山西省太原市,山西省人民医院消化科

王小众,教授,350001,福建省福州市,福建医科大学附属医院消化内科

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 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 18 June 28, 2016

EDITORIAL

- 2767 Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells
Zhou L, Zhang W
- 2778 Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment
Gong ZJ
- 2785 Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B
Cheng SQ
- 2799 Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects
Gu SW, Wu DP, Li RQ
- 2811 Role of DEAD box family in colorectal cancer
Shen CC, Huang P

CLINICAL RESEARCH

- 2817 Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms
Liu ZY, Zhang C, Zhang L

REVIEW

- 2823 Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy
Xiong QQ, Wang DR, Liang Y
- 2830 Application of conversion therapy in advanced gastric cancer
Zhu YB, Zhao AG
- 2838 Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer
Yang Y, Wang JF, Li P
- 2844 Factors affecting adherence to treatment in inflammatory bowel disease
Khan RSU, Liu XL, Niu JK, Miao YL
- 2850 Effect of *KRAS* mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer
Zhang HF, Wang KH
- 2856 Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions
Li Q, Lei ZB

RAPID COMMUNICATION

- 2862 Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells via TGF
- β
- 1/smad signaling pathways

Wang SY, Lin J, Xing LK, Chen T

- 2869 Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice

Wang LL, Li SQ, Lu HJ, Ma XQ, Hou SL, Pan YY, Ye QY, Sun XX

- 2875 Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats

Zhang JH, Wang XN, Jiang N, Zhou SL, Feng YX, Liu ZP, Xu Y, Zhou HB

CLINICAL PRACTICE

- 2881 Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis

Wang YM, Wang DC, Shen RJ, Lu HH, Zhang XL

- 2886 Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis

Zeng YL, Ni YR

- 2892 Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Liu B, Zhang GS, Yang MR, Liu Y, Wang HL, Gao SH

- 2898 Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis

Chen J, Wang XG, Huang LH

- 2903 Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery

Qian XJ, Chen W, Huang LM

- 2908 Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases

Cheng XZ, Zhang XY

- 2913 Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival

Gao J, Wang ZJ, Zhang JB

- 2918 Correlation of oral
- Helicobacter pylori*
- infection with gastric
- Helicobacter pylori*
- infection: Implications for eradication

Lou XJ, Shen LN, Chen J, Li L

- 2923 Diagnostic value of neutrophil infiltration in
- Helicobacter pylori*
- infection

Xu XQ, Pu JB, Cao Q

CASE REPORT

- 2927 Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome

Gao SL, Zhang LF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 18 June 28, 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*, Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 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: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
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 June 28, 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
<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
<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. If you do not have web access, please contact the editorial office.

幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用

周林, 张伟

周林, 张伟, 解放军第八十八医院消化内科 山东省泰安市 271000

张伟, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402337.

作者贡献分布: 周林主要负责该述评的写作及相关参考文献的收集; 张伟对该述评进行审校并提出了宝贵的修改意见, 协助完成最终的稿件.

通讯作者: 张伟, 副教授, 副主任医师, 271000, 山东省泰安市 环山路217号, 解放军第八十八医院消化内科.
chunl188@sohu.com
电话: 0538-8839217

收稿日期: 2016-03-05
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-06-28

Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells

Lin Zhou, Wei Zhang

Lin Zhou, Wei Zhang, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, Tai'an 271000, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402337.

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, 217 Huanshan Road, Tai'an 271000, Shandong Province, China. chunl188@sohu.com

Received: 2016-03-05
Revised: 2016-03-23
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-06-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a key cause of gastric cancer, and gastric cancer stem cells play an important role in the development of gastric cancer. Therefore in this paper, we try to explore the relationship between *H. pylori* infection and stem cells in gastric cancer. *H. pylori* infection promotes the generation of gastric cancer stem cells through the epithelial-mesenchymal transition (EMT). In addition, *H. pylori* participates in the processes of the formation and progression of gastric cancer stem cells by affecting related signal pathways, such as Wnt/ β -catenin, Hh/SHH, Notch, FGF/BMP. On this basis, we discuss the challenges and future directions in the research of *H. pylori* infection and gastric cancer stem cells.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer stem cells; Epithelial-mesenchymal transition; Signal pathway

Zhou L, Zhang W. Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2767-2777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2767.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2767>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌的关键性诱因, 而胃癌干细胞的形成在胃癌的发生发展中发挥重要作用, 因此两者必然关系密切. 本文分别概述了*H. pylori*

背景资料

近年来, 胃癌干细胞在胃癌中的作用已经越来越明确, 其研究已深入到机制层面, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌致癌的主要因素, 因此, 胃癌干细胞与*H. pylori*的相互作用成为研究胃癌发生机制的新突破口.

同行评议者

徐阿曼, 教授, 博士生导师, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

■ 研发前沿

明确胃癌干细胞的分离纯化方法, 获取纯度较高的胃癌干细胞, 进而探索其与*H. pylori*感染的相互关系, 是目前乃至今后的研究热点。

感染和胃癌干细胞与胃癌的关系, 并进一步阐明*H. pylori*感染一方面通过上皮-间质转化产生胃癌干细胞, 另一方面通过影响Wnt/ β -catenin、Hh/SHH、Notch、FGF/BMP等肿瘤干细胞信号通路来参与胃癌干细胞的形成和进展。在此基础上, 我们提出*H. pylori*感染与胃癌干细胞研究领域内面临的挑战以及将来可能的进展方向。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 胃癌干细胞; 上皮-间质转化; 信号通路

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染通过上皮-间质转化产生胃癌干细胞, 并且通过影响Wnt/ β -catenin、Hh/SHH、Notch、FGF/BMP等信号通路来参与胃癌干细胞的形成和进展。研究二者之间的关系有望为胃癌发生机制的研究指明新的方向。

周林, 张伟. 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2767-2777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2767.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2767>

0 引言

目前学术界已普遍认定感染, 尤其慢性感染, 是肿瘤发生发展的关键性驱动因素。国际癌症研究协会已经确定了11种生物感染作为强致癌因子, 包括EB病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、卡波西氏肉瘤病毒、16型和18型人乳头状瘤病毒、艾滋病毒、人类T淋巴细胞病毒、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、华支睾吸虫、单纯疱疹病毒2型、和Merkel细胞多瘤病毒^[1]。*H. pylori*是一种螺旋形的革兰氏阴性菌, 主要定植在人的胃部, 是慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的主要诱因。流行病学研究发现, 全世界一半以上人群都有*H. pylori*感染, 其中大多数感染者没有任何临床表现, 但是约1%感染者最终会发展成胃癌^[2,3]。目前已有基础和临床研究表明*H. pylori*感染可导致胃癌形成, 但是他如何诱发胃癌的分子机制仍知之甚少^[4]。

近年的研究认为, 胃癌组织中有一小部分(0.01%-1.00%)与干细胞相似具有自我更新、无限增殖和多向分化等潜能的特殊肿瘤细

胞, 即肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC), 其在一定条件下可促进癌细胞生长, 导致术后复发和转移。胃癌干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)的形成是胃癌发生和进展的关键步骤^[5], 因此, *H. pylori*在GCSC形成中发挥的作用成为研究*H. pylori*诱发胃癌发生机制的重要突破口。本文将重点阐述*H. pylori*导致GCSC形成的研究进展, 并讨论未来研究面临的挑战和机遇。

1 *H. pylori*感染与胃癌

*H. pylori*呈螺旋形, 具有鞭毛结构, 其分泌的黏附素和尿素酶等毒力因子可以克服各种不利定居因素长期寄生在胃黏膜表面。*H. pylori*主要有四种毒力因子: 细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated antigen A, CagA)、cag致病岛(cag-pathogenicity island, cagPAI)、细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)和外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs)。cagPAI是*H. pylori*基因组中一个40000碱基的区域, 编码大约30个基因, 包括IV型分泌系统(type four secretion system, TFSS), 负责运送CagA蛋白和肽聚糖进入宿主细胞, 对发病必不可少^[6,7]。*H. pylori* CagA蛋白是由cagPAI中的cagA基因编码, 分子量在120-145 kDa左右, 诱导宿主多种细胞信号通路改变^[8]。VacA是一个分子量为88 kDa的菌体蛋白毒素, 他可以通过蛋白水解形成P33和P55两种亚基, 造成宿主细胞空泡化和凋亡, 并抑制细胞增殖^[9]。OMPs包括Hop(*H. pylori*外膜蛋白)和Hor(Hop相关蛋白)两组共33个蛋白, 其功能主要是增强胃黏膜炎症和使细菌黏附于上皮细胞^[10]。研究^[3,11]表明感染cagPAI和cagA阳性的*H. pylori*菌株的人群胃癌发生率显著增加。

*H. pylori*感染是胃癌的强致癌因素, 其基本机制包括胃黏膜慢性炎症刺激、肿瘤抑癌基因的遗传学和表观遗传学改变、致癌信号通路的激活和GCSC的形成。最近数十年慢性炎症被认为是肿瘤的标志之一^[12,13], 免疫细胞的异常激活和炎性细胞因子过度产生促进胃癌的发生发展^[14-17]。*H. pylori*可以直接导致DNA双链断裂^[18], 并且能通过刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生或通过增加胞苷脱氨酶的活性间接导致DNA损伤^[19-21]。甲基化

以及肿瘤抑癌基因的相继下调是*H. pylori*相关胃癌重要的表观遗传学调控机制^[22]。*H. pylori*可引起胃上皮细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 并产生潜在的CSC^[23,24]。*H. pylori*感染还刺激了一些致癌信号通路, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的活化可以抵抗*H. pylori*诱发的胃上皮细胞凋亡^[25,26]。

2 胃癌干细胞概述

肿瘤干细胞理论认为胃癌的发生与干细胞的突变有关, 这些干细胞从胚胎发育开始保持在一个未分化的状态, 或是起源于成熟细胞的去分化, 成熟细胞的去分化可以使细胞回到具有增生和更新潜能的胚胎细胞类型。GCSC是胃癌发生、发展、浸润、转移及复发的重要因素, 对其进行研究, 寻找和鉴定特异性的GCSC分子标志物, 并且明确其分子调控机制, 为研究胃癌的发生和发展机制开辟了新途径。

2.1 胃癌干细胞的起源 GCSC的起源目前尚不清楚, 普遍认为可能来源于胃干细胞(gastric stem cells, GSC)或骨髓干细胞(bone marrow stem cells, BMSC)。

GSC定位于腺体峡部区域, 各种前体细胞由此向上或向下双向迁移分化, 最终形成成熟的有功能的胃黏膜细胞。由于胃肠道上皮细胞更新速度较快, 几天之内就会脱落, 所以上皮细胞的突变一般不足以形成恶变, 而干细胞寿命较长, 更容易累积突变, 正因为如此, 人们普遍认为这是由于干细胞突变导致恶性肿瘤发生^[27]。众多研究^[28-30]证实GSC发生突变时可导致胃癌形成, 进一步支持了胃癌起源于GSC的观点。

Houghton等^[31]提出了GCSC起源的另一种可能即BMSC。研究^[32,33]表明, BMSC是最有多向分化潜能的干细胞, 他们的分化主要依赖于局部微环境。Houghton课题组^[31]和Varon课题组^[34]的研究表明, 胃部*H. pylori*感染导致的慢性炎症可招募BMSC迁移至胃黏膜, 通过分泌因子和细胞应答, 分化为胃的各种上皮细胞修复损伤的胃黏膜, 但是这些分化的细胞并不正常, 他们生长、分支、聚集、变形、扭曲, 并且生长速度开始增加, 进而形成早期胃癌。

2.2 胃癌干细胞的表面标志物 现阶段GCSC缺乏特异性标志物, 分离纯化GCSC的技术尚不是十分理想, 因此, 利用肿瘤细胞表面的特异

性标志物来分离纯化GCSC 也就成为目前研究的热点和方向。目前发现的可能用于分离GCSC的潜在标志物众多, 其中仅CD44及上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)比较确定, 其他的分子标志物特异性不高, 而且有些标志物的研究中甚至存在相互矛盾的结论, 这都提示我们在将来的研究中要更加有效地寻找分离GCSC的方法, 进一步统一GCSC的标志物, 从而更好地研究GCSC的生物学特性, 为胃癌预防和治疗提供新的方法。

CD44是当前学术界研究比较多的细胞表面标志物, 又称Hermes抗原、人类白细胞黏附分子(human cellular adhesive p85 molecule, H-CAM)、淋巴细胞归巢受体和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)III型受体(ECMR-III)等, 是位于细胞表面的一类跨膜糖蛋白, 是透明质酸的受体, 也可与其他配体作用, 如骨桥蛋白、胶原和基质金属蛋白。CD44作为细胞表面的组分与细胞外间质相互作用, 在多种实体肿瘤干细胞表达。现认为他是多种CSC的标志物, 如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和肝癌等^[35-38]。2009年, Takaishi等^[39]首次提出细胞表面标志物CD44可用于识别GCSC。CD44(+)胃癌细胞在体外培养时可以形成集落, 接种到免疫缺陷鼠的胃和皮肤后可形成肿瘤, 且具有分化的能力; 而CD44(-)肿瘤细胞经培养无法产生CD44(+)肿瘤细胞, 用siRNA敲除CD44后, 体外培养细胞集落形成减少, 动物模型上的肿瘤体积也随之减小。CD44(+)肿瘤细胞对放化疗有明显的抵抗性。而其他一些CSC标志物则未显示出明显的体内外的致瘤作用。而Han等^[40]在从原代的胃癌组织中分离GCSC时采用EpCAM和CD44作为表面标志物, 发现EpCAM(+)/CD44(+)细胞亚群占肿瘤细胞总数的4.5%。在免疫缺陷小鼠中, 仅EpCAM(+)/CD44(+)的细胞能够形成肿瘤细胞, 而EpCAM(-)/CD44(-)、EpCAM(+)/CD44(-)及EpCAM(-)/CD44(+)的胃癌细胞均不能成瘤。异种植的EpCAM(+)/CD44(+)胃癌肿瘤细胞保持了分化表型, 再现了原始胃肿瘤组织的形态和表型的异质性, 而且EpCAM(+)/CD44(+)细胞对抗肿瘤药物的抵抗要高于其他亚群。

2.3 胃癌干细胞的分子调控机制 信号通路在调控干细胞增殖、分化中具有重要作用。研究表明, 肿瘤干细胞与正常干细胞具有共用的调

■ 相关报道

近年来关于胃癌干细胞与*H. pylori*感染的研究精华多被本述评引用在内, 这些成果极大丰富了胃癌发生机制的研究。

■ 创新盘点

目前, 专门关于 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞相互作用的研究并不多, 本述评对这些零散的研究做出了高度概括、凝练和总结, 使读者对该领域有基本的了解和认识。另外, 本文还对该领域的研究现状及所面临的困境做出了阐释, 对年轻研究人员具有一定的指导性意义。

节自我更新、增殖分化的信号通路, 其中包括 Wnt/ β -catenin、Hedgehog(HH)、Notch、FGF/BMP 等信号通路, 当某些关键基因发生突变导致通路紊乱或过度激活, 都可能导致肿瘤发生^[41]。GCSC 的形成和发展同样与这些信号通路密切相关, 本文将在 3.2 部分重点阐述。

3 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞

H. pylori 感染通过基因突变和蛋白质表达改变诱导并促进胃癌的发展进程, 是胃癌最重要的独立致癌因子, 而 GCSC 在胃癌的发生过程中扮演重要的角色, 那么这二者之间存在怎样的相互关系呢? 研究^[42-44]发现, *H. pylori* 直接通过局部炎症反应间接刺激导致 GCSC 表面标志物 CD44 及其变体 CD44v9 的表达, 从而提示胃癌的产生和发展中 *H. pylori* 相关 CD44(+) 的 GCSC 可能参与其中。另一方面, 前述的多项研究发现 *H. pylori* 诱发的炎症引起干细胞从骨髓向胃部迁移, 之后发展成早期胃癌^[31,34,45]。这些研究均表明 *H. pylori* 感染导致的 GCSC 形成与进展在胃癌的初始发生中发挥至关重要的作用。

3.1 *H. pylori* 感染通过 EMT 产生胃癌干细胞
EMT 是指上皮细胞失去细胞极性和细胞间连接的过程, 此过程细胞形态和结构发生改变并获得间质细胞的特征, 如成纤维细胞样细胞的形态, 细胞迁移能力和侵袭能力的增强, 具体表现为上皮细胞标志物 E-cadherin 等的减少和间叶细胞标志物 Fibronectin 和 Vimentin 等的增多。EMT 发生在多种生物进程中, 如原肠胚形成、伤口愈合, 和肿瘤进展, 尤其是发生转移。多项研究表明, EMT 不仅与肿瘤转移相关, 并且参与干性细胞的形成^[46-48]。2008 年 Mani 等^[46]在 *Cell* 杂志发表的文章首次揭示了 EMT 与干细胞的关系, 他们在永生化乳腺上皮细胞(human mammary epithelial cell, HMLE)中诱导 EMT 发生, 结果发现其在获得间质细胞特性的同时干细胞标志物表达增加, 这些细胞的球形集落形成能力显著提升。另外, 直接从 HMLE 细胞中分离出来的乳腺上皮干细胞和 EMT 诱导的干样细胞表达相似的间质细胞及干样细胞的标志物。接下来的研究证实了在肿瘤中同样存在这样类似的联系^[47,48]。

2012 年, 在此前的研究基础上, Xue 等^[49]通过长春新碱(vincristine, VCR)短暂预处理的方法诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生 EMT 而存活,

再经高通量实验分离出这些未被 VCR 杀死的胃癌细胞即胃癌干细胞候选细胞, 将其移植入 NOD/SCID 鼠体内, 证实其具有较高的致瘤性, 成功分离出了胃癌干细胞样细胞, 为胃癌干细胞的分离纯化提供了新的思路, 也初步揭示了胃癌干细胞与 EMT 之间的关系。而之前已有研究^[50,51]证实 *H. pylori* 通过 CagA 上调间质细胞标志物并下调上皮细胞标志物的表达来诱导 EMT 的发生, 其中 miR-200 和 ZEB1 发挥重要作用。另外, 在 *H. pylori* 和 CagA 的影响下, 不仅间质标志物表达上调, GCSC 标志物 CD44 同样上调, 并且这些细胞表现出肿瘤干细胞的干性^[23]。

3.2 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞相关信号通路
H. pylori 定居于胃部引起局部黏膜持续性炎症反应, 促使肿瘤起始相关信号因子如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、活化蛋白-1、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、信号传导和转录激活子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、Wnt/ β -catenin 及环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2) 的激活, 其中的 PI3K、JAK/STAT、Wnt/ β -catenin 等初始信号通路分子是肿瘤微环境的重要调控因子。以上通路主要作用于肿瘤发展的早期阶段, GCSC 十分依赖自我更新, 因此, 初始信号通路对 GCSC 的存活意义重大。肿瘤发生之后, *H. pylori* 感染部位可促进肿瘤发育, 其中的基质细胞将变为肿瘤微环境及转移前微环境的组成因子, 促进肿瘤的生长转移。因此, *H. pylori* 感染与 GCSC 之间存在协同作用, 共同促进胃肿瘤的发生和生长。下文将从 GCSC 的相关信号通路与 *H. pylori* 之间的相互作用来阐明 *H. pylori* 感染在 GCSC 形成与进展中的作用(图 1)。

3.2.1 Wnt/ β -catenin 通路: Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发生和胚胎发育发挥重要作用^[52]。Wnts 是由一类通过 Frizzled 家族受体传导信号的分泌型糖蛋白组成。经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路从 AXIN/GSK3B 降解复合物中释放 β -catenin, 聚集的 β -catenin 导致维持干细胞干性和诱导细胞增殖的靶基因转录激活; 而非经典的 Wnt 信号通路则是激活各种控制组织极性、细胞黏附和运动的胞内级联通路(RhoA、JNK、PKC、NFAT 和 NLK)^[53,54]。具体来说, 无论是经典的 β -catenin/T 细胞因子(T cell factor, Tcf)信号通路还是由 JNK、PKC、Ca²⁺ 或 Rho

应用要点

抑制*H. pylori*感染与胃癌干细胞的相互作用有望成为控制胃癌发生和进展的新策略。

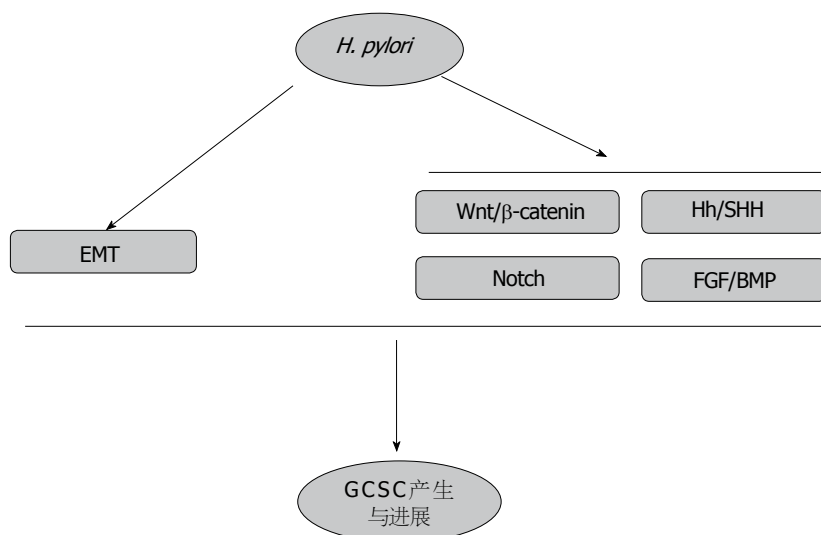


图1 *H. pylori*感染与胃癌干细胞相互关系图. GCSC: 胃癌干细胞; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; EMT: 上皮-间质转化.

介导的非经典级联反应均参与了多能间质干细胞的增殖和分化的调控^[55]. Wnt信号分子, 特别是Wnt8A和Wnt8B, 可能通过协同激活 β -catenin/Tcf信号来对胚胎性肿瘤和胚胎干细胞发挥重要作用^[56]. Wnt2和Wnt5A通常在胃癌中表达上调^[57], 而人胃黏膜中Wnt10B的上调可通过激活 β -catenin/Tcf信号通路来形成胃癌^[58]. Oshima等^[59]在K19-Wnt1转基因小鼠模型中已证实Wnt信号通路在维持胃体峡部区域祖细胞的未分化状态中具有重要作用, 实验中观察到该信号的异常激活可使祖细胞数目显著增多. 后续研究发现一种具有慢循环特征的CD44(+)干细胞样亚群细胞持续定植于小鼠胃腔柱状上皮连接处, 当同时激活前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)时, CD44(+)干细胞样细胞的数量显著增加, 促使胃癌形成^[60]. 另外, 可溶性Wnt拮抗剂在胃癌的发生中具有抑制作用. Mao等^[61]证实Wnt/ β -catenin信号会加速GCSC的体内外增殖, 而盐霉素可以抑制GCSC中的Wnt1信号而抑制胃癌生长. 这些研究结果均表明Wnt/ β -catenin通路在GCSC的形成、自我更新等过程中扮演重要的角色.

*H. pylori*感染与Wnt/ β -catenin通路同样关系密切^[62]. 由TNF- α 和*H. pylori*诱导的Wnt10A上调也是通过激活Wnt/ β -catenin/Tcf信号通路来生成胃癌^[58]. 值得注意的是, *H. pylori*感染诱导白介素-6(interleukin, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的表达, 他们又分别上调WNT5A和Wnt10b, 最终激活经典及非经典的Wnt通路^[58]. 近期研究^[24]表明CagA

通过直接抑制GSK-3的活性诱导胃癌EMT, 从而参与GCSC的形成. 总的来说, 上述研究均表明*H. pylori*感染和GCSC相关的Wnt/ β -catenin/Tcf信号通路相互作用, 从而参与胃癌形成.

3.2.2 Hh/SHH通路: *HH*基因是一种分节极性基因, 因突变的果蝇胚胎呈多毛团状, 酷似受惊刺猬而得名. 哺乳动物中存在三个Hedgehog的同源基因: SonicHedgehog(*SHH*)、Indian Hedgehog(*IHH*)和Desert Hedgehog(*DHH*), 分别编码Shh、Ihh和Dhh蛋白, 他们都对多个器官系统发展起至关重要的作用. Hh信号通路是哺乳动物胃肠道正常发育的关键通路^[63]. 此外, 这些蛋白质调控干细胞的产生, 并且能驱动包括胃恶性肿瘤在内的各种肿瘤的扩散^[63,64]. Hh信号在食道癌、胃癌、胰腺癌和其他恶性肿瘤中被异常激活^[65,66]. 在慢性炎症过程中, Hh信号被证实可稳态上调细胞增殖, 同时阻止细胞凋亡, 最终引起肿瘤发生^[66,67]. Song课题组^[68]初步鉴定出悬浮细胞球为CSC富集, 其patched 1(*Ptch1*)和glioma-associated oncogene 1(*Gli1*)(SHH通路的靶基因)明显升高, 在SHH通路的特异抑制剂环巴胺和5E1的作用下, 悬浮细胞球的自我更新能力和抗化疗能力明显下降, 由此认为SHH途径是维护人GCSC样细胞的必要条件. 后期Yoon等^[69]的研究进一步证实了Hh/SHH通路对于维持GCSC的干性及其相关表型极其重要. 与前述所提的信号传导通路相比, Hh/SHH也构成干细胞信号网络^[67], 他在慢性*H. pylori*感染时被激活^[53], 从而调控肿瘤干细胞与*H. pylori*相关胃癌相互作用的进展过程.

■ 同行评价

本文阐述*H. pylori*在胃癌干细胞形成过程中所起的作用, 对胃癌干细胞及进一步研究具有重要的参考价值。

具体来说, SHH是参与胃底腺体稳态的成形成素, 调控壁细胞的成熟和分化^[70]。在*H. pylori*慢性感染过程中SHH参与了胃黏膜修复过程。另一方面, 在萎缩性胃炎中, SHH信号由于壁细胞系的损耗而减弱^[71]。由于黏膜损伤, 异常SHH信号可以帮助修复受损上皮细胞。此外, 我们经常观察到SHH、IHH、PTCH1、GLI1的表达以及*HHIP1*基因启动子的甲基化在食管和胃的恶性肿瘤中的下调^[72-75]。SHH表达的缺失和*CDX2*基因的异常表达与肠上皮化生的类型有关, 可能与胃癌发生相关^[76]。SHH缺失发生在恶性改变之前的黏膜早期改变过程中^[77]。重要的是, 由*H. pylori*感染引起的胃黏膜SHH表达抑制在根除*H. pylori*感染后明显恢复^[78,79]。Donnelly等^[80]证实Hh/SHH通路是*H. pylori*感染诱导的BM-MSCs向胃部迁移并发展为GCSC过程中尤为重要的一条信号通路。因此, SHH信号可能在上消化道肿瘤中发挥重要作用, 其与*H. pylori*、肿瘤及干细胞相互作用, 引起肿瘤发生。

3.2.3 Notch通路: Notch信号通路由Notch家族受体和他们的跨膜型配体构成。Notch信号的产生是通过相邻细胞的Notch配体与受体相互作用, 由胞内段释放入胞质, 并进入细胞核与CSL或NF- κ B转录因子相互作用。相邻细胞可以通过Notch受体与配体的结合传递Notch信号, 从而扩大并固化细胞间的分子差异, 最终决定细胞命运, 影响器官形成和形态发生。Notch信号是相邻细胞之间通讯进而调控细胞增殖、分化和凋亡的重要通路。Notch信号在胃癌中上调, 通过抑制上皮分化来维持细胞干性^[81]。尤其是Notch在慢性*H. pylori*感染时被激活^[53]。此外, 同源Notch 1属于Notch家族跨膜受体, 其在细胞分化中扮演重要角色。Notch 1在肿瘤形成中发挥重要作用, 他既可致癌, 亦可抑癌。Notch 1的表达失调可能与胃癌的发生和发展有重大关联, 是胃恶性肿瘤的新型预后标志物^[82,83]。最新的一项研究^[84]表明Notch信号调控LGR5(+)GSC的功能, 其异常激活可能导致GSC发展为GCSC并发生胃癌。另外, COX-2在胃癌组织中表达升高, 可作为胃癌预后判断的独立因子, 与胃癌患者生存率降低密切相关^[85]。Notch 信号通路的激活促进胃癌进展部分是通过COX-2的作用^[86,87]。COX-2抑制剂塞来昔布可通过降低*H. pylori*感染胃组织中的趋化因子

受体2的表达抑制具有GCSC特性的CD133⁺细胞转移^[88]。纵观上述数据, 与*H. pylori*和GCSC均相关的Notch信号对胃癌的发展与预后有着非常重要的意义。

3.2.4 FGF/BMP通路: 除了Wnt和Notch信号通路之外, FGFs也一并构成干细胞的信号网络, 他在包括肿瘤形成等多种生物进程中起到关键性作用^[67,89]。FGFs及其受体可诱发潜在的原癌基因激活而引起和促进肿瘤发生^[90]。当FGF配体结合于FGF受体, 随后受体同源二聚化和自身磷酸化, FGF信号通路被激活, 并被转导至PKC, NFAT RAS-ERK及PI3K-Akt信号级联^[91]。重要的是, FGF/FGFR通路与胃肠道肿瘤关系密切^[92]。胃癌中*FGFR2*基因扩增或错义突变^[93]。在印戒胃癌中FGFR和BMP4的过表达尤为突出, 这种FGF和BMP信号通路的活化在弥漫型胃癌中可能有助于SHH信号的下调^[94]。值得注意的是, *H. pylori*细胞毒素相关蛋白CagA通过FRS2/FRS3-SHP2-GRB2蛋白复合物到RAS-ERK和PI3K-Akt信号级联反应诱导SHP2功能障碍, 影响FGF信号转导^[53,95]。由于FGF信号通路在慢性*H. pylori*感染中也被激活^[53], 因此这个通路与干细胞信号网络相关, *H. pylori*可能在胃肿瘤形成中发挥更多的作用。

骨成型蛋白质BMPs隶属于TGF β 总科, 并且作为调节扩张和分化之间平衡的调节因子在干细胞和祖细胞生物学中扮演着重要的角色。骨成型蛋白质促进干细胞分化, 从而从干细胞室移出。BMP/TGF β 信号通路在慢性*H. pylori*感染中亦被激活^[52], 对癌变过程起关键作用^[66]。值得注意的是, BMP信号利用R-SMAD蛋白质作为信号传导中介而激活靶基因^[96]。*H. pylori*感染导致炎症细胞的浸润, 扰乱胃上皮成形成素的表达。人们发现, 炎症细胞分泌BMP2和BMP4以激活上皮细胞的BMP-IHH信号环路。有趣的是, 人们在对胃的前体细胞隔室(峡部)中发现了一个BMP通路的激活^[97], 而BMP2和BMP4活动也与弥漫型胃癌密切相关。

4 *H. pylori*与胃癌干细胞研究的机遇与挑战

*H. pylori*感染是胃癌发生的关键性因素, 然而其机制仍不清楚。CSC理论发展迅速, GCSC的存在和意义被广泛认可, 新型GCSC标志物逐渐发现, 为*H. pylori*感染导致胃癌的研究提

供了一个全新的方向, 同时也为胃癌的治疗带来了巨大的机遇。然而, 我们关于 *H. pylori* 和GCSC的研究仍有不足, 需要在以下几个方面进行更多的研究: (1)目前GCSC的分离和培养获取的仍然是不纯的干细胞, 其在体外分化导致不能进行长期培养^[5], 这也导致无法将 *H. pylori* 和GCSC在体外长期共培养以开展实验。未来随着GCSC标志物明确, 获取单一的GCSC, 有助于 *H. pylori* 感染和GCSC的研究; (2)EMT是产生GCSC的一个重要途径, 是否抑制EMT的发生就能控制胃癌的发生和进展? (3)EMT和GCSC均与胃癌细胞耐药密切相关^[98-100], 是否参与其中? 几者之间有何联系? (4)*H. pylori*根除预防胃癌已在很多临床研究中开展, 但仍不能完全消除 *H. pylori* 相关胃癌^[101]。究其原因是 *H. pylori* 根除前已启动体内相关致癌信号通路(如Wnt/ β -catenin、HH、Notch、FGF/BMP等), 能否切断 *H. pylori* 与GCSC相关通路的联系成为 *H. pylori* 相关胃癌预防的一个重要课题。

5 结论

H. pylori 感染引发炎症, 而细菌与宿主细胞的相互作用在这种局部微环境的相互作用也影响GSC或BMSC的分化, 这可能导致GCSC的形成。另外, *H. pylori* 感染可通过EMT和Wnt/ β -catenin、HH、Notch、FGF/BMP等信号通路影响GCSC的产生从而参与胃癌的形成和发展。因此, 着眼于 *H. pylori* 引起GCSC的形成和变化将是研究胃癌分子机制及起源的一个重要途径, 也将为胃癌预防和治疗提供新的方法。

6 参考文献

- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322 [PMID: 19350698]
- De Falco M, Lucariello A, Iaquinto S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular Mechanisms of *Helicobacter pylori* Pathogenesis. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1702-1707 [PMID: 25639461 DOI: 10.1002/jcp.24933]
- Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130: 188-206; quiz 212-213 [PMID: 16401482 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.032]
- Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
- Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Stefanovic V, Hattori T. Gastric cancer stem cells: therapeutic targets. *Gastric Cancer* 2014; 17: 13-25 [PMID: 23563919 DOI: 10.1007/s10120-013-0254-x]
- Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14559-14564 [PMID: 10588744 DOI: 10.1073/pnas.96.25.14559]
- Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, Athman R, Mémet S, Huerre MR, Coyle AJ, DiStefano PS, Sansonetti PJ, Labigne A, Bertin J, Philpott DJ, Ferrero RL. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004; 5: 1166-1174 [PMID: 15489856 DOI: 10.1038/ni1131]
- Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene* 2008; 27: 7047-7054 [PMID: 19029944 DOI: 10.1038/onc.2008.353]
- Radin JN, González-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79: 2535-2543 [PMID: 21482684 DOI: 10.1128/IAI.01370-10]
- Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun* 2009; 77: 3782-3790 [PMID: 19546190 DOI: 10.1128/IAI.00364-09]
- Peek RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208: 233-248 [PMID: 16362989]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 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]
- Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1 β induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011]
- Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor- α in gastric tumour cells. *EMBO J* 2008; 27: 1671-1681 [PMID: 18511911 DOI: 10.1038/emboj.2008.105]
- Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, Van Rooijen N, Ishikawa TO, Oshima M. Prostaglandin E2 signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology* 2011; 140: 596-607.e7 [PMID: 21070778 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.007]

- 17 Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, Shi Y, Mao XH, Chen W, Pang KC, Liu XF, Liu T, Zhang JY, Zeng H, Liu KY, Guo G, Tong WD, Shi Y, Tang B, Li N, Yu S, Luo P, Zhang WJ, Lu DS, Yu PW, Zou QM. CD8(+) T cells that produce interleukin-17 regulate myeloid-derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 951-962.e8 [PMID: 22710190 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.010]
- 18 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 19 Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1111-1115 [PMID: 10836997 DOI: 10.1093/carcin/21.6.1111]
- 20 Katsurahara M, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Inoue H, Fujita N, Tanaka K, Horiki N, Gabazza EC, Takei Y. Reactive nitrogen species mediate DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2009; 14: 552-558 [PMID: 19889073 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00719.x]
- 21 Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, Minamiguchi S, Miyamoto S, Kou T, Sakai Y, Crabtree JE, Chiba T. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 407-417.e3 [PMID: 24786892 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.036]
- 22 Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1271-1282 [PMID: 22936446]
- 23 Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M, Belleannée G, Mégraud F, Varon C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 2014; 33: 4123-4131 [PMID: 24096479 DOI: 10.1038/onc.2013.380]
- 24 Lee DG, Kim HS, Lee YS, Kim S, Cha SY, Ota I, Kim NH, Cha YH, Yang DH, Lee Y, Park GJ, Yook JI, Lee YC. *Helicobacter pylori* CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. *Nat Commun* 2014; 5: 4423 [PMID: 25055241 DOI: 10.1038/ncomms5423]
- 25 Chaturvedi R, Asim M, Piazzuelo MB, Yan F, Barry DP, Sierra JC, Delgado AG, Hill S, Casero RA, Bravo LE, Dominguez RL, Correa P, Polk DB, Washington MK, Rose KL, Schey KL, Morgan DR, Peek RM, Wilson KT. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage. *Gastroenterology* 2014; 146: 1739-51.e14 [PMID: 24530706 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.005]
- 26 Yan F, Cao H, Chaturvedi R, Krishna U, Hobbs SS, Dempsey PJ, Peek RM, Cover TL, Washington MK, Wilson KT, Polk DB. Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from *Helicobacter pylori*-induced apoptosis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1297-1307, e1-e3 [PMID: 19250983 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.059]
- 27 McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ, Taylor RW, Lee CY, Preston SL, Lovell M, Hunt T, Elia G, Oukrif D, Harrison R, Novelli MR, Mitchell I, Stoker DL, Turnbull DM, Jankowski JA, Wright NA. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 500-510 [PMID: 18242216 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.035]
- 28 Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, Sato T, Stange DE, Begthel H, van den Born M, Danenberg E, van den Brink S, Korving J, Abo A, Peters PJ, Wright N, Poulsom R, Clevers H. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 25-36 [PMID: 20085740 DOI: 10.1016/j.stem.2009.11.013]
- 29 Hayakawa Y, Jin G, Wang H, Chen X, Westphalen CB, Asfaha S, Renz BW, Ariyama H, Dubeykovskaya ZA, Takemoto Y, Lee Y, Muley A, Tailor Y, Chen D, Muthupalani S, Fox JG, Shulkes A, Worthley DL, Takaishi S, Wang TC. CCK2R identifies and regulates gastric antral stem cell states and carcinogenesis. *Gut* 2015; 64: 544-553 [PMID: 24951258 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307190]
- 30 Li Q, Jia Z, Wang L, Kong X, Li Q, Guo K, Tan D, Le X, Wei D, Huang S, Mishra L, Xie K. Disruption of Klf4 in villin-positive gastric progenitor cells promotes formation and progression of tumors of the antrum in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 531-542 [PMID: 22155367 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.034]
- 31 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571 [PMID: 15567866 DOI: 10.1126/science.1099513]
- 32 Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007; 17: 191-203 [PMID: 16762563 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.12.005]
- 33 Xu G, Shen J, Ou Yang X, Sasahara M, Su X. Cancer stem cells: the 'heartbeat' of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48: 781-797 [PMID: 23184096 DOI: 10.1007/s00535-012-0712-y]
- 34 Varon C, Dubus P, Mazurier F, Asencio C, Chambonnier L, Ferrand J, Giese A, Senant-Dugot N, Carlotti M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 281-291 [PMID: 22062361 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.036]
- 35 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034]
- 36 Palapattu GS, Wu C, Silvers CR, Martin HB,

- Williams K, Salamone L, Bushnell T, Huang LS, Yang Q, Huang J. Selective expression of CD44, a putative prostate cancer stem cell marker, in neuroendocrine tumor cells of human prostate cancer. *Prostate* 2009; 69: 787-798 [PMID: 19189306 DOI: 10.1002/pros.20928]
- 37 Zhu Z, Hao X, Yan M, Yao M, Ge C, Gu J, Li J. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2067-2078 [PMID: 19711346 DOI: 10.1002/ijc.24868]
- 38 Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R10 [PMID: 18241344 DOI: 10.1186/bcr1855]
- 39 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]
- 40 Han ME, Jeon TY, Hwang SH, Lee YS, Kim HJ, Shim HE, Yoon S, Baek SY, Kim BS, Kang CD, Oh SO. Cancer spheres from gastric cancer patients provide an ideal model system for cancer stem cell research. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3589-3605 [PMID: 21448722 DOI: 10.1007/s00018-011-0672-z]
- 41 Han ME, Oh SO. Gastric stem cells and gastric cancer stem cells. *Anat Cell Biol* 2013; 46: 8-18 [PMID: 23560232 DOI: 10.5115/acb.2013.46.1.8]
- 42 Fan X, Long A, Goggins M, Fan X, Keeling PW, Kelleher D. Expression of CD44 and its variants on gastric epithelial cells of patients with *Helicobacter pylori* colonisation. *Gut* 1996; 38: 507-512 [PMID: 8707078]
- 43 Peng AB, Shi W, Hu SH, Zhao Q. [Expression of CD44v6 in gastric cancer and its correlation with *Helicobacter pylori* infection]. *Ai Zheng* 2003; 22: 1184-1187 [PMID: 14613649]
- 44 Bertaux-Skeirik N, Feng R, Schumacher MA, Li J, Mahe MM, Engevik AC, Javier JE, Peek RM, Ottemann K, Orian-Rousseau V, Boivin GP, Helmrath MA, Zavros Y. CD44 plays a functional role in *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004663 [PMID: 25658601 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004663]
- 45 Li HC, Stoicov C, Rogers AB, Houghton J. Stem cells and cancer: evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 363-371 [PMID: 16489634 DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.363]
- 46 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 47 Shuang ZY, Wu WC, Xu J, Lin G, Liu YC, Lao XM, Zheng L, Li S. Transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition generates ALDH-positive cells with stem cell properties in cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2014; 354: 320-328 [PMID: 25194504 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.030]
- 48 Raimondi C, Gianni W, Cortesi E, Gazzaniga P. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: revisiting minimal residual disease. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 496-508 [PMID: 20384575 DOI: 10.2174/156800910791517154]
- 49 Xue Z, Yan H, Li J, Liang S, Cai X, Chen X, Wu Q, Gao L, Wu K, Nie Y, Fan D. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line. *J Cell Biochem* 2012; 113: 302-312 [PMID: 21913215 DOI: 10.1002/jcb.23356]
- 50 Baud J, Varon C, Chabas S, Chambonnier L, Darfeuille F, Staedel C. *Helicobacter pylori* initiates a mesenchymal transition through ZEB1 in gastric epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e60315 [PMID: 23565224 DOI: 10.1371/journal.pone.0060315]
- 51 Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, Whelband E, Robinson K, Argent RH, Tobias A, Kumari R, Atherton JC, Watson SA. *Helicobacter pylori* potentiates epithelial: mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7. *Gut* 2010; 59: 1037-1045 [PMID: 20584780 DOI: 10.1136/gut.2009.199794]
- 52 Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006; 127: 469-480 [PMID: 17081971 DOI: 10.1016/j.cell.2006.10.018]
- 53 Katoh M. Dysregulation of stem cell signaling network due to germline mutation, SNP, *Helicobacter pylori* infection, epigenetic change and genetic alteration in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 832-839 [PMID: 17568183]
- 54 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 387-398 [PMID: 18432252 DOI: 10.1038/nrc2389]
- 55 Ling L, Nurcombe V, Cool SM. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells. *Gene* 2009; 433: 1-7 [PMID: 19135507 DOI: 10.1016/j.gene.2008.12.008]
- 56 Saitoh T, Mine T, Katoh M. Expression and regulation of WNT8A and WNT8B mRNAs in human tumor cell lines: up-regulation of WNT8B mRNA by beta-estradiol in MCF-7 cells, and down-regulation of WNT8A and WNT8B mRNAs by retinoic acid in NT2 cells. *Int J Oncol* 2002; 20: 999-1003 [PMID: 11956596]
- 57 Katoh M. Frequent up-regulation of WNT2 in primary gastric cancer and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 1003-1007 [PMID: 11605001 DOI: 10.3892/ijo.19.5.1003]
- 58 Saitoh T, Kirikoshi H, Mine T, Katoh M. Proto-oncogene WNT10B is up-regulated by tumor necrosis factor alpha in human gastric cancer cell line MKN45. *Int J Oncol* 2001; 19: 1187-1192 [PMID: 11713588 DOI: 10.3892/ijo.19.6.1187]
- 59 Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology* 2006; 131: 1086-1095 [PMID: 17030179 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.014]

- 60 Ishimoto T, Oshima H, Oshima M, Kai K, Torii R, Masuko T, Baba H, Saya H, Nagano O. CD44+ slow-cycling tumor cell expansion is triggered by cooperative actions of Wnt and prostaglandin E2 in gastric tumorigenesis. *Cancer Sci* 2010; 101: 673-678 [PMID: 20028388 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01430.x]
- 61 Mao J, Fan S, Ma W, Fan P, Wang B, Zhang J, Wang H, Tang B, Zhang Q, Yu X, Wang L, Song B, Li L. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1039 [PMID: 24481453 DOI: 10.1038/cddis.2013.515]
- 62 Song X, Xin N, Wang W, Zhao C. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori in gastric carcinogenesis. *Oncotarget* 2015; 6: 35579-35588 [PMID: 26417932 DOI: 10.18632/oncotarget.5758]
- 63 Lees C, Howie S, Sartor RB, Satsangi J. The hedgehog signalling pathway in the gastrointestinal tract: implications for development, homeostasis, and disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 1696-1710 [PMID: 16285967 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.010]
- 64 Waschek JA, Dicicco-Bloom E, Nicot A, Lelievre V. Hedgehog signaling: new targets for GPCRs coupled to cAMP and protein kinase A. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1070: 120-128 [PMID: 16888153 DOI: 10.1196/annals.1317.089]
- 65 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation. *Curr Mol Med* 2009; 9: 873-886 [PMID: 19860666 DOI: 10.2174/156652409789105570]
- 66 Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K. Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: beyond Smoothed. *Oncotarget* 2015; 6: 13899-13913 [PMID: 26053182 DOI: 10.18632/oncotarget.4224]
- 67 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 1019-1023 [PMID: 17089004]
- 68 Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, Shi S, Zeng Q, Pei X, Chen L. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *PLoS One* 2011; 6: e17687 [PMID: 21394208 DOI: 10.1371/journal.pone.0017687]
- 69 Yoon C, Park do J, Schmidt B, Thomas NJ, Lee HJ, Kim TS, Janjigian YY, Cohen DJ, Yoon SS. CD44 expression denotes a subpopulation of gastric cancer cells in which Hedgehog signaling promotes chemotherapy resistance. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3974-3988 [PMID: 24947926 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0011]
- 70 Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion* 2009; 79: 259-262 [PMID: 19420943 DOI: 10.1159/000213241]
- 71 Stepan V, Ramamoorthy S, Nitsche H, Zavros Y, Merchant JL, Todisco A. Regulation and function of the sonic hedgehog signal transduction pathway in isolated gastric parietal cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 15700-15708 [PMID: 15691835 DOI: 10.1074/jbc.M413037200]
- 72 Ma X, Sheng T, Zhang Y, Zhang X, He J, Huang S, Chen K, Sultz J, Adegboyega PA, Zhang H, Xie J. Hedgehog signaling is activated in subsets of esophageal cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 139-148 [PMID: 16003737 DOI: 10.1002/ijc.21295]
- 73 Ma X, Chen K, Huang S, Zhang X, Adegboyega PA, Evers BM, Zhang H, Xie J. Frequent activation of the hedgehog pathway in advanced gastric adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1698-1705 [PMID: 15905200 DOI: 10.1093/carcin/bgi130]
- 74 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 75 Martin ST, Sato N, Dhara S, Chang R, Hustinx SR, Abe T, Maitra A, Goggins M. Aberrant methylation of the Human Hedgehog interacting protein (HHIP) gene in pancreatic neoplasms. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 728-733 [PMID: 15970691]
- 76 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Ishihara R, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Kumamoto M, Hinoi T, Merchant JL. Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer exhibits sonic hedgehog loss and aberrant CDX2 expression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 4: 71-80 [PMID: 17209848 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.00028.x]
- 77 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Kumamoto M, Merchant JL. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 581-587 [PMID: 15743355 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41001.x]
- 78 Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Minegishi Y, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori eradication restored sonic hedgehog expression in the stomach. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 697-700 [PMID: 17591044]
- 79 Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Early Helicobacter pylori eradication restores sonic hedgehog expression in the gastric mucosa of Mongolian gerbils. *Digestion* 2009; 79: 99-108 [PMID: 19295210 DOI: 10.1159/000209219]
- 80 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
- 81 Katoh M, Katoh M. Notch signaling in gastrointestinal tract (review). *Int J Oncol* 2007; 30: 247-251 [PMID: 17143535 DOI: 10.3892/ijo.30.1.247]
- 82 Li DW, Wu Q, Peng ZH, Yang ZR, Wang Y. [Expression and significance of Notch1 and PTEN in gastric cancer]. *Ai Zheng* 2007; 26: 1183-1187 [PMID: 17991315]
- 83 Zhang H, Wang X, Xu J, Sun Y. Notch1 activation is a poor prognostic factor in patients with gastric

- cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2283-2290 [PMID: 24642622 DOI: 10.1038/bjc.2014.135]
- 84 Demitrack ES, Gifford GB, Keeley TM, Carulli AJ, VanDussen KL, Thomas D, Giordano TJ, Liu Z, Kopan R, Samuelson LC. Notch signaling regulates gastric antral LGR5 stem cell function. *EMBO J* 2015; 34: 2522-2536 [PMID: 26271103 DOI: 10.15252/embj.201490583]
 - 85 Thiel A, Mrena J, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 387-395 [PMID: 22002749 DOI: 10.1007/s10555-011-9312-1]
 - 86 Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]
 - 87 Tseng YC, Tsai YH, Tseng MJ, Hsu KW, Yang MC, Huang KH, Li AF, Chi CW, Hsieh RH, Ku HH, Yeh TS. Notch2-induced COX-2 expression enhancing gastric cancer progression. *Mol Carcinog* 2012; 51: 939-951 [PMID: 21976141 DOI: 10.1002/mc.20865]
 - 88 Futagami S, Hamamoto T, Shimpuku M, Nagoya H, Kawagoe T, Horie A, Shindo T, Gudis K, Sakamoto C. Celecoxib inhibits CD133-positive cell migration via reduction of CCR2 in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Digestion* 2010; 81: 193-203 [PMID: 20090335 DOI: 10.1159/000252790]
 - 89 Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev* 2014; 34: 280-300 [PMID: 23696246 DOI: 10.1002/med.21288]
 - 90 Tiong KH, Mah LY, Leong CO. Functional roles of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling in human cancers. *Apoptosis* 2013; 18: 1447-1468 [PMID: 23900974 DOI: 10.1007/s10495-013-0886-7]
 - 91 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]
 - 92 Cohen MM. Molecular dimensions of gastrointestinal tumors: some thoughts for digestion. *Am J Med Genet A* 2003; 122A: 303-314 [PMID: 14518068 DOI: 10.1002/ajmg.a.20473]
 - 93 Katoh M. Cancer genomics and genetics of FGFR2 (Review). *Int J Oncol* 2008; 33: 233-237 [PMID: 18636142 DOI: 10.3892/ijo_00000001]
 - 94 Katoh M, Terada M. Overexpression of bone morphogenic protein (BMP)-4 mRNA in gastric cancer cell lines of poorly differentiated type. *J Gastroenterol* 1996; 31: 137-139 [PMID: 8808444]
 - 95 Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 835-843 [PMID: 16367902]
 - 96 Blitz IL, Cho KW. Finding partners: how BMPs select their targets. *Dev Dyn* 2009; 238: 1321-1331 [PMID: 19441058 DOI: 10.1002/dvdy.21984]
 - 97 Bleuming SA, Kodach LL, Garcia Leon MJ, Richel DJ, Peppelenbosch MP, Reitsma PH, Hardwick JC, van den Brink GR. Altered bone morphogenetic protein signalling in the *Helicobacter pylori*-infected stomach. *J Pathol* 2006; 209: 190-197 [PMID: 16550632 DOI: 10.1002/path.1976]
 - 98 Tan TZ, Miow QH, Miki Y, Noda T, Mori S, Huang RY, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transition spectrum quantification and its efficacy in deciphering survival and drug responses of cancer patients. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 1279-1293 [PMID: 25214461 DOI: 10.15252/emmm.201404208]
 - 99 Xu M, Gong A, Yang H, George SK, Jiao Z, Huang H, Jiang X, Zhang Y. Sonic hedgehog-glioma associated oncogene homolog 1 signaling enhances drug resistance in CD44(+)/Musashi-1(+) gastric cancer stem cells. *Cancer Lett* 2015; 369: 124-133 [PMID: 26276718 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.005]
 - 100 Yang Z, Guo L, Liu D, Sun L, Chen H, Deng Q, Liu Y, Yu M, Ma Y, Guo N, Shi M. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop. *Oncotarget* 2015; 6: 5072-5087 [PMID: 25669984 DOI: 10.18632/oncotarget.3241]
 - 101 Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展

龚作炯

■背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝癌细胞癌的最主要原因。近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。

龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的防治研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371789.

作者贡献分布: 本文由龚作炯独立完成。

通讯作者: 龚作炯, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科。zjgong@163.com
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2016-03-01

修回日期: 2016-03-10

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-06-28

Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment

Zuo-Jiong Gong

Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Correspondence to: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zjgong@163.com

Received: 2016-03-01

Revised: 2016-03-10

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-06-28

■同行评议者

卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

Abstract

In recent years, many studies have confirmed that epigenetics and acetylation-dependent regulation play important roles in the pathogenesis of chronic hepatitis and primary hepatocellular carcinoma. This paper systematically introduces the roles and possible mechanisms of acetylation and its related signal pathways in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, which may provide a potential novel strategy for the therapy of chronic HBV infection.

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

Key Words: Acetylation; Hepatitis B virus; Chronic infection; Antiviral therapy; Immunologic modulation

Gong ZJ. Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2778-2784
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2778>

摘要

近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。本文较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

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

关键词: 乙酰化; 乙型肝炎病毒; 慢性感染; 抗病毒治疗; 免疫调控

核心提示: 研究证实乙酰化调控在乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制. 本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

龚作炯. 乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2778-2784 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2778>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝细胞癌的最主要原因. 据世界卫生组织报道, 全球约有20亿人曾经感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染者, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[1]. 因此, 慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点. 积极探索HBV感染的慢性化机制及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点. 近来, 研究证实乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制. 本综述将较系统地介绍乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

1 HBV持续化感染与免疫

根据感染者对HBV免疫状态, HBV复制情况以及感染者肝细胞的损害情况, 慢性病毒性乙型肝炎自然史可被分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动期和再活动期. 免疫耐受期患者血清HBV病毒载量高, 血清HBeAg阳性, 无明显

肝脏损害; 免疫清除期患者血清转氨酶持续或间断升高, 发生HBV清除, 可导致肝功能失代偿、肝纤维化或肝硬化的发生, 最终可致HBeAg发生血清学转换而进入非活动期; 非活动期患者血清HBV阴性, 转氨酶正常, HBeAb阳性; 少数患者可因HBV发生变异, 而导致HBV活动性复制, 转氨酶再次持续或间断升高, 而进入再活动期^[2].

1.1 HBV的免疫清除 在感染人体之后, HBV是被清除还是呈持续感染状态取决于被感染者的年龄以及免疫状态. 研究^[3]显示, HBV慢性感染多发生于受母婴传播或水平传播而感染的儿童以及免疫功能不全的成人. 对于大多数成年人来说, HBV感染多呈隐匿性, 缺乏明显的临床症状, 往往于体检之时才被发现曾感染过HBV. 由于缺乏大规模的急性感染者的研究资料, HBV在人体内被清除的具体的机制尚不明确. 但现有研究资料表明, 固有免疫和适应性免疫均参与了HBV的清除.

NK细胞、NKT细胞以及Kupffer细胞等固有免疫细胞被认为与HBV的清除密切相关. NK细胞广泛存在于肝脏组织中, 其主要通过溶解被病毒感染的细胞, 诱导靶细胞凋亡以及分泌细胞因子[干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白介素(interleukin, IL)-10等]来发挥抗病毒作用^[4]. NKT细胞是一类兼具NK细胞及T细胞特性的T细胞^[5], 研究^[6]证实, 在HBV转基因小鼠中, NKT细胞能够通过分泌IFN- γ 而抑制HBV复制. 在注射乙型肝炎疫苗之后, 对疫苗有反应者体内NK细胞及NKT细胞水平明显上升, 而对疫苗无反应者没有相应的表现, 也证实NK细胞和NKT细胞与HBV免疫相关^[7]. Kupffer细胞主要位于肝血窦内, 是肝组织中数量最多的固有免疫细胞^[8]. 研究^[9]显示, HBV转基因小鼠感染疟原虫后可致Kupffer细胞激活并分泌炎症因子, 致HBV和疟原虫被同时清除. 除此之外, Kupffer细胞还可与树突状细胞作为抗原提呈细胞参与HBV的获得性免疫.

HBV的获得性免疫由许多复杂的免疫细胞群体构成, 包括抗原提呈细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞以及B细胞等. 在感染HBV后, 成功清除了HBV的患者体内存在多种针

■ 研究前沿

慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点. 积极探索HBV感染的慢性化机制, 及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点, 可为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

■ 相关报道

近期研究报道, 与共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。另外, HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制。

对HBV的CD4⁺T细胞, 而慢性HBV感染者CD4⁺T细胞反应明显降低, 提示CD4⁺T细胞在清除HBV过程中发挥重要作用^[10]。虽然提前清除CD4⁺T细胞后可导致HBV的慢性化感染, 但是CD4⁺T细胞并不直接发挥抗病毒作用, 而是通过辅助其他细胞发挥抗病毒作用, 如CD8⁺T细胞等^[10]。CD8⁺T细胞在HBV的清除过程中起关键作用。Thimme等^[11]分别阻断CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞后, 观察了黑猩猩对HBV的反应性, 证实CD8⁺T细胞在清除HBV的过程中发挥主要作用, 其可通过裂解细胞以及分泌细胞因子两种方式清除病毒。B细胞介导的体液免疫对清除病毒以及预防HBV感染至关重要, 成功清除HBV的患者体内, CD4⁺T细胞可辅助B细胞产生HBsAb、HBeAb以及HBcAb^[12]。

1.2 HBV感染的慢性化机制 HBV感染慢性化的确切机制尚不明确, 许多因素被认为与HBV的持续性感染相关, 主要包括宿主因素和病毒因素两个方面。宿主对HBV免疫状态的异常与HBV的持续感染密切相关。研究^[13]显示, 免疫耐受期患者体内NK细胞的数量较免疫清除期患者明显升高, 提示免疫耐受期患者NK细胞对HBV缺乏反应能力。而慢性乙型肝炎患者体内树突状细胞激活T细胞以及产生IL-12的能力也被证实是降低的^[14]。除此之外, 慢性乙型肝炎患者体内HBV特异性的CD4⁺T细胞以及CD8⁺T细胞的反应性也被证实是降低的^[15,16]。尽管CD8⁺T细胞拥有较低的反应性, 但是同样被证实能够导致肝脏的炎症反应, 只是不能有效清除HBV^[15]。CD4⁺CD25⁺Treg在体外主要通过细胞-细胞接触依赖的方式抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞功能^[17], 我们之前的研究^[18]结果显示, 普通慢性乙型肝炎患者Treg的比率水平明显高于健康人, 提示CD4⁺CD25⁺Treg也参与了HBV的慢性化。

病毒本身的因素也参与了HBV的慢性化。研究显示, HBeAg可以诱导HBeAg和HBcAg特异性Th1 CD4⁺T细胞的凋亡, 而导致HBV的持续性感染^[19]。HBV X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)也可以通过调节核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)等信号通路而调节免疫反应而参与HBV的慢性化^[20]。另外, cccDNA作为HBV的转录模板, 在维持HBV的持续性感染过程中发挥着重要作用^[21]。

2 HBV持续性感染与抗病毒治疗

纵观慢性病毒性乙型肝炎自然史, 可发现进入免疫清除期后, HBV的复制与慢性乙型肝炎病情的进展密切相关, 因此抗病毒治疗成为了控制病情进展, 改善疾病预后的一个非常重要的措施。目前应用于临床的抗HBV药物可分为IFN-α与核苷类似物两类, 前者包括普通IFN和聚乙二醇IFN, 后者包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定以及替诺福韦酯等^[22]。

尽管应用于抗HBV的药物有干扰素和核苷类似物两大类, 但是目前抗病毒治疗始终不能彻底清除HBV, 而且抗病毒药物还有各自的弊端。虽然IFN-α能够高效抑制HBV的复制并且维持病毒学应答, 但是其只对少部分患者有效; 而核苷类似物虽然也能够高效抑制HBV复制, 但是容易导致HBV的变异而产生耐药, 而且缺乏明确的停药标准, 贸然停药可能会导致病毒反弹, 加速病情的发展。

3 乙酰化调控

组蛋白的乙酰化调节由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同完成^[23]。正常情况下组蛋白带正电, 与带负电荷的DNA紧密结合。HATs可将乙酰辅酶A上的一个乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸残基的ε-氨基上^[24], 中和组蛋白上的部分正电荷, 使紧密结合的DNA-组蛋白结构出现松散, 有利于转录因子转入发挥转录效应。HDACs则具有相反的作用。总的说来, 组蛋白的超乙酰化与基因转录的高活性有关, 而组蛋白的去乙酰化与基因转录的抑制有关^[25-27]。虽然被命名为组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶, 但是HATs和HDACs的作用靶点并不仅限于组蛋白。有超过60种转录因子及其他蛋白被证实能够被乙酰化修饰, 其作用涉及到了DNA修复和复制、物质代谢、细胞骨架、细胞凋亡、蛋白折叠、细胞信号转导等^[28,29]。

4 HDACs、HATs及抑制剂

HDACs共18个成员包括两大家族, 可分为四类。第I类包括HDAC1、2、3和8, 与酵母转录因子Rpd3同系。第II类包括HDAC4、5、6、7、9和10, 与酵母Hda1同系。第III类包

括SIRT1-SIRT7, 是酵母sirt2蛋白的同系物。而HDAC11由于同时具有Rpd3及Hda1的保守结构, 因此被定义为第IV类^[30]。与HDACs相比, HATs的分类目前还不十分清楚。由于HATs在结构和功能上的多样性^[31], 不像HDACs那样容易被分类。HATs大致可以被分为两类: A类HATs和B类HATs。A类HATs可进一步分为GNAT, MYST, P300/CBP, basal/general转录因子和核受体共刺激因子五个家族^[32]。

根据结构的不同, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂可分为四类, 即羟肟酸盐类(hydroxamates), 苯酰胺类(benzamides), 短链脂肪酸类(short-chain fatty acids)和环多肽类(cyclic peptides)^[33]。与HDAC抑制剂相比, HAT抑制剂相对匮乏, 目前报道的HAT抑制剂主要有天然产物和人工合成物两类, 前者包括漆树酸、姜黄素、山竹醇等, 后者包括PU139、PU141、CTK7A等^[34]。

5 乙酰化调控与免疫

越来越多的研究证实, 乙酰化修饰从各个方面参与了免疫系统的调节。在固有免疫方面, Baek等^[35]研究发现, 从单核细胞分化至巨噬细胞的过程中, HDAC5的表达量增加。而HDAC抑制剂被证实能够调节Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)及其所介导的炎症因子的表达^[36,37]。IRF家族成员主要参与介导TLR信号途径被激活后I型IFN的产生^[38], HDAC抑制剂被证实可以调节人树突细胞中IRF7的表达以及IRF3和IRF8的核移位^[39,40]。IRF7 DNA结合区的第92位赖氨酸可以被乙酰化而导致其结合DNA的能力受损^[41]。除对TLR信号途径具有调节作用外, 乙酰化调控还参与了对IFN信号通路的调节。研究证实, 与配体结合后, I型IFN受体可被乙酰化, 并导致后续的干扰素刺激基因因子的募集和乙酰化^[42]。乙酰化调控对IFN诱导的基因表达以及机体的抗病毒反应至关重要^[43]。

在适应性免疫方面, 乙酰化调控同样发挥着作用。DC的主要作用是摄取抗原并提呈给T细胞而激活后者, HDAC抑制剂可通过调节树突状细胞的功能而调节免疫功能^[44]。HDAC抑制剂还可以使炎症基因位点去乙酰化导致炎症因子的释放而促进CD4⁺T细胞的早期激

活^[45]。最近研究^[46]显示, HDAC抑制剂可以增加Treg细胞的数量并增强其免疫抑制作用。HDAC1和HDAC2被证实在B细胞的分化、增殖以及对炎症因子的反应过程中发挥重要作用^[47]。

6 乙酰化调控与病毒感染

由于乙酰化调控的免疫调节作用, 其在病毒感染过程中的作用也逐渐为人们所关注, 尤其是他在HIV持续感染过程中所发挥的作用。潜伏性感染在HIV的持续感染过程中十分重要, HDAC可以通过直接调节HIV基因整合位点的乙酰化以及间接调节非组蛋白的乙酰化来介导HIV的潜伏性感染^[48]。许多体内、外实验均证实, HDAC抑制剂可以使潜伏感染的HIV病毒重新出现复制, 这为减少或消除潜伏感染细胞, 彻底清除HIV病毒提供了可能^[49]。cccDNA是在HBV的复制过程中, 病毒DNA进入宿主细胞核, 在DNA聚合酶的作用下, 两条链的缺口均被补齐, 形成超螺旋的共价、闭合、环状DNA分子, 他在HBV的持续性感染、抗病毒治疗后HBV的反弹以及HBV的耐药过程中发挥重要作用^[50]。研究^[51]显示, 与cccDNA结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, HDAC抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制^[52]。

7 结论

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因, 从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程, 乙酰化调控均参与其中, 但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确。因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用, 为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制, 寻求新的治疗策略提供理论基础。

8 参考文献

- 1 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 1-18
- 2 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under

■创新盘点

本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 可为致力于HBV慢性化感染机制及其干预治疗研究的学者提供新的思路。

应用要点

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因,从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程,乙酰化调控均参与其中,但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确.因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用,为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制,寻求新的治疗策略提供理论基础.

- 3 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 4 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/nri1582]
- 5 Seaman WE. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1204-1217 [PMID: 10857779 DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43]
- 6 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-930 [PMID: 11015434 DOI: 10.1084/jem.192.7.921]
- 7 Albarran B, Goncalves L, Salmen S, Borges L, Fields H, Soyano A, Montes H, Berrueta L. Profiles of NK, NKT cell activation and cytokine production following vaccination against hepatitis B. *APMIS* 2005; 113: 526-535 [PMID: 16086823 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_191.x]
- 8 Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 52-62 [PMID: 15805056 DOI: 10.1080/01926230590522365]
- 9 Pasquetto V, Guidotti LG, Kakimi K, Tsuji M, Chisari FV. Host-virus interactions during malaria infection in hepatitis B virus transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 192: 529-536 [PMID: 10952722 DOI: 10.1084/jem.192.4.529]
- 10 Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 77-85 [PMID: 23013042 DOI: 10.1042/CS20120169]
- 11 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76 [PMID: 12477811 DOI: 10.1128/JVI.77.1.68-76.2003]
- 12 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23 [PMID: 17130898 DOI: 10.1038/sj.icb.7100009]
- 13 Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, Hansen B, Niesters HG, Schalm SW, Janssen HL. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2006; 78: 561-568 [PMID: 16555293 DOI: 10.1002/jmv.20576]
- 14 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109: 487-495 [PMID: 12871214 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01699.x]
- 15 Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, Ayres A, Kent SJ, Sasadeusz J, Lewin SR. Reduced hepatitis B virus (HBV)-specific CD4+ T-cell treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
- 16 Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertolotti A. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269-1280 [PMID: 10770795 DOI: 10.1084/jem.191.8.1269]
- 17 Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10398-10403 [PMID: 15235129 DOI: 10.1073/pnas.0403342101]
- 18 Hong J, Gong ZJ. Human plasmacytoid dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection induce the generation of a higher proportion of CD4(+) and CD25(+) regulatory T cells compared with healthy patients. *Hepatol Res* 2008; 38: 362-373 [PMID: 18021229 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00279.x]
- 19 Milich DR, Chen MK, Hughes JL, Jones JE. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol* 1998; 160: 2013-2021 [PMID: 9469465]
- 20 Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660 [PMID: 11686474 DOI: 10.1007/s005350170027]
- 21 Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- 22 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 23 Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005; 40: 1-13 [PMID: 15642405 DOI: 10.1016/j.ejmech.2004.10.001]
- 24 Spange S, Wagner T, Heinzel T, Krämer OH. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 185-198 [PMID: 18804549 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.08.027]
- 25 Wade PA. Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 693-698 [PMID: 11257101 DOI: 10.1093/hmg/10.7.693]
- 26 Forsberg EC, Bresnick EH. Histone acetylation beyond promoters: long-range acetylation patterns in the chromatin world. *Bioessays* 2001; 23: 820-830 [PMID: 11536294 DOI: 10.1002/bies.1117]
- 27 Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV-coinfected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy. *J Virol* 2005; 79: 3038-3051 [PMID: 15709024 DOI: 10.1128/JVI.79.5.3038-3051.2005]

- acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891-6903 [PMID: 10958685 DOI: 10.1128/MC.B.20.18.6891-6903.2000]
- 28 Yang XJ, Grégoire S. Metabolism, cytoskeleton and cellular signalling in the grip of protein Nepsilon - and O-acetylation. *EMBO Rep* 2007; 8: 556-562 [PMID: 17545996 DOI: 10.1038/sj.embor.7400977]
- 29 Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 435-459 [PMID: 10839822 DOI: 10.1128/MMBR.64.2.435-459.2000]
- 30 de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/bj20021321]
- 31 Yang XJ. The diverse superfamily of lysine acetyltransferases and their roles in leukemia and other diseases. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 959-976 [PMID: 14960713 DOI: 10.1093/nar/gkh252]
- 32 Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 155-161 [PMID: 11250138 DOI: 10.1016/S0959-437X(00)00173-8]
- 33 Walkinshaw DR, Yang XJ. Histone deacetylase inhibitors as novel anticancer therapeutics. *Curr Oncol* 2008; 15: 237-243 [PMID: 19008999]
- 34 Gajer JM, Furdas SD, Gründer A, Gothwal M, Heinicke U, Keller K, Colland F, Fulda S, Pahl HL, Fichtner I, Sippl W, Jung M. Histone acetyltransferase inhibitors block neuroblastoma cell growth in vivo. *Oncogenesis* 2015; 4: e137 [PMID: 25664930 DOI: 10.1038/oncsis.2014.51]
- 35 Baek YS, Haas S, Hackstein H, Bein G, Hernandez-Santana M, Lehrach H, Sauer S, Seitz H. Identification of novel transcriptional regulators involved in macrophage differentiation and activation in U937 cells. *BMC Immunol* 2009; 10: 18 [PMID: 19341462 DOI: 10.1186/1471-2172-10-18]
- 36 Halili MA, Andrews MR, Labzin LI, Schroder K, Matthias G, Cao C, Lovelace E, Reid RC, Le GT, Hume DA, Irvine KM, Matthias P, Fairlie DP, Sweet MJ. Differential effects of selective HDAC inhibitors on macrophage inflammatory responses to the Toll-like receptor 4 agonist LPS. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 1103-1114 [PMID: 20200406 DOI: 10.1189/jlb.0509363]
- 37 Aung HT, Schroder K, Himes SR, Brion K, van Zuylen W, Trieu A, Suzuki H, Hayashizaki Y, Hume DA, Sweet MJ, Ravasi T. LPS regulates proinflammatory gene expression in macrophages by altering histone deacetylase expression. *FASEB J* 2006; 20: 1315-1327 [PMID: 16816106 DOI: 10.1096/fj.05-5360com]
- 38 Sweeney SE, Corr M, Kimbler TB. Role of interferon regulatory factor 7 in serum-transfer arthritis: regulation of interferon- β production. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1046-1056 [PMID: 22076939 DOI: 10.1002/art.33454]
- 39 Salvi V, Bosio D, Mitola S, Andreoli L, Tincani A, Sozzani S. Trichostatin A blocks type I interferon production by activated plasmacytoid dendritic cells. *Immunobiology* 2010; 215: 756-761 [PMID: 20573419 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.05.023]
- 40 Nencioni A, Beck J, Werth D, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, Brossart P. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3933-3941 [PMID: 17606727 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2903]
- 41 Caillaud A, Prakash A, Smith E, Masumi A, Hovanessian AG, Levy DE, Marié I. Acetylation of interferon regulatory factor-7 by p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor (PCAF) impairs its DNA binding. *J Biol Chem* 2002; 277: 49417-49421 [PMID: 12374802 DOI: 10.1074/jbc.M207484200]
- 42 Tang X, Gao JS, Guan YJ, McLane KE, Yuan ZL, Ramratnam B, Chin YE. Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell* 2007; 131: 93-105 [PMID: 17923090 DOI: 10.1016/j.cell.2007.07.034]
- 43 Chang HM, Paulson M, Holko M, Rice CM, Williams BR, Marié I, Levy DE. Induction of interferon-stimulated gene expression and antiviral responses require protein deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9578-9583 [PMID: 15210966 DOI: 10.1073/pnas.0400567101]
- 44 Frikeche J, Peric Z, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of HDAC inhibitors on dendritic cell functions. *Exp Hematol* 2012; 40: 783-791 [PMID: 22728031 DOI: 10.1016/j.exphem.2012.06.008]
- 45 Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. *Blood* 2012; 119: 2443-2451 [PMID: 22246031 DOI: 10.1182/blood-2011-10-292003]
- 46 Tao R, de Zoeten EF, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett PM, Li B, Turka LA, Olson EN, Greene MI, Wells AD, Hancock WW. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007; 13: 1299-1307 [PMID: 17922010 DOI: 10.1038/nm1652]
- 47 Yamaguchi T, Cubizolles F, Zhang Y, Reichert N, Kohler H, Seiser C, Matthias P. Histone deacetylases 1 and 2 act in concert to promote the G1-to-S progression. *Genes Dev* 2010; 24: 455-469 [PMID: 20194438 DOI: 10.1101/gad.552310]
- 48 Shirakawa K, Chavez L, Hakre S, Calvanese V, Verdin E. Reactivation of latent HIV by histone deacetylase inhibitors. *Trends Microbiol* 2013; 21: 277-285 [PMID: 23517573 DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.005]
- 49 Wightman F, Ellenberg P, Churchill M, Lewin SR. HDAC inhibitors in HIV. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 47-54 [PMID: 22083528 DOI: 10.1038/icb.2011.95]
- 50 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-308 [PMID: 15710212 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.015]
- 51 Pollicino T, Belloni L, Raffa G, Pediconi N, Squadrito G, Raimondo G, Levrero M. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 2006; 130: 823-837 [PMID: 16530522 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.001]

同行评价

本文结合我国防治乙型肝炎工作大局,紧密结合临床实践,针对乙酰化治疗的方案进行了严谨深入的分析探讨。本文水平较高,论点正确,中心突出,具有防治乙型肝炎的一些新观点、新疗法。

52 Luo L, Chen S, Gong Q, Luo N, Lei Y, Guo J, He S. Hepatitis B virus X protein modulates remodelling of minichromosomes related to

hepatitis B virus replication in HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2013; 31: 197-204 [PMID: 23128981 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1165]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、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。

应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗

程书权

程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

程书权, 教授, 主任医师, 主要从事传染性疾病的临床治疗及研究与教学工作.

基金项目: 桂林市科技局立项基金资助项目, No. 20110119-6.

作者贡献分布: 本文由程书权独立完成.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科.
csq126@sina.com
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-28

Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B

Shu-Quan Cheng

Shu-Quan Cheng, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No. 20110119-6.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyuan Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis bacillus (TB) are leading causes of infectious diseases in China, leading to a range of life-threatening diseases including chronic hepatitis B (CHB), cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and pulmonary tuberculosis (PTB). Due to the high prevalence of infection and increased number of cases, coinfection of HCC and PTB is becoming a new hot area. Differences between coinfection and single infection include the disease process, injuries, medication selection, curative effects, drug-resistance and side effects. In particular, the adverse effects of clinical prognosis, etiological treatment, anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) have become a new challenge for therapy. This review aims to summarize the incidence of infections, clinical observations, adversely effects and existing problems of treatment, the development of antituberculous and anti-HBV therapy and hepatitis protection. Additionally, a suggestion for improving therapeutic efficacy has been proposed as well.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Tuberculosis; Infection; Anti-tuberculosis therapy; Nucleoside (acid) analogues; Drug-induced liver injury

Cheng SQ. Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(18): 2785-2798
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/>

■背景资料

由于我国分属乙型肝炎和结核病的高发地域, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和结核杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 的合并感染正逐渐成为临床常见且棘手的传染性疾病. 由于合并感染的患者涉及呼吸、血液两种不同的传播途径, 可被收治于传染科和结核病院两个疾控单元, 结核的治疗失败率被严重低估. 合并感染者应用经典的抗结核疗法 (antituberculosis therapy, ATT) 不仅增加抗结核药物所致肝损伤 (anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI) 的发生几率, 且存在诱发致命性肝衰竭风险.

■同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

■ 研发前沿

国外已有慢性肝病患者结核病管理的指南, 而我国尚未引起足够重视, 仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核病管理指南》, 使临床管理与治疗有章可循。提高对合并感染的认识和关注力度, 对HBV活动者抗癆前注重核苷(酸)类似物(nucleotide analogs, NAs)的抗HBV治疗, 遴选不含吡嗪酰胺、异烟肼、利福平三者联合的抗癆方案, 治疗中注重监测和护肝措施的落实, 可大为减少ATLI风险, 增加抗癆成功率。

i18/2785.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

华人消化杂志 2016; 24(18): 2785-2798 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2785.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染迄今依然是分别居于我国法定病毒性传染病和细菌性传染病榜首的重大疾患。由此导致的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)以及肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)对人类健康威胁巨大。随着HBV和MTB感染的持续流行及慢性化病例的不断增加, CHB合并PTB正逐渐成为新的社会问题。合并感染后其疾病过程、机体伤害、治疗药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 尤其对临床预后、病原治疗、抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)等方面的负性影响, 正成为临床新的棘手难题。本文就二者合并感染的发病情况及其临床发现、不良后果、目前诊疗中存在的问题及合并感染的抗癆治疗、抗HBV与护肝治疗特点进行了总结。并结合国内目前的诊疗现状, 就如何提高合并感染的治疗效果提出进一步建议。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肺结核; 合并感染; 抗癆治疗; 核苷(酸)类似物; 药物性肝损伤

核心提示: 我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)合并感染率达12.2%-30.8%。在合并出现慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)和肺结核病(pulmonary tuberculosis)的进程中, 其疾病过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 易于演变为肝衰竭、肝硬化(liver cirrhosis)、肝癌(hepatocellular carcinoma)甚至诱发耐多药结核的出现等。合并感染增加抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury)和HBV再激活的出现频率。

0 引言

目前, 我国作为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的高发病与高流行地区^[1-3], 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)合并结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染已成为传染病防控和临床治疗的一个新的重要问题^[4,5]。由于HBV感染具有慢性、潜隐、不易清除的特性, 患者即使肝功能持续正常, 肝脏依然可能存在不同程度的炎症损害^[6], 向肝硬化(liver cirrhosis, LC)甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展; 而MTB感染亦具有缓慢、持续、易于复发且大多数抗癆药物具有较为明显或潜在的肝脏毒性之弊端, 使得二者合并感染后其病理生理过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染^[7]。如临床表现多样、临床病程迁延、临床预后变差、对抗病毒、抗结核药物的耐受速率加快, 易于演变为肝衰竭、LC、HCC/肺癌甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)的出现等, 成为临床的棘手难题^[8,9]。因此, 对CHB合并PTB患者提前进行评估和恰当干预, 合理化解抗HBV与抗癆、损肝与护肝等矛盾, 其重要性不言而喻。目前, 二者合并感染虽已逐渐引起临床关注^[4,8,10], 但迄今国外仅见丙型肝炎(hepatitis C virus, HCV)合并PTB的少数报道^[11], 而国内文献罕有肝活检对比分析^[12-15]。故二者合并感染的诊断、治疗与防控宜引起更多关注, 需要卫生管理、预防、临床、检验等多部门、多学科共同重视, 齐抓共管, 各方联动。

1 HBV合并MTB的发病情况

HBV感染目前已被视为主要的全球健康负担之一, 据估计当今世界约有20亿人曾感染过HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染者^[2]。5年内, 近30%的患者会发展为LC, 近23%的患者会发生肝功能失代偿。世界上患病率较高(>7%)的地区包括东南亚、非洲、太平洋群岛、中东部分地区和亚马逊流域, 患病率中等(2%-7%)的地区包括南欧、俄国、中美和南美地区, 患

程书权. 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗. 世界

病率较低(<2%)的地区主要是美国、西欧、澳大利亚及日本^[16]。我国以前属HBV感染的高发地域,自1992将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理以来,2006年感染率降为7.18%,而2014年在1-4岁儿童降低为0.32%,15-29岁为4.38%。虽然正逐渐接近中等患病率水平,但慢性HBV感染者依然有9300万,其中2000万CHB患者^[17]。迄今,结核病依然是严重威胁与危害人类健康的主要细菌性传染病,是全球关注的另一个重大公共卫生和社会问题。据WHO报告显示,2014年全球约有960万新发PTB病例,其中包括约540万男性、320万女性以及100万的儿童,150万人因患结核病而死亡,其中89万男性、48万女性和14万儿童,MDR-TB患者估计有48万人,其中约有9.7%为广泛耐药结核^[18]。中国作为被WHO列为结核病高负担、高危险性国家之一,其发患者数占全球的14.3%,仅次于印度位居世界第2位^[3]。据CDC结核病预防控制中心统计,全国已有5.5亿人感染过结核菌,占总人口的45%,发病数量一直稳居各种细菌性传染病之首,而全国PTB患者发现率仅30%左右^[19],提示有2/3以上被遗漏。目前的患病率达122/10万,每年新发传染性患者150万,约有13万人因此致命^[20]。

目前HBV感染合并PTB的发病率各家报道不一,可能与统计对象、患者年龄及主诉疾患及参考的HBV血清标志物项目的差异性有关。最低为印度北部的2.96%^[21],英国为3.7%-16.8%^[22,23],加拿大则为13%^[24],巴西统计为14.6%-25.6%^[25,26]。Pando等^[27]报告阿根廷的感染率为19.8%,Sun等^[28]统计台湾大学胸科医院的261例PTB抗痨患者,32例(12.2%)合并了肝炎病毒感染,其中HBV感染5.7%。毛英等^[29]对新疆地区1710结核患者分析,发现HBV感染率为22.98%。刘邦英等^[30]统计彭州市合并感染率为15.74%。张静^[31]对3所医院511例PTB患者的检测发现,合并HBV感染率为15.4%。而1996-1999年统计386例住院的PTB患者合并感染率达30.8%^[32]。我们新近统计桂林市第三人民医院2007-2015年住院治疗的PTB患者共15421例,其中合并感染635例,占4.21%,但占同期CHB住院患者(4555例)的13.9%,提示二者合并感染的形势依然严峻。

2 合并感染的发现

CHB和PTB目前国内外均有相应严谨的诊疗

规范或指南,依照现代的医疗水平,即使在县、区级基层医院拥有的影像学、生化学、免疫学、细菌学和常规检验等设备已足可对二者进行诊断,临床发现与确诊并非难事,如诊断PTB临床很少需要做肺活检。但对CHB上述方法虽可明确有HBV感染,对大多数肝功能正常的轻型CHB患者,按照2015版《慢性乙型肝炎防治指南》的规定,非肝活检难以界定机体的免疫状态是否处在可用药清除HBV的时机。过度或过早用药易诱发HBV耐药或应答不佳使治疗失败^[33]。因此,肝活检对二者的合并感染诊断价值亦较为重要,尤其在肝功能、影像学未提示肝脏炎症达到2级以上的抗HBV适应证的情况下。我们曾经的研究^[34]发现,对CHB等已知肝病,肝活检不仅可以进一步明确肝脏炎症程度和纤维化分级,还有助于发现微小HCC和其他罕见或潜隐性的“第二肝病”。伍林柏等^[34]亦经活检发现,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平正常者9.3%出现了显著的肝纤维化,2.6%的原因不明性肝病为隐匿HBV感染,3例还因此发现了未被临床考虑的其他肝病。对肝功能异常者的病因确定更有着B超、CT、核磁共振成像等手段不可替代的价值,即便如单纯肺结核这样的疑难病例^[35]。有研究者认为,单纯PTB患者做肝活检不仅能够发现肺结核、肝脏寄生虫及其他隐匿性肝病,细致评价肝脏炎症和纤维化情况,利于评估肝脏潜力及发生肝毒性几率和易感者。但MTB患者往往呼吸功能变差,对肝活检的摒气配合困难,有时使得临床医师进退维谷,临床开展困难。近年肝脏瞬时弹性成像系统(liver transient elastography system, LTES)的问世较好地解决了这一难题。LTES快速、无创,不受操作人员影响,可重复性好,能够随时了解肝脏炎症、纤维化和脂肪肝状况。我们曾对照30例CHB患者做肝活检与LTES比对,一致率为90%,对二者的合并感染者有望替代肝活检应用。

3 HBV与MTB合并感染的不良后果

HBV合并PTB感染之所以近年被重点关注,不仅在于其较高的发病率,更缘于合并感染后各自病原体对原有疾病演变、预后、治疗效果及不良反应甚至病原体耐药变异等诸多方面产生的异常不良影响^[36-39]。Araújo-Mariz等^[40]在HBV感染的抗-HBc阳性患者中应用Logistic回归分析显示,男性性别、年龄≥40岁是诱发

■创新盘点

本文从临床视角对乙型肝炎合并肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的国内外发病率比较、合并感染的发现与甄别、合并感染的不良后果、合并感染后的PTB复发与HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)、目前合并感染患者诊疗中存在的问题、合并感染后的病因治疗与药物遴选、护肝治疗价值等进行了细致梳理,最后提出了提高合并感染者治疗效果的一些建议。内容丰富,条理清晰,具有较好的可读性和实用性。

应用要点

目前乙型肝炎合并PTB的临床报告日趋增多,但多数流于简单描述,缺乏深入探讨。由于合并感染患者应用抗HBV和抗痨治疗药物的疗程较长,用药过程中易于出现肝脏不良反应使治疗中断或结核复发,诱发病原体耐药,相对于二者之一的单纯感染治疗和病程均具有极大的不确定性和重病风险。本文提出对HBV复制患者予先期或同期联合应用NAs抗HBV的观点,有一定的深入研究必要。

活动性结核发病的独立危险因素。Hussain等^[21]于2007-2010年前瞻性横断面调查印度北部农村传染病合并感染状况时发现,合并HBV感染的结核病患者抗结核化疗(antituberculosis therapy, ATT)引起肝毒性的风险程度大为增加,并作为一个独立的危险因素存在。美国一项多中心的前瞻性研究^[41]结果显示,感染引起的炎症反应可增加患者对药物性肝损伤的易感性,异烟肼(INH, H)单用或与其他ATT联用导致抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)的发生率最高。国内郑宜翔等^[42]荟萃分析1966-2013年国内外193篇文献,共3338例,其中HBeAg(+)组313例, HBeAg(-)组772例,对照组2253例,研究的结局指标均为发生肝损害。表明HBV感染者较非HBV感染者在抗痨治疗时出现肝损害的危险性高5.8倍, HBeAg(-)的CHB患者抗痨时发生肝损害的危险性高4.4倍, HBeAg(+)患者在抗痨时肝损害发生的危险比阴性者高2.1倍,其抗痨治疗时发生肝损害的危险高于非CHB患者的11.1倍。Thulstrup等^[43]通过对22675例LC患者的队列研究发现,患者结核病的发病率较普通人群增加14倍, LC合并PTB患者4 wk的病死率为27.3%, 1年可达47.7%, 成为PTB发病的又一独立危险因素,且LC合并结核病患者多数预后不良^[44,45],而LC患者MTB的感染率较普通人群高出15倍^[43]。Peng等^[46]调查9339例结核病患者发生HBV和HCV的合并感染风险情况发现,感染MTB后增加患CHB的风险1.91倍,丙型肝炎风险增加2.56倍, LC的风险亦同步增加^[44]。另据Lim等^[47]研究发现, LC患者长期或大剂量应用INH和利福平(RFP, R)治疗,尤其是含有二者的组合,可大大增加HCC的发生风险。

合并感染还可增加肝结核的发病几率、诱发严重的肝功能衰竭^[37]; 肝炎的抗病毒治疗可诱使MTB复发^[38]; LC或HCC发生后亦可诱发潜伏的MTB活动^[48]; 对MTB抑制效果好的抗痨药物多数具有较大的肝毒性^[8-10,49]; 结核化疗的长期、联合方案本身会导致较高比例的肝脏不良反应,因此被迫中断治疗引起结核病复发与耐药往往是化疗失败的主要因素^[8,49]。Bushnell等^[22]统计9512例结核病患者发现,合并HBV感染的PTB死亡率为21%, 单纯PTB为9%, HBV感染使PTB患者的死亡率大为增加。我们既往的研究^[6,50]发现, HBV感染作为一种

长期缓慢的持续过程,即使肝功能完全正常者,肝细胞亦已潜存程度不同的病理损害。如果常规应用含有HRZ(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺)等肝毒性强的ATT化疗组合,势必与HBV形成对肝细胞“里应外合”的叠加作用^[8,49],增加ATLI的发生几率和肝衰竭风险。

HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)为近年临床关注的又一热点问题^[51-53]。所谓HBVR是指既往感染过HBV已达临床治愈产生抗-HBs或保持HBV DNA长期阴转者,因其他基础疾病或治疗如患恶性肿瘤、严重免疫抑制、感染、长期应用激素、细胞毒性药物、抗排异反应药物等期间,重新出现HBV复制,表现为HBV DNA升高和肝功能异常,称为HBV再激活^[52,53]。合并HBV感染的PTB患者的HBVR多在ATT期间出现^[54],亦可发生于抗痨治疗过程中或总疗程结束之后。一旦罹发即意味着化疗的中断、延迟或失败,甚至可能导致MTB播散或诱发肝衰竭而造成严重临床后果^[55]。目前对于肿瘤化疗、器官移植及应用免疫抑制剂治疗者,只要检测到HBsAg或抗-HBc阳性,无论HBV DNA是否复制,均给予核苷(酸)类似物(nucleoside analogues, NAs)做预防性治疗^[56]。但对于PTB合并非活动性HBV携带者是否可以如此,国内外诊疗指南中尚未作出明确推荐。囿于目前ATT药物与HBV之间相互作用的关系尚未完全明确,现有二者合并感染者应用NAs预防性抗HBV的临床研究均基于HBV DNA升高者,缺乏HBV DNA阴性的非活动性HBV感染者合并PTB是否需要抗HBV的相关报道。据孙建民^[57]观察,34例PTB合并非活动性HBV携带者,抗痨前HBV DNA均阴性,采用2HREZ/4HR(E为乙胺丁醇)方案化疗期间,32.4%出现HBVR, HBV DNA转阳。尽管一些患者的HBVR经治疗后MTB活动可得到控制,但肝功能异常及HBV DNA升高,常使抗痨治疗受挫。近年多数研究显示,合并感染者抗痨期间因HBVR而中断治疗或影响疗效者超过70%,而未发生HBVR的患者中仅30%发生上述情况。因此,合并感染者预防HBVR的发生十分必要^[56]。目前抗痨致HBVR的机制尚未完全清楚^[58],一般认为其发生过程首先是抗痨药物引起免疫系统改变,尤其是抑制性T淋巴细胞的功能受抑,使HBV复制增强,感染HBV肝细胞数目增加,表现为HBV DNA复阳或水

平上升、血清HBeAg释放; 尔后在停用抗癆药物时, 随着T淋巴细胞介导的免疫功能恢复, 免疫细胞攻击受HBV感染的肝细胞, 导致肝细胞的快速损伤, 临床表现为肝炎发作甚至急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)。HBVR还导致HCC的发生和各种终末期肝病如消化道出血、肝性脑病和肝-肾综合征等, 严重威胁患者的生命^[59,60]。故抗癆过程中宜密切监测, 一旦发生HBVR迹象, 需及时选择强效抗HBV药物恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)等^[61]以迅速降低HBV DNA水平, 减轻随之继发的肝功能损害, 增加有效抗癆治疗的机会。

4 目前合并感染患者诊疗中存在的问题

由于病原学和流行过程以及防控目的的不同, 我国传染病防治单元在专业设置上一直将CHB和结核病这两种重要传染病分列为两个不同的专业范畴, 其中PTB只能在国家特别指定的专业防控机构即结防所或胸科医院收治, 而CHB则要在传染病专科医院或有资质的综合医院肝病科收治。因二者的发病分据于病毒性和细菌性传染病之首, 加之合并感染后治愈更为不易, 在我国迄今已形成了庞大的合并感染群体^[7,12-15,29-32]。由于二者合并感染发生后的首诊与治疗复杂性大为增加, 先抗癆抑或先控制HBV? 这其实需要结核和肝病两个专科的医师充分交流权衡后酌情慎重选择。我国结核病管理与化疗有一套完整的监控与检查督导体系, 即医务人员直接面视下督导化疗(directly observed treatment shortcouese, DOTS)。在农村抗癆药物多数由县、乡级基层结防人员发放给患者免费服用。由于对合并感染后抗癆治疗的复杂性认识不足, 往往忽视肝功能处于正常的轻型CHB的存在, 直接采用肝毒性大的HRZ方案等一线组合, 加之服药后监管、复查与指导的缺位, 患者发生肝损害后的早期消化道症状被忽略为单纯的胃肠刺激反应, 待出现显著的肝功能异常后才被动采取中断给药等处理措施。由于治疗前缺乏评估、治疗过程中缺乏监控、出现ATLI反应后缺乏及时发现与沟通处理, 许多患者在两个不同的专业治疗机构之间往复辗转, 即失去了对治疗总体上的统一性和协调性的合理把握, 又进一步增加了治疗的难度和风险, 在失去治疗时效性的同时还增加了社会感染几率和临床控制难度。另外, DOTS

策略随着90年代末期打工潮的兴起, 流动人口由经济欠发达地区向珠三角、长三角等井喷式的涌进, 使这种面视督导服药的落实受到极大的影响, 良性运行了20余年的查、管、治一体化结防控制模式显得捉襟见肘, 近年居高不下的PTB发病率诠释了这一状况。

CHB和PTB均可归入难治性疾病范畴, 相较普通感染, 尤其CHB, 目前的医疗手段仅能够长期监测或服药使患者病情保持稳定, 尚难以在治愈上一蹴而就。而PTB相对而言反成为有限疗程下的可治愈性疾病, 因此我们设想对合并感染者如能将监管关口前移, 竭力在保持CHB稳定的状态下完成PTB疗程使之顺利治愈, 在抗癆过程中使ATLI减少到不影响抗结核疗程与预后的地步, 则显得尤为重要且以目前的医疗水平亦不难做到。遗憾的是位居一线的抗癆药物除E外, H、R、Z三种抗MTB作用好者均有相当大的肝毒性, 其在无肝脏炎症、LC等基础肝脏疾病的单纯PTB抗癆过程中的发生率本已高达10%-40%^[62], 在合并HBV、HCV、HIV这类慢性潜隐性病毒感染后, 肝功能本已处于亚临床或明显受损的状态下, 再予以上述抗癆组合6-12 mo较长时间使用, 势必会有加重或诱发严重肝损害之虞^[63,64]。如何权衡二者之间的利弊, 充分把握最佳的治疗时机与药物, 使得一种感染先获得顺利痊愈而又保持另一感染的稳定, 不趁机助纣为虐, 迄今仍是一棘手难题, 尚乏明晰的捷径可达。

迄今我国有关合并感染者的研究明显滞后, 几乎所有的国内文献报道^[15]均停留在对二者治疗不良反应的单一报告和简单描述上, 很少有对抗结核治疗前肝脏病理学情况的揭示, 对不同肝脏病理状态的合并感染者抗HBV治疗干预后复用ATT的肝损害和疗效情况亦不得而知, 在抗癆治疗前预先进行抗HBV干预者与未进行干预者的依从性与预后对比亦乏涉猎。同时, 国内仍没有充足的资料和研究说明CHB与PTB合并感染与HBV单纯感染时应用抗HBV药物治疗后疗效的异同, 在抗癆过程中进行抗HBV干预是否可能使患者对ATT的耐受性和安全性增加尚待权威研究验证, 抗癆与抗HBV的时机把握以及最佳切入点亦欠明瞭。关于抗HBV药物的疗程、是否早期联合NAs、NAs的停药时机等等问题目前争议较大。

5 合并感染者的抗痨治疗

PTB的特点是呼吸系统传播、扩散快、影响面广、易感人群多、感染源不易被早期甄别与隔离,患者每次咳嗽或喷嚏可在空气中形成10万个飞沫,每一飞沫可携带上百条MTB。据WHO推算,1例未经治疗的排菌期的PTB患者1年内可传染10-15例健康者^[65]。PTB常常并非孤立存在,全身除毛发、指甲等角化部位外,其他脏器均有可能罹发,而判断机体被感染部位情况和受累器官的功能改变对抗痨方案的制定和药物遴选颇为重要。目前我国对初治PTB的治疗普遍采WHO推荐的短程化疗方案2S(E)HRZ/4HR,将HRZE等作为抗结核治疗的一线联合用药,即ATT。治疗的基本原则依然为早期、联合、适量、规律、全程。由于MTB对ATT治疗反应慢、易耐药,需要多种长期联合,未达疗程的治疗中断后复用疗效会降低甚至耐受,使抗痨作用反弹或出现耐药株,进而选择出MDR-TB或超级耐药株的出现。其中除S(链霉素)、E外,H、R、Z均有一定肝脏毒性,甚至在用药过程中因罹发ATLI为主要不良反应^[39,41,62,63],其发生率达8%-30%,被迫停药率达32%,尤其是在强化治疗期。各种抗痨药物引起的ATLI频率不同:Z、R、丙硫异烟胺(prothionamid, Pto)、氨硫脲和对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)的频率较高;H的ATLI频率相对较低;利福霉素类中的RFP与利福喷丁(Rifapentine, RFT)肝毒性接近,利福布丁肝毒性最小^[66];E和氟喹诺酮类药物极少引起ATLI;S、卡那霉素、卷曲霉素、紫霉素和环丝氨酸等基本不发生ATLI。目前ATLI等不良反应依然是导致抗痨治疗终止或中断的主要原因,在CHB基础上甚至会出现致命的肝坏死或急性肝衰竭ALF^[67]。由于需要联合用药,3-4种抗痨药物同时应用更容易发生肝损伤,患者往往被迫停用抗痨药物而造成MTB耐药性增加和治疗失败,严重者可因此而致命^[68]。一般认为,一线抗痨药物所致ATLI发生率最高,占有所有抗痨药物不良反应之首,二、三线抗痨药物肝毒性较小,但疗效弱,易诱发耐药,应用后需延长疗程,增加疗程的不确定性,患者的依从性变差。而治疗MDR-TB需要选用4-5种一、二线药物应用18-24 mo,发生ATLI的可能性明显增加^[69]。据Sharma等^[70]荟萃分析10项研究10717例PTB患者联合用药的肝毒性发现,

RFP联合PZA与联合INH相比,有更多的ATLI不良事件发生,3次/wk给药相对于每日给药,患者依从性、肝毒性和治愈率更好。RFT+INH较RFP+INH肝毒性小。使用利奈唑胺、贝达喹啉等新药治疗合并感染或MDR-TB,亦应注意ATLI的发生可能^[71,72]。

HBV标志物阳性患者ATLI的发生率约50%,其中血清HBV DNA阳性者可高达78.5%-95.0%。因此对合并感染者,在一定程度上限制了ATT方案的使用。据秦道新等^[73]报道,68例合并感染者随机分为A、B两组,分别采用标准抗结核治疗方案[2S(E)HRZ/4HR]和含左氧氟沙星(V)方案(2HZE, V/7HE, V)治疗,两组退组率分别为38.9%和11.9%,2 mo末痰菌阴转率和X线胸片病灶显著吸收率分别为63.6%、86.7%;54.5%、73.3%,2组ATLI发生率分别为58.3%、15.6%。显示两方案对合并感染者疗效无差异,但含V组退组率和肝损发生率较低,患者易耐受,安全性更好,患者医疗费用相对较低。V+E替换R的方案退组率低,ATLI的发生率和使用静脉护肝药物的比例也明显较低。氟喹诺酮类药物长期应用安全性好,因此可作为目前的过渡性治疗药物。国内观察60例应用对氨基水杨酸异烟肼(D)+V+S+E(2DVSE/7DV)方案初治二者合并感染^[12],对照组应用2HRZE/7HR,疗程均为9 mo,两组痰菌阴转率分别为96.4%和92.6%,病灶吸收率为96.4%和96.3%,停药2年后复查,痰菌复阳率为3.5%和3.7%,均无统计学差异,但ATLI率分别为14.3%和66.7%。认为DVSE方案对合并感染者更为安全可靠。北京胸科医院总结1714例应用含Pto和/或PAS的ATLI发生情况的回顾性分析显示^[74],患者治疗中共发生ATLI 129例,发生率7.5%。多发生于用药后1-2 mo,以2-4 wk多见,发生ATLI时无明显临床症状。进一步分析在不同抗痨组合中,Pto+PAS+Z方案的ATLI发生率最高(20.7%),Pto+Z方案为(9.8%),认为含Pto和/或PAS等二线药物时亦不可避免ATLI的发生,尤其是女性及Pto+PAS+Z联合者。定期检测肝功能可减少无症状ATLI的发生,减少住院率,提高患者抗痨治疗的依从性。Keshavjee等^[75]发现,MDR-TB患者在抗痨治疗中ATLI的发生率为16.5%(91/568),出现的中位时间为196 d,ATLI后停用1种或多种ATT,并未明显降低疗效。Idilman等^[76]曾报道了1例19岁女性

PTB, 应用标准ATT后出现高度黄疸和意识障碍, 诊断为ATLI性ALF, 经肝移植成功存活. 于移植后改用“非肝毒性抗痨药物(E、环丝氨酸各0.75/d; S、环丙沙星各1.0/d四联)”和低剂量免疫抑制剂他克莫司和强的松龙进行维持治疗, 移植肝肝功能正常, 已经存活42 mo. Jindani等^[77]观察采取不同服用方法对1355例PTB患者应用ATT标准的6 mo短程方案, 发现同3次/wk给药治疗方案相比, 每日口服给药抗痨治疗可增加ATLI的发生风险, 因之被迫中断治疗者和复发率明显增加. 另据国内总结一组128例合并感染的患者^[78], 采用数字表法随机分为3组: 标准ATT组44例, 使用2HREZ/7HRE方案治疗; 左氧氟沙星(levofloxacin, LFX)组, 42例使用9HL₂E方案, 强化期加用LFX; 标准ATT联合拉米夫定(lamivudine, LAM)组42例. 结果疗程结束时3组HBV DNA分别为6.3、6.1、3.1拷贝/mL, ATLI率分别为72.7%、21.4%、11.9%, 痰菌阴转率分别为53.8%、81.1%、90.0%, X线胸片病灶显著吸收率38.5%、62.2%、70.0%. 均显示出统计学意义, LFX组亦优于ATT组. 含LFX低肝毒性药物方案效果亦优于ATT. 提示抗HBV治疗可与抗痨呈现协同效果, 控制HBV可间接起到护肝作用. 亦有观点认为, 合并感染者ATT期间出现的ATLI肝功能异常与抗痨药物导致HBVR有关^[54,79], 而HBVR后可导致肝细胞大量坏死, 进一步引起肝功能损害, 甚至诱发ALF, 形成恶性循环, 因而针对HBV的病因治疗即具有保肝作用.

对于因ATLI中断治疗后重新给抗痨药物者, 宜遵循以下原则^[80,81]: (1)当ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)降至2倍ULN以下时, 才可以考虑开始; (2)RFP肝毒性较小且杀菌作用更强大, 故重新给药应先从小剂量开始, 而非先给INH, RFP可与EMB同时给药, 亦可单独应用; (3)重新给药宜从小剂量用起, 逐渐递加至治疗量, 如INH和RFP分别从50 mg/次和150 mg/次开始, 然后每3-4 d分别加量50-100 mg和150 mg, 直至达到推荐治疗剂量; (4)应避免再次使用PZA; (5)如复现肝功能异常, 先停用最后所加药物; (6)基线ALT水平偏高的肝病患者, 应待ALT降至基线水平时再酌情重新给药, 给药方式同前. 另外, 合并感染的患者大多机体抵抗力较低, 需注意了解有无伴发其他基础疾病, 尤其注意特

殊情况如无反应性结核, 肺外结核, 或合并肺癌、支气管扩张, 免疫功能缺陷如合并HIV、免疫抑制剂应用期间、自身免疫性肝炎及青年女性患者服药期间的意外怀孕、合并酒精性LC^[10]等. 注意甄别与处理肺部感染, 提高机体的免疫能力.

6 合并感染者的抗HBV治疗

目前可供选择的抗HBV药物有干扰素和NAs两大类, 干扰素需要注射给药且不良反应明显, 在合并感染时应用受限. NAs目前上市的有LAM, 阿德福韦酯(Adefovir dipivriol, ADV), 替比夫定(Telbivudine, TBV), ETV, TDF等5种, 国内均有益于合并感染的治疗尝试^[7,57,73,82,83]. 在药物选择方面, 需注意掌握切入时机, 原则上凡是HBV DNA升高者均应先抗HBV. 针对不同患者的病情和经济状况以及NAs的作用特点灵活遴选, 如LAM最易出现HBV耐药目前已不作为首选; ETV抗HBV作用强、不易出现耐药; TBV可提高免疫功能, 促进HBeAg血清转换, 可改善患者的肾功能, 但疗程中应注意耐药性的监测; ADV与另外几种药物之间无交叉耐药、有较好的协同作用; TDF虽然抑制HBV作用强但费用较高, 可作为其他4种NAs耐药后的替补等^[33]. 对合并感染者, NAs通过抑制HBV病毒复制, 减少肝细胞内HBV载量及其在肝细胞表面的表达, 稳定肝细胞功能及改善肝组织病理, 从而保护肝组织免受机体的免疫攻击, 增加结核病患者治疗的依从性, 提高结核病的治愈率. 现有的多项临床随机对照试验显示^[82], LAM对合并感染者抗痨后ATLI的干预效果并非一致, 且多数研究纳入的样本量较小, 检验效能较低. 惠石生等^[82]的一项纳入15个随机对照试验包含967例合并感染者的对照Meta分析结果显示, 应用LAM干预的观察组患者治疗后的ALT、AST、TBil值及HBV DNA载量均较对照组低, 差异明显. 未用LAM组肝损害的发生风险是使用组的9.3倍. 提示在抗痨期间同时予抗HBV药物有助改善患者肝功能的损害程度. 王三清等^[83]观察, 78例合并感染者随机分为对照组和联合治疗组各39例. 两组均采用2S(E)HRZ/4HR化疗和水飞蓟宾护肝治疗, 联合治疗组同时给予TBV抗病毒治疗. 结果显示, 联合治疗组ATLI的发生率仅为17.95%, 而对照组达46.15%, 且肝功能损害的程度较对照组亦明显减轻, 其中中断或终止

化疗及更改治疗方案的例数明显低于对照组, 认为抗癆同时予TBV抗HBV, 能显著降低HBV DNA水平和肝损害程度, 较单纯应用护肝药物治疗效果更显著。另据韦贞伟等^[79]观察, 109例合并感染者在抗癆同时接受ETV或LAM抗HBV, 另101例单独抗癆。结果联合组ATLI和中途被迫终止抗癆药的发生率各占2.8%, 单独抗癆组则达57.4%和36.6%。ETV已被证实在HBV再激活期间可有效抑制病毒复制, 使患者的肝功能维持在良好的状态, 保证连续的抗结核治疗^[84]。另据白艳红^[85]观察ETV和LAM对合并感染患者的抗HBV疗效和肝功能影响显示, 80例随机均分为两组, 在应用2RZS(E)/4HR抗癆的基础上, 分别加用ETV和LAM治疗, 于用药后定期复查肝功能、HBV DNA等指标。果治疗期间, 两组患者均无中断退出病例。治疗后第1、3、6 mo, ETV组的肝功能改善率明显优于LAM; 治疗3 mo后, 前者的HBV DNA下降水平较LAM组明显为优。认为ETV治疗合并感染患者肝功能保护效果较好, 且不易发生耐药, 较LAM更有利于患者顺利完成抗癆治疗。

值得注意的是, 对MTB和HBV合并感染者, 不宜盲目参照单纯PTB或CHB防治指南要求制定抗癆方案或抗HBV措施。如单纯依照NAs的治疗适应证, 多数合并感染者仅HBV DNA异常, ALT达不到 ≥ 2 ULN水平^[82], 但一味等待势必加剧病情。因此目前对合并感染者临床倾向于在抗癆用药前先一步给予抗HBV作用强的NAs控制HBV DNA, 持续用药至8-12 wk后再联合应用ATT, 遴选药物时尽力避免含有INH、RFP和PZA的组合^[32,86-89], 密切观察肝功能的动态变化, 必要时配合应用水飞蓟宾葡甲胺等护肝药物^[90], 可明显提高ATT的有效性和耐受能力, 大幅减少治疗过程中的肝损害及MTB耐药的发生几率, 增强患者对治疗的信心及依从性。相对于CHB、PTB疗程较短, 多数初治病例仅需6-12 mo的抗癆时间。在PTB达临床治愈后再酌情调整CHB的治疗计划, 若肝功能和HBV DNA持续稳定于正常水平, 需观察乙型肝炎五项指标的应答情况, 按照指南要求确定停药时间, 对肝功能正常而HBV DNA持续阳性者, 可在密切观察肝功能变化的情况下停用抗HBV药物, 以免诱发HBV耐药。

7 合并感染者的保肝及综合治疗

ATLI是ATT最为常见而难以避免的不良反应,

可表现为一过性无症状的ALT升高, 也可呈急性肝炎表现, 部分患者甚至可能发生ALF。Hernández等^[91]统计176例抗癆治疗出现的不良反应中, 7.4%为ATLI, 其中32%演变为ALF。我国ATLI发生率达8%-30%, 合并感染者更易于发生ATLI, 轻者导致抗癆中断, 增加ATT耐药风险, 影响PTB治疗进程, 严重者可因之而致命, 故护肝治疗亦不可或缺。Sun等^[92]总结上海1426例结核病患者121例发生ATLI后对PTB抗癆效果的影响发现, ATLI组患者空洞闭合率和痰菌阴转率均明显低于肝功能正常组(84.6% vs 93%)、(85.4% vs 94%), 抗癆效果显著下降。ATLI是导致抗癆治疗中断、方案改变及耐药的重要因素, 进而直接影响治疗效果及病情转归, 已引起临床的特别关注。惜多数ATLI的临床、生化以及组织病理学特点很难与病毒性肝炎相鉴别^[93], 33.3%的患者还可能无任何临床症状, 其中包括某些有严重肝毒性反应的早期患者^[94]。Devarbhavi等^[95]总结269例ATLI的转归和死亡相关危险因素后发现, ATLI可发生在抗结核治疗过程中的任何时段, 但在抗结核治疗15 d内的发生率最高, 76.8%发生在抗癆治疗最初的2 mo内。ATLI患者90 d内的病死率高达22.7%, 合并黄疸、肝性脑病或腹水者分别为30.0%、69.6%和50.7%。多因素回归分析显示, 患者合并肝性脑病、低白蛋白、高胆红素和肌酐水平为死亡的预测因素。故应将ATLI的发现与控制 and 病原治疗放到同等重要的地位。目前尚缺乏预测ALF的敏感指标^[81], 临床除监测AST、ALT和TBil水平外, 服药史及凝血酶原时间和胆碱酯酶水平改变, 尤其国际标准化比率(凝血酶原时间/正常对照值) ≥ 1.5 有重要价值。

抗癆药物的肝毒性机制各不相同, 且确切机制迄今尚未完全明确, 已知药物的直接或间接肝损伤、特异质反应、不良反应和过敏反应等均可罹发, 临床用药宜酌情而定。目前临床可供选择的护肝药物种类繁多^[96,97]合并感染者原本已应用抗癆和抗HBV两类的多种药物, 此时如再加上护肝品种, 除费用负担外, 对患者的胃肠承受和机体代谢解毒能力及可能的药物相互作用等均为一个较大的挑战。临床发生ATLI的一般处理原则为^[83,97]: (1)对基线肝功能正常者, ALT升高3-5倍ULN时宜先停INH; (2)对基线肝功能异常者, ALT或AST水平升高

在<3倍ULN时, 宜怀疑为ATLI并调整ATT方案; (3)血清胆红素水平增高幅度超过2.5 mg/L时, 需停用原抗痨治疗; (4)CHB等及LC患者接受ATT前, 应先按Child-Pugh评分法评价肝功能. 依据ATLI的药物发生机制^[88,89]和WHO有关ATLI的损害程度^[97], 选择1-2种针对性强的护肝药物^[96]. 如^[92,96-101]双环醇、水飞蓟宾、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁或复方甘草酸苷, 合并胆红素升高者予熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸等. 据Chu等^[102]观察240例合并感染应用ATT的初治患者随机分成两组, 观察组予双环醇75 mg/d, 对照组应用葡醛内酯600 mg/d. 结果发现, 前者肝损伤的发病率和严重程度及需要中断服用ATT者的例数均明显优于对照组. 认为双环醇可有效安全地防止ATT患者发生潜在肝脏的损害的几率, 并有助于简化抗痨治疗用药. 建议在ATT治疗初期1-2 wk监测肝功能, 稳定后可每月复查1次, 一旦出现不适症状如尿黄、恶心等应及时复查肝功能, 以避免严重ATLI的发生. 也可应用还原型谷胱甘肽和甘草酸制剂等药物治疗, 多数ATLI患者3 wk内肝功能亦可恢复正常. 对护肝治疗有效者, 应根据病情逐渐减量, 维持治疗, 尔后缓慢停药, 以免肝功能反复或过大波动. 部分患者需因ATLI调整抗痨方案, 但目前尚缺乏对ATLI患者的随访及合理调整抗痨方案的大规模研究^[74]. 鉴于近年保肝药物治疗费用在PTB患者所占比例逐年上升, 大大增加了患者的经济负担, 已成为患者中断治疗的原因之一^[103]. 为此, 客观评价保肝药物的疗效和安全性及合理使用保肝药物需要引起重视. 另外, 有学者对国内外抗痨治疗时给予预防性应用保肝药的报道系统评价^[104], 纳入的85项研究中有77项在中国进行, 其余为印度、俄罗斯和乌克兰. 结果表明, 各研究采用的方法学质量较差, 多为小样本、无安慰剂对照和非盲法临床试验, 多为阳性结果, 存在发表偏倚, 缺少特定人群与一般人群的亚组分析, 也无法确定是否在某类人群中预防效果更好. 目前较一致的观点为, 对存在ATLI高危因素的患者, 建议在抗痨治疗同时适当给予保肝干预, 因此类人群对ATT治疗的耐受性较差, ATLI发生率达74.5%. 公认的高危因素包括高龄、营养不良、HIV感染、嗜酒、病毒性肝炎或HBV携带者、有肝病史和重症结核病患者等.

值得注意的是, 合并感染者除病原学治疗有其独特要求外, 合并应用的其他药物亦可增加原有疾病的复杂性^[105,106]. 如PTB患者多数因合并大量胸腔积液、MTB血行播散、严重毒血症症状等, 需要使用泼尼松等激素类药物, 发挥其抗炎、免疫抑制和对抗纤维蛋白沉着等药理作用, 以使患者中毒症状减轻、胸水吸收加快、胸膜黏连和增厚减少. 但激素的免疫抑制效应使免疫细胞活性降低, 机体对HBV的免疫应答削弱, 导致HBV复制活跃, 病情加重. Coutinho等^[105]研究发现, 应用激素等免疫抑制剂治疗期间, 超过50%的HBV标记阳性患者HBV可被激活, HBV DNA复制增加. 另外, de Castro等^[106]还发现, 合并感染者的ATT治疗过程中会引起患者免疫功能的变化, 激活机体对HBV的免疫反应, 从而引起肝功能损害, 甚至导致ALF.

8 提高合并感染者治疗效果的几点建议

鉴于目前二者合并感染的发病报道逐渐增加, 而临床尚缺乏切实得力的应对措施, 我们对提高患者治疗效果方面有如下建议: (1)更新模式, 转变观念: 当今便捷的交通和人口快速的流动性, 倒逼疾控系统由查、管、治一把抓的传统结防模式尽快转变为疾控督查、定点医院诊疗、基层卫生机构负责转诊和随访管理的“三位一体”模式, 三方携手助力, 各司其职, 才能够形成抗击结核病的合力, 很好地解决外来流动人口之中的防控盲区; (2)整合资源, 建立平台: 应由卫生主管部门牵头组织结核防控、呼吸内科、肝病、放射影像等多学科或边缘学科跨专业人员结盟, 集思广益、联合行动, 尽快建立合并感染患者的数据库, 做到资源共享, 尽早结束结防、呼吸、肝病医师单打独斗, 各自为战的低水平被动应付状态, 从合并感染的初治患者的遴选与发现这一源头起始, 认真做好建档管理, 选择抗痨方案前注意听取肝病、检验、影像等专业人员的综合意见, 针对不同患者情况, 制定科学合理的个体化治疗计划, 避免患者辗转于不同科室, 推诿扯皮的现象发生; (3)加强对合并感染者的基础与临床研究: 在防痨、疾控、传染病与肝病等部门、专业学会或协会组织下设立学术研究组, 组建专门的科研团队, 集中力量对HBV合并结核病的流行病学、发病机制、影

像学、临床与疾病预后、抗癆与抗HBV方案筛选、药物耐受与替代、并发症发生预测与处理等开展深入研究与探讨,形成共识后及时向医务人员普及宣传,使合并感染者的诊疗水平得到质的提高。改变目前这种低水平描述或简单重复,为职称晋升而写论文,把研究当敲门砖的功利性行为,使二者合并感染这一沉重话题尽快回归到公益性和权威性之中来;(4)重视合并感染者的临床治疗矛盾:ATT的肝损害与对MTB的抑制杀灭效果之间一直是困惑临床的一对治疗矛盾现象,一线ATT抗菌作用强,肝损害发生率高而快,二、三线药物肝毒性相对较小,但杀菌作用弱,治疗疗程要相应延长,其他不良反应多,患者依从性差,监护随访困难,且MTB易于耐药,影响疗效和预后,甚至疗程中可能使CHB和PTB二者均衍化为慢性迁延不愈的或多重耐药株的感染。因此,在目前还没有更佳控制手段出台的前提下,临床宜注意对合并感染者做好治疗前评估、治疗中监测,治疗疗程结束后随访,提高对化疗失败、中断停药可能性的认识,对疗程中的治疗变故胸中有数、沉着应对,妥善化解各种治疗困境与矛盾;(5)合并感染者抗HBV治疗疗程宜更灵活,不必完全照搬指南:初治PTB的ATT疗程多数不超过12 mo,相对于CHB临床较短,治愈可期,但其通过空气传播,扩散速度快,对人类健康威胁巨大。合并感染者多数CHB肝功能指标显示的肝脏炎症程度较轻,依据我国《慢性乙型肝炎防治指南》远未达到规定的抗病毒治疗标准。为便于控制PTB,临床多主张先于抗癆2-3 mo应用高基因耐药屏障、强HBV DNA抑制作用的药物如ETV、TDF等,使HBV DNA水平下降2个对数级以上并于整个抗癆疗程期间稳定于此水平,酌情配合护肝药物,确保肝毒性处于低弱状态,待顺利完成抗癆计划使PTB痊愈后,再依据HBV DNA、免疫应答和肝功能状态酌情确定是否延长NAs。因此,在二者合并感染,不必过于拘泥于CHB指南的要求。即使PTB获得痊愈,对二者的活动情况亦需长期或终生关注。治愈结核可大大减少MTB在人群通过呼吸道的传染,变二难为一难。

9 结论

对HBV合并MTB感染患者,HBV作为独立的负性因素,不仅加大抗MTB治疗的难度,且对

临床制定抗癆方案、遴选抗结核药物等提出了更高的要求^[7,14,15]。对此,国外已有慢性肝病合并结核病患者结核管理的指南^[17],而我国尚未引起足够重视,仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》^[107]中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核管理指南》,使临床管理与治疗有章可循。结核专业的临床医师在制定与落实抗癆方案过程中,要始终牢记ATLI这一严肃问题,及时监测与发现易感人群和早期迹象,在ATT过程中全程进行ATLI的督导排查,尤其不可忽视护肝措施的应用^[108],以免因肝脏问题中断治疗或反复调整抗癆方案,促发耐药菌出现甚至多药耐受。

10 参考文献

- 1 Yu R, Fan R, Hou J. Chronic hepatitis B virus infection: epidemiology, prevention, and treatment in China. *Front Med* 2014; 8: 135-144 [PMID: 24810645 DOI: 10.1007/s11684-014-0331-5]
- 2 Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351: h4263 [PMID: 26491030 DOI: 10.1136/bmj.h4263]
- 3 Wang WB, Zhang H, Petzold M, Zhao Q, Xu B, Zhao GM. Cost-effectiveness of the Health X Project for tuberculosis control in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 939-945 [PMID: 25199008 DOI: 10.5588/ijtld.13.0131]
- 4 Karalian MA. [The influence of chronic viral infections on tuberculosis]. *Georgian Med News* 2009; (168): 63-67 [PMID: 19359724]
- 5 Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1054-1060 [PMID: 19723392]
- 6 胡金华, 程书权, 唐振祥, 冼永超, 黄成军, 蔡毅峰, 张磊. 不同基因型HBV感染的慢性乙型肝炎患者临床与病理改变研究. *重庆医科大学学报* 2012; 37: 355-359
- 7 刘平香, 程书权. 乙型肝炎合并肺结核的若干研究进展. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 986-991
- 8 Liu YM, Cheng YJ, Li YL, Liu CE, Hsu WH. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Lung* 2014; 192: 205-210 [PMID: 24292367 DOI: 10.1007/s00408-013-9535-8]
- 9 Wang JY, Liu CH, Hu FC, Chang HC, Liu JL, Chen JM, Yu CJ, Lee LN, Kao JH, Yang PC. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *J Infect* 2011; 62: 448-455 [PMID: 21570123 DOI: 10.1016/j.jinf.2011.04.005]
- 10 Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and biochemical profile of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 8-13 [PMID: 25941429 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.01.003]
- 11 Saitou Y, Hatazi O, Aonuma H, Ogura S,

- Yamamoto N, Kobayashi T. Pulmonary tuberculoma in a patient with chronic hepatitis C: a clinical pitfall in the treatment strategy. *Intern Med* 2014; 53: 1669-1674 [PMID: 25088884]
- 12 彭东东, 王冬敏, 李鸿斌, 林健雄. 对氨基水杨酸异烟肼左氧氟沙星乙胺丁醇链霉素方案治疗初治肺结核并存慢性乙型肝炎临床观察. *中华临床医师杂志(电子版)* 2010; 4: 920-923
 - 13 许卫华, 车晓文, 姚桂芹, 林森, 朱菊人, 吕晓霞, 刘斌. 乙型肝炎病毒合并结核菌感染时的肝功能变化. *中华传染病杂志* 2002; 20: 116-117
 - 14 孙勤, 孙雯雯, 沙巍. 抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究. *中华传染病杂志* 2015; 33: 725-730
 - 15 刘平香, 程书权, 黄成军, 冼永超. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析. *中华传染病杂志* 2016; 34: 11-14
 - 16 Scott KC, Taylor EM, Mamo B, Herr ND, Cronkright PJ, Yun K, Altshuler M, Shetty S. Hepatitis B screening and prevalence among resettled refugees - United States, 2006-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 570-573 [PMID: 26042647]
 - 17 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. *Geneva: World Health Organization* 2015 Mar. [PMID: 26225396]
 - 18 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Switzerland: World Health Organization, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
 - 19 么鸿雁, 刘剑君, 张慧, 陆云霞. 中国2010年结核病疫情控制目标预测与对策. *中国公共卫生* 2009; 25: 521-522
 - 20 刘宇红, 杜建, 李亮. 结核病疫情现状及应对策略. *中华传染病杂志* 2015; 33: 321-322
 - 21 Hussain T, Kulshreshtha KK, Yadav VS, Katoch K. Human immunodeficiency virus and hepatitis B virus co-infections among tuberculosis patients attending a Model Rural Health Research Unit in Ghatampur, North India. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33: 496-502 [PMID: 26470954]
 - 22 Bushnell G, Stennis NL, Drobnik AM, Proops DC, Ahuja SD, Bornschlegel K, Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1972-1981 [PMID: 25387450 DOI: 10.1017/S0950268814002970]
 - 23 Nooredinwand HA, Connell DW, Asgheddi M, Abdullah M, O'Donoghue M, Campbell L, Wickremasinghe MI, Lalvani A, Kon OM, Khan SA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8920-8926 [PMID: 26269682 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8920]
 - 24 Kuniholm MH, Mark J, Aladashvili M, Shubladze N, Khechinashvili G, Tsertsvadze T, del Rio C, Nelson KE. Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 51-56 [PMID: 17644020]
 - 25 Blal CA, Passos SR, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, De Castro L. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 41-43 [PMID: 15616838]
 - 26 Aires RS, Matos MA, Lopes CL, Teles SA, Kozłowski AG, Silva AM, Filho JA, Lago BV, Mello FC, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol* 2012; 54: 327-331 [PMID: 22608842 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.006]
 - 27 Pando MA, De Salvo C, Bautista CT, Eyzaguirre L, Carrion G, Feola M, Lado I, Hoffman M, Biglione MM, Carr JK, Montano SM, Sanchez JL, Weissenbacher M, Avila MM. Human immunodeficiency virus and tuberculosis in Argentina: prevalence, genotypes and risk factors. *J Med Microbiol* 2008; 57: 190-197 [PMID: 18201985 DOI: 10.1099/jmm.0.47492-0]
 - 28 Sun HY, Chen YJ, Gau CS, Chang SC, Luh KT. A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 102-111 [PMID: 19251545]
 - 29 毛英, 顾佳怡, 杜守洪, 向阳. 新疆部分地区肺结核患者乙型肝炎分布特征及与肝损的关系. *现代预防医学* 2014; 41: 778-780
 - 30 刘邦英, 赵明霞, 王敏. 2001-2002年彭州市结核病患者乙型肝炎病毒感染情况调查. *淮海医药* 2004; 22: 309
 - 31 张静. 广西6所医疗单位抗结核药物致肝功能损害的现况及其危险因素研究. 南宁: 广西医科大学, 2007
 - 32 闫萍. 利福喷丁/利福平对HBV-M阳性患者肝功能影响观察. *华夏医学* 2000; 13: 281-282
 - 33 程书权. 结合2015年指南谈乙型肝炎的防治进展及基层医师应关注的问题. *中国社区医师* 2016; 8: 7-16
 - 34 伍林柏, 唐振祥, 程书权. 300例快速肝穿活检术并发病临床分析. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1081-1083
 - 35 Kharrasse G, Soufi M, Berekhli H, Intissar H, Bouziane M, Ismaili Z. Primary tuberculoma of the liver: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014; 19: 321 [PMID: 25918561 DOI: 10.11604/pamj.2014.19.321.5107]
 - 36 Peng YC, Lin CL, Kao CH. Increased risk of liver cirrhosis for tuberculosis infection: response to Shen. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1001-1002 [DOI: 10.1111/eci.12489]
 - 37 Jain D, Aggarwal HK, Jain P, Pawar S. Primary hepatic tuberculosis presenting as acute liver failure. *Oxf Med Case Reports* 2014; 2014: 153-155 [PMID: 25988063 DOI: 10.1093/omcr/omu058]
 - 38 Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, Ouerghi H, Hariz FB, Chouaib S, Chaabouni H, Mami NB. [Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C]. *Rev Med Interne* 2010; 31: e1-e3 [PMID: 20605283 DOI: 10.1016/j.revmed.2009.11.017]
 - 39 Golemba AS, Ferreyra FG, Martearena RE, Achinelli FR, Rovai GB. Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast: cross-sectional study. *Medwave* 2015; 15: e6135 [PMID: 26035138 DOI: 10.5867/medwave.2015.04.6135]
 - 40 Araújo-Mariz C, Lopes EP, Ximenes RA, Lacerda HR, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Barreto S, Salustiano DM, Albuquerque MF. Serological markers of hepatitis B and C in patients with

- HIV/AIDS and active tuberculosis. *J Med Virol* 2016; 88: 996-1002 [PMID: 26580855 DOI: 10.1002/jmv.24432]
- 41 Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-2076 [PMID: 20949552 DOI: 10.1002/hep.23937]
 - 42 郑宜翔, 马淑娟, 谭德明, 鲁猛厚. 乙型肝炎患者抗结核治疗时肝损害的Meta分析. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 585-589
 - 43 Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 221-225 [PMID: 10813146]
 - 44 Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct* 2010; 40: 163-164 [PMID: 20478985 DOI: 10.1258/td.2010.090463]
 - 45 Hung TH, Lay CJ, Tseng CW, Tsai CC, Tsai CC. The effect of tuberculosis on the mortality of cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e295 [PMID: 25526473 DOI: 10.1097/MD.0000000000000295]
 - 46 Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ, Kao CH. Risk of liver cirrhosis in patients with tuberculosis: a nationwide cohort study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 663-669 [PMID: 25903030 DOI: 10.1111/eci.12453]
 - 47 Lim YP, Lin CL, Hung DZ, Lin YN, Kao CH. Anti-tuberculosis treatments and risk of hepatocellular carcinoma in tuberculosis patients with liver cirrhosis: a population-based case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 479-485 [PMID: 25260789 DOI: 10.1007/s10096-014-2251-3]
 - 48 Laake AM, Liappis AP, Guy E, Kerr G, Benator DA. Tuberculosis reactivation in hepatocellular carcinoma: association with transarterial chemoembolization. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 267-270 [PMID: 25688446 DOI: 10.3109/00365548.2014.989540]
 - 49 Miyazawa S, Matsuoka S, Hamana S, Nagai S, Nakamura H, Nirei K, Moriyama M. Isoniazid-induced acute liver failure during preventive therapy for latent tuberculosis infection. *Intern Med* 2015; 54: 591-595 [PMID: 25786447 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3669]
 - 50 王继业, 胡金华, 程书权, 唐振祥, 张磊. 不同基因类型HBV感染早起肝硬化患者肝脏病理与临床的关系. *重庆医科大学学报* 2013; 38: 939-942
 - 51 De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, Cottalorda J, Ollier L, Giordanengo V. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016; 78: 27-30 [PMID: 26967675 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026]
 - 52 Wang CC, Kao JH. How have the recent advances in antiviral therapy impacted the management of virus-related hepatocellular carcinoma? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 911-919 [PMID: 26831361]
 - 53 Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016 Feb 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26831356]
 - 54 杨成云, 万映兰, 李梦君, 周小娟. 抗结核治疗导致乙型肝炎病毒再激活3例. *中国医药导报* 2015; 12: 143-146
 - 55 Nozaki A, Chuma M. [Hepatitis B virus management to prevent reactivation]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9: 443-447 [PMID: 26845975]
 - 56 Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, Esaki T, Kimura K. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 29 [PMID: 26819740 DOI: 10.1186/s40780-015-0030-7]
 - 57 孙建民. 拉米夫定对肺结核合并非活动性HBsAg携带者化疗过程的影响. *中国现代药物应用* 2015; 9: 128-129
 - 58 Tunca MZ, Yılmaz Akçay E, Moray G, Özen Ö, Özdemir BH. A case of cerebral tuberculosis after liver transplant and literature review. *Exp Clin Transplant* 2014; 12 Suppl 1: 117-119 [PMID: 24635807]
 - 59 Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016; 8: 385-394 [PMID: 27004086 DOI: 10.4254/wjh.v8.i8.385]
 - 60 Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26943169]
 - 61 Inoue J, Kondo Y, Wakui Y, Kogure T, Morosawa T, Fujisaka Y, Umetsu T, Takai S, Nakamura T, Shimosegawa T. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection with immune escape mutations after long-term corticosteroid therapy. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 93-98 [PMID: 26919858]
 - 62 Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, Chang M, Dai Y, Lyon JA, Shuster J, Fennelly KP. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95: 112-122 [PMID: 25595441 DOI: 10.1016/j.tube.2014.10.006]
 - 63 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]
 - 64 Costiniuk CT, Gosnell BI, Manzini TC, Du Plessis CN, Moosa MY. Tuberculous Drug-induced Liver Injury and Treatment Re-challenge in Human Immunodeficiency Virus Co-infection. *J Glob Infect Dis* 2015; 7: 151-156 [PMID: 26752869 DOI: 10.4103/0974-777X.170499]

- 65 Xia YY, Hu DY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Tu DH, Chen YX, Zhou L, Zhu LZ, Gao WW, Wang HY, Chen da F, Yang L, He PP, Li XT, He YJ, Sun F, Zhan SY. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health* 2010; 10: 267 [PMID: 20492672 DOI: 10.1186/1471-2458-10-267]
- 66 Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yousefzadeh A, Najafizadeh K, Sharifkashani B, Javanmard P, Mansouri D, Masjedi M, Velayati A. Mycobacterial infection and the impact of rifabutin treatment in organ transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 6-11 [PMID: 25579709]
- 67 Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 395-405 [PMID: 18852631 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181709464]
- 68 Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, Wang JY, Hsu CL, Chen JM, Cheng WC, Lee LN. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 5 [PMID: 24387757 DOI: 10.1186/1471-2334-14-5]
- 69 Bhushan B, Chander R, Kajal NC, Ranga V, Gupta A, Bharti H. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab. *Indian J Tuberc* 2014; 61: 318-324 [PMID: 25675695]
- 70 Sharma SK, Sharma A, Kadhiraan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 169-294 [PMID: 25404581 DOI: 10.1002/ebch.1962]
- 71 De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L, Vandekerckhove L, Nollet J, Benoit D, Vogelaers D, Van Vlierberghe H. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol* 2010; 6: 322-326 [PMID: 20358416 DOI: 10.1007/s13181-010-0047-0]
- 72 Fox GJ, Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect Dis Ther* 2013; 2: 123-144 [PMID: 25134476 DOI: 10.1007/s40121-013-0009-3]
- 73 秦道新, 张弦丽, 徐珍. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者不同化疗方案的临床研究. *热带医学杂志* 2014; 14: 1469-1471
- 74 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 王隼, 初乃惠. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤129例临床分析. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 737-740
- 75 Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, Furin JJ, Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 596-603 [PMID: 22410436 DOI: 10.5588/ijtld.11.0591]
- 76 Idilman R, Ersoz S, Coban S, Kumbasar O, Bozkaya H. Antituberculous therapy-induced fulminant hepatic failure: successful treatment with liver transplantation and nonstandard antituberculous therapy. *Liver Transpl* 2006; 12: 1427-1430 [PMID: 16933231]
- 77 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1244-1251 [PMID: 15464185]
- 78 张锡林, 黄丹, 吴燕廷, 陈小燕. 不同方案治疗合并慢性乙型肝炎肺结核患者的临床研究. *中国防痨杂志* 2011; 33: 578-581
- 79 韦贞伟, 刘燕芬, 林艳荣, 覃亚勤, 雷任国, 鲁文清, 姜春华, 李芬, 谢周华, 程万里. 肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗经验. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 536-537
- 80 Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 102-106 [PMID: 23025055]
- 81 Tsuyuguchi K, Wada M. [Management of adverse effects with antituberculosis chemotherapy]. *Kekkaku* 2011; 86: 87-99 [PMID: 21404653]
- 82 惠石生, 陈立章, 李战战. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损害干预作用的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2015; 40: 912-920
- 83 王三清, 魏魏. 水飞蓟宾与替比夫定联合在预防乙型肝炎病毒携带者抗结核治疗肝损害中的效果. *中国慢性病预防与控制* 2015; 23: 133-135
- 84 Watanabe M, Shibuya A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Koizumi W. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 333-337 [PMID: 20603047 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.04.010]
- 85 白艳红. 恩替卡韦对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝功能的影响. *中国药业* 2015; 27: 57-58
- 86 程书权. 抗结核药物致肝损害172例临床分析. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 571-573
- 87 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Jung WT, Lee OJ, Hong JW, You HS, Cho HC. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 50 [PMID: 26833347 DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2]
- 88 程书权. 因“人”因“情”选用护肝药. *中国社区医师* 2013; 47: 7-8
- 89 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的临床诊断思维. *中国社区医师* 2014; 21: 6-7
- 90 冯自明, 程书权. 水飞蓟宾联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎活动性肝硬化疗效分析. *中国全科医学* 2007; 10: 659-661
- 91 Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, A Chirino R, Dávalos M, Méndez-Sánchez N, Arrese M, Schinoni M, Lucena MI, Andrade RJ. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol* 2014; 13: 231-239 [PMID: 24552865]
- 92 Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun WW, Wang P, Bai C, Xiao HP, Sha W. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Mar 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26935778 DOI: 10.1002/pds.3988]
- 93 Agal S, Baijal R, Pramanik S, Patel N, Gupte P, Kamani P, Amarapurkar D. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1745-1752 [PMID: 16246196]
- 94 Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, Tu D, Deng P, Cheng S, Wang X, Yuan Y, Liu F, Hu D, Zhan S. Effect of scheduled monitoring of liver

- function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China. *BMC Public Health* 2012; 12: 454 [PMID: 22712786]
- 95 Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 161-167 [PMID: 23020522 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x]
- 96 程书权. 护肝药物知多少—已经淘汰和临床常用的护肝药物. *中国社区医师* 2013; 29: 5-6
- 97 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的防治策略. *中国社区医师* 2014; 21: 8-9
- 98 Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 594-599 [PMID: 25732608 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.003]
- 99 Amathieu R, Levesque E, Merle JC, Chemit M, Costentin C, Compagnon P, Dhonneur G. [Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 416-421 [PMID: 23683460 DOI: 10.1016/j.annfar.2013.03.004]
- 100 Jahan S, Khan M, Imran S, Sair M. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 620-622 [PMID: 26060158]
- 101 Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, Palestino-Domínguez M, Bello-Monroy O, Nuño N, López A, Bucio L, Souza V, Hernández-Pando R, Muñoz L, Gutiérrez-Ruiz MC, Gómez-Quiroz LE. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage. *Toxicol Sci* 2013; 135: 26-36 [PMID: 23764483 DOI: 10.1093/toxsci/kft134]
- 102 Chu NH, Li L, Zhang X, Gu J, Du YD, Cai C, Xiao HP. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 475-480 [PMID: 25860005 DOI: 10.5588/ijtld.14.0579]
- 103 Hu D, Liu X, Chen J, Wang Y, Wang T, Zeng W, Smith H, Garner P. Direct observation and adherence to tuberculosis treatment in Chongqing, China: a descriptive study. *Health Policy Plan* 2008; 23: 43-55 [PMID: 18156634]
- 104 Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365 [PMID: 18939987 DOI: 10.1186/1471-2458-8-365]
- 105 Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2-13 [PMID: 20398732 DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.005]
- 106 de Castro L, do Brasil PE, Monteiro TP, Rolla VC. Can hepatitis B virus infection predict tuberculosis treatment liver toxicity? Development of a preliminary prediction rule. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 332-340 [PMID: 20132625]
- 107 中华医学会结核病学分会. 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 732-736
- 108 程书权. 保肝药物应用的基本原则及选用技巧. *中国社区医师* 2016; 11: 17-19

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景

顾生旺, 吴德平, 李荣清

顾生旺, 解放军第八二医院感染内科 江苏省淮安市 223001

吴德平, 解放军第八二医院细胞治疗中心 江苏省淮安市 223001

李荣清, 淮阴师范学院化学系 江苏省淮安市 223001

顾生旺, 主任医师, 主要从事乙型肝炎抗病毒与肝纤维化治疗研究。

作者贡献分布: 本文立题文献检索论文书写由顾生旺完成; 李荣清负责英文摘要审查修改; 吴德平负责完善参考文献PMID号与DOI号著录。

通讯作者: 顾生旺, 主任医师, 223001, 江苏省淮安市清河区健康东路100号, 解放军第八二医院感染内科。
gushow@sina.com
电话: 0517-83869662

收稿日期: 2016-01-30

修回日期: 2016-03-14

接受日期: 2016-03-29

在线出版日期: 2016-06-28

Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects

Sheng-Wang Gu, De-Ping Wu, Rong-Qing Li

Sheng-Wang Gu, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

De-Ping Wu, Cell Therapy Center, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Rong-Qing Li, Department of Chemistry, Huaiyin Normal University, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Wang Gu, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, 100 Jiankang East Road, Qinghe District, Huaian 223001, Jiangsu Province, China. gushow@sina.com

Received: 2016-01-30

Revised: 2016-03-14

Accepted: 2016-03-29

Published online: 2016-06-28

Abstract

Sixteen years have passed since the initial antiviral treatment of chronic hepatitis B (CHB). Goal of the antiviral treatment is not only to suppress viral replication, but to achieve sustained response after a limited period of treatment and then discontinuation of drugs. Nucleos(t)ide analogues (NAs) and interferons are two types of therapeutic agents with different antiviral mechanisms for treatment of CHB. Monotherapy with NAs or interferons can only achieve ideal goal in a part of CHB patients, and combination and/or sequential therapy with both is an important attempt for CHB treatment in recent years. For patients previously treated with NAs, interferons can be used to replace NAs or in combination with them for a limited period. If interferons do not show good efficacy, then NAs, alone or in combination with interferons, can be used. For patients with high viral load, initial combination therapy may show better efficacy. According to the baseline and response guidelines, the treatment plan should be optimized frequently, and the treatment compliance emphasized with maintenance, medication and examination, along with the

■背景资料

从拉米夫定到阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦(entecavir, ETV)到替诺福韦,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]使80%以上的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情稳定,但NAs仅仅抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制,不能彻底清除HBV,疗程长且可能耐药、基因突变或停药后病情复发。干扰素(interferon, IFN)对高病毒复制者效果不好且需要注射给药,有骨髓抑制与流感样不良反应等,患者不易接受;2015年版乙型肝炎防治指南将ETV,替诺福韦作为CHB首选治疗,国内外将聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFNα从治疗丙型肝炎过渡到乙型肝炎。

■同行评议者

朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染科; 盛吉芳, 主任医师, 浙江大学附属第一医院感染科

■ 研发前沿

NAs长期抗病毒达到乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清学转换者不足30%;达停药标准停药后维持持久应答者不到30%;肾毒性、低磷血症及耐药随疗程增加而增加;欧洲指南已建议HBeAg阳性或阴性患者进行48 wk Peg-IFN α 治疗;对没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者长期NAs治疗。

administration of chronic diseases, in order to ensure that HBV DNA level is lower than baseline level. For those who have had a continuous drop of HBsAg and HBeAg levels, prolonged treatment or combination of the treatment with dendritic cell (DC) therapy and immunotherapy may achieve more persistent immune control.

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

Key Words: Chronic; Viral; Hepatitis; Type B; Nucleos(t)ide analogues; Interferon; Polyethylene glycol; Entecavir

Gu SW, Wu DP, Li RQ. Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗16年,治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与干扰素是治疗CHB的两大类作用机制不同的药物,各自单一治疗只能使部分CHB患者达到理想治疗目标,两者联合、序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者可换用或联用有限疗程干扰素,对干扰素效果不好者可加用或换用NAs长期治疗,对高病毒载量患者,初始联合治疗可能获益更大;根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案并强调保养、治疗与检查依从性与慢性病管理,确保HBV DNA在检测线以下,对治疗中HBeAg和HBsAg水平持续下降者,延长疗程或配合树突状细胞(dendritic cell, DC)治疗、免疫治疗,可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

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

关键词: 慢性; 病毒性; 肝炎; 乙型; 核苷(酸)类似物; 干扰素; 聚乙二醇化; 恩替卡韦

核心提示: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与

干扰素各自单一疗效均不够理想,两者联合或序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者、干扰素效果不好者、高病毒载量患者,根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案、延长疗程或配合树突状细胞治疗,可争取更好、更持久免疫控制。

顾生旺, 吴德平, 李荣清. 恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

0 引言

长期口服恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦等药抗病毒,有限疗程干扰素(interferon, IFN)皮下注射是治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的两项主要有效措施,各自单独治疗均有其局限性且效果不理想;通过ETV联合或序贯IFN治疗,在长期控制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制的同时,积极争取更好更持久的乙型肝炎免疫控制,努力实现乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的血清转换与乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平的持续下降甚至转阴是目前研究的热点与方向。

1 研究现状

1.1 聚乙二醇IFN α 对HBeAg血清转换率和清除率最高,可作为HBeAg阳性CHB一线药物 Lee等^[1]定义部分病毒应答(partial virological response, PVR):治疗1年时HBV DNA>116拷贝/mL。142例CHB,平均ETV疗程65 mo,86例(60.6%)HBeAg阳性;ETV治疗1年和7年时,累计病毒学应答(virological response, VR)率分别54.9%、98.2%;HbeAg阳性与初始谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平是PVR独立危险因素;64例PVR,延长ETV 4年后,47例(73.4%)获VR,3例(2.1%)病毒突破,出现HBV耐药变异株;VR组HBeAg累积血清转换率明显高于PVR组($P = 0.018$)。PVR患者ETV治疗1年,如果HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL,无1例发生HBeAg血清转换;多变量分析明确ETV治疗1年时病毒学应答是HBeAg血清转换的唯一决定因素,为实现e抗原血清转换,HBeAg阳性的PVR(特别HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL)需要调

整治疗方案。湘雅医院对14个随机对照试验进行Meta分析^[2]显示: 中国HBeAg阳性CHB, 聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFN α 组ALT复常率、HBV DNA阴转率、HBeAg血清转换率、HBeAg血浆清除率和肝纤维化改善均高于IFN α 组, 差异有统计学意义。国内6个中心230例CHB^[3], 115例Peg-IFN α -2b[1 μ g/(kg \cdot wk)], 115例IFN α -2b(3 MU、3次/wk); 24 wk治疗结束时Peg-IFN α -2b组完全应答率、HBV DNA抑制率、HBeAg阴转率、HBeAg血清转换率、ALT复常率高于IFN α -2b组, 但无统计学意义; 随访24 wk Peg-IFN α -2b组HBeAg阴转率(24.35%)明显高于IFN α -2b组(13.91%), 有统计学差异。单药临床研究^[4]认为Peg-IFN治疗6-12 mo明显优于ETV。Peg-IFN α 与ADV联合^[5]组ALT复常率、HBV DNA阴转率和HBeAg血清转换率高于ADV单药组, 差异有统计学意义。

1.2 IFN单药治疗24 wk应答不佳和高病毒载量CHB, 主张Peg-IFN联合ETV治疗。南方医院报告^[6]193例IFN治疗24 wk应答不佳的HBeAg阳性CHB, A组联用ETV或ADV, B组继续IFN单药治疗, C组换NAs治疗; 疗程48 wk时, A组和C组HBV DNA转阴率、ALT复常率均高于B组(A组: $\chi^2 = 26.808$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.485$, $P = 0.017$; C组: $\chi^2 = 21.257$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.369$, $P = 0.018$); 加ETV组HBV DNA转阴率高于加ADV组($\chi^2 = 8.255$, $P = 0.004$)。疗程72 wk时, A组27例(39.7%)HBeAg血清学转换, 明显高于B、C两组($\chi^2 = 4.238$, $P = 0.04$ 和 $\chi^2 = 7.681$, $P = 0.006$); 58例(85.3%)HBV DNA转阴, 59例(86.8%)ALT恢复正常, 均高于B组($\chi^2 = 23.018$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.987$, $P = 0.014$), 但与C组比较, $P > 0.05$; 联合ETV组HBV DNA转阴率和HBeAg血清学转换率均高于加ADV组($\chi^2 = 9.823$, $P = 0.002$ 和 $\chi^2 = 5.450$, $P = 0.020$)。D组, 28例HBV DNA均持续较高水平, HBeAg升高, ALT反复波动。曾文等^[7]报告Peg-IFN α -2a联合ETV治疗高病毒载量HBeAg阳性CHB患者, 6 mo HBV DNA阴转率、ALT复常率均优于Peg-IFN单药, 安全性良好。李仕雄等^[8]观察Peg-IFN α -2a联合ETV 48 wk治疗高病毒载量CHB 37例, 12、24、48 wk HBeAg阴转率分别32.4%、54.1%、73%; 明显高于35例单服ETV组(22.9%、28.6%、48.6%)。范红顺等^[9]报告序贯治疗组ETV 0.5 mg/d, 12 wk后, 改用

IFN α -2b, 5 MU/2 d, 36 wk; 对照组单用IFN α -2b 5 MU/2 d, 48 wk; 序贯治疗可提高高病毒载量CHB患者血清转换, 降低病毒耐药变异发生率, 长期抑制HBV。张志敏等^[10]报告ETV 4 wk后联合IFN α -2b治疗高病毒载量CHB优于单药治疗; 孙建民^[11]报告64例, 联合治疗组HBeAg转阴20/32(62.50%)、HBeAg血清学转换13/32(40.63%), 对照组分别为11/32(34.38%)、5/32(15.63%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.06$ 、4.95, $P < 0.05$)。

1.3 ETV经治HBeAg阳性CHB, 序贯Peg-IFN α -2a治疗有助于HBeAg血清转换和HBsAg定量下降。多中心、随机、开放标签研究^[12], HBeAg阳性CHB患者ETV治疗1-3年达到HBV DNA $<10^3$ 拷贝/mL和HBsAg <100 PEIU/mL后, 53例换Peg-IFN α -2a(180 μ g/wk, 重叠ETV 8 wk), 49例继续ETV, 疗程48 wk; 两组基线HBV DNA、HBeAg、ALT、HBsAg相似, 低水平。Peg-IFN α -2a组13%(7/53)HBsAg阴转(ETV组为0, $P < 0.05$); Peg-IFN α -2a组6%(3/53)HBsAg血清学转换而ETV组为0($P < 0.05$)。Peg-IFN α -2a疗程中HBsAg降幅明显高于ETV($P < 0.001$)。Peg-IFN α -2a组不良反应(AE)高于ETV组(全部AE, 72% vs 2%, 严重AE, 7% vs 0%), 3例终止Peg-IFN α -2a治疗, ETV治疗获得维持病毒学应答半年以上者换用固定疗程Peg-IFN α -2a, 比继续ETV治疗, 能获得更高的HBsAg阴转率。换用Peg-IFN α -2a前, HBeAg阴转和HBsAg <3000 IU/mL者有较高的HBsAg阴转率(27%, 4/15)。Peg-IFN α 降低HBsAg定量水平最好, 但对血浆HBsAg清除率和其他几种抗HBV药物相比无明显优势。有研究者^[13]对长期ETV治疗未获HBeAg血清转换者, 转换至48 wk Peg-IFN α -2a, 治疗结束与随访1年时HBeAg血清转换分别17.7%(11/62), 38.7%(24/62); 治疗结束时63.6%(7/11)HBeAg血清转换者在随访结束维持转换, 33.3%(17/51)HBeAg血清未转换者在随访后期转换, 6/7例持续HBsAg清除, 持续HBV DNA抑制率60%(27/45)。Chen等^[14]报告57例ETV治疗96 wk HBV DNA <500 拷贝/mL且0.227 PEIU/mL $<$ HBeAg ≤ 50 PEIU/mL的HBeAg阳性CHB, 27例ETV与Peg-IFN α -2a联合治疗12 wk后Peg-IFN α -2a单药治疗至48 wk(试验组), 30例继续ETV治疗48 wk(对照组); 试

■ 相关报道

同步Peg-IFN α 与NAs联合治疗是否能提高疗效不确定。同步联合方案较Peg-IFN α 单药在治疗结束时HBeAg转换、HBsAg清除、病毒学应答、生化学应答等方面存在一定优势, 但未显著改善停药后的持久应答率。另有研究显示在Peg-IFN α 基础上加ETV, 并未提高HBeAg血清学转换率以及HBsAg清除率。使用NAs降低病毒载量后联合或序贯Peg-IFN α 的方案, 较NAs单药在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势。

■ 创新盘点

目前大多数ETV联合或序贯IFN治疗CHB的报告为小样本临床研究, 循证医学级别不高; 对IFN不良反应重视不够, 甚至片面追求转阴, 加量Peg-IFN α 治疗失代偿肝硬化致死; Peg-IFN α 可致谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、透明质酸和铁蛋白明显升高, 加速肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢, 未得到肝病专家应有重视。

验组HBeAg阴转率与HBeAg血清学转换率分别40.7%和37%, 与对照组16.7%和13.3%比, $P < 0.05$ 。试验组HBsAg清除率和HBV DNA反弹率分别7.4%与11.1%, 对照组无HBsAg清除和HBV DNA反弹($P > 0.05$)。治疗48 wk, 试验组HBsAg水平($2866.0 \text{ IU/mL} \pm 2580.4 \text{ IU/mL}$)明显低于对照组($4335.8 \text{ IU/mL} \pm 2650.0 \text{ IU/mL}$, $P < 0.05$)。

1.4 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者和Peg-IFN治疗的HBeAg阴性患者 荷兰医学中心胃肠肝病科Reijnders等^[15]用Peg-IFN治疗48 wk, HBeAg清除率34%, 6例HBsAg消失(10%), ETV组HBeAg清除9%, 无HBsAg消失($P = 0.007$); Peg-IFN与ETV组HBsAg下降分别 $0.94 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $0.38 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.07$; ETV组48 wk时, HBV DNA下降 $4.5 \log_{10}$ 拷贝/mL比Peg-IFN组下降 $2.2 \log_{10}$ 拷贝/mL更显著($P < 0.001$), HBeAg清除组48 wk时HBsAg平均下降 $1.98 \log_{10} \text{ IU/mL}$, 未清除者下降 $0.36 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.006$ 。HBeAg阳性患者, 血清HBsAg与HBV DNA水平显著正相关, 无论ETV或Peg-IFN组, 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者, HBsAg下降幅度和治疗方案无关; ETV组HBV DNA下降优于Peg-IFN, HBsAg下降仅发生在基线ALT $> 2 \text{ ULN}$ 者, 但Peg-IFN组, HBsAg下降和基线ALT升高无相关性。HBeAg阴性者, 血清HBsAg与HBV DNA无相关性; Peg-IFN治疗后HBsAg显著下降, 而ETV治疗组HBsAg无显著下降; HBsAg下降仅和治疗方案有关。Brouwer等^[16]报告代偿期乙型肝炎24 wk ETV治疗后, 随机分组, 85例加Peg-IFN($180 \mu\text{g/wk}$), 90例继服ETV, 总疗程48 wk时HBeAg清除且HBV DNA $< 200 \text{ IU/mL}$ 为有效; 有效者72 wk时停ETV, 所有患者随访到96 wk, 联合治疗组有效率19%(16/85), 单药ETV有效率10%(9/90)($P = 0.095$)。权衡HBV DNA水平, 发现Peg-IFN与有效率显著相关(相对危险度4.8; 95%可信区间1.6-14, $P = 0.004$), 停ETV后疾病缓解率分别13%和2%($P = 0.007$), 停药率分别79%(11/14)和25%(2/8)($P = 0.014$); 96 wk时, HBeAg血清转换率分别26%、13%($P = 0.036$), Peg-IFN使HBsAg、HBeAg、HBV DNA显著下降($P < 0.001$)。

1.5 ETV联合Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB, 提高IFN对高载量病毒应答率 日本学者^[17]认

为CHB的理想治疗目标是消除HBsAg, 减少肝癌, 而不是仅仅控制HBV DNA; 为此, 临床正尝试各种NAs与IFN联合治疗。由于不同作用机制, 以协调的方式发挥作用, 联合治疗比单药好; 适当选择患者是取得理想抗病毒效果的关键。本组CHB抗病毒前均有肝炎活动且HBsAg基线水平较低, 经ETV与Peg-IFN联合治疗, 抗病毒效果71%, 优于拉米夫定与Peg-IFN联合治疗。马玉秀^[18]报告80例CHB, 分别Peg-IFN α -2a与ETV联合治疗和单用Peg-IFN α -2a; 联合组ALT复常率(87.5%)和HBV DNA转阴率(80.0%)明显高于对照组55.30%和60.0%($P < 0.05$); 联合组耐药发生率5.8%, 对照组8.5%($P > 0.05$)。张春等^[19]报告60例HBeAg阳性CHB分3组, 联合治疗组: ETV 0.5 mg/d , Peg-IFN α -2a $180 \mu\text{g/wk}$; ETV组; 派罗欣组; 48 wk后, 联合、ETV两组生化学和病毒学应答差异无统计学意义, HBeAg血清学应答差异有统计学意义; 联合、派罗欣两组比较生化学、病毒学和HBeAg血清学应答差异均有统计学意义。Hagiwara等^[20]报告17例C基因型CHB患者, Peg-IFN联合ETV治疗48 wk, 随访24 wk结束, 8/11(73%)HBeAg血清学转换, 治疗结束与随访期间HBV DNA平均下降 $5.2 \log$, $3.3 \log$ 拷贝/mL; 治疗结束肝内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)下降到 $1.4 \log$ 拷贝/ μg ; 治疗末11例没有病毒复燃者, 只有2例(18%)cccDNA $> 4.5 \log$ 拷贝/ μg ; 所有HBV DNA复燃者, cccDNA水平均显著高于未复燃者($P = 0.027$)。联合治疗前景乐观, 能大幅度降低血清HBV DNA、肝内cccDNA。佑安医院报告90例HBeAg阳性CHB, 对照组45例ETV治疗, 观察组45例另加IFN α -1b, 500 WU, 3次/wk, 5 mo, 观察组总有效率显著大于对照组(91.22% vs 66.67%)($P = 0.002$), HBeAg下降程度(9.15 ± 3.42 , 4.34 ± 1.56)优于对照组(8.99 ± 3.53 , 6.17 ± 2.28)($P < 0.05$)^[21]。周一鸣等^[22]报告40例分两组, 治疗24 wk时, 试验组HBsAg和HBeAg比治疗前明显下降($P < 0.05$), 与对照组比较, $P < 0.05$; ETV有效者加用IFN, 提高HBeAg血清转换率, 缩短疗程。崔敬荣等^[23]报告CHB 108例, 随机分3组, 每组36例; 序贯联合组HBV DNA阴转率和ALT复常率分别77.78%、91.67%, 明显高于单药组。序贯联合组完全

应答率52.78%, 明显高于ETV组(22.22%)和IFN(36.11%)。多篇文献报告^[11,24-27]联合应用不会交叉耐药, 可延缓或阻止耐药突变; 联合组血清HBeAg转阴率43.0%-63.6%-88.64%^[27], 对照组17%-28.1%。李媚等^[28]报告24 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率37.4%(43/115), 单药组27.1%(39/144); 48 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率64.2%(61/95), INF α 组39.5%(49/124); 张志敏等^[29]报告120例患者联合治疗48 wk, HBV DNA不可检测率93.3%, HBeAg阴转率93.3%, HBeAg转换率56.7%, HBsAg阴转率0; 治疗72 wk后, HBV DNA不可检测率97.5%, HBsAg阴转率94.1%, HBeAg转换率70.8%, HBsAg阴转率33.3%; 刘洪波等^[30]报告ETV与Peg-IFN α -2a联用48 wk, HBsAg定量从3179.72 IU/mL \pm 2592.26 IU/mL降到1104.76 IU/mL \pm 2316.47 IU/mL, 差异有统计学意义。王欢等^[31]报道, 国外随访96 wk时, 单用ETV血清学转换率13%(12例), 而联合Peg-IFN 26%(22例), 联合Peg-IFN使HBsAg、HBeAg和HBV DNA水平显著降低($P<0.001$), 耐受性好; 联合治疗24 wk时可获得更高HBeAg应答率, 双药治疗可使病毒大幅降低, 防止停用ETV后病毒反弹。曹振环等^[32]报告Peg-IFN α -2a联合ADV 48 wk, 100%(25/25)HBV DNA低于检测值且疗程中保持不可检测; 治疗48-96 wk时HBsAg血清学转换率12%(3/25)、28%(7/25); 随访至120 wk, HBsAg血清学转换率32%; 延长治疗至96 wk无新发不良反应, 显著提高HBeAg阴性CHB的抗病毒疗效, 提高HBsAg血清学转换率, 是值得探索的优化治疗策略之一。葛迎春^[33]报告联合治疗组总有效率、HBeAg和HBV DNA转阴率均显著高于对照组, 不良反应显著低于对照组。阿衣枯力·托乎提^[34]报告18例ETV与派罗欣联合治疗12、24、48 wk HBeAg转阴率、HBeAg/抗HBe血清转换率、HBV DNA转阴率、AST复常率、ALT复常率与派罗欣组比较, $P<0.05$; 1年随访, 联合治疗组所有患者治愈, 对照组仅10例治愈。张松林^[35]报告联合治疗组HBeAg转阴率、HBV DNA转阴率分别84%、64%, 对照组48%、28%, 差异有统计学意义; 治疗组不良反应20%(5/25), 对照组16%(4/25), 差异无统计学意义。李瑞芝等^[36]报告Peg-IFN联合ETV 48 wk, HBeAg转阴率44%, 血清学转换率16%, 明显高于对照组; 那妍等^[37]报

告35例HBeAg阴性CHB接受Peg-IFN α -2a联合ETV治疗, 48 wk, 100%患者HBV DNA低于检测值, 治疗96 wk与随访至120 wk, HBsAg血清学转换率分别28%, 34%。

1.6 序贯Peg-IFN方案治疗CHB急性加重患者, 安全、有效、疗程短 CHB急性加重定义^[38]: ALT >10 ULN, 总胆红素 <2 mg/dL, 对19例HBeAg阳性ETV治疗者(1组), ALT 5-10 ULN, 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 24 wk; 13例HBeAg阴性者(2组), 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 48 wk; Peg-IFN开始治疗2 wk后停ETV; 对照组为35例HBeAg阳性患者(3组)与24例HBeAg阴性患者(4组), 均为ALT >5 ULN且ETV单药持续治疗; 序贯Peg-IFN组, 96 wk时1组, 2组持续VR 69.2%、80.0%; 复燃率23.1%、11.2%; 1组, 3组HBeAg血清转换率分别46.2%、42.1%; 1组, 2组HBsAg清除率分别15.4%、30.0%; 对照组无1例HBsAg清除。

1.7 HBsAg动态变化和24 wk HBeAg下降程度可预测48 wk疗效 意大利都灵大学研究20例A, B, C和E基因型高病毒血症CHB, ETV 12 wk后联合Peg-IFN α -2a治疗12 wk, 最后PEG-IFN α -2a单独治疗36 wk; 对照组20 Peg-IFN α -2a单药治疗48 wk; 序贯联合与Peg-IFN单药比, 持续性VR 60%、10%; HBeAg血清学转换率75%、40%; C型病毒学应答较好, A型血清学反应较好, E型反应较差^[39]; 序贯疗法给非基因D型高病毒血症CHB带来希望。俞喆珺等^[40]报告基线HBeAg <50 S/CO者, 序贯联合治疗获得更多HBeAg及HBsAg阴转趋势; Li等^[41]报告HBeAg阳性CHB长期ETV未实现e抗原血清转化者81例, Peg-IFN- α -2a联合ETV治疗48 wk(序贯联合组), 另116例继续服ETV, 序贯联合组e抗原血清转化44%, ETV组6%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO与 >200 S/CO组, e抗原血清转化率分别64.2%、17.9%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO和HBsAg <1000 IU/mL, 联合治疗第12周HBsAg下降 ≥ 0.5 log₁₀IU/mL, 同时符合上述三条件, e抗原血清转化92.31%, 48 wk HBsAg清除83.3%。陈新月等^[42,43]研究联合治疗和延长疗程是获得HBsAg血清转换的关键, 肝组织内HBsAg阳性和血清抗HBs低水平者易复发, 疗程1年时血清HBsAg滴度 <250 IU/mL可能是HBsAg易转阴的预测指标。HBsAg血清学转换是目前最

应用要点

NAs经治患者可换用或联用有限疗程Peg-IFN α , 对Peg-IFN α 效果不好者应该及时加用或换用NAs长期治疗, 对高病毒载量患者, 初始联合治疗获益更大; 对治疗中HBeAg和HBsAg持续下降者, 延长疗程或配合DC细胞治疗、免疫治疗, 可提高疗效。

■名词解释

免疫应答: 免疫耐受期后免疫系统逐渐成熟, 开始出现针对病毒的免疫反应, 疾病进入免疫清除期;
病毒学应答: 治疗过程中, 血清HBV DNA低于检测下限;
持续病毒学应答: 停止治疗后血清HBV DNA持续低于检测下限。

高治疗目标, 最接近临床治愈, 部分患者肝内仍可有低水平HBV cccDNA, 尚不能认为乙型肝炎痊愈^[44]。HBsAg清除平均年龄(48.8岁±13.81岁), B基因型高于C基因型($P = 0.014$), 肝硬化患者HBsAg转阴后仍可发生肝癌^[45]。于海滨等^[46]研究应答组和无应答组12 wk ALT分别为60.75 U/L±24.95 U/L和37.03 U/L±18.45 U/L; 应答组及无应答组24 wk CD8⁺CD38⁺/CD8⁺分别71.20%±11.70%和56.79%±7.72%; Peg-IFN α -2a治疗非活动性HBsAg携带者过程中, CD8⁺CD38⁺/CD8⁺明显升高可能系机体免疫被激活, 促进HBsAg清除。陈璐等^[47]报告基线HBsAg≤1500 IU/mL者, 加Peg-IFN治疗结束时HBsAg≤150 IU/mL、HBeAg清除明显高于基线HBsAg>1500 IU/mL者(HBsAg≤150 IU/mL: 66.7% vs 14.8%, $P = 0.0024$; HBeAg清除: 58.3% vs 22.2%, $P = 0.0272$)。联合Peg-IFN α 对已经获得VR的ETV经治患者有更高的HBsAg下降及HBsAg≤150 IU/mL的概率; 基线HBsAg≤1500 IU/mL者加Peg-IFN能获得更好免疫控制。Jung等^[48]报告NAs治疗1年, HBeAg阳性与阴性患者VR分别57.8%、54.4%; 年龄>40岁, 治疗前HBV DNA>2000000 IU/mL是HBeAg阳性者VR的独立危险因素; 年龄>40岁, 治疗结束时HBeAg>3.7 logIU/mL是HBeAg阴性者VR的独立危险因素, 随访中无肝功能失代偿, 无肝细胞癌发生, 所有患者再次抗病毒均有效; 选择合适的独立危险因素作参考, 可以按亚太肝脏研究学会年会建议停药, 停药后常规监测, 长期预后仍需进一步评价。有研究^[49]Peg-IFN停药后HBsAg清除率可持续增加, HBeAg阳性患者停药后3年HBsAg清除率11%, HBeAg阴性患者停药后5年HBsAg清除率12%。Tangkijvanich等^[50]报告126例, 随机分组, 单药63例, 联合组63例, 疗程48 wk, VR定义: 第96周HBV DNA<2000 IU/mL。基线HBsAg水平(OR = 3.14, $P = 0.012$), rs3077多态性(OR = 2.78, $P = 0.011$)是VR的独立预测因素, GG基因型(rs3077)且基线HBV DNA<1000 IU/mL者VR 76.5%, HBsAg清除29.4%。治疗第12周HBsAg无下降且HBV DNA下降<2 log₁₀IU/mL者无1例取得VR。联合治疗更好抑制HBV DNA, 但在改善VR与HBsAg清除或下降方面, 不优于单药治疗; 应该重视宿主与病毒因素对治疗决策及效果的影响。ETV治疗取

得病毒学应答者值得转换Peg-IFN治疗^[51]。Buster等^[52]报告172例CHB, 91例Peg-IFN α -2b(100 μg/wk), 81例Peg-IFN α -2b联合拉米夫定, 治疗52 wk, 46%(78/172)HBeAg转阴; 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴均为47/172(27%); 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴者HBV DNA<400拷贝/mL分别47%, 21%, $P = 0.009$; HBsAg转阴分别36%, 4%, $P<0.001$; 联合组与Peg-IFN单药组早期HBeAg转阴分别35%, 21%($P = 0.10$), HBsAg转阴分别15%, 8%($P = 0.14$); 纪永健等^[53]报告Peg-IFN α -2a治疗24 wk, HBeAg定量下降>2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效更佳, 24 wk HBeAg下降<2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效不佳, 加用拉米夫定可提高疗效。大约1/3 HBeAg阴性对24 wk Peg-IFN 治疗有效者, 在2年随访中复发, 尽管对Peg-IFN总有效率有限, 但有效者血清HBsAg明显下降, HBsAg清除率26%, 需要进一步研究HBeAg阴性患者对Peg-IFN的疗效预测指标^[54]。李明慧等^[55]研究Peg-IFN α -2a治疗12、24和48 wk获得VR的HBeAg血清转换率分别43.8%、21.4%和18.9%; 治疗12、24、48 wk VR组, 随访结束时HBeAg血清转换率分别42.9%、33.3%和27.6%。多因素分析, 治疗72 wk HBeAg血清转换与治疗结束时HBV DNA阴转显著相关, 治疗12 wk和持续HBeAg血清学转换以及VR均与ALT基线水平相关, HBeAg血清学转换与基础HBV DNA载量无关, 但与治疗过程中VR相关。樊蓉等^[56]报告多因素回归分析证实, 基线抗HBeAg定量(≥4.4 logIU/mL vs <4.4 logIU/mL)在两个队列中均为治疗结束发生HBeAg血清学转换的独立预测因素, 且OR值高于基线HBV DNA和基线ALT。临床研究表明, 现行抗病毒药物治疗1年, 不到30%的HBeAg阳性者获HBeAg血清转换。窦晓光等^[57]研究264例初治HBeAg阳性CHB患者Peg-IFN α -2a治疗24 wk, 快速应答(HBsAg<1500 IU/mL和HBV DNA<1×10⁵拷贝/mL)者全部进入A组, 继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk; 未获得快速应答者随机按1:1:1入组, B组继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk, C组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk, D组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk并在29-66 wk加ADV。4组患者停止治疗后均随访24 wk。快速应答者(A组)治疗和随访结束后HBeAg血清学转换率(48.5%)显著高于未获快速应答者(B组、C组和D组); 高于既

往Peg-IFN α -2a的III期临床试验(32%)和Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB的NEPTUNE研究(36.2%); 樊和斌等^[58]报告B、C基因型持续应答率分别66.7%(12/18), 27.3%(3/11); HBeAg阴性与阳性者持续应答率分别87.5%(7/8), 38.1%(8/21), $P < 0.05$. HBV基因型及HBeAg不同状态是预测Peg-IFN α 疗效的重要因素, 后者比前者意义更大. Wong等^[59]报告Peg-IFN α -2b治疗结束时, HBeAg血清转换37%, 随访5年时, HBeAg血清学转换60%; 2例(2.4%)HBsAg清除, 2例肝纤维化进展; 29%发生VR(HBeAg血清学转换, HBV DNA <1000 拷贝/mL). 范文君等^[60]报告根据效果指导治疗的原则, 筛选出可能获得成功机会的患者, 显著增加HBeAg血清转换率与HBsAg清除.

1.8 部分研究认为联合治疗或序贯治疗无明显差别, 不改变停药后的持久疗效 Wong等^[61]报告IFN抗病毒作用较弱, 通过免疫调节, 只有1/3效果满意. 徐京杭等^[62]报告172例HBeAg阳性CHB, 序贯治疗83例, 先用拉米夫定, 第25周加IFN α -2b(5 MU, 隔日1次), 48 wk治疗结束时, 序贯治疗组与89例拉米夫定单药组HBeAg阴转率分别31.6%、22.2%($P > 0.05$); 血清学转换率分别27.6%、16%($P > 0.05$); 停药后随访24 wk, 序贯组与拉米夫定组疗效无明显差异, 序贯治疗可减少病毒变异; 马晓宇等^[63]报告PEG-IFN α -2a能部分明显降低拉米夫定治疗失败者HBV DNA水平, 促进HBeAg和HBsAg血清学转换, 48 wk治疗结束时, 13.64%(3/22)血清HBsAg消失, 出现HBsAb, 40.91%(9/22)HBeAg血清学转换, 48 wk随访, HBeAg血清学转换率36.36%(8/22). 有研究报道^[64,65]报告ETV治疗乙型肝炎长期有效, 尤其对失代偿肝硬化效果显著且安全; Peg-IFN α 使HBV DNA明显下降, HBeAg血清转换率更高, IFN与NAs联用不提高持续治疗效果, 但ETV与IFN联用减少肝癌发生.

1.9 重视轻度ALT异常, 不良结局家族聚集性乙型肝炎, 肝组织炎症活动患者的抗病毒 王磊等^[66]报告ALT <2 ULN的CHB患者, 49.2%肝组织存在较明显的炎症, 36.4%存在纤维化, 欧洲指南将ALT高于1倍ULN作为抗病毒指征, 具有一定的合理性. 陈学福等^[67]报告ALT <2 ULN且HAI(G) ≥ 2 的CHB 100例获得良好的病毒学、血清学应答和组织学改善, 安全性

好, Peg-IFN α -2a组HBeAg血清转换率显著优于ETV. Peg-IFN α -2a组50例, 其中HBeAg阳性34例; ETV组50例, 其中HBeAg阳性33例; 治疗48 wk, Peg-IFN α -2a与ETV组血清HBV DNA阴转率分别66.0%和72.0%($P = 0.517$), 血清HBV DNA较基线下降($3.08 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.43 \lg$ 拷贝/mL, $3.79 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.36 \lg$ 拷贝/mL)($P = 0.013$); HBsAg阴转5例(10.0%), 1例(2.0%)($P = 0.204$); HBsAg血清转换3例(6.0%), ETV组无转换, $P = 0.242$; HBeAg阴转和血清转换14/34例, 占41.2%, ETV组5/33例HBeAg阴转, 4例HBeAg血清转换($P = 0.018$, $P = 0.007$). 颜华东等^[68]报告80例患者治疗48 wk时血清学转换率30%(24/80), HAI分级与HBeAg血清学转换率分别: 22例G1, 9.09%; 38例G2, 31.58%; 19例G3, 47.3%; 1例G4, HBeAg成功转换. 随着HAI升高, HBeAg血清学转换率逐步升高($\chi^2 = 8.435$, $P = 0.015$); 肝组织纤维化程度与HBeAg血清学转换率无显著相关性, 性别、年龄、ALT、HBV DNA等基线指标在HBeAg血清学转换与未转换组无统计学差异; Logistic回归分析, 仅HAI(G)与HBeAg半定量为疗效影响因素.

2 研究前景

2.1 NAs治疗面临长疗程、耐药变异、停药反跳等诸多困扰, 探索ETV与Peg-IFN α 不同模式的组合治疗是必然选择 不足30%的患者经NAs长期抗病毒治疗达到HBeAg血清学转换; 不到30%的达到停药标准停药后能维持持久应答; 长期治疗存在安全隐患, 如肾毒性与低磷血症, 骨密度减少, 肌病与神经病变等不良反应及耐药发生率随疗程增加而增加; 65%的患者仅能承受3年以内的治疗, 疗程长导致患者依从性差, 尽早实现HBeAg血清学转换及采用更长时间的巩固治疗有助于提高持久应答率, 减少复发^[69]. 欧洲指南^[66]建议HBeAg阳性或阴性患者应用Peg-IFN α 进行48 wk有限疗程治疗; 对治疗过程中没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者必须延长NAs疗程或长期NAs治疗.

2.2 HBeAg血清学转换是免疫控制的重要标志, HBsAg定量是衡量免疫控制程度的量化指标 HBsAg定量可以预测有限疗程Peg-IFN的效果, 根据治疗前和治疗中HBsAg水平, 开展以治疗中应答指导下的个体化治疗, 以实现更高

同行评价

本研究内容重要, 应该重视干扰素的不良反应, 尤其是ALT与透明质酸升高, 加重肝纤维化方面, 有临床实用价值, 本课题迫切需要进行大样本, 多单位, 随机对照临床研究.

治疗目标和停药后持久的免疫控制. ETV强效低耐药, 是世界卫生组织推荐的一线NAs药物, IFN具有抑制病毒和免疫调节双重作用, 尤其Peg-IFN在免疫控制方面有显著优势^[70], ETV与IFN通过不同机制抗病毒, 联合用药已成为临床CHB治疗趋势; 专家建议对有抗病毒指征的CHB患者, 应追求更高治疗目标, 即停药后持久的病毒学应答和HBeAg血清学转换; 对难以实现以上目标者, 长期口服抗病毒药物, 以达到维持HBV控制, 降低肝硬化或肝细胞癌等远期并发症. 较多研究报告联合治疗组HBsAg与HBV DNA在治疗前6 mo下降显著, 差异有统计学意义; 初始HBsAg水平低及治疗早期HBsAg水平下降显著可作为应答的早期预测指标^[71]. 任红^[72]指出NAs治疗1-2年, 仅有不到30%的患者获得HBeAg血清学转换, 大多数患者需要长期抗病毒治疗. IFN治疗CHB有其优势和特点, 即有限疗程和相对较高的HBeAg和HBsAg血清学转换率; 不易耐药, 且停药后有持续疗效. 从持久免疫控制, 到根据HBsAg基线特点指导治疗(baseline guided therapy, BGT)与治疗中的应答指导治疗(response guided therapy, RGT)为个体化抗病毒治疗的二个基本准则. Buster等^[73]报告Peg-IFN α -2b治疗HBeAg阳性患者长期随访, HBeAg和HBsAg持续不断下降与清除; 范文君等^[60]报告在应答指导治疗策略下, 48 wk Peg-IFN α -2a及2年ETV二线治疗的方案较3年ETV治疗HBeAg阳性CHB更具成本效果, IFN联合NAs并延长疗程可提高疗效^[74-85], CHB治疗概念不断更新. 大量循证依据证明基于IFN的有限疗程的治疗可获得更强的持续病毒学、生化学和血清学应答, 改善肝组织学, 预防或减少肝病进展, 提高总生存率和无肝脏并发症生存率; IFN治疗的CHB患者, HBeAg血清学转换率和HBsAg消失率更高而肝硬化和肝细胞癌发生率更低, 但替比夫定与IFN不宜联合治疗, 防止发生严重的外周神经病变.

2.3 树突状细胞治疗可能提高CHB疗效, 乙型肝炎综合抗病毒治疗是方向 泉州180医院报告^[86]CHB患者树突状细胞(dendritic cells, DC)数量减少, 功能损害, 病毒得以持续存在, HBV处理的DC联合ETV治疗比单一DC或ETV治疗获得最大程度HBV DNA抑制, HBeAg清除与转换率高. 淮安82医院^[87]报告DC联合治疗组与对

照组HBsAg降幅>80%者分别7.69%、7.47%; HBeAg降幅>80%者分别20.5%、14.9%; HBsAg降幅>50%分别28.2%、18.9%; HBeAg定量降幅>50%, 分别41.0%、29.6%, 但无统计学差异($P = 0.31$); 自体DC回输可以打破部分免疫耐受, 诱导一定的免疫应答, 尚须不断完善技术提高应答.

3 存在问题

3.1 目前ETV联合或序贯IFN治疗CHB大多为小样本临床研究, 对IFN不良反应重视不够 治疗与随访时间短; 多中心大样本的随机对照研究少, 不同研究疗效差别大, 循证医学证据级别不高; 对IFN的不良反应报告重视不够, 甚至有IFN加量治疗失代偿肝硬化致死事件^[88]; 李洪^[89]报告IFN联合ETV对CHB患者血清纤维化指标及肝功能改善明显, 延缓肝硬化进程. 但临床确有IFN导致ALT升高伴随透明质酸和铁蛋白明显升高, 提示IFN可加重肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢.

3.2 对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量相关平台效应与频发反弹现象研究不够 我们对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量动态观察, 可发现平台效应与频发的反弹现象与停药后肝炎^[90-93]; CHB患者的治疗检查依从性与规范管理急待加强^[94]; 对长期ETV治疗HBV DNA转阴者, 联合还是转换IFN治疗, IFN疗程结束后是否继续NAs治疗还是停药^[95-97]? 长效IFN反复间断应用, 能否促发自身抗体? 我国, 不适当的NAs治疗导致HBV多药耐药, ETV联合替诺福韦治疗无效时, 可尝试IFN α 治疗^[98]. 抗病毒治疗患者的营养问题不容忽视^[99], 制定基于IFN治疗方案时, 是否需要常规检测HBV基因型? 如何监测HBsAg动态变化判断Peg-IFN α 疗效及预后? 如何进行更严格设计的RCT、更长期随访及多中心研究进一步验证IFN联合ETV疗效^[100-105].

4 结论

CHB抗病毒治疗目标已不是单纯抑制病毒复制, 而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答. NAs与IFN联合或序贯治疗, 对IFN效果不好者, 对高病毒载量患者, 对ETV经治HBV DNA阴性但HBeAg仍阳性者, 对CHB急性加重患者, 都可根据基线与应答指导治疗

原则, 不断优化治疗方案并强调自我养生、提高治疗与检查依从性, 加强慢性病管理, 确保HBV DNA在检测线以下, 只要HBeAg和HBsAg水平持续下降, 适当延长疗程或配合DC治疗、免疫治疗, 就可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

5 参考文献

- Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
- Deng Z, Wang C, Li Z, Li B, Liu S. Peginterferon alpha versus other antiviral regimes for Chinese HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1193-1207 [PMID: 24384957 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.12.001]
- 赵鸿, 斯崇文, 魏来, 万漠彬, 尹有宽, 侯金林, 牛俊奇. 聚乙二醇化干扰素 α -2b与干扰素 α -2b治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 323-326
- 金丽华, 吴广德. 恩替卡韦与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎的临床观察. *临床医药文献电子杂志* 2015; 2: 443-444
- 杨忠华. 聚乙二醇干扰素 α 和其他抗乙型肝炎病毒药物对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效对比. *中国农村卫生* 2015; (8): 95-96
- Wang X, Yuan G, Lai J, Yang N, Zhang H, Wang J, Zhou Y. [Treatment options in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a poor response to 24-week interferon monotherapy]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2015; 35: 807-811 [PMID: 26111675]
- 曾文, 袁静, 刘映霞, 张影, 李莎茜, 姚思敏, 林益敏, 陈川铁, 赵美芬. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2013; 27: 115-118
- 李仕雄, 朱宇佳, 许超宇, 吕日英, 江波. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察. *广西医学* 2015; 37: 701-704
- 范红顺, 何国伟, 彭琳. 恩替卡韦与干扰素序贯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的临床疗效. *中国医药科学* 2012; 2: 75-76
- 张志敏, 季宝玉, 李琳. 恩替卡韦联合 α -2b干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *蚌埠医学院学报* 2014; 39: 621-623
- 孙建民. 恩替卡韦单用或联合干扰素 α 治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效比较. *中国现代药物应用* 2014; 8: 99-100
- Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN α -2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
- Chen XF, Chen XP, Ma XJ, Chen WL, Luo XD, Liao JY. [HBeAg seroconversion achieved by sequential peginterferon α -2a therapy in chronic hepatitis B patients with unsatisfactory end point following entecavir treatment]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 502-505 [PMID: 24074707 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.007]
- Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bömmel F, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010; 52: 493-500 [PMID: 20185191 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.012]
- Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diclescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- Hagiwara S, Nishida N, Kudo M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. *World J Hepatol* 2015; 7: 2427-2431 [PMID: 26483864 DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2427]
- 马玉秀. 比较聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效. *吉林医学* 2013; 34: 476-477
- 张春, 陈祖涛, 吴建成, 曹文贵, 路文明. 恩替卡韦联合聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察. *苏州大学学报医学版* 2010; 30: 183-184
- Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, Tanaka E, Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N. Impact of peginterferon α -2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2013; 85: 987-995 [PMID: 23588724 DOI: 10.1002/jmv.23564]
- 胡伟书. 恩替卡韦联合干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. *医学综述* 2014; 20: 3620-3621
- 周一鸣, 曹建彪, 郭汉斌, 李浩然. 恩替卡韦联合干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 470-472
- 崔敬荣, 郑翠玲, 刘爱清. 恩替卡韦联合干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析. *中国基层医药* 2013; 20: 2616-2618.
- 王秀英, 王艳铭, 于萍, 赵春风, 王景慧. 恩替卡韦联合干扰素 α -1b治疗慢性乙型肝炎的临床效果观察. *中国伤残医学* 2015; 23: 111-112
- 赵春红, 程开. 恩替卡韦联合干扰素治疗乙型肝炎患者的临床疗效观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2015; 36: 2214-2215
- 陈炎生, 费新应, 刘文涛, 舒庆. 干扰素 α -1b联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎33例48周疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 42-43
- 李晶. α -干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效. *肝脏* 2012; 17: 714-716
- 李媚, 唐保东, 杨琛, 徐雅, 谭妙莲, 钟碧慧. α 干扰素

- 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效Meta分析. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 583-587
- 29 张志敏, 李宝玉, 李琳, 张聪敏, 陈凤娥. 恩替卡韦联合a-2b干扰素抗乙肝病毒72周的疗效. 中国伤残医学 2014; 22: 16-17
- 30 刘洪波, 单洪, 秦丽莉, 白燕, 白晶, 薛宏丽. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙肝HBV-DNA阴转患者疗效观察. 山东医药 2015; 55: 104-105
- 31 王欢, 赵旭. 一项关于恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的多中心随机对照研究. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 37
- 32 曹振环, 马丽娜, 柳雅立, 金怡, 何智敏, 鲁俊峰, 张永宏, 陈新月. 聚乙二醇干扰素 α 2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 498-501
- 33 葛迎春. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗乙肝的临床研究. 中国卫生标准管理 2015; 6: 202-203
- 34 阿衣枯力·托乎提. 聚乙二醇化 α -2a干扰素联合恩替卡韦治愈慢性乙肝18例分析. 世界最新医学信息文摘 2014; 14: 150-151
- 35 张松林. 长效干扰素联合恩替卡韦治疗乙肝的临床效果观察. 河南医学研究 2014; 23: 27-28
- 36 李瑞芝, 谢小花. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的疗效观察. 医药前沿 2014; 4: 147-148
- 37 那妍, 娄宪芝, 王迪, 周长彬. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效分析. 中国实用医药 2014; 9: 165-166
- 38 Chen CC, Wang PC, Chang HW, Chen CF. Safety and efficacy of two-step peginterferon α -2a treatment in patients of chronic hepatitis B with acute exacerbation. *J Viral Hepat* 2012; 19: 161-172 [PMID: 22329370 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01469]
- 39 Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Milia MG, Simiele M, De Nicolò A, Ghisetti V, Di Perri G. Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *J Viral Hepat* 2013; 20: e11-e19 [PMID: 23490378 DOI: 10.1111/jvh.12018]
- 40 俞喆珺, 陈祖涛, 吴建成, 甘建和, 刘永萍, 陈家洁, 赵卫峰, 罗二平, 路文明. HBeAg水平对恩替卡韦经序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎疗效的预测. 肝脏 2015; 20: 114-117
- 41 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 42 陈新月, 马丽娜, 陶明玲, 吴亚松, 马冰, 张立洁, 李海英, 黄云丽, 张永宏, 汪俊韬, 李宁. 核苷(酸)类似物加干扰素延长疗程对HBeAg阳性患者HbsAg转换的初探. 中华传染病杂志 2008; 26: 597-603
- 43 陈新月, 柳雅立. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探讨. 中华传染病杂志 2014; 32: 55-58
- 44 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 45 Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, Siu CW, Sander TJ, Bourne EJ, Hall JG, Condreay LD, Lai CL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694-1701 [PMID: 15185311 DOI: 10.1002/hep.20240]
- 46 于海滨, 马丽娜, 柳雅立, 画伟, 何志敏, 鲁俊峰, 陈新月. 非活动性HBsAg携带者聚乙二醇干扰素 α -2a治疗过程中的CD838/CD8变化及其临床意义. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 895-898
- 47 陈璐, 郭斯敏, 庄焱, 赵钢德, 周惠娟, 郭清, 杨菁, 蔡伟, 王晖, 谢青. 联合聚乙二醇干扰素 α 对恩替卡韦经治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和预测因素. 肝脏 2015; 20: 434-437
- 48 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
- 49 Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, Rothe V, Popescu M, Brunetto MR. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013; 7: 88-97 [PMID: 23518903 DOI: 10.1007/s12072-012-9343-x]
- 50 Tangkijvanich P, Chittmitrappap S, Poovorawan K, Limothai U, Khlaiphueungsin A, Chuaypen N, Wisedopas N, Poovorawan Y. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. *J Viral Hepat* 2016; 23: 427-438 [PMID: 26387494 DOI: 10.1111/jvh.12467]
- 51 Wu C, Dunn W. Is it worthy of switching to PegIFN alfa-2a in patients achieving virological suppression with entecavir? *J Hepatol* 2015; 62: 1439-1440 [PMID: 25703083 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.041]
- 52 Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, Gerken G, Buti M, de Vries RA, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2449-2457 [PMID: 19584831 DOI: 10.1038/ajg.2009.371]
- 53 纪永健, 李菲菲, 任万华, 主余华, 秦成勇. HBeAg早期下降对聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 335-339
- 54 Rijckborst V, Ferenci P, Akdogan M, Pinarbasi B, ter Borg MJ, Simon K, Flisiak R, Akarca US, Raptopoulou-Gigi M, Verhey E, van Vuuren AJ, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Long-term follow-up of hepatitis B e antigen-negative patients treated with peginterferon α -2a: progressive decrease in hepatitis B surface antigen in responders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1012-1019 [PMID: 22668876 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283557e23]
- 55 李明慧, 谢尧, 吴云忠, 徐道振, 陆志檬, 侯金林, 贾继东, 王宇明, 张树林, 任红, 陈新月. 干扰素治疗慢

- 性乙型肝炎时e抗原血清学转换的相关因素. 中华肝病杂志 2007; 15: 481-484.
- 56 樊蓉, 侯金林. 基线乙型肝炎病毒核心抗体定量可独立预测聚乙二醇干扰素或核苷(酸)类似物治疗过程中的乙型肝炎病毒e抗原血清学转换. 中华内科杂志 2015; 54: 535
- 57 窦晓光, 侯金林. 应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用. 中华传染病杂志 2013; 31: 623-625
- 58 樊和斌, 郭亚兵, 骆抗先, 侯金林, 王战会, 张明霞. 乙型肝炎病毒基因型及e抗原状态对聚乙二醇干扰素抗病毒疗效的影响. 中华肝病杂志 2005; 13: 488-490
- 59 Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Choi PC, Chan AW, Sung JJ, Chan HL. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 1945-1953 [PMID: 20209602 DOI: 10.1002/hep.23568]
- 60 范文君, 侯金林, 江家骥, 王贵强, 唐小平, 赵伟, 陈文. 应答指导治疗策略下聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的经济学评价. 中国药物经济学 2013; (2): 19-22
- 61 Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014; 21: 825-834 [PMID: 25402543 DOI: 10.1111/jvh.12341]
- 62 徐京杭, 于岩岩, 斯崇文, 陈新月, 韩忠厚, 陈勇, 张文瑾, 徐道振, 陈宇萍, 李雪迎, 仇杰. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者拉米夫定及其与普通干扰素序贯治疗效果比较. 中华传染病杂志 2012; 30: 354-358
- 63 马晓宇, 石小枫, 郭树华, 刘杞, 任红. 聚乙二醇干扰素 α -2a对拉米夫定治疗失败的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. 重庆医学 2013; 42: 1717-1721
- 64 Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon Is Superior to Nucleos(t)ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213: 966-974 [PMID: 26582959 DOI: 10.1093/infdis/jiv547]
- 65 Kim SK, Kim SR, Imoto S, Tohyama M, Otono Y, Tamura T, Kim KI, Kobayashi M, Ohtani A, Sugimoto K, Mizuguchi A, Hiramatsu Y, Kudo M. Recent Advances in the Management of Chronic Hepatitis B Including Suppression of Hepatocellular Carcinoma by Entecavir and Interferon. *Oncology* 2015; 89 Suppl 2: 60-69 [PMID: 26584037 DOI: 10.1159/000440633]
- 66 王磊, 刘友德. 2012年欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 56-59
- 67 陈学福, 陈小苹, 陈文莉, 黄晶, 陈仁. 聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的对照研究. 中华传染病杂志 2010; 28: 42-46
- 68 颜华东, 蒋帆荣, 祝成亮, 高国生, 翁彭剑, 胡爱荣, 徐长风, 胡耀仁, 盛吉芳. 肝脏病理学特征对聚乙二醇干扰素 α 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBeAg血清学转换的影响. 中华肝病杂志 2013; 21: 340-344
- 69 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略. 中国病毒病杂志 2011; 1: 139-141
- 70 张文宏, 翁心华. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制. 中华传染病学杂志 2013; 31: 564-567
- 71 石彦, 叶欣. 血清HBsAg水平检测在干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效评估中的意义. 中国肝病杂志电子版 2015; 7: 92-95
- 72 任红. 追求持久免疫控制: 写在聚乙二醇干扰素上市10周年. 中华肝病杂志 2013; 21: 481-483.
- 73 Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, Feinman SV, Mach T, Akarca US, Schutten M, Tieleman W, van Vuuren AJ, Hansen BE, Janssen HL. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459-467 [PMID: 18585385 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.031]
- 74 张伟, 贾继东, 陈力元. 乙型肝炎抗病毒治疗2014年国内外进展. 中华肝病杂志 2015; 23: 2-4
- 75 张鸿飞, 陈新月, 谢尧, 贺永文. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗核苷(酸)类似物经治者初探. 传染病信息 2012; 25: 339-342
- 76 李国军, 喻一奇, 范平, 邵凌云, 陈少隆, 洪捷敏, 修自力, 林琪, 李昌水. 乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测. 中华传染病杂志 2014; 32: 100-106
- 77 张静, 李杰玉. 重组人干扰素 α -2b注射液联合恩替卡韦治疗乙型肝炎e抗原阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察. 中国药物经济学 2015; (3): 91-92
- 78 田豫萍. 干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果观察. 中国现代医生 2014; 52: 22-24
- 79 Cao ZH, Ma LN, Zhang HW, Liu YL, Chen XY. Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *J Dig Dis* 2013; 14: 446-450 [PMID: 23615131 DOI: 10.1111/1751-2980.12065]
- 80 Li WC, Wang MR, Kong LB, Ren WG, Zhang YG, Nan YM. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 165 [PMID: 21651820 DOI: 10.1186/1471-2334-11-165]
- 81 Penna A, Laccabue D, Libri I, Giuberti T, Schivazappa S, Alfieri A, Mori C, Canetti D, Lampertico P, Viganò M, Colombo M, Loggi E, Missale G, Ferrari C. Peginterferon- α does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis. *J Hepatol* 2012; 56: 1239-1246 [PMID: 22326467 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.032]
- 82 Kwon JH, Kim YS, Kim SG, Jang JW, Kim TH, Jung YK, Kwon OS. The Efficacy and Safety of Peginterferon- α -2a in Korean Patients with Chronic Hepatitis B: A Multicenter Study Conducted in a Real Clinical Setting. *Gut Liver* 2013; 7: 197-205 [PMID: 23560156 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.2.197]
- 83 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 84 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a,

- lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695 [PMID: 15987917 DOI: 10.1056/NEJMoa043470]
- 85 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议 (2010年更新). *中华传染病杂志* 2010; 28: 193-200
- 86 Wei MJ, Pan XN, Wei KP, Li XH, Liu XL, Zhang XM, Jiang YL, Zhang CY, Shen JK. Efficacy of HBV-pulsed DCs in combination with entecavir in patients with chronic hepatitis B infection. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 238-243 [PMID: 26118632 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.06.019]
- 87 顾生旺, 高凯旋, 刘欢, 赵兵, 吴德平, 张金荣, 蒋兆荣, 焦峰, 王建国. 树突状细胞治疗42例核苷(酸)类似物(或)干扰素经治慢性乙型肝炎患者的临床研究. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 85-88
- 88 顾生旺, 刘欢, 蒋兆荣, 王建国, 胡建强, 刘春艳. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗肝硬化脾功能亢进致失代偿死亡1例. *肝脏* 2014; 19: 231-232
- 89 李洪. 干扰素联合恩替卡韦对慢性乙肝患者血清纤维化指标的影响. *北方药学* 2014; 11: 55-56
- 90 顾生旺, 张金荣, 赵兵, 李素娟, 杨文娟, 朱谦, 刘欢, 蒋兆荣, 吴德平. 定量检测710例肝病患者HBsAg和HBeAg临床意义. *肝脏* 2014; 19: 420-422
- 91 顾生旺, 刘欢, 赵兵, 蒋兆荣, 张金荣, 李素娟, 杨文娟, 吴德平. 552例乙型肝炎患者 HBsAg与HBeAg定量反弹情况分析. *肝脏* 2015; 20: 495-497
- 92 顾生旺, 赵兵, 刘欢, 蒋兆荣, 焦峰. 不同剂量阿德福韦酯停药后肝炎91例临床分析. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2013; 5: 29-32
- 93 姚光弼, 任红, 徐道振, 周霞秋, 贾继东, 王宇明, 陈成伟. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗3年的疗效. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 881-886
- 94 顾生旺, 赵兵, 焦峰, 刘欢, 蒋兆荣. Excel联合手机短信随访提高阿德福韦酯个体化治疗慢性乙型肝炎患者依从性. *肝脏* 2013; 18: 609-612
- 95 张大志. 聚乙二醇干扰素 α 治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要. *中华传染病杂志* 2013; 31: 442-446
- 96 谢尧, 李明慧. 延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践. *中华传染病杂志* 2013; 31: 747-749
- 97 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α 2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 28-33
- 98 Yin GQ, Zhong B. Efficacy of interferon for chronic hepatitis B in patients with nucleoside and nucleotide combination therapy failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 248-255 [PMID: 26456953 DOI: 10.1111/jgh.13191]
- 99 Iwasa M, Sugimoto R, Yoshikawa K, Miyachi H, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Change in skeletal muscle mass after administering entecavir in patients with hepatitis B. *Nutrition* 2015; 31: 1173-1174 [PMID: 26233877 DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.003]
- 100 Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, Rothe V, Regep L, Bonino F. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013; 59: 1153-1159 [PMID: 23872601 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.017]
- 101 Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011; 54: 449-454 [PMID: 21112655 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.046]
- 102 Krishnamoorthy TL, Mutimer D. Hepatitis B: encouraging the use of interferon. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 557-562 [PMID: 26381998 DOI: 10.1097/QCO.0000000000000209]
- 103 Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN- α to novel investigational immunotherapeutic strategies. *Antiviral Res* 2015; 122: 69-81 [PMID: 26275801 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.008]
- 104 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
- 105 曾庆磊, 王福生. 慢性乙型肝炎患者HbsAg定量与机体免疫系统的变化特点. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 726-730

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



DEAD box家族蛋白与大肠癌

沈翠翠, 黄培

沈翠翠, 黄培, 无锡市第二人民医院中医科 江苏省无锡市 214002

黄培, 副主任医师, 主要从事肿瘤综合治疗方面的研究.

基金项目: 江苏省2013年度普通高校研究生科研创新计划基金资助项目, No. CXLX13-824.

作者贡献分布: 本文综述由沈翠翠完成; 黄培审校.

通讯作者: 黄培, 副主任医师, 214002, 江苏省无锡市崇安区学前街道中山路68号, 无锡市第二人民医院中医科.
hp3036@sina.com
电话: 0510-68568132

收稿日期: 2016-02-17

修回日期: 2016-02-29

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-06-28

Role of DEAD box family in colorectal cancer

Cui-Cui Shen, Pei Huang

Cui-Cui Shen, Pei Huang, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Supported by: Regular College Graduate Research and Innovation Project of Jiangsu Province, No. CXLX13-824.

Correspondence to: Pei Huang, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, 68 Zhongshan Road, Chong'an District, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. hp3036@sina.com

Received: 2016-02-17

Revised: 2016-02-29

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common

gastrointestinal tumors, posing a serious threat to human health. The DEAD box family plays an important role in RNA processing, such as transcription, pre-mRNA splicing and mRNA export and translation. Studies have shown that dysregulated expression of many RNA helicases exists in tumors, and some RNA helicases are involved in cell differentiation, cell cycle, apoptosis, oncogene expression and tumor drug resistance. This review aims to elucidate the research progress about the role of the DEAD box family in colorectal cancer.

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

Key Words: DEAD box family; Colorectal cancer; Mechanism of action

Shen CC, Huang P. Role of DEAD box family in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2811>

摘要

大肠癌是常见的消化系统肿瘤之一, 严重威胁着人类健康. DEAD box家族在RNA加工过程中发挥重要作用, 能够利用水解ATP产生的能量参与前mRNA剪接、翻译起始、mRNA转运、核蛋白体生成、RNA降解以及线粒体和细胞核内RNA转录后加工等生物学过程. 已有研究表明多种RNA螺旋酶在肿瘤中表达失调, 部分RNA螺旋酶参与细胞分化、细胞周期、细胞凋亡、癌基因表达和肿瘤耐药基因表达的调控. 本文就DEAD

背景资料

大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的治疗靶点.

同行评议者

胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

■ 研发前沿

DEAD box蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用. DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响.

box对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

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

关键词: DEAD box家族; 大肠癌; 作用机制

核心提示: rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译增殖和恶性转移; 大肠癌中p68呈现高表达和显著的泛素化; DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能.

沈翠翠, 黄培. DEAD box家族蛋白与大肠癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2811>

0 引言

大肠癌是常见的消化系肿瘤之一, 严重威胁着人类健康^[1]. 随着社会经济的快速发展, 环境的改变及居民的生活方式、饮食结构的改变, 我国的结直肠癌由低发病率向高发病率开始转变^[2]. 现在越来越多的研究^[3]表明, 大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 现已发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的靶点. 本文就DEAD box家族对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

1 DExD/H-box家族及其生物学效应

DExD/H-box家族蛋白一般包含8-9个保守的基序: 基序Q、基序I、基序Ia、基序Ib、基序II、基序III、基序IV、基序V、基序VI. 根据保守基序II中保守氨基酸的不同, DExD/H-box家族可分为多个亚家族, 如DEAD-box亚家族、DEAH-box亚家族、Ski2-like-box亚家族、NS3亚家族、Upfl亚家族、Rig-I-like-box亚家族等^[4-6]. 基于具有良好表征的DNA解旋酶的同源性, 以及对体外一些原型成员表现出RNA解旋酶的活性的观察, 已证实DExD/H蛋白是一种ATP依赖的RNA解旋酶^[7]. 然而, 现代一些研究^[8-10]认为, 作为一种RNA解旋酶, 部分DExD/H box蛋白可作为RNA的“伴侣”, 通过对局部RNA解旋从而促进RNA结构的优化,

或通过介导RNA-蛋白质关联/解离作为一种RNP酶存在.

这些蛋白在RNA的合成和功能, 包括mRNA前体加工、核糖体合成、RNA输出和翻译等过程中发挥着重要作用, 这些过程涉及RNP复合物的解离以及复杂的RNA结构的调制. 大部分DExD/H-box蛋白与这一细胞过程相关联, 该家族的许多成员最初通过对突变体的研究, 如RNA加工、核糖体识别生物合成和翻译等特定部位缺陷, 从而认识到RNA解旋对这些蛋白发挥生物学作用至关重要^[11]. 然而, 有证据证明DExD/H家族蛋白在细胞中具有多种功能, 但存在部分蛋白可能不要求他们的RNA具有解旋酶活性^[7,11]. 虽然DExD/H-box蛋白在解旋酶的核心表现出相当的保守序列和结构同源性. 但N-和C-末端结构域是高度发散的, 通过与特定的RNA底物相互作用或与其他因素相互作用而具有某些特异性. 有报告显示DExD/H-box家族部分蛋白, 通过互动的转录机制, 发挥组件转录调控的重要作用^[12].

这些研究表明, DExD/H蛋白既可以通过调节转录成核因子和其他共调节因子的转录起始复合物招募转录因子, 或由通过与复合物中多种因素相互作用从而稳定起始复合物. 因此, DExD/H-box家族在基因转录中发挥着重要作用.

2 DEAD box家族与癌症

DEAD box RNA解旋酶在核糖核酸代谢中发挥重要作用, 是大型多蛋白复合物的组成部分. 这个家族的成员共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成); 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能^[8,13]. 然而, 许多DEAD box蛋白是多功能的, 并由他们不同的N端和C端结构域形成多种功能, 大量研究报道^[14-16]指出, DEAD box蛋白在细胞增殖和/或细胞恶性转化中起着关键作用. 因此, 这些蛋白的表达或功能调控发生紊乱会导致癌症发展或恶化.

DEAD box蛋白包括DDX1、DDX3、DDX6、DDX5和DDX17, 这些蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用. 有趣的是, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用.

然而, 最新研究^[17]提出, DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响。

3 DEAD box家族在大肠癌中的作用

3.1 rck/p54过表达对大肠癌的影响 rck/p54属于DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族, 是一种54 kDa的胞浆蛋白, 并且由于融合到免疫球蛋白重链基因*IgH*过表达而具有多种功能, 如翻译起始、预mRNA剪接和核糖体组装^[18]。rck基因通过对人类B淋巴细胞株rck8中t(11;14)(q23; q32)易位而被首次克隆出来^[19]。该基因在他的第一个内含子已经被打破, 并在*IgH*基因中被t(11; 14)易位。研究^[20]发现, rck/p54在人脑、骨骼肌、肺组织中表达很低, 但是在这些组织起源的肿瘤中表达显著。这些结果表明, rck/p54在细胞增殖和恶变中有重要作用。最近, 爪蟾rck/p54同源的xp54与rck/p54同源性达94%, 被证明具有RNA解旋酶的活性。据推测, 在非洲爪蟾卵子大量生产的过程中, xp54对机体存储的mRNA进行有效翻译的募集或提高mRNA的翻译是必需的^[21]。研究^[22]认为DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族主要作用于mRNA, 这种mRNA有茎和环三级结构。能显著标记DEAD box蛋白的eIF4A, 联合p220和帽结合蛋白eIF4E在翻译起始中具有重要作用。在细胞中, eIF-4A或以游离形式存在, 或存在于eIF-4F复合体中, 该复合体可以与mRNA交互以促进其翻译^[23]。因此, rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译、增殖和恶性转移。

临床试验通过免疫组织化学研究^[24]发现, 28例直肠癌患者中, 54%的患者表现出DEAD box/RNA解旋酶过度表达。基于这些发现, 在直肠癌肿瘤中, rck/p54有可能通过促进一些癌基因的翻译或生长相关基因而促进细胞增殖和致癌。此外, DEAD box蛋白MrDb是*c-myc*基因的一个靶蛋白, 可以显著地促进细胞增殖。有研究^[25]表明rck/p54参与了癌基因如*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因的mRNA翻译, 这可能是因为rck/p54本身与癌基因*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因等相关联。据报道^[26], eIF-4E作为一种翻译起始因子形成三元复合体与起始因子-4A DEAD box蛋白和P220, 其过表达可引起细胞的增殖和恶性转化。然而, 虽然rck/p54在转录中的机制尚不清楚, 但推测高水平

rck/p54可以抑制mRNA的正常翻译。研究表明, rck/p54在翻译水平的过表达可有助于细胞增殖和恶性转化。但具体某些基因促进其mRNA的翻译而致癌, 仍值得进一步研究。

3.2 p68过表达和泛素化对大肠癌的影响 p68(DDX5)是DEAD box蛋白家族的原型成员之一, 是第一个被证明具有体外RNA解旋酶活性的蛋白^[27]。p68是剪接体复合物质谱分析中参与剪接体共纯化的蛋白之一, 表明其参与RNA剪接。进一步研究^[28]证实, p68是一种必需的剪接蛋白, 主要作用在U1 snRNA-50剪接双位。有趣的是, 一项与果蝇脆性X蛋白FMR1相关性研究^[29]表明, 果蝇同源物p68(Dmp68/RM62)能够同时纯化FMR1和Arg2(RNA诱导的沉默复合物的组分), 而且是RNA所需要的, 这表明p68存在其他潜在功能。p68蛋白的表达已被证明是受生长和发育调节的, 表明该蛋白可能在细胞增殖中有重要作用。此外, 在细胞周期中, p68在核定位中表现出显著的变化, 细胞间期p68主要在核仁排出, 但在末期他似乎与新生的核仁相关, 表明他可能是与细胞周期依赖性调节相一致^[30,31]。此外, 在体内, p68与生长调节之间的关系显得更为复杂^[17]。

研究^[32]证实, p68在良性和恶性大肠癌中过表达, 呈现为翻译后修饰。免疫组织化学检查正常和癌变的肠组织显示, 肿瘤组织在上皮细胞中p68高表达, 且细胞核染色呈强阳性。大肠癌中的p68 mRNA水平未呈现非特异性的增加^[33,34]。肿瘤中泛素介导的降解缺陷的研究^[35]表明, 野生型的c-Myc, 即光通常泛素化和降解的26S蛋白酶, 被稳定在伯基特淋巴瘤细胞上, 这些细胞中该蛋白酶本身功能受损。结直肠癌中p68泛素化更明显, 这种泛素化过程可以在以下几种情况中加速: (1)部分其他翻译后p68的改型, 有利于泛素化; (2)一种增加活性的相关E3连接; (3)去泛素化酶缺陷^[36-38]。

此外, 正常大肠组织中的p68表达较少。目前尚不清楚是否是由于正常肠组织中p68蛋白发生修饰或切割。体外翻译的p68蛋白表观分子量为68 kDa, 和细胞系接近, 且未发现65 kDa的裂解产物, 这仍需要进一步研究^[39]。此外, 确定p68的泛素化是否代表一种功能性蛋白, 或是否由于核定位变化导致其成为具有改变功能的蛋白具有重要的研究价值。p68表达的增加和翻译后修饰形式的存在和异常的p68, 均

■创新盘点

本文对解旋酶相关疾病的认识在分子学机制上提供了一个新的视角, 对各种解旋酶的研究不仅有利于特殊疾病的诊断和治疗, 同样可以对癌症和相关疾病的预防和进一步的治疗提供帮助。

■应用要点

本文对DEAD box家族蛋白和基因在大肠癌中的作用进行综述, 进一步分析和研究这些基因或蛋白在大肠癌中的分子机制等, 对准确评估大肠癌的严重性和预后等具有重要的临床意义。

可出现在早期进行性结直肠癌中^[6,7]。p68在某些细胞转化过程中未明显体现, 他们仍可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[7]。即使p68过表达/修改在肿瘤发展的早期阶段相对其他细胞是一个简单的“症状”, 这些生化异常对结肠上皮肿瘤可能是一个有用诊断标志物。这对患者基础疾病及结直肠腺癌(如溃疡性结肠炎)的监测可能具有重要的价值。

3.3 DDX3对大肠癌的影响 近年来DDX3已经获得许多关注, 他在病毒的复制(包括HIV、HBV、HCV)中具有重要作用^[6,7]。因此, 小分子抑制剂靶向DDX3 RNA结合位点可作为抗病毒的潜在治疗方案。然而, 许多研究已经证明在多细胞进程中, DDX3及其同源基因(*Ded1p*)参与调节基因表达, 包括转录, 前mRNA剪接和mRNA的输出和翻译功能, 这与其他DEAD box蛋白有关^[4-6]。此外, DDX3也参与细胞周期调控和细胞凋亡, 这在癌症发展中具有重要作用。表明DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能。

一项肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究发现, *DDX3*基因在肝癌中过表达, 并表明DDX3的异位表达刺激肝癌细胞锚定非依赖性生长。这些发现表明: (1)DDX3过度表达抑制E-cadherin的表达, 增加乳腺癌细胞链的运动; (2)EMT诱导蛋白-蜗蛋白表达所需要的^[40]。DDX3能够促进周期蛋白E1翻译起始, 从而促进G₁/S过渡和促进细胞生长; 这与先前仓鼠tsE24细胞的报道一致^[7], 在DDX3中tsE24有温度敏感突变, 表现出在非允许温度期有G₁突变。另一项研究^[41]表明, DDX3具有抗凋亡功能。DDX3在阻断肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)调节的凋亡中发挥了重要作用, 这与TRAIL受体2(TRAIL-R2/DR5)相关, 能够阻断凋亡信号; 这一发现与DDX3中siRNA敲除可以增加TRAIL-R2-介导的细胞凋亡一致, 并且在乳腺癌细胞系表达低水平DDX3对抗体靶向该受体更为敏感。

除了致癌作用外, 有研究^[7]证实DDX3具有肿瘤抑制功能。DDX3在肝癌中过度表达外, 随后的研究^[42]显示, DDX3在乙型肝炎阳性HCC患者中表达减少, 但丙型肝炎阳性患者未显现。此外, 研究^[43]还表明, 在非转化的小鼠细胞系NIH3T3中DDX3siRNA敲除导致细胞增殖增强, 过早进入S相, 伴随p21 waf1上调和

cyclin D1的下调。这些数据与DDX3可促进G₁/S过渡和细胞生长相矛盾。此外, 研究^[44]报道了在NIH3T3细胞中DDX3 siRNA结构性敲除可导致*ras*基因诱导的锚定非依赖性生长的增加。

对396例结直肠癌患者进行了队列生存分析, 结果表明DDX3具有重要的预后预测价值, 肿瘤组织中DDX3蛋白表达降低提示预后较差, 并且与远处转移风险升高有关^[40]。体外实验中对DDX3表达的抑制导致肿瘤细胞迁移和侵袭能力提高, 体内实验中抑制DDX3可以促进肿瘤的转移, 研究^[45]证实了DDX3主要是通过Snail/E钙蛋白途径调节细胞迁移和侵袭能力, 提示DDX3可以作为一个结直肠癌预后指标, 并且有可能成为结直肠癌治疗的一个新的靶点。在另一项研究^[46]中, DDX3的异位表达可抑制细胞生长。在一个p21依赖性方式中, 通过p21基因*waf1*启动子的转录激活, 而一些肿瘤细胞中通过克隆形成测定法可见DDX3的抑癌作用。同样, 在另一份报告中, DDX3被证明协同刺激P21*waf1* p53基因依赖性转录; 而且在肺癌中, DDX3与p21表达呈正相关, 并且DDX3/p53和p21表达减少与功能低下无复发生存相关^[47]。这两项研究支持DDX3具有抑癌作用, 主要通过激活p21基因的表达。

大多数结肠直大肠癌是由Wnt信号通路突变导致, 研究^[48,49]发现, 在结肠直肠癌患者中约39%DDX3过表达, 并且抑制DDX3导致Wnt信号降低和G₁期阻滞, 使得DDX3成为这些癌症治疗的目标。DDX3是Wnt信号的一个组成部分, 由RK-33靶向的DDX3是一种潜在的治疗方法。尽管先前的小鼠研究显示RK-33无相关的毒性, 未来的研究将需要在结直肠癌体内模型中进一步验证DDX3的抗癌活性^[6]。个性化的癌症治疗, 将该治疗调整到肿瘤一个特定的分子特征, 是未来癌症治疗的一个方向^[2-4]。研究^[49]表明, 大肠癌与DDX3表达密切相关, 在APC-野生型癌症中, 抑制DDX3可以有效的减少Wnt信号和G₁捕获。因此, DDX3抑制联合小分子抑制剂RK-33是未来治疗大肠癌的一个新课题。

4 结论

近年来, 虽然在大肠癌基因学的研究中取得了令人瞩目的进展, 但仍存在着许多未知的环节。DEAD box家族对大肠癌的抑癌及致癌相互矛

盾的结果, 有必要进行系统的研究, 进一步深入了解其作用机制, 信号的转导, 分子机制等. 相信随着这些方面研究的进一步深入, 必将对大肠癌的生理、生化、病理等的发病机制提供新的证据及治疗方案.

5 参考文献

- 1 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27 [PMID: 8548526 DOI: 10.3322/canjclin.46.1.5]
- 2 Koo JH, Leong RW, Ching J, Yeoh KG, Wu DC, Murdani A, Cai Q, Chiu HM, Chong VH, Rerknimitr R, Goh KL, Hilmi I, Byeon JS, Niaz SK, Siddique A, Wu KC, Matsuda T, Makharia G, Sollano J, Lee SK, Sung JJ. Knowledge of, attitudes toward, and barriers to participation of colorectal cancer screening tests in the Asia-Pacific region: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 126-135 [PMID: 22726471 DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.168]
- 3 Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JL, Coomber BL, Mackman N, Rak JW. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005; 105: 1734-1741 [PMID: 15494427 DOI: 10.1182/blood-2004-05-2042]
- 4 Chang M, Collet B, Nie P, Lester K, Campbell S, Secombes CJ, Zou J. Expression and functional characterization of the RIG-I-like receptors MDA5 and LGP2 in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Virol* 2011; 85: 8403-8412 [PMID: 21680521 DOI: 10.1128/JVI.00445-10]
- 5 Linder P, Lasko PF, Ashburner M, Leroy P, Nielsen PJ, Nishi K, Schnier J, Slonimski PP. Birth of the D-E-A-D box. *Nature* 1989; 337: 121-122 [PMID: 2563148 DOI: 10.1038/337121a0]
- 6 Tanner NK, Linder P. DExD/H box RNA helicases: from generic motors to specific dissociation functions. *Mol Cell* 2001; 8: 251-262 [PMID: 11545728 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00329-X]
- 7 Leung DW, Amarasinghe GK. Structural insights into RNA recognition and activation of RIG-I-like receptors. *Curr Opin Struct Biol* 2012; 22: 297-303 [PMID: 22560447 DOI: 10.1016/j.sbi.2012.03.011]
- 8 Jankowsky E, Gross CH, Shuman S, Pyle AM. Active disruption of an RNA-protein interaction by a DExH/D RNA helicase. *Science* 2001; 291: 121-125 [PMID: 11141562 DOI: 10.1126/science.291.5501.121]
- 9 Lorsch JR. RNA chaperones exist and DEAD box proteins get a life. *Cell* 2002; 109: 797-800 [PMID: 12110176 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00804-8]
- 10 Schwer B. A new twist on RNA helicases: DExH/D box proteins as RNPsases. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 113-116 [PMID: 11175897 DOI: 10.1038/84091]
- 11 Rocak S, Linder P. DEAD-box proteins: the driving forces behind RNA metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 232-241 [PMID: 14991003 DOI: 10.1038/nrm1335]
- 12 Abdelhaleem M. Do human RNA helicases have a role in cancer? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1704: 37-46 [PMID: 15238243]
- 13 Akao Y, Seto M, Takahashi T, Kubonishi I, Miyoshi I, Nakazawa S, Tsujimoto Y, Croce CM, Ueda R.

- Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of a B-cell lymphoma with the t(11; 14)(q23; q32) translocation. *Cancer Res* 1991; 51: 1574-1576 [PMID: 1997200 DOI: 10.1126/science.6610211]
- 14 Grandori C, Mac J, Siëbelt F, Ayer DE, Eisenman RN. Myc-Max heterodimers activate a DEAD box gene and interact with multiple E box-related sites in vivo. *EMBO J* 1996; 15: 4344-4357 [PMID: 8861962]
 - 15 Lazaris-Karatzas A, Montine KS, Sonenberg N. Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap. *Nature* 1990; 345: 544-547 [PMID: 2348862 DOI: 10.1038/345544a0]
 - 16 Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143-149 [PMID: 7969446 DOI: 10.1038/372143a0]
 - 17 Akao Y, Seto M, Yamamoto K, Iida S, Nakazawa S, Inazawa J, Abe T, Takahashi T, Ueda R. The RCK gene associated with t(11; 14) translocation is distinct from the MLL/ALL-1 gene with t(4; 11) and t(11; 19) translocations. *Cancer Res* 1992; 52: 6083-6087 [PMID: 1394235]
 - 18 Lodomery M, Wade E, Sommerville J. Xp54, the Xenopus homologue of human RNA helicase p54, is an integral component of stored mRNP particles in oocytes. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 965-973 [PMID: 9023105 DOI: 10.1093/nar/25.5.965]
 - 19 Akao Y, Marukawa O, Morikawa H, Nakao K, Kamei M, Hachiya T, Tsujimoto Y. The rck/p54 candidate proto-oncogene product is a 54-kilodalton D-E-A-D box protein differentially expressed in human and mouse tissues. *Cancer Res* 1995; 55: 3444-3449 [PMID: 7614484]
 - 20 Nakagawa Y, Morikawa H, Hirata I, Shiozaki M, Matsumoto A, Maemura K, Nishikawa T, Niki M, Tanigawa N, Ikegami M, Katsu K, Akao Y. Overexpression of rck/p54, a DEAD box protein, in human colorectal tumours. *Br J Cancer* 1999; 80: 914-917 [PMID: 10360675 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690441]
 - 21 Seufert DW, Kos R, Erickson CA, Swalla BJ. p68, a DEAD-box RNA helicase, is expressed in chordate embryo neural and mesodermal tissues. *J Exp Zool* 2000; 288: 193-204 [PMID: 11069138 DOI: 10.1002/1097-010X(20001015)288:3<193::AID-JEZ1>3.0.CO;2-V]
 - 22 Fairman ME, Maroney PA, Wang W, Bowers HA, Gollnick P, Nilsen TW, Jankowsky E. Protein displacement by DExH/D "RNA helicases" without duplex unwinding. *Science* 2004; 304: 730-734 [PMID: 15118161 DOI: 10.1126/science.1095596]
 - 23 Linder P. Dead-box proteins: a family affair--active and passive players in RNP-remodeling. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 4168-4180 [PMID: 16936318 DOI: 10.1093/nar/gkl468]
 - 24 Neubauer G, King A, Rappsilber J, Calvio C, Watson M, Ajuh P, Sleeman J, Lamond A, Mann M. Mass spectrometry and EST-database searching allows characterization of the multi-protein spliceosome complex. *Nat Genet* 1998; 20: 46-50 [PMID: 9731529 DOI: 10.1038/1700]
 - 25 Iggo RD, Jamieson DJ, MacNeill SA, Southgate J, McPheat J, Lane DP. p68 RNA helicase: identification of a nucleolar form and cloning of related genes containing a conserved intron in yeasts. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 1326-1333 [PMID:

■名词解释

DEAD box家族: DEAD box家族共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成), 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能.

同行评价

RNA在生命系统中的重要性备受关注。作为RNA解旋酶中的重要家族, 对DEAD box家庭蛋白的功能及作用机制的进一步研究, 将为恶性肿瘤靶向治疗提供靶点, 实现治疗精准化。

- 1996094 DOI: 10.1128/MCB.11.3.1326]
- 26 Rosenwald IB, Rhoads DB, Callanan LD, Isselbacher KJ, Schmidt EV. Increased expression of eukaryotic translation initiation factors eIF-4E and eIF-2 alpha in response to growth induction by c-myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6175-6178 [PMID: 8327497 DOI: 10.1073/pnas.90.13.6175]
- 27 Lamm GM, Nicol SM, Fuller-Pace FV, Lamond AI. p72: a human nuclear DEAD box protein highly related to p68. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 3739-3747 [PMID: 8871553 DOI: 10.1093/nar/24.19.3739]
- 28 Mooney SM, Grande JP, Salisbury JL, Janknecht R. Sumoylation of p68 and p72 RNA helicases affects protein stability and transactivation potential. *Biochemistry* 2010; 49: 1-10 [PMID: 19995069 DOI: 10.1021/bi901263m]
- 29 Causevic M, Hislop RG, Kernohan NM, Carey FA, Kay RA, Steele RJ, Fuller-Pace FV. Overexpression and poly-ubiquitylation of the DEAD-box RNA helicase p68 in colorectal tumours. *Oncogene* 2001; 20: 7734-7743 [PMID: 11753651 DOI: 10.1038/sj.onc.1204976]
- 30 Bates GJ, Nicol SM, Wilson BJ, Jacobs AM, Bourdon JC, Wardrop J, Gregory DJ, Lane DP, Perkins ND, Fuller-Pace FV. The DEAD box protein p68: a novel transcriptional coactivator of the p53 tumour suppressor. *EMBO J* 2005; 24: 543-553 [PMID: 15660129 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600550]
- 31 Buszczak M, Spradling AC. The Drosophila P68 RNA helicase regulates transcriptional deactivation by promoting RNA release from chromatin. *Genes Dev* 2006; 20: 977-989 [PMID: 16598038 DOI: 10.1101/gad.1396306]
- 32 Schröder M. Human DEAD-box protein 3 has multiple functions in gene regulation and cell cycle control and is a prime target for viral manipulation. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 297-306 [PMID: 19782656 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.032]
- 33 Huang JS, Chao CC, Su TL, Yeh SH, Chen DS, Chen CT, Chen PJ, Jou YS. Diverse cellular transformation capability of overexpressed genes in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 950-958 [PMID: 14985104 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.01.151]
- 34 Sun M, Song L, Zhou T, Gillespie GY, Jope RS. The role of DDX3 in regulating Snail. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 438-447 [PMID: 21237216 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.003]
- 35 Lai MC, Chang WC, Shieh SY, Tarn WY. DDX3 regulates cell growth through translational control of cyclin E1. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5444-5453 [PMID: 20837705 DOI: 10.1128/MCB.00560-10]
- 36 Lin C, Yang L, Yang JJ, Huang Y, Liu ZR. ATPase/helicase activities of p68 RNA helicase are required for pre-mRNA splicing but not for assembly of the spliceosome. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7484-7493 [PMID: 16107697 DOI: 10.1128/MCB.25.17.7484-7493.2005]
- 37 Fuller-Pace FV, Jacobs AM, Nicol SM. Modulation of transcriptional activity of the DEAD-box family of RNA helicases, p68 (Ddx5) and DP103 (Ddx20), by SUMO modification. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1427-1429 [PMID: 18031238 DOI: 10.1042/BST0351427]
- 38 Iggo RD, Lane DP. Nuclear protein p68 is an RNA-dependent ATPase. *EMBO J* 1989; 8: 1827-1831 [PMID: 2527746]
- 39 Fukumura J, Noguchi E, Sekiguchi T, Nishimoto T. A temperature-sensitive mutant of the mammalian RNA helicase, DEAD-BOX X isoform, DBX, defective in the transition from G1 to S phase. *J Biochem* 2003; 134: 71-82 [PMID: 12944373 DOI: 10.1093/jb/mvg126]
- 40 Li Y, Wang H, Wang Z, Makhija S, Buchsbaum D, LoBuglio A, Kimberly R, Zhou T. Inducible resistance of tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2-mediated apoptosis by generation of a blockade at the death domain function. *Cancer Res* 2006; 66: 8520-8528 [PMID: 16951164 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4364]
- 41 Oliver PG, LoBuglio AF, Zhou T, Forero A, Kim H, Zinn KR, Zhai G, Li Y, Lee CH, Buchsbaum DJ. Effect of anti-DR5 and chemotherapy on basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 417-426 [PMID: 21901385 DOI: 10.1007/s10549-011-1755-0]
- 43 Sun M, Song L, Li Y, Zhou T, Jope RS. Identification of an antiapoptotic protein complex at death receptors. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1887-1900 [PMID: 18846110 DOI: 10.1038/cdd.2008.124]
- 44 孙跃明. DDX3作为一个强效预后标志物其下调可以促进结直大肠癌的转移. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 19
- 45 Chao CH, Chen CM, Cheng PL, Shih JW, Tsou AP, Lee YH. DDX3, a DEAD box RNA helicase with tumor growth-suppressive property and transcriptional regulation activity of the p21waf1/cip1 promoter, is a candidate tumor suppressor. *Cancer Res* 2006; 66: 6579-6588 [PMID: 16818630 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2415]
- 46 Wu DW, Liu WS, Wang J, Chen CY, Cheng YW, Lee H. Reduced p21(WAF1/CIP1) via alteration of p53-DDX3 pathway is associated with poor relapse-free survival in early-stage human papillomavirus-associated lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1895-1905 [PMID: 21325288 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2316]
- 47 Diaz Añel AM, Rossi MS, Espinosa JM, Güida C, Freitas FA, Kornblihtt AR, Zingales B, Flawia MM, Torres HN. MRNA encoding a putative RNA helicase of the DEAD-box gene family is up-regulated in trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *J Eukaryot Microbiol* 2000; 47: 555-560 [PMID: 11128707 DOI: 10.1111/j.1550-7408.2000.tb00089.x]
- 48 Bergkessel M, Reese JC. An essential role for the *Saccharomyces cerevisiae* DEAD-box helicase DHH1 in G1/S DNA-damage checkpoint recovery. *Genetics* 2004; 167: 21-33 [PMID: 15166134 DOI: 10.1534/genetics.167.1.21]
- 49 Xu R, Zhang S, Lu L, Cao H, Zheng C. A genome-wide analysis of the RNA helicase gene family in *Solanum lycopersicum*. *Gene* 2013; 513: 128-140 [PMID: 23111163 DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.053]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义

刘中元, 张冲, 张黎

刘中元, 山东省济宁市第一人民医院胃肠外科 山东省济宁市 272100

张冲, 山东省济宁市第一人民医院病理科 山东省济宁市 272100

张黎, 山东大学附属山东省立医院胃肠外科 山东省济南市 250021

刘中元, 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠外科方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计由刘中元、张冲及张黎完成; 试剂由张黎提供; 研究过程由刘中元与张冲完成; 张冲提供图片; 刘中元完成数据分析及论文写作; 张黎审核.

通讯作者: 张黎, 主任医师, 硕士生导师, 250021, 山东省济南市经五纬七路324号, 山东大学附属山东省立医院胃肠外科. pzzl@sina.com
 电话: 0531-85186388

收稿日期: 2016-03-29
 修回日期: 2016-05-19
 接受日期: 2016-05-31
 在线出版日期: 2016-06-28

Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms

Zhong-Yuan Liu, Chong Zhang, Li Zhang

Zhong-Yuan Liu, Department of Gastroenterology Surgery, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272100, Shandong Province, China

Chong Zhang, Department of Pathology, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272100, Shandong Province, China

Li Zhang, Department of Gastroenterology Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology Surgery, Shandong

Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. pzzl@sina.com

Received: 2016-03-29
 Revised: 2016-05-19
 Accepted: 2016-05-31
 Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of somatostatin receptor subtype 2 (SSTR2) in human colorectal neuroendocrine neoplasms and analyze its clinicopathological significance.

METHODS: Clinical samples and clinicopathological information of patients with colorectal neuroendocrine neoplasms were collected. The expression of SSTR2 in tumor tissues was examined by immunohistochemical EnVision method.

RESULTS: A total of 56 patients were enrolled in this study. The rate of positive expression of SSTR2 in colorectal neuroendocrine neoplasms was 76.8%. Positive expression of SSTR2 in tumor tissues was associated with lymph node metastasis, muscularis invasion and distant metastasis ($P < 0.05$), but not with sex or age ($P > 0.05$). In addition, a significant correlation was found between SSTR2 expression and tumor diameter and histological grade ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Abnormal expression of SSTR2 correlates closely with some important clinicopathological characteristics of colorectal neuroendocrine neoplasms. SSTR2 may be used as a new biomarker for the diagnosis and prognosis evaluation of colorectal neuroendocrine

■背景资料
 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)其发病率近年呈明显上升趋势,生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSTA)可有效地抑制肿瘤进展,缓解类癌综合征的症状,生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)的检测不仅有助于胃肠胰NEN的诊断与治疗,而且还有助于预测SSTA治疗患者的临床转归.

■同行评议者
 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研发前沿

SSTA是重要一类药物, 临床上应用SSTA是否有效无法评价, 检测其受体是重要方法.

neoplasms.

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

Key Words: Colorectal neuroendocrine neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Somatostatin receptor subtype 2

Liu ZY, Zhang C, Zhang L. Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2817-2822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2817.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2817>

摘要

目的: 研究生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)亚型SSTR2在结直肠神经内分泌肿瘤组织中的表达情况, 以及与临床病理特征的关系.

方法: 收集结直肠神经内分泌瘤患者组织标本及相关临床病理资料, 应用免疫组织化学EnVision二步法检测肿瘤组织中SSTR2表达情况.

结果: 56例患者纳入研究, 其中SSTR2阳性表达率为76.8%. SSTR2的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤浸润肌层、出现远处转移关系密切($P<0.05$), 但是与性别和年龄无关($P>0.05$). 此外, 肿瘤的最大径及组织学分级也与SSTR2阳性表达有关($P<0.05$).

结论: SSTR2异常表达与重要的临床病理学特征相关, SSTR2可能成为一个新的结直肠神经内分泌瘤诊断和预后的分子指标.

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

关键词: 结直肠神经内分泌肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 生长抑素受体2

核心提示: 神经内分泌肿瘤发病逐年增加, 特别是神经内分泌瘤预后差, 目前无特效药, 生长抑素类似物是重要一类药物, 而检测受体的是否存在有重要意义, 生长抑素受体2可能成为一个新的结直肠神经内分泌瘤诊断和预后的分子指标.

刘中元, 张冲, 张黎. 生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18):

2817-2822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2817.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2817>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的肿瘤, 可发生于全身多个部位. 消化系统尤其是结直肠是NEN的好发部位之一, 其发病率近年呈明显上升趋势, 结直肠NET的发病率增长超过10倍, 他有别于一般结直肠肿瘤. 虽然人们加强了重视, 加大了研究力度, 治疗上也取得了一些进展, 但是到目前为止还未形成统一的治疗规范, 其中生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSTA)可有效地抑制肿瘤进展, 缓解类癌综合征的症状. 长效SSTA还具有抑制肿瘤增殖, 直接抗肿瘤的作用. 在应用SSTA之前需行生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)检测以确定对SSTA治疗的敏感性. SSTR有5种亚型(SSTR1-5), 最为重要的是SSTR2, 可以通过免疫组织化学及RT-PCR法进行检测. 现有资料表明, SSTR2的检测不仅有助于胃肠胰NEN(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)的诊断与治疗, 而且还有助于预测SSTA治疗患者的临床转归. 本实验应用免疫组织化学方法检测SSTR2在结直肠NEN组织中的表达情况, 评价结直肠NEN组织表达SSTR2的差异, 并探讨其表达与结直肠NEN发生、发展的关系, 以期SSTA应用于结直肠NEN的治疗提供依据^[1-5].

1 材料和方法

1.1 材料 收集山东省立医院和济宁市第一人民医院胃肠外科和消化内科2005-01/2015-12收治结直肠NEN 56例, 术前均行肠镜检查并取活检证实. 治疗原则: 对于直径<1 cm的肿瘤, 超声内镜证实未浸润固有肌层, 无淋巴结转移证据者, 选择内镜下局部切除; 直径1-2 cm者, 超声内镜证实未浸润固有肌层, 无淋巴结转移证据者, 行局部切除或局部扩大切除; 而对于直径>2 cm或虽不足2 cm但超声内镜证实侵犯肌层者, 则依照腺癌的要求行根治术. 对于已有转移的病例行根治术, 如无法根治也应争取作减瘤手术. 所有患者术前均未接受过放疗、生物治疗、核素治疗和分子靶向治疗.

■ 相关报道

相关报道有SSTR2在结直肠癌、肝癌及血管瘤、炎症肠病表达, 无针对结直肠NEN相关报道.

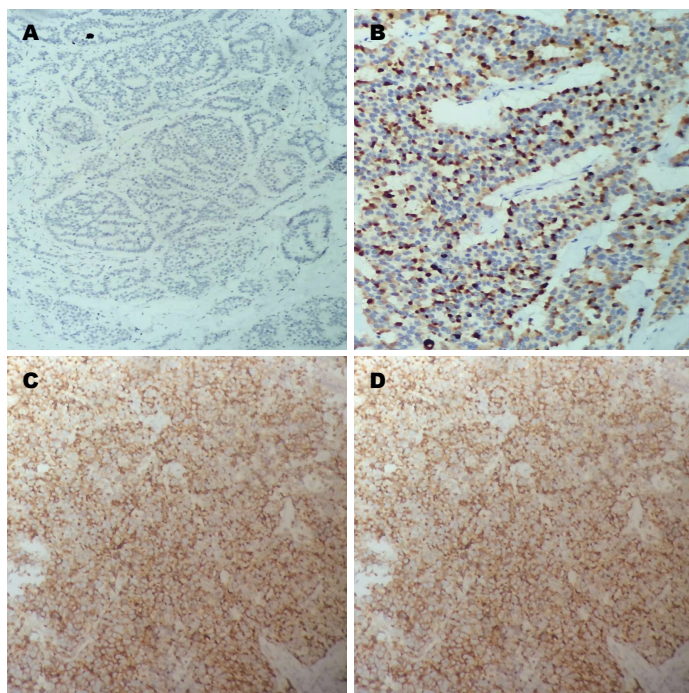


图1 神经内分泌瘤和神经内分泌癌免疫组织化学染色($\times 200$)。A: 神经内分泌瘤SSTR2-; B: 神经内分泌瘤SSTR2+; C: 神经内分泌癌SSTR2弱阳性; D: 神经内分泌癌SSTR2强阳性。SSTR2: 生长抑素受体2。

■ 创新点

研究发现NEN, 特别是神经内分泌癌恶性程度越高, SSTR2表达率越低, 理论上讲应用SSTA有效率越低。

其中男32例, 女24例, 男女比例为1.3:1。年龄22-78岁, 年龄 <60 岁者45例, ≥ 60 岁11例, 平均52.4岁。其中直肠35例, 盲肠和升结肠10例, 乙状结肠8例, 降结肠3例。按照2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰NEN分级标准^[6], 组织学1级34例, 2级10例, 3级12例。所使用试剂鼠抗人的SSTR2购自丹麦DAKO公司。

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 所收集标本置40 g/L中性甲醛固定48 h用于免疫组织化学染色。

1.2.2 免疫组织化学检测: 采用EnVision二步法, 固定标本先按常规制成石蜡块, 染色时切成厚度为4 μm 的连续切片, 常规脱蜡至脱水。用3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶, 孵育5 min。PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。加一抗, 室温孵育30 min, PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。滴加试剂A(ChemMate™ EnVision+ /HRP), 室温孵育30 min, PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 常规脱水、透明、中性树胶封片。

1.2.3 结果判定: 结果按如下方法分级^[7]: A: 根据免疫阳性细胞染色的程度: 无染色为0分, 胞质内见淡黄色颗粒, 明显高于背景为1分, 较多棕黄色颗粒为2分, 大量深棕黄色颗粒为3分; B: 每片随机观察5个视野($\times 400$), 计数染色阳性细胞数, 阳性细胞数 $<30\%$ 为1分, $30\%-75\%$

为2分, 75% 为3分。A \times B得0分者为-, 1-2分为+, 3-4分为++, 4分以上为+++。 <1 分判断为表达阴性, 其余判断表达为阳性。

统计学处理 数据分析使用SPSS16.0统计软件, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

由表1和图1可知, 结直肠神经内分泌肿瘤组织中SSTR2总表达率为76.8%(43/56)。女性表达率高于男性, 但两者无统计学差异。 <60 岁患者与 ≥ 60 岁患者的表达率无统计学差异。SSTR2在浸润肌层的患者表达率显著低于未浸润肌层患者。SSTR2在淋巴结转移的患者表达率明显低于无淋巴结转移患者, 远处转移患者表达率显著低于无远处转移患者。随着肿瘤直径的增大, 患者SSTR2表达率逐渐下降, SSTR2的表达随肿瘤的临床分级进展呈降低趋势, G1、G2、G3三者有统计学差异。直肠NEN的表达率显著高于结肠NEN表达率。SSTR2的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤浸润肌层、出现远处转移、肿瘤的最大径及组织学分级关系密切, 但是与性别和年龄无关。

3 讨论

NEN是一组可分泌神经内分泌物质、相对罕见的肿瘤, 起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 以往称为类癌^[8,9], 可发生于

应用要点

内分泌肿瘤恶性程度越高, SSTR2表达率越低, 分期越晚, 理论上讲应用SSTA有效率越低.

表 1 SSTR2蛋白在结直肠神经内分泌肿瘤组织中的表达与临床病理特征关系 [n = 56, n(%)]

临床病理特征	n	SSTR2蛋白	
		阳性	P值
性别			>0.05
男	34	25(73.5)	
女	22	18(81.8)	
年龄(岁)			>0.05
<60	34	26(76.5)	
≥60	22	17(77.3)	
肌层浸润			<0.05
无	42	38(90.5)	
有	14	5(35.7)	
淋巴结转移			<0.05
无	41	35(70.7)	
有	15	8(53.3)	
远处转移			<0.05
无	49	42(85.7)	
有	7	1(14.3)	
肿瘤最大径(cm)			<0.05
<1	36	35(97.2)	
1-2	8	4(50.0)	
>2	12	4(33.3)	
肿瘤分级			<0.05
G1	34	32(94.1)	
G2	10	6(60.0)	
G3	12	5(41.7)	
肿瘤部位			<0.05
直肠	35	29(82.3)	
结肠	21	14(66.7)	

SSTR2: 生长抑素受体2.

全身许多组织和器官, 其中胃肠道NEN最常见, 每年的发病率是(2.5-5.0)/10万例, 占有NEN的55%-70%, 而直肠又占胃肠道NEN的第3位, 约为14%^[10-12], 目前, 我国直肠NEN在胃肠道神经内分泌瘤中占据第1位, 且近年来其发病率有升高趋势^[13]. 且治疗效果不甚理想^[14], 胃肠道NEN, 男性多于女性, 比例为1.8: 1; 5年生存率75.4%^[15]. 结直肠NET中直肠更为多见占54%, 其次为盲肠20%、乙状结肠7.5%、直乙交界5.5%和升结肠5%^[10]. 40-60岁为发病高峰, 肠道NEN女性好发于35-44岁, 男性好发于45-54岁^[16]. 本组患者男性稍多于女性, 比例为1.3: 1, 中位年龄52.4岁, 直肠占62%, 盲肠和升结肠占19%, 乙状结肠占14%, 降结肠占5%. 直肠类癌常发现于结肠镜检查时, 肿瘤体积常常较小, 无功能且无局部及远处转移^[17].

手术切除是唯一能治愈结直肠NEN的手段, 手术方式选择取决于肿瘤的生物行为, 肿瘤的大小是与肿瘤生物行为关系最密切同时也最易测量的指标, 直径<1 cm的肿瘤很少发生转移(<3%); 1-2 cm的肿瘤发生转移的机率为10%-15%; >2 cm的肿瘤发生转移的机率可达60%-80%^[18]. 有研究表明, 结直肠NEN位于直肠中下段占绝大多数, 距肛缘4-8 cm的直肠前壁和侧壁占90%以上, 一般无类癌综合征表现. 高巍等^[19]报道, 114例肠道内分泌肿瘤中仅有1例患者出现类癌综合征. 本组患者距肛缘4-8 cm患者为77.1%(27/35), 未见患者有类癌综合征表现. 本组患者组织学分级1级患者为34例, 占60.0%, 绝大多数患者为行结肠镜检查时发现, 由内镜大夫给予局部切除. 组织学2级患者10例, 直肠5例、盲肠和升结肠2例、乙状结肠2例、降结肠1例. 单纯内镜下切除4例, 其中1例内镜下切透肠壁, 及时发现后行腹腔镜下修补术, 1例患者内镜切除后, 切缘有肿瘤残余, 后行腹腔镜下局部扩大切除, 其余5例行腹腔镜结肠镜双镜联合局部扩大切除, 这其中2例患者冰冷病理证实肿瘤有肌层浸润, 行根治性术. 发现3级患者12例, 直肠4例、盲肠和升结肠4例、乙状结肠2例、降结肠2例, 7例发生远处转移, 7例转移患者中直肠2例、盲肠和升结肠3例、降结肠2例, 给予行减瘤手术, 其余5例均行根治性手术. 内镜超声检测肿瘤浸润深度的准确率为75%, 本组患者依据术后病理, 超声内镜符合率为80%. 肌层浸润是恶性的指标, 肿瘤>2 cm又有肌层浸润时, 转移率高达90%. 本组患者有肌层浸润患者14例, 转移率50%. 本组结直肠NEN的区域淋巴结转移率为26.8%(15/56), 低于国外报道的46.0%-53.3%的水平. 结直肠NEN的区域淋巴结转移并不少见. 伴有淋巴结转移提示肿瘤恶性度增高, 预后不良. 本组结肠的NEN淋巴结转移率高于直肠肿瘤, 但差异并无统计学意义, 与国外文献报道基本一致. 我们同时发现结直肠NEN的淋巴结转移主要局限于肠旁和肠系膜淋巴结, 而中央组淋巴结转移较少. 结直肠NEN的预后相关因素为组织学分级、肿瘤最大径、浸润深度、淋巴结转移情况、远处转移情况. 因该组患者随访记录不全, 无法进行相关因素预后评估.

SST或SSTA通过与SSTR结合来发挥抗肿

瘤作用, 包括直接抗增殖作用、间接抗增殖作用、促进肿瘤细胞凋亡作用、抑制肿瘤血管形成的作用、免疫调节作用. 研究表明肿瘤细胞Ki-67指数越低, 与SSTR亲和力越强^[20-22]. 80%-90%的神经内分泌胃肠道肿瘤表达SSTR, 多数SSA与SSTR2和SSTR5联系密切^[23-25]. 虽然SSTR5发现研究更早, 但目前研究更多为SSTR2^[26,27]. 本研究把SSTR2作为检测指标. SSTA是目前GEP-NENs唯一成熟的激素治疗方法. SSSTR2检测不但有助于NEN的诊断, 而且还有助于确定患者是否可以用SSTA(如奥曲肽)治疗.

我们选取SSSTR2作为研究对象, 本实验结果表明结直肠NEN组织中SSSTR2表达阳性率较高, 表达率为76.8%, 其表达率与性别及年龄无关. 有研究^[28]表明, 肿瘤细胞SSSTR表达与其分化程度有关, 高分化肿瘤细胞通常有SSSTR高表达, 而低分化肿瘤细胞SSSTR低表达. 本实验患者数据同样提示, 随着结直肠NEN组织分级级别越低、肿瘤最大径的增大、出现肌层浸润、淋巴结出现转移、出现远处转移, 肿瘤恶性程度的增加, SSSTR2蛋白低表达越明显, 理论上讲, SSTA(如奥曲肽)治疗效果应该越差. 相反, SSSTR2低表达的患者更可能出现组织分级级别低、肿瘤较大、浸润肌层、淋巴结转移及远处转移, SSSTR2测可能可以作为结直肠NEN判断的预后指标之一.

因此, 了解结直肠NEN组织中SSSTR2的表达, 有助于指导SSTA用于结直肠NEN治疗, 可在SSSTR2表达阳性的结直肠NEN患者中应用SSTA, 特别是可为有转移灶和不能手术患者提供治疗方法^[29], 就可使得SSTA治疗效应达到最大化. 至于结直肠NEN组织中SSSTR2的表达是否可作为评价预后的指标, 尚有待进一步研究.

4 参考文献

- Slaby O, Sachlova M, Bednarikova M, Fabian P, Svoboda M, Vytopilova S, Valik D, Vyzula R. Gene expression of somatostatin receptor 4 predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 237-243 [PMID: 20423238]
- Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, Rodari M, Destro A, Rimassa L, Giordano L, Chiti A, Roncalli M, Santoro A. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical

- implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Tumori* 2011; 97: 620-628 [PMID: 22158494 DOI: 10.1700/989.10722]
- Fazio N, Cinieri S, Lorizzo K, Squadroni M, Orlando L, Spada F, Maiello E, Bodei L, Paganelli G, Delle Fave G, de Braud F. Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 Suppl 3: S87-S94 [PMID: 21129617]
- Kim HS, Lee HS, Kim WH. Clinical significance of protein expression of cyclooxygenase-2 and somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat* 2011; 43: 181-188 [PMID: 22022296]
- Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N, Honma T, Obana Y, Seki T, Ohni S, Nemoto N. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45: 167-176 [PMID: 22829710 DOI: 10.1267/ahc.12006]
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 217-224
- Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, Oravez S, Mishriki Y, Finkel G, Grimsom R, Lundy J. ras p21 expression in the progression of breast cancer. *Hum Pathol* 1987; 18: 1268-1275 [PMID: 3315956]
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238-239 [PMID: 14000847]
- Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384 [PMID: 18803349]
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751 [PMID: 15887161]
- 陆品相, 郑荣贵, 陆立平, 黄伟良, 姚礼庆, 高卫东, 周平红. 消化道类癌的诊断和治疗. *中国内镜杂志* 1999; 5: 8-10
- 程珍华, 陈晓品. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的研究现状. *中华内分泌外科杂志* 2014; 8: 246-249
- 孟曼, 令狐恩强, 赵坡卢, 卢忠生, 王志强, 王永华, 黄启阳. 不同病理分级的直肠神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 789-792
- 王白石, 刘洪一, 贾宝庆. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗研究进展. *山东医药* 2010; 50: 115-116
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGENTNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803 [PMID: 20139156 DOI: 10.1093/annonc/mdq022]
- 叶必星, 林琳. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的病理

■名词解释

神经内分泌肿瘤(NEN): 一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 以往称为类癌, NEN是一类可分泌神经内分泌物质、相对罕见的肿瘤。

■ 同行评价

作者运用免疫组织化学测定SSTR2水平, 分析其与临床病理关系, 研究具有一定临床价值.

- 特征分析. 中华消化杂志 2010; 30: 301-304
- 17 Scherübl H. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 157-158; author reply 158-159 [PMID: 18849621 DOI: 10.1159/000158560]
- 18 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972]
- 19 高巍, 刘尚梅, 鲁海珍, 梁晶, 袁燕玲. 肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特点及预后分析. 中华肿瘤杂志 2012; 34: 450-456
- 20 Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, Angelini F, Lauriola L, Vellone V, Doglietto F, Ambrosio MR, Maira G, Giustina A, degli Uberti EC, Pontecorvi A, De Marinis L. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2746-2750 [PMID: 18460561 DOI: 10.1210/jc.2008-0126]
- 21 Kasuki L, Wildenberg LE, Neto LV, Marcondes J, Takiya CM, Gadelha MR. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 217-223 [PMID: 23749849 DOI: 10.1530/EJE-13-0349]
- 22 Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 1262-1268 [PMID: 19368957 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.010]
- 23 Hope N, Butt G, Ross I, Warhurst G, Arn M, Grigor M, Lubcke R, Barbezat GO. Somatostatin enhances cAMP-dependent short-circuit current in human colon via somatostatin receptor subtype-2. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2499-2503 [PMID: 11713960]
- 24 Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, Culler MD, Moreau JP, Enjalbert A, Jaquet P. Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 140-145 [PMID: 11231991]
- 25 Shimon I. Somatostatin receptors in pituitary and development of somatostatin receptor subtype-selective analogs. *Endocrine* 2003; 20: 265-269 [PMID: 12721506]
- 26 Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Minuto F, Lamberts SW, de Herder WW, Ferone D, Hofland LJ. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E66-E71 [PMID: 23118420 DOI: 10.1210/jc.2012-2609]
- 27 Wildenberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, Rebora A, Minuto F, Ferone D, Gadelha MR. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 38-43 [PMID: 22472799]
- 28 李剑昂, 韩序, 方圆, 赵婧, 纪元, 楼文晖, 许雪峰. 胃神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析. 中华消化外科杂志 2014; 13: 784-788
- 29 Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007; 46: 723-734 [PMID: 17653893]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗

熊清泉, 王道荣, 梁勇

熊清泉, 中南大学湘雅二院普通外科 湖南省长沙市 410083

王道荣, 江苏省苏北人民医院普通外科 江苏省扬州市 225001

梁勇, 扬州大学 江苏省扬州市 225001

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572343.

作者贡献分布: 本文由王道荣指导; 熊清泉完成; 梁勇文献检索。

通讯作者: 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院普通外科. daorong666@sina.com
电话: 0514-87373195

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy

Qing-Quan Xiong, Dao-Rong Wang, Yong Liang

Qing-Quan Xiong, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410083, Hu'nan Province, China

Dao-Rong Wang, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Yong Liang, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572343.

Correspondence to: Dao-Rong Wang, Professor, Chief

Physician, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. daorong666@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

The liver is the main target organ of metastasis for gastric cancer. Gastric cancer with liver metastases (GCLM) has a poor prognosis and is a challenge for treatment of patients with gastric cancer. At present the mechanism of liver metastases of gastric cancer is unclear, and there have been no unified treatment guidelines. This paper mainly discusses the molecular mechanism and comprehensive therapy of liver metastases of gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Liver metastases; Molecular mechanisms; Comprehensive therapy

Xiong QQ, Wang DR, Liang Y. Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

摘要

肝脏是胃癌最主要的转移靶器官。胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见

背景资料

胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见原因之一。本文对近年来胃癌肝转移机制和治疗的进展进行简要综述, 希望能给广大临床和基础工作者带来启发。

同行评议者

邱江峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

■ 研发前沿

目前对胃癌肝转移的研究取得一定进展, 对其机制研究和治疗方法的探索成为研究的热点。

原因之一。目前胃癌肝转移的发生机制尚不明确, 且没有形成统一治疗规范。本文就胃癌肝转移的分子机制的研究进展和胃癌肝转移的综合治疗情况进行简要综述。

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

关键词: 胃癌; 肝转移; 分子机制; 综合治疗

核心提示: 胃癌肝转移的分子机制研究为胃癌肝转移的治疗提供新方向, 综合治疗手段的创新提高胃癌肝转移患者生存率, 为胃癌肝转移患者带来新希望。

熊清泉, 王道荣, 梁勇. 胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

0 引言

根据2012年世界卫生组织全球肿瘤流行病学统计数据显示, 在全世界范围内, 胃癌在恶性肿瘤中发病率排名第五, 每年新发患者约952000例(占总数的6.8%)。同时, 也是死亡率排名第三的恶性肿瘤, 每年死亡约723000例(占总数的8.8%)^[1]。据统计在我国胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌分别为每35.02/100000例和26.08/100000例^[2]。胃癌预后不佳, 5年生存率仅有40%左右, 主要原因包括局部复发和其他器官的转移^[3]。肝脏是胃癌转移的主要靶器官, 胃癌肝转移(gastric cancer with liver metastases, GCLM)发生率约为17%-29%^[4]。胃癌一旦出现肝转移, 绝大多数治疗手段均无明显效果, 也正是胃癌患者死亡的主要原因之一, 其5年生存率仅有15%-30%^[5]。尽管经过多年研究, 胃癌肝转移发生的分子机制尚未得到精确的证实, 也没有明确的规范化治疗方案, 胃癌肝转移一直是胃癌治疗的棘手问题。随着肿瘤分子生物学的进一步研究及多学科诊疗模式的深化, 胃癌肝转移的治疗困境将有所改善。

GCLM是指原发灶来自胃癌的肝脏损害, 并需要影像学、组织学或手术探查证实。根据肝转移出现的时期与胃癌原发灶出现的关系, 可将GCLM分为同时性肝转移和异时性肝转移, 但对其具体的时间定义目前尚无统一意见^[6]。有报道显示: 约有2.0%-9.9%原发性胃癌

患者, 在术前诊断或在手术探查中发现存在肝转移, 同时, 约有13.5% -30.0%的转移发生原发胃癌治疗之后^[7]。血行播散、淋巴传播以及原发肿瘤的浆膜侵犯是胃癌转移到肝脏的主要方式。其过程包括胃癌细胞侵袭定植; 肝脏微环境及肝细胞板结构改变形成癌巢; 转移癌血管发生^[8]。这些过程中都离不开相关信号通路和分子的积极参与, 也为GCLM诊断治疗提供了新的研究方向。目前, 针对GCLM的治疗手段主要包括“根治性”手术、原发灶姑息性切除、全身化疗、转移灶消融治疗以及经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)介入治疗等, 但尚未达成共识。本文就GCLM分子机制和综合治疗研究进展简要综述。

1 胃癌肝转移相关分子机制

GCLM即胃癌细胞同归淋巴回流、血行播散或直接侵犯的途径定植于肝脏组织并于肝脏机制建立通路继续增殖生长, 并重复此过程促进癌灶生长和转移。他不仅遵循肿瘤侵袭转移的一般规律, 又具有他的独特之处。因为肝脏具有独特的解剖学和生理学特征: (1)肝脏拥有两套血液供应系统, 血液供应80%来自门静脉而20%来自肝动脉; (2)肝脏组织结构致密, 80%的体积由肝细胞占据, 间质组织少, 缺少真正具有基膜的肝血窦网状内皮细胞, 同时含有一定的肝巨噬细胞(Kupffer细胞)。这些使转移性肝癌可以利用自身血管获取血液滋养, 导致肿瘤细胞和肝先天性免疫系统之间的相互作用具有双重效果: 一方面, 有效防御能消除一部分恶性细胞; 另一方面, 肝血窦内皮细胞和Kupffer细胞释放的NO、IFN- γ 和活性氧引起炎症反应可以促进肿瘤细胞对内皮细胞黏附作用和增强其迁移能力。由此可见, GCLM的特殊微环境对肝转移的发生起到重要影响。其中的大量分子及基因的参与和相互作用, 促进着胃癌肝转移的发展^[8,9]。

1.1 趋化因子和趋化因子受体 趋化因子是一小分子细胞因子家族蛋白。趋化因子蛋白的共同结构特征包括: 分子量小(约8-10 kDa); 有4个位置保守的半胱氨酸残基以保证其三级结构^[10]。这些小蛋白因其具有定向细胞趋化作用而得名, 可通过结合G蛋白受体发挥生物学作用。趋化因子不仅参与免疫应答, 同时也参与肿瘤的发生发

展^[11]. 在胃癌中, 趋化因子和趋化因子受体能够调节肿瘤细胞与肿瘤微环境之间的迁移活动, 也能够通过调控肿瘤的发生、增长、侵袭和转移直接影响肿瘤的发展^[12].

很多研究发现趋化因子受体CXCR4表达与肿瘤侵袭行为密切相关, 比如恶性肿瘤的浸润和转移^[13,14]. CXCL12结合活化的CXCR4能具有上调胃癌细胞中MMP-2、MMP-7的表达作用, 同时胃癌组织中CXCR4的表达也与MMP-2、MMP-7的表达密切相关. 不仅如此, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径也受CXCR4调控. CXCL12刺激CXCR4活化增加活化的蛋白酶激酶的分泌, 从而激活丝裂原活化蛋白激酶MAPK, 又称细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)^[15,16]. 还有研究^[17]发现用原位杂交技术检测肿瘤组织中胃癌细胞, 其中66%的肿瘤细胞CXCR7是阳性, 出现转移灶的淋巴结CXCR7呈强阳性, 而无转移灶的淋巴结CXCR7呈阴性, 表明决定胃癌淋巴结转移的重要因素是在于原位肿瘤细胞CXCR7的表达. Cheng等^[18]发现在胃癌中, 高表达CXCL1胃癌细胞表现出更强的迁徙和侵袭能力, 而沉默CXCL1或CXCL2表达能显著降低相同胃癌细胞的迁徙和侵袭能力. 综上可见趋化因子对胃癌肝转移起到了重要作用.

1.2 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组具有高度同源性的锌依赖内肽酶, 因其需要Ca²⁺、Zn²⁺等金属离子作为辅助因子而得名. 至今MMP家族发现至少有26个成员, 分别称作MMP1-26. MMPs几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 破坏阻止肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 从而在肿瘤细胞的浸润、转移和血管生成过程中发挥重要作用, 促进胃癌肝转移发生^[19].

MMP-7是MMPs家族中最小的且是由肿瘤细胞特异性表达的酶类, 又称为机制溶解素. MMP-7还能够激活MMP-2、MMP-9在细胞外基质(包括IV型胶原蛋白)溶解中起到核心作用^[20,21]. Yonemura等^[22]发现MMP-7不仅与肿瘤浆膜侵犯正相关, 还能促进肿瘤淋巴转移、低分化、腹膜转移等. Liu等^[23]对214例胃癌切片免疫组织化学检测均观察到MMP-7的表达, 且癌巢深处肿瘤细胞MMP-7表达更明显. 侵入到固有肌层和II-IV期的胃癌组织中

MMP-7标记指数明显高于侵入黏膜层和I期胃癌组织. Chen等^[24]的研究也证实MMP-7与胃癌侵袭深度、CD44v6正相关, 且促进胃癌侵袭转移.

1.3 肝细胞生长因子 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是c-MET的配体. 在经典的HGF/c-MET信号通路中, HGF与c-MET结合, c-MET羧基端结构中酪氨酸残基磷酸化, 激活下游的MAPK、PI3K和Rac1-Cdc42通路, 参与细胞信号转导、细胞骨架重排的调控, 从而促使肿瘤的生长、侵袭及转移^[25]. 有报道^[26]c-MET表达与胃癌发展, 肝转移密切相关, 可能成为胃癌肝转移患者的实用检测指标. Li等^[27]对114例胃癌组织切片进行免疫组织化学检测发现HGF和c-MET的表达率分别为64%和82.4%. 其统计分析显示: c-MET的高表达与胃癌分期及淋巴结转移情况显著相关. 孙燕来等^[28]研究发现胃癌患者的淋巴结转移、HGF表达、c-MET表达与胃癌肝转移相关, 但其浸润深度、分化程度与胃癌肝转移并无明显关系. 同时, HGF在原发癌和肝转移癌中表达存在显著差异; c-MET在原发癌和肝转移癌中的表达无显著差异. 可以推断HGF和c-MET参与胃癌肝转移的发生, 并起重要作用.

1.4 黑色素瘤抗原A 黑色素瘤抗原A(melanoma antigen, MAGE-A)表达产物是一种肿瘤排斥抗原, 可在肿瘤细胞表面与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子结合, 由细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)特异性识别, 产生效应CTL, 杀伤肿瘤细胞^[29]. 早期MAGE-A只是在睾丸和胚胎组织中被发现, 近来越来越多的研究发现MAGE与胃癌的侵袭转移密切相关, Suzuki等^[30]在九个胃癌肝转移患者中发现有8个MAGE-A10 mRNA阳性, 且在肝转移肿瘤中MAGE-A10 mRNA和MAGE-A蛋白的表达明显高于无肝转移的肿瘤. 他们还发现MAGE-A10基因的表达与生存率降低明显相关, 同时在同时性胃癌肝转移中MAGE-A10 mRNA表达(87.0%)比异时性胃癌肝转移表达高(72.2%), 但不具有统计学意义. 还有研究^[31]发现, MAGE-A10特异于表达于胃癌肝转移中, 因为他只在2%的原发性结肠癌患者中发现表达, 而在结肠癌肝转移患者中并没有表达. 因此我们可以得出MAGE-A10基因可能是参与胃癌肝转移的特异性基因, 并可能

■ 相关报道

胃癌肝转移是晚期胃癌预后差的主要原因之一, 对其的机制研究和治疗方式进展报道层出不穷, 所以NCCN, JGCA等指南及各大临床研究每年都会有更新.

■ 创新盘点

目前胃癌肝转移基础研究和治疗都在进一步探索中, 对于其发生发展机制及有效治疗发展的总结不多。因此, 对相关靶点研究和各治疗手段疗效的综合分析十分必要。

成为胃癌肝转移诊疗的标志物。

1.5 *KAI1* *KAI1*基因首次由Dong等^[32]在前列腺癌中发现, *KAI1*表达并不影响肿瘤细胞的体外生长, 但可提高非钙依赖的细胞凝聚能力, 抑制细胞的运动能力和侵袭能力, 使细胞对纤黏连蛋白的结合力及细胞的迁移能力下降^[33]。此外, *KAI1*基因表达还能明显降低肿瘤细胞在体内的吞噬活性, 减少静脉注射肿瘤细胞在肺部所形成的集落数^[34]。Guan-Zhen等^[35]通过免疫组织化学检测发现*KAI1*基因主要表达在胃癌及胃癌肝转移灶中, 且胃癌肝转移灶*KAI1*基因表达明显少于原发灶中。同一时期, Zheng等^[36]通过胃癌肝转移组织芯片发现*KAI1*基因表达与肝转移呈负相关, 且与侵袭、血管侵入、淋巴转移不相关。因此, *KAI1*基因很可能是胃癌肝转移的分子基础, 并可以作为标记来检测胃癌肝转移。

此外, 还有很多分子和基因与胃癌肝转移的发生密切相关。OPN、PRLs、HsP90AA1、CCNE1、BUBR1、Y box binding protein 1、HER2、KIT等可能与GCLM呈正相关, nm23-H1、KISS1、GRIM-19、NR4A2等可能与胃癌肝呈负相关。

2 胃癌肝转移的综合治疗

一般情况下GCLM因预后差, 被视为不可治愈的疾病, 对大多数GCLM患者仅给予姑息治疗^[1]。甚至, 美国国立综合癌症网胃癌指南和日本胃癌治疗指南均对M1期胃癌患者采取姑息治疗。但是也有学者不同意将胃癌肝转移早期(孤立转移病灶)作为手术的绝对禁忌证, 且把根治性切除胃癌原发灶和肝转移灶视为让GCLM患者获得潜在治愈效果的唯一治疗方法。目前缺乏针对GCLM的采取治疗手段的选择和对安全性及有效性准确评价, 特别是在多学科精准医疗的今天, 要求我们对GCLM患者制定个性化综合治疗。结合内镜、CT、MRI等检查完成患者的临床诊断, 特别是肝转移患者的早期诊断, 近期文献报道^[37]同时性GCLM早期诊断率为2.2%-4.8%; 做好充分的术前评估, 组织多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论制定个体化治疗方案, 从而改善患者预后, 提高生存率。

2.1 根治性手术 尽管大多数GCLM均不宜行肝病灶切除, 且仅有约4%-31%GCLM患者肝转移

灶能切除, 可见GCLM的切除率并不乐观^[38,39]。但是根治性手术仍是GCLM的唯一治愈手段, 即对GCLM患者实施针对原发癌灶的D2胃癌切除联合肝转移灶切除。Thelen等^[40]的研究显示符合GCLM手术切除条件的患者行原发病灶和肝转移灶手术切除, 术后5年生存率为60%-80%。Ueda等^[41]报道, 对于未伴有腹膜等其他转移, 且转移灶局限于1个肝叶和2个肝叶可见孤立转移灶的同时性GCLM患者, 行根治性胃癌加肝病灶切除可以明显改善患者预后, 5年生存率可达60%, 而26例未行肝切除术的患者5年生存率为0%。Kerkar等^[42]回顾性分析19篇文献发现胃癌切除联合肝病灶切除改善患者预后, 5年生存率可达60%, 中位生存期为9-34 mo。Dittmar等^[43]报道15例手术治疗GCLM患者5年生存率达27%, 中位生存期为48 mo。近来, 日本胃癌协会指南委员会也决定重新制定对可切除M1期患者的治疗方案。Kodera等^[5]分析了近年来六十多篇GCLM手术治疗对患者生存有所改善, 但必须严格选择患者, 把握手术基本原则: (1)原发病灶的根治切除; (2)无其他肝外转移; (3)肝转移灶可切除并要保障残肝脏的功能储备。

2.2 全身化疗 转移性胃癌患者的化疗手段主要有: 新辅助化疗、术后辅助化疗和姑息化疗。大量临床试验表明系统化疗对转移性胃癌患者的生存有明显的改善。Miyagaki等^[44]研究表明姑息性胃癌切除联合全身化疗对于进展期胃癌患者预后有明显改善($P = 0.008$)。Ito等^[45]报道GCLM患者进行替吉奥(S-1)与顺铂联合化疗后, 肝脏肿瘤消失。Kumazu等^[46]报道S-1联合顺铂治疗后MGCLM达到临床完全缓解。尽管如此, 但由于患者耐受性不同, 至今国际上并没有统一的化疗标准方案。2015年NCCN胃癌指南对晚期胃癌推荐首选DCF方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶), 2015年JGES指南推荐首选替吉奥+顺铂方案, 而欧洲指南则推荐表柔比星+顺铂+5-氟尿嘧啶方案。因此, 要求我们在MDT理念指导下集合患者个人情况预期药物毒性, 优化应用抗癌药物, 选择最佳化疗方案。

2.3 介入消融治疗等 GCLM介入治疗是结合影像技术对肝转移肿瘤精确治疗, 主要包括经肝动脉灌注化疗、经肝动脉栓塞和经肝动脉栓塞化疗TACE等。Vogl等^[47]回顾性分析了52例

诊断为不可切除性GCLM患者TACE术后的生存期及疾病控制率, 结果显示1、2、3年生存率分别为58%、38%、23%, 其中丝裂霉素+吉西他滨+顺铂组的生存时间最长($P = 0.045$), 然而只有肝脏负荷<70%的患者才可以行TACE术。TACE术后并未出现疾病进展或全身化疗毒性。TACE的主要目的是减少肿瘤负荷, 维护肝功能, TACE常作为控制病情进展最后的手段。Wang等^[48]报道TACE减少异时性肝转移的发生, 延长术后肝转移发生的时间, 从而使异时性GCLM患者获益, 中位生存期达32 mo。

目前普遍认为经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是治疗原发性和转移性肝癌的有效方法。Kim等^[49]报道胃癌仅有肝转移患者接受“原发病灶切除+RFA”治疗效果明显高于“原发病灶切除+全身化疗”, 可推测RFA可结合或替代肝肿瘤切除来治疗GCLM。Chen等^[50]报道了21例GCLM经过RFA治疗后存活了14 mo, 非常适合孤立转移灶的GCLM患者。

此外, 针对患者不同情况, 还可采取放射治疗、靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、补充四氢叶酸、镇痛等支持治疗。

3 结论

GCLM的发生是一个非常复杂的过程, 牵涉到多种基因表达、信号传递、分子介导, 同时还受到组织本身结构和人体动态平衡的内环境影响。并且, 目前GCLM临床研究均存在样本量小的不足且缺乏前瞻性研究。但随着基础医学研究的进步和我们对胃癌肝转移机制的深入研究, 我们将更深入了解GCLM的肿瘤细胞侵袭、血管生成、肿瘤细胞增殖转移等过程的发生, 探索发现到时GCLM的特异性基因或分子, 为GCLM的早期诊断和治疗提供有效靶点。同时, 多学科团队协作和新型辅助治疗的开发, 也将推动GCLM综合治疗的发展, 为GCLM患者提供更合理的个性化治疗方案, 进一步改善患者的预后。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Zhang S, Lei Z, Li G. A report of cancer incidence and mortality from 34 cancer registries in China,

2006. *China Cancer* 2010; 6: 3
- 3 Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- 4 Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141: 67-75 [PMID: 17188169 DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.020]
- 5 Koder Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 6 杨洁, 李连顺, 武赞凯, 曹宏泰, 焦作义. 胃癌肝转移治疗进展. *兰州大学学报(医学版)* 2015; 41: 15-19
- 7 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.03.023]
- 8 卫勃, 刘国晓. 胃癌肝转移的机制. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 728-729
- 9 Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis. *Bull Cancer* 2014; 101: E1-12 [PMID: 24649494 DOI: 10.1684/bdc.2013.1882]
- 10 Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 148-157 [PMID: 21989643 DOI: 10.1002/path.3029]
- 11 Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 106-115 [PMID: 11910892 DOI: 10.1038/nri722]
- 12 Lee HJ, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S. CXC chemokines and chemokine receptors in gastric cancer: from basic findings towards therapeutic targeting. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1681-1693 [PMID: 24587647 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1681]
- 13 Lee HJ, Kim SW, Kim HY, Li S, Yun HJ, Song KS, Kim S, Jo DY. Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 473-480 [PMID: 19148483 DOI: 10.3892/ijo.00000172]
- 14 Zhao BC, Wang ZJ, Mao WZ, Ma HC, Han JG, Zhao B, Xu HM. CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2389-2396 [PMID: 21633638 DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2389]
- 15 Lee HJ, Jo DY. The role of the CXCR4/CXCL12 axis and its clinical implications in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1155-1161 [PMID: 22806902]
- 16 Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer. *Cancer Lett* 2006; 238: 30-41 [PMID: 16046252 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.06.021]
- 17 Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 2937-2941 [PMID: 12019175]
- 18 Cheng WL, Wang CS, Huang YH, Tsai MM, Liang

应用要点

本文对于胃癌肝转移的研究进展, 对于胃癌肝转移的基础研究和综合诊治有一定指导意义。

■ 名词解释

精准医疗: 是一种将个人基因、环境与生活习惯差异考虑在内的疾病预防与处置的新兴方法。2015-01-20, 美国总统奥巴马在国情咨文中提出“精准医学计划”, 希望精准医学可以引领一个医学新时代。

- Y, Lin KH. Overexpression of CXCL1 and its receptor CXCR2 promote tumor invasion in gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2267-2276 [PMID: 21343381 DOI: 10.1093/annonc/mdq739]
- 19 Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696-1701 [PMID: 16368548 DOI: 10.2741/1915]
- 20 Fanelli MF, Chinen LT, Begnami MD, Costa WL, Fregnani JH, Soares FA, Montagnini AL. The influence of transforming growth factor- α , cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer. *Histopathology* 2012; 61: 153-161 [PMID: 22582975 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04139.x]
- 21 Shim KN, Jung SA, Joo YH, Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2007; 42: 120-128 [PMID: 17351800 DOI: 10.1007/s00535-006-1975-y]
- 22 Yonemura Y, Endou Y, Fujita H, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, Miwa K, Sugiyama K, Sasaki T. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3: 63-70 [PMID: 11984713 DOI: 10.1007/PL00011698]
- 23 Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Tsushimi K, Tsushimi M, Furuya T, Sasaki K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 291-295 [PMID: 11927011 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb02171.x]
- 24 Chen JQ, Zhan WH, He YL, Peng JS, Wang JP, Cai SR, Ma JP. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP-7 and nm23 protein and their relationship with the invasion and metastasis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 776-782 [PMID: 15040016 DOI: 10.3748/wjg.v10.i6.776]
- 25 Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 89-103 [PMID: 22270953 DOI: 10.1038/nrc3205]
- 26 Amemiya H, Kono K, Itakura J, Tang RF, Takahashi A, An FQ, Kamei S, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. c-Met expression in gastric cancer with liver metastasis. *Oncology* 2002; 63: 286-296 [PMID: 12381909 DOI: 10.1159/000065477]
- 27 Li Y, Chen CQ, He YL, Cai SR, Yang DJ, He WL, Xu JB, Zan WH. Abnormal expression of E-cadherin in tumor cells is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 304-310 [PMID: 22231933 DOI: 10.1002/jso.23008]
- 28 孙燕来, 李增军. 肝细胞生长因子及其受体c-Met表达与胃癌肝转移的相关性. *实用医学杂志* 2015; 31: 2634-2637
- 29 Weon JL, Potts PR. The MAGE protein family and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 1-8 [PMID: 26342994 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.08.002]
- 30 Suzuki S, Sasajima K, Sato Y, Watanabe H, Matsutani T, Iida S, Hosone M, Tsukui T, Maeda S, Shimizu K, Tajiri T. MAGE-A protein and MAGE-A10 gene expressions in liver metastasis in patients with stomach cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 350-356 [PMID: 18594524 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604476]
- 31 Alves PM, Lévy N, Bouzourene H, Viatte S, Bricard G, Ayyoub M, Vuilleumier H, Givel JC, Halkic N, Speiser DE, Romero P, Lévy F. Molecular and immunological evaluation of the expression of cancer/testis gene products in human colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 839-847 [PMID: 16960690 DOI: 10.1007/s00262-006-0228-5]
- 32 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science* 1995; 268: 884-886 [PMID: 7754374 DOI: 10.1126/science.7754374]
- 33 Takaoka A, Hinoda Y, Satoh S, Adachi Y, Itoh F, Adachi M, Imai K. Suppression of invasive properties of colon cancer cells by a metastasis suppressor KAI1 gene. *Oncogene* 1998; 16: 1443-1453 [PMID: 9525743 DOI: 10.1038/sj.onc.1201648]
- 34 Takaoka A, Hinoda Y, Sato S, Itoh F, Adachi M, Hareyama M, Imai K. Reduced invasive and metastatic potentials of KAI1-transfected melanoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 397-404 [PMID: 9617345 DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00577.x]
- 35 Guan-Zhen Y, Ying C, Can-Rong N, Guo-Dong W, Jian-Xin Q, Jie-Jun W. Reduced protein expression of metastasis-related genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 175-183 [PMID: 17504447 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00510.x]
- 36 Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Nomoto K, Murai Y, Takano Y. Expression of KAI1 and tenascin, and microvessel density are closely correlated with liver metastasis of gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 50-56 [PMID: 16698949 DOI: 10.1136/jcp.2006.036699]
- 37 Saiura A. Liver Metastases from Stomach Cancer. Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases. Springer: Springer International Publishing, 2015: 131-146
- 38 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 39 Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19: 1146-1153 [PMID: 18304963 DOI: 10.1093/annonc/mdn026]
- 40 Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334 [PMID: 18329229 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.022]
- 41 Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ojima T, Yamaue H. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases

- from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 647-653 [PMID: 18343941 DOI: 10.1007/s00423-008-0311-9]
- 42 Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 589-596 [PMID: 20961366 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00224.x]
- 43 Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer* 2012; 15: 131-136 [PMID: 21892617 DOI: 10.1007/s10120-011-0080-y]
- 44 Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res* 2008; 28: 2379-2384 [PMID: 18751422]
- 45 Ito G, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Sakurai K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Yamada N, Yashiro M, Maeda K, Sawada T, Nakata B, Ohira M, Hirakawa K. [A case of long-term survival after undergoing S-1 based multidisciplinary therapy for liver metastasis of gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2348-2350 [PMID: 22202378]
- 46 Kumazu Y, Aoyama T, Yamada T, Wada H, Kitani Y, Yamamoto N, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Ozawa Y, Masuda M. [A case of gastric cancer with liver metastases achieving a clinical complete response after S-1 plus CDDP therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 2337-2339 [PMID: 25731515]
- 47 Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin NE, Trojan J, Zangos S, Naguib NN. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: local control and survival results. *Eur J Radiol* 2013; 82: 258-263 [PMID: 23127803 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.006]
- 48 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 49 Kim HR, Cheon SH, Lee KH, Ahn JR, Jeung HC, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 305-315 [PMID: 20210605 DOI: 10.3109/02656730903555696]
- 50 Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, Xiang D, Zhang S. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706 [PMID: 23597495 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.023]

同行评价

本文对于胃癌肝转移的分子机制研究和综合治疗做了较全面的综述, 内容新颖, 值得广大基础研究人员和临床医师阅读。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



转化治疗在晚期胃癌中的应用

竹永宝, 赵爱光

背景资料

晚期胃癌检出率高, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo, 转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。

竹永宝, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科上海市 200032

竹永宝, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤研究。

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-2003.

作者贡献分布: 本文综述由竹永宝完成; 赵爱光审校。

通讯作者: 赵爱光, 主任医师, 博士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。
aiguang@hotmail.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2016-04-20
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Application of conversion therapy in advanced gastric cancer

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-2003.

Correspondence to: Ai-Guang Zhao, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. aiguang@hotmail.com

Received: 2016-04-20
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

Patients with advanced gastric cancer (AGC) have short overall survival and poor prognosis. Current guidelines recommend palliative treatments. The success of conversion therapy in liver metastases of colorectal cancer gives an inspiration to AGC treatment. Some small sample studies indicated that conversion therapy provided AGC patients longer overall survival time compared to those who received palliative treatments. The application of conversion therapy in AGC is still lack of effective evidence of evidence-based medicine. The multidisciplinary team (MDT) mode is an important guarantee for the conversion therapy of AGC. The conversion therapy of AGC requires multi-disciplinary comprehensive treatment. This article makes a comprehensive discussion on the choice of cases, treatment plans and timing of treatment from the perspective of nonsurgical treatment, with an aim to provide a reference for clinical treatments.

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

Key Words: Gastric cancer; Conversion therapy; Multidisciplinary treatment

Zhu YB, Zhao AG. Application of conversion therapy in advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2830>

摘要

晚期胃癌生存期短, 预后差, 目前的指南均

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

推荐姑息性治疗为主。而鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移治疗上的成功, 其对于晚期胃癌也有着相似的启示。一些小样本的研究发现转化治疗能给晚期胃癌患者带来较姑息治疗显著的生存期提高, 而由于目前转化治疗在晚期胃癌的应用上尚缺乏有效的循证医学证据, 多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式是当前的晚期胃癌转化治疗的重要保障。晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗提供参考。

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

关键词: 胃癌; 转化治疗; 多学科综合治疗

核心提示: 晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗上提供参考。

竹永宝, 赵爱光. 转化治疗在晚期胃癌中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2830>

0 引言

胃癌是世界上第五大最常见的癌症和第三大死亡原因。研究^[1]表明本病占新发肿瘤总数的6.8%, 占总死亡人数的8.8%。在中国, 胃癌是最常见的消化系肿瘤, 其发病率和死亡率均位各类癌症第二位^[2]。很多胃癌患者一经发现即是中晚期, 而在晚期胃癌的治疗策略上, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 以期延长患者的生存期, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo^[3-5]。

转化治疗首先由Bismuth等^[6]在1996年提出, 最早用于结直肠癌肝转移, 通过化疗的方式使肝转移灶得以切除并获得了较好的预后。转化治疗是转化化疗的延伸, 即通过化疗、放疗、靶向等多种治疗措施, 使无法获得R₀切除的局部晚期或远处转移灶得以手术切除, 从而获得较姑息治疗相对延长的生存期和较高的生存质量。Beppu等^[7]的一项研究表明经化疗和靶向转化治疗后, 肿瘤切除的结直肠癌肝

转移患者5年总生存率和中位生存期(median survival time, MST)明显高于不可切除的患者(54.6% vs 5.3%, 77.3 mo vs 21.3 mo, $P<0.0001$)。鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移上取得的积极效果, 其在胃癌方面的应用也逐渐得到认可。与目前晚期胃癌的综合治疗控制进展为目的不同, 转化治疗是在综合治疗的基础上, 对适合的病例施以合理的治疗方案, 最大程度地使肿瘤降期, 目的是达到可手术切除的状态, 最终实现由晚期到根治的逆向转变。根据现有研究得出的结论, 转化治疗在晚期胃癌中的应用前景广阔。

1 转化治疗为晚期胃癌带来的获益

1.1 生存期是晚期胃癌转化治疗所带来的最直观效果 Yamamoto等^[8]的研究中20例不可切除晚期胃癌转化化疗后手术比另外14例的单纯化疗MST延长(747 d vs 476 d, $P<0.02$); 而经转化化疗组, 15例获得R₀切除, 5例R₁切除, R₀组的MST明显较R₁组患者延长(794 d vs 485 d, $P<0.02$)。Fukuchi等^[9]的研究纳入151例不可切除胃癌, 40例转化化疗后行手术, 其中完成R₀切除32例(80%)。转换手术的40例患者的5年生存率为43%(MST: 53 mo), 单纯化疗的111例5年生存率为1%(MST: 14 mo)。接受转化治疗的手术患者比单纯化疗的患者生存期延长; 手术病例当中R₀切除的比R₁和R₂切除的生存期延长。转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。在转化的病例当中, R₀切除是最理想的状态。

1.2 可接受的安全性 胃癌转化治疗后患者所承担的风险降低。Tanizawa等^[10]对20例晚期胃癌患者行转化后R₀切除, 另外2例行R_{1/2}切除, 8例未接受手术。其中手术后并发症发生率41%, 病死率0%。行R₀切除的患者MST为1409 d, 未R₀切除的783 d($P=0.0017$)。Ito等^[11]的一项纳入70例的回顾性分析表明最初不能手术切除的IV期胃癌, 14例转化后行手术, 术后并发症的发生率21.4%。虽然有较高的术后并发症发生率, 但与未手术组相比, 3年总生存率分别为65.6%和7.7%($P<0.0001$)。所以经转化后的手术切除仍是安全有效的, 虽然这两项研究的病例数都待提高, 但安全性的研究价值仍是肯定的。

2 可转化治疗的晚期胃癌类型

我们可根据晚期胃癌初始可切程度, 将可能行转化治疗的晚期胃癌分为潜在可切除和初始

■ 研究前沿

近年来, 随着指南的不断更新和多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式的日渐规范, 通过多学科综合治疗模式的汇总, 尤其是化疗等临床研究进行分析, 探讨目前临床上转化治疗的详细治疗策略。一些前瞻性的大样本研究是以以后的工作重点。

■ 相关报道

转化治疗在胃癌领域的应用仍然是一个新鲜事物, 尽管目前转化治疗在临床中运用较多, 患者从中获得临床获益的报道也层出不穷, 但其尚缺乏循证医学证据。2015中国胃肠肿瘤圆桌会议的主题即是转化。

不可切除2个类型。

2.1 潜在可切除 借鉴结直肠癌肝转移的转化治疗, 胃癌肝转移也可适用。胃癌肝转移满足单发肝转移灶是可行切除的最佳选择^[12]。一项研究独立预后因子的多变量分析发现, 是否满足手术适应证, 包括转移性灶个数、单叶的分布、孤立性肿瘤、肿瘤直径、包膜的形成, 其中的转移灶个数被认为是一个重要因素^[13]。Komeda等^[14]的回顾性分析表明满足<5 cm的单个转移灶这一条件, 肝切除术是治疗胃癌肝转移的一个选择。Garancini等^[15]的单因素分析显示孤立性转移, 切缘阴性(R₀)切除的瘤周纤维包膜的存在显著有利的预后因素。尽管对胃癌肝转移可切除的标准存在争议, 根据众多研究提示, 目前大体认为满足原发病灶可行根治切除、肝转移病灶局限于单叶、且单发转移灶大小<5 cm或多发灶<3个、无腹腔种植转移或其他肝外转移、残余肝功能正常可行肝转移灶切除。

腹主动脉旁淋巴结转移是进展期胃癌中常见转移方式, 发生率10%-40%, 主要是第16组淋巴结。目前不主张预防性第16组淋巴结清扫, 治疗性的第16组淋巴结清扫的临床意义仍有争议。对于第16组淋巴结细胞学阳性的转移, 来自日本的研究表明采取化疗的方式可对包括转移灶的根治切除带来超过50%的5年生存率^[16,17]。

卵巢转移是女性胃癌患者中常见转移方式, 发病机制可能与胃肠道肿瘤的逆行性淋巴道转移有关。一项回顾性研究表明在胃癌Krukenberg瘤与姑息性化疗相比, 化疗加手术提供了更加优越的生存期: 在同时转移型的Krukenberg瘤中化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为18 mo和8 mo, 复发型Krukenberg瘤患者化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为19 mo和9 mo。其中R₀切除组有一个显著延长生存期比R₁、R₂切除组: MST为30 mo和15 mo^[18]。转移灶个数、印戒细胞病理、腹膜转移, 和CA125水平与其生存预后关系密切。同胃癌肝转移类似, 胃癌卵巢转移尚缺乏明确治疗标准, 但无论是同时转移或是胃切除后异时转移, 对满足条件的病例行手术治疗可能是其改善预后的最大机会。

无论是脏器转移还是淋巴结转移, 均需满足一定的临床标准, 如数目、大小、位置、边

缘等条件, 才能实施手术, 由于缺乏询证医学证据, 转化治疗在技术上的可行性目前主要依赖MDT的讨论判断。

2.2 初始不可切除 初始不可切除是指那些首先不认为是最佳的手术对象, 可能包括多个转移灶, 或转移灶体积过大, 或位置邻近重要大血管等。

胃癌局部复发包括残胃复发与局部(手术野)复发, 由于复发部位经历过手术, 其复发瘤往往非常容易向黏连于周围的相关脏器, 直接浸润涉及的脏器、血管, 浸润的范围广, 多无法切除。有报道显示胃癌局部复发中未发生腹膜种植及远处转移的占25.9%^[19], Nunobe等^[20]的一项回顾性研究中36例胃癌局部复发患者, 复发灶完全切除29例(80.6%), 其余7例(19.4%)未完全切除术, 总的MST: 23.0 mo±2.8 mo。完整切除是唯一重要的预后因素。而对于局部进展的不可切除胃癌, 术前化疗是十分必要的, 与传统全身化疗相比, 静脉联合动脉强化化疗, 是局部晚期胃癌的术前治疗的一个安全的和有前途的方案, 可明显提高R₀切除率和可切除的患者的总体生存率^[21,22]。

胃癌腹膜转移常常伴随腹痛、腹水和肠梗阻等症状, 中位生存期不足6 mo。传统上认为一旦发生腹膜转移即失去根治性手术机会, 治疗上通常以姑息性治疗为主, 包括姑息性化疗, 腹腔化疗和姑息性手术等。近年来有一些新的研究进展如新辅助腹腔内与全身联合化疗、肿瘤细胞减灭术联合腹腔内温热化疗等可明显延长腹膜转移患者的MST, 治疗理念上更加重视手术时机的把握。在对胃癌腹膜转移的病例研究中, Kitayama等^[23]对有严重的腹膜转移及腹水的64例患者采用S1加紫杉醇静脉和腹腔化疗后, 胃切除术34例, 其中R₀手术22例(65%), 与30例未接受根治术相比MST分别为26.4 mo和12.1 mo, 1年总生存率分别为82%和26%。而姑息切除, 一方面可以改善患者状态, 控制腹膜转移带来的消化系出血、肠梗阻等并发症, 甚至延长生存期^[24]。但同时也有报告认为胃癌腹膜转移姑息性手术不能为患者生存期带来获益^[25,26]。

尽管姑息性手术对生存获益尚存在争议, 但术前运用化疗等手段控制肿瘤的进展, 也是为达到转化治疗做出努力的一部分。初始技术上不可切除的病灶, 经转化治疗后实现切除,

其结果在一定程度上并不可控制, 根据现有的指南推荐或临床研究进展给出的指导在术前的治疗仍具有较高的现实价值。

3 晚期胃癌转化治疗方法

3.1 全身化疗 全身化疗作为晚期胃癌治疗的一个最重要方面, 一定程度上可使肿瘤缩减、降期。V325研究^[27]和REAL-2研究^[28]确立了以紫杉类为基础的DCF方案和含奥沙利铂的EOF、EOX方案与含顺铂的ECF、ECX方案的一线化疗地位。NCCN指南将DCF、ECF及其三药调整方案作为晚期胃癌的优选方案, 其同样适用于晚期胃癌的转化治疗。一项国内的研究^[29]通过对72例晚期胃癌患者行PCF方案化疗, 50例完成化疗和手术切除, 其中42例R₀切除。术后并发症发生率为6%, 3级/4级不良反应包括骨髓抑制(30.6%)和胃肠道反应(40.3%), 总的缓解率(RR)为72.2%。手术切除的患者的OS时间要远高于非手术组: 30.2 mo和8.9 mo($P<0.01$)。证明了PCF方案在转化治疗的安全有效。来自日本的两项研究^[30,31]均表明DCS方案化疗, 可明显提高晚期胃癌的R₀切除率和患者的中位生存期, 且安全有效。根据现有研究报告, 三药联合化疗是转化化疗的首选。

来自法国的研究^[32]表明伊立替康联合氟尿嘧啶方案, 比ECX方案无明显疗效的差异, 且具有更好的耐受性。2015版NCCN指南已将伊立替康联合氟尿嘧啶两药方案作为胃癌晚期一线化疗方案的证据上升为1级。两药联合化疗同样可用作转化化疗, 目前报告的有S1联合顺铂的术前化疗: 一项韩国的研究^[33]44例的不能手术切除或转移性胃癌患者入组。以S-1联合顺铂化疗, RR为40.9%(18/44), 切除率为27.2%(12/44), 其中8例R₀切除, 4例姑息切除。MST分别为: R₀切除组41 mo, 姑息切除组21 mo和非手术组8 mo。日本的一项II期研究^[34]评估局部不可切胃癌术前S-1联合顺铂化疗的结果。27例晚期胃癌患者接受术前S-1联合顺铂治疗, RR为63%, 13例患者(48.1%)R₀切除, MST和3年生存率分别为50.1 mo和53.8%。虽然两药化疗的RR较三药化疗的更低, 但应用于晚期程度较轻的或不能耐受三药不良反应的晚期胃癌患者当中, 同样也可作为转化治疗的选择。

3.2 靶向治疗 经典的TOGA实验^[5]研究当中Her-2表达阳性的晚期胃癌患者应用CF方案

联合曲妥珠单抗的患者生存期可达到13.8 mo, 对于Her-2高表达的亚组, 其生存期可提高到17.9 mo。目前NCCN指南也推荐对Her-2表达阳性的晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗。Mitsui等^[35]通过对16例Her-2阳性的转移性胃癌患者实行曲妥珠单抗联合DCS方案化疗, 总的RR为93.8%(15/16), 其中56.3%(9/16)的患者实现了手术R₀切除, 术后生存期18.3 mo以上。Choda等^[36]报告了1例胃癌伴肝转移和腹膜转移的Her-2阳性患者, 通过曲妥珠单抗联合卡培他滨加顺铂方案化疗10周期, 最终实现R₀切除的转化治疗。同样也有不少Her-2阳性的晚期胃癌患者通过曲妥珠单抗联合XP、SP等方案化疗, 转化后再行切除的个案报道^[37-39]。目前胃癌的靶向治疗研究当中较少能够取得满意的临床效果, 雷莫芦单抗和阿帕替尼同为抗VEGFR2的靶向药, 是经证实有效的, 被批准可分别用于晚期胃癌二线 and 二线以上的治疗, 可作为转化治疗的可能性较小。

3.3 局部治疗 胃癌肝转移可适用于局部治疗, 转化过程中多配合全身化疗, 也可单独局部治疗后行切除术。KSCC1302研究^[12]是局限性胃癌肝转移的第一个多中心队列研究, 通过比较手术患者和消融患者的生存率和无复发生存率, 表明接受手术切除的患者与接受消融治疗的患者预后无显著性差异。除了射频消融, 肝转移还可行介入治疗, 常见的包括肝动脉灌注化疗和肝动脉化疗栓塞, 肝动脉灌注化疗的优点是在肝脏中的高浓度的药物浓度, 可延长患者的MST, 且没有严重不良反应^[40]。肝动脉化疗栓塞应用化疗药物与血管栓塞药物联合应用不仅使转移瘤局部获得较高的药物浓度, 且阻断转移灶的血供, 其对于血供丰富的病灶有较强的控制率。一项回顾性研究^[41]结果显示接受肝动脉化疗栓塞患者部分缓解率为46.9%, 确诊肝转移后的MST为14.7 mo。表明肝动脉化疗栓塞是一种有效的治疗胃癌肝转移的方法, 包括在转化治疗的中的应用。

腹膜转移的腹腔化疗。由于腹膜-血浆屏障的存在, 腹腔灌注化疗可以使腹腔内高浓度的细胞毒药物与散在肿瘤组织细胞充分接触, 且腹腔内药物作用时间持久。紫杉醇因为其分子量大, 不易被血管吸收的特点, 常常被用作腹腔灌注化疗, 有研究^[42]表示其在腹腔内有效持续作用时间可达72 h。而近年来, 关于口服S1

■创新盘点

目前晚期胃癌转化治疗临床研究中, 大多报道的是单一的治疗方式, 而患者的实际情况往往比较复杂, 需要多个学科之间的配合, MDT提供了一个良好的保障。同时, 对手术时机的把握关乎转化治疗的成败, 需引起重视。

应用要点

本文对于研究晚期胃癌转化治疗有详细以及最新的总结, 对现在研究有一定的参考意义。

联合多西他赛在腹腔化疗中的研究取得较好的临床效果在生存期、缓解率和不良反应方面^[43,44]。另一方面, 肿瘤细胞不耐高温, 通过对化疗药物加热腹腔热灌注, 可使腹腔内肿瘤细胞变性坏死。腹腔热灌注通常与细胞减灭术联合应用, 不属于转化治疗的范畴, 但却有一个良好的预后^[45]。

3.4 放疗 复发或局部不可切的肿瘤可能由于腹腔的黏连严重或对相邻器官浸润程度严重, 常伴有疼痛、出血、梗阻等症状。放疗可以缓解局部的状况, 改善生活质量, 甚至影响患者的预后。Stahl等^[46]的一项III期随机研究, 通过对比局部晚期胃癌术前放化疗与术前放疗, 发现放化疗组有着更多程度的降期和较高的3年生存率(47.4% vs 27.7%)。此研究为放疗在局部晚期胃癌术前的应用奠定了基础。一项关于胃癌放疗的Mate分析^[47], 在接受术前放疗的胃癌患者的亚组中, 有一个显著的好处是10年的总体生存期的风险比(hazard ratio, HR)为0.75。在转移型胃癌方面放疗可应用于腹腔和后腹膜淋巴结转移, Safran等^[48]一项研究纳入了已有部分腹膜后和肠系膜淋巴结转移的M1期胃癌患者, 以紫杉醇为基础的同步放化疗, 有效率达到56%, 并有1/3的患者在放化疗后获得了根治性切除的机会。晚期胃癌的放射治疗目前多联合化疗进行, 因其无创的优势, 提高病生活质量疗效确切, 可为晚期胃癌的转化治疗提供一个优质的选择。

4 转化手术时机的选择

关于如何把握转化手术的时间, 一般认为是肿瘤对化疗出现反应而在耐药发生之前。Fukuchi等^[9]的研究通过对151例不能手术切除的胃癌患者接受S-1联合顺铂或紫杉醇联合化疗, 由于S-1联合顺铂和S-1联合紫杉醇治疗周期中位数时间分别为5 mo和4 mo, 而所有患者的PFS为8 mo, 所以对转化手术的时机的选择可能是在首次化疗后4-8 mo。Yoshikawa等^[49]的随机II期临床试验通过采用一个2×2析因设计, 比较2个和4个疗程的新辅助S-1联合顺铂和紫杉醇联合顺铂治疗局部晚期胃癌。表明4个周期的化疗可以诱导肿瘤病理上的完全反应而不会增加不良反应。化疗后评估的频率将影响化疗方案的选择, 所以3-4周期1次的评估是必要的。但即使是R₀切除, 手术后也需继续化疗直到肿

瘤发生耐药或其他不良事件的发生^[50]。

5 MDT模式下的综合治疗

晚期胃癌的病情复杂, 单一治疗方式往往难以获得理想的效果, 系统的综合治疗需要多个学科之间的密切配合。MDT模式的发展目前日益受到重视并逐渐规范化。基于晚期胃癌的个体化差异, 通过MDT, 对于可能转化的病例可得出最合理的治疗方案。Sunagawa等^[51]和Inoue等^[52]报告的个案里胃癌患者根治术后出现转移, 在通过一系列复杂的多学科配合治疗后, 得以R₀切除并最终获得一个理想的生存期和生活质量。这种MDT下的综合治疗被证明是积极有效的, 也为晚期胃癌的转化治疗提供了一个良好的保障。

6 结论

转化治疗是可能提高晚期胃癌的患者预后的方法, 相信其将会在晚期胃癌的治疗方面扮演越来越重要的角色。而这一概念目前尚缺乏大样本的前瞻性队列研究甚至大型的随机对照研究, 所以如何选择合适的病例、治疗方案和治疗时机的把握方面均缺乏循证医学的证据。MDT在当前转化治疗的指导方面意义重大。

7 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 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 Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148 [PMID: 25316259 DOI: 10.1093/annonc/mdu472]
- 4 Xiao J, Chen Y, Li W, Gong J, Zhou Z, Deng Y, Wang L, Ren D, Wang J, Peng J, Lan P. Dose-dense biweekly docetaxel combined with 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastric cancer: a phase II trial. *Med Oncol* 2015; 32: 334 [PMID: 25609007 DOI: 10.1007/s12032-014-0334-8]
- 5 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung

- HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 6 Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520; discussion 520-522 [PMID: 8857855 DOI: 10.1097/0000658-199610000-00009]
- 7 Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S405-S413 [PMID: 24570379 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x]
- 8 Yamamoto M, Sakaguchi Y, Matsuyama A, Yoshinaga K, Tsutsui S, Ishida T. Surgery after preoperative chemotherapy for patients with unresectable advanced gastric cancer. *Oncology* 2013; 85: 241-247 [PMID: 24107642 DOI: 10.1159/000354420]
- 9 Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, Ishida H, Kuwano H, Mochiki E. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3618-3624 [PMID: 25663597 DOI: 10.1245/s10434-015-4422-6]
- 10 Tanizawa Y, Terashima M, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Sugisawa N, Miki Y, Makuuchi R, Yamakawa Y, Kinugasa Y, Kanemoto H, Uesaka K, Yasui H. [Conversion therapy of stage IV gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 2469-2473 [PMID: 23235167]
- 11 Ito S, Oki E, Nakashima Y, Ando K, Hiyoshi Y, Ohgaki K, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Maehara Y. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 401-406 [PMID: 25550579]
- 12 Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K12, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T16, Natsugoe S8, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016; 19: 968-976 [PMID: 26260876 DOI: 10.1007/s10120-015-0530-z]
- 13 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 14 Komeda K, Hayashi M, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Wada H, Takemura S, Kinoshita M, Koga C, Matsumoto M, Sakaguchi T, Inoue Y, Hirokawa F, Kwon AH, Uchiyama K. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J Surg* 2014; 38: 2692-2697 [PMID: 24803345 DOI: 10.1007/s00268-014-2608-x]
- 15 Garancini M, Uggeri F, Degrate L, Nespoli L, Gianotti L, Nespoli A, Uggeri F, Romano F. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: is local treatment in a systemic disease worthwhile? *HPB (Oxford)* 2012; 14: 209-215 [PMID: 22321040 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00428.x]
- 16 Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- 17 Kodera Y, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Gastric adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: a borderline resectable cancer? *Surg Today* 2015; 45: 1082-1090 [PMID: 25366353 DOI: 10.1007/s00595-014-1067-1]
- 18 Cho JH, Lim JY, Choi AR, Choi SM, Kim JW, Choi SH, Cho JY. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 697-705 [PMID: 25648093 DOI: 10.4143/crt.2013.175]
- 19 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 20 Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Aikou S, Sano T, Yamaguchi T. Outcome of surgical treatment for patients with locoregional recurrence of gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 161-166 [PMID: 21153661 DOI: 10.1007/s00423-010-0730-2]
- 21 Li GL, Liu K, Bao Y, Cao JM, Xu J, Wang XL, Wu B, Li JS. Retrospective analysis of 56 patients with advanced gastric cancer treated with combination of intravenous and intra-arterial intensified neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 780-785 [PMID: 22490574]
- 22 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
- 23 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 539-546 [PMID: 23975319 DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y]
- 24 Yang K, Liu K, Zhang WH, Lu ZH, Chen XZ, Chen XL, Zhou ZG, Hu JK. The Value of Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer Patients

■名词解释

多学科协作组 (MDT): 是指多个相关学科组成固定的工作组, 针对某种疾病进行定期定时的临床讨论会议, 提出诊疗意见的临床工作模式。

■同行评价

本文介绍了转化治疗胃癌中的进展, 包括临床获益, 分类及治疗方式, 对胃癌的治疗具有较重要的意义。

- 25 With Intraoperatively Proven Peritoneal Seeding. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1051 [PMID: 26166075 DOI: 10.1097/MD.0000000000001051]
- 26 Tokunaga M, Terashima M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Yasui H, Boku N. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *World J Surg* 2012; 36: 2637-2643 [PMID: 22820871 DOI: 10.1007/s00268-012-1721-y]
- 27 Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106: 862-871 [PMID: 22648960 DOI: 10.1002/jso.23158]
- 28 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
- 29 Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1965; author reply 1965 [PMID: 18450611 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]
- 30 Cheng XD. PCF chemotherapy combined with surgical treatment of advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 113
- 31 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.021]
- 32 Mieno H, Katada N, Ushiku H, Ema A, Moriya HHM, Hosoda K, Yamashita KS, Naitou M, Kikuchi S, Watanabe M. Conversion therapy for initially unresectable advanced gastric cancer after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 219: e170-e170 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.844]
- 33 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011]
- 34 Song JH, Kim SW, Song SK, Kim SW. The results of primary chemotherapy of TS-1/cisplatin regimen in unresectable or metastatic gastric cancer patients. *Korean Journal of Clinical Oncology* 2014; 10: 41-45 [DOI: 10.14216/kjco.14008]
- 35 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]
- 36 Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, Fujino Y, Takaoka T, Miyoshi J, Kagawa M, Ohnuma H, Hirakawa M, Kubo T, Osuga T, Sagawa T, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Okuda T, Takimoto R, Kobune M, Nobuoka T, Hirata K, Kato J, Takayama T. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 375-382 [PMID: 26099968 DOI: 10.1007/s00280-015-2807-7]
- 37 Choda Y, Ninomiya M, Kanazawa T, Sato D, Tokumoto N, Harano M, Matsukawa H, Ojima Y, Idani H, Shiozaki S, Okajima M. [Gastric cancer with liver metastasis and peritoneal dissemination treated with conversion surgery to achieve r0 resection after capecitabine, cisplatin, and trastuzumab chemotherapy-a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1421-1424 [PMID: 25434447]
- 38 Nakayama Y, Kawasaki H, Wajima N, Kimura A, Nakai M, Yonaiyama S, Hakamada K. [Two cases of stage IV gastric cancer treated by resection of the primary tumor after chemotherapy combined with trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2188-2190 [PMID: 24394055]
- 39 Yasuyama A, Mikata S, Soma Y, Yoshikawa Y, Watase C, Kubota M, Miyake Y, Matsuura Y, Kim HM, Murakami M, Hirota M, Morishima H, Matsunami N, Hasegawa J, Miwa H, Nezu R. [Two cases of human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer successfully treated with S-1, cisplatin, and trastuzumab combination therapy followed by curative resection]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2203-2206 [PMID: 24394060]
- 40 Ikari N, Nakajima G, Taniguchi K, Sasagawa T, Narumiya K, Yamada T, Kudo K, Kitamura Y, Hayashi K, Nishikawa T, Yamamoto M. HER2-positive gastric cancer with paraaortic nodal metastasis successfully resected after chemotherapy with trastuzumab: a case report. *Anticancer Res* 2014; 34: 867-872 [PMID: 24511024]
- 41 Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience PC. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in Western patients. *Tumori* 2011; 97: 19-24 [PMID: 21528658]
- 42 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 43 Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, Okamoto K, Okabayashi T, Ichikawa K, Araki K. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients.

- World J Gastroenterol* 2006; 12: 1412-1415 [PMID: 16552811]
- 43 Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, Hirono Y, Goda F, Yagi Y, Oyama K, Sudo Y, Watanabe Y, Fujimura T. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1265-1272 [PMID: 23423490 DOI: 10.1007/s00280-013-2122-0]
 - 44 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2012; 105: 38-42 [PMID: 21882194 DOI: 10.1002/jso.22057]
 - 45 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
 - 46 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
 - 47 Pang X, Wei W, Leng W, Chen Q, Xia H, Chen L, Li R. Radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 387-396 [PMID: 23929390 DOI: 10.1007/s13277-013-1054-y]
 - 48 Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, DiPetrillo T, Wolf B, Koness J, McAnaw R, Moore T, Chen MH, Radie-Keane K. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 889-894 [PMID: 10705010]
 - 49 Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
 - 50 Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329-338 [PMID: 26643880 DOI: 10.1007/s10120-015-0575-z]
 - 51 Sunagawa M, Isogai M, Harada T, Kaneoka Y, Kamei K, Maeda A, Takayama Y. Giant Krukenberg tumor from a perforated gastric cancer that was successfully removed after multidisciplinary therapy: report of a case. *Surg Today* 2014; 44: 171-174 [PMID: 22987279 DOI: 10.1007/s00595-012-0339-x]
 - 52 Inoue Y, Hayashi H, Yahara N, Saeki T, Hayashi H, Furuya T. [A case of long-term survival of recurrent gastric cancer successfully treated with multidisciplinary therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 2064-2066 [PMID: 20037324]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用

杨莹, 王峻峰, 李鹏

■背景资料

胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤, 外科治疗是唯一可治愈的手段, 根治性切除早期胰腺癌能为患者带来长期的生存率。目前常用的肿瘤标志物、超声内镜、影像学诊断等都无法灵敏而可靠地检测到小胰腺癌。研究发现肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统, 因此循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的检测在胰腺癌方面应用已成为国内外研究热点。

杨莹, 李鹏, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

王峻峰, 云南省第一人民医院肝胆外科 昆明理工大学附属昆华医院 云南省昆明市 650032

杨莹, 在读硕士, 主要从事胰腺的基础研究。

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2015Y049; 云南省科技惠民基金资助项目, No. 2016RA011。

作者贡献分布: 本文综述主要由杨莹与李鹏完成; 王峻峰审核。

通讯作者: 王峻峰, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院肝胆外科; 昆明理工大学附属昆华医院。18987173605@qq.com

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-05-10

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-28

Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer

Ying Yang, Jun-Feng Wang, Peng Li

Ying Yang, Peng Li, Department of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jun-Feng Wang, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Scientific Research Program of Yunnan Province, No. 2015Y049; Science and Technology Program of Yunnan Province, No. 2016RA011.

Correspondence to: Jun-Feng Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University

of Science and Technology, 157 Jinbi Road, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. 18987173605@qq.com

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of highly malignant digestive system tumor. The early clinical symptoms of pancreatic cancer are insidious and atypical, so it is difficult to early diagnose pancreatic cancer, and most patients are diagnosed at an advanced stage. Therefore, the early diagnosis of pancreatic cancer is of great clinical significance for improving prognosis. Circulating tumor cells are a group of tumor cells that are present in patient's peripheral blood, which mainly reflects tumor metastasis. However, studies have found that circulating tumor cells may have entered the blood before primary cancer is diagnosed. If circulating tumor cells could be early detected in patient's peripheral blood, this would increase the rate of early diagnosis of the tumor. This paper mainly introduces the detection of circulating tumor cells and its role in the early diagnosis of pancreatic cancer.

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

Key Words: Circulating tumor cells; Detection of CTCs; Pancreatic cancer; Early diagnosis

Yang Y, Wang JF, Li P. Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2838-2843

■同行评议者

李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤。因胰腺癌的早期临床症状不典型且具有隐蔽性,使胰腺癌的早期诊断十分困难,大部分群体一旦确诊即为晚期,难以治愈。因此胰腺癌的早期诊断成为国内外的研究热点。循环肿瘤细胞是存在于患者外周血中的肿瘤细胞,主要反映肿瘤的转移情况,但也有研究发现循环肿瘤细胞在原发癌诊断前可能已进入血液。如果早期在患者的外周血中检测到循环肿瘤细胞的存在,这将会增大肿瘤的早期诊断几率。本文主要介绍循环肿瘤细胞的检测方法及其在胰腺癌诊断中的作用。

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

关键词: 循环肿瘤细胞; 检测方法; 胰腺癌; 早期诊断

核心提示: 胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤,在所有癌症中具有相对最低的生存时间。若能根治性切除早期胰腺癌,患者能获得长期的生存率。研究发现循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在原发癌诊断前可能已进入血液,若能通过CTCs检测诊断早期胰腺癌,将增加患者手术的可能。本文主要讲述CTCs的检测方法及其在胰腺癌诊断上的应用。

杨莹, 王峻峰, 李鹏. 循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2838-2843 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

0 引言

胰腺癌是一种典型的抗药物/射线治疗且容易远距离扩散的恶性肿瘤,其发病率几乎等同于死亡率^[1,2]。在过去的40年里,虽然胃癌、肺癌、结肠癌等癌症患者的死亡率下降了,但是胰腺癌仍然没有改变,甚至老年胰腺癌患者(70岁以上)的死亡率有所升高^[3]。发达国家统计研究,约75%的胰腺癌患者在确诊1年内死亡,约4%的胰腺癌患者在确诊后能活5年,而且在胰腺癌早期得到确诊并根治性切除的

患者,其5年生存率也不超过20%^[4,5]。在中国,胰腺癌患者的存活时间一般为4-5 mo,仅有8%-10%的胰腺癌患者在确诊后能够有1年的存活时间,而5年存活期不超过2%^[6]。上海调查表明在我国胰腺癌的发病率平均每年增加20%左右,并且呈现上升趋势^[7]。早期症状不典型,复杂的病理生理学机制,早期诊断及预后标志物的缺乏,对射线和药物治疗无应答等因素都阻碍了其成功治疗^[3,8]。目前,外科治疗是胰腺癌唯一可能获得治愈的治疗手段^[9],如能够根治性切除早期胰腺癌(直径<1 cm),患者更能获得长期的生存率,因此急需找到一种准确的诊断方式。而目前常用的肿瘤标志物、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、电脑断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学诊断都无法灵敏而可靠地检测到小的胰腺癌^[10-14]。因此,能够找到一种可行的胰腺癌早期诊断方法,将会增加胰腺癌患者的生存时间。

1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)最早是在1869年由Ashwort提出,现在CTCs普遍定义为从实体瘤或者转移灶脱落因自行脱落或者诊疗操作而进入患者外周血的肿瘤细胞,也称为肿瘤微小转移灶或者循环上皮细胞(circulating epithelial cell, CEC)^[15,16]。小部分进入外周血不被机体的免疫系统识别并且清除的CTCs能够通过黏附和聚集形成极小的癌栓,侵入血管透过基底膜,在远处器官形成转移灶^[17]。若在患者外周血中检测到CTCs,虽然不能证明肿瘤确实发生转移,至少说明肿瘤已发生转移的积率较大,因为肿瘤通过血管转移的过程中,肿瘤细胞进入血管并存在于外周循环系统是肿瘤发生远处转移的必要条件^[18,19]。然而,越来越多的分子生物学和临床研究结果表明,肿瘤转移很可能在肿瘤发生的早期就已经出现,也就是说在肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统,因此,在外周血中检测到CTCs提示可能存在早期微转移病灶^[20,21]。有研究显示,上皮来源的恶性消化系统肿瘤,如胰腺癌、结肠癌、肝癌和胃癌等患者的外周血中都可以检测到CTCs^[22-26],并且CTCs的数量、形态和动态变化能够反映肿瘤的进展和治疗效果^[27]。CTCs为外周血存在的肿瘤细胞,主要

■ 研究前沿

目前,胰腺癌的早期诊断仍为亟待解决的问题,CTCs检测较传统的方式更实时、准确反映肿瘤特性。目前常用的CTCs检测方法主要有免疫细胞化学检测、膜滤过分离肿瘤细胞技术、微流体芯片技术、PCR法等,但都存在一些缺点,因此如何快速准确的实现CTCs检测仍是目前的研究热点。

■ 相关报道

国内外研究显示CTCs作为胰腺癌临床评价指标更为精确。Putao等的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高, 重点是他能重复用于肿瘤基因组学、蛋白组学、癌细胞分子活性检测和药效学的研究, 对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。

代表肿瘤的转移情况, 但也有研究发现CTCs在原发癌诊断前可能已进入血液。因此, CTCs的检测对肿瘤的临床诊断、治疗效果监测具有潜在应用价值。

2 CTCs的检测

CTCs在形成的过程中因发生上皮间质转换(epithelia-mesenchymal transition, EMT)而丢失上皮细胞的特性, 且外周血中CTCs数量稀少, 对CTCs检测技术的灵敏性和特异性有很高的要求, 使外周血中CTCs的检测不容易进行^[15]。目前, 常用的检测方法主要有免疫细胞化学检测(immunocytochemistry, ICC)、膜滤过分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET)、微流体芯片技术、PCR法及其各种改进的技术等。

2.1 免疫细胞化学检测 ICC的基本原理利用抗体直接作用于细胞表面抗原, 通过抗体标志物的显色确定细胞内抗原的成分, 并对相应抗原进行定位、定性和定量测定。美国Veridex公司生产的CellSearch[®]系统专门用来检测CTCs。其工作原理: 将磁珠用上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体包被起来, 用免疫磁珠富集的方法将表达EpCAM的上皮细胞富集起来; 然后将富集到的细胞固定、透化; 用细胞角蛋白抗体(CK8/18/19等)、CD45抗体进行免疫染色, DAPI进行细胞核染色; 最后对着色细胞进行多通道荧光显微镜进行分析, 最终显示CK(+)、DAPI(+)、CD45(-)的细胞被界定为CTCs^[28]。

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准, 可以将CellSearch[®]系统用于发生转移的乳腺癌、前列腺癌及结肠癌的协助检测^[29-34]。此外, 有研究显示这个系统可以提供胰腺癌及其他癌症患者的预后情况^[35]。美国的一个研究显示, 相比于前列腺癌、乳腺癌及卵巢癌, 结肠癌和胰腺癌患者CTCs的中位数非常的小, 这意味着这个系统对胰腺癌的作用很小或者原发瘤的分泌物在经由肝动脉循环的时候可能很少有细胞进入循环系统^[22]。日本的一个预期性的研究表示利用这个系统识别的胰腺癌患者的CTCs数量与不依赖化疗的IVb期患者的低预后密切相关^[36]。总之, 目前CellSearch[®]系统无论是对胰腺癌的原发瘤还是转移瘤都不具有足够的灵敏性。

2.2 膜滤过分离肿瘤细胞技术 在1964年, Seal第一次提出利用过滤法从血液分离肿瘤细胞。2000年, Vona等^[37]正式提出膜过滤分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET), 最基本的依据是CTCs体积远比外周血细胞要大, 因此他们将固定处理的外周血液通过直径为8 μm的滤膜, 外周血中CTCs及较大的血细胞被截留在膜上, 而大部分血细胞可以透过滤膜而去除; 然后对留在滤膜上的细胞进行染色, 最后观察染色细胞的形态学特征或者利用荧光原位杂交技术^[38], 确定是否存在CTCs。这增加了CTCs鉴定的准确性, 因为分离的CTCs形态保存完整, 表面的抗原或分子标志物均无破坏。Khoja等^[39]的研究显示, 与CellSearch[®]系统相比ISET能够探测到更多地CTCs, 为CTCs的生物学特性研究提供可能, 为胰腺癌患者检测提供生物标志物。

2.3 微流体芯片技术 第一代CTCs芯片(CTCs-chip)的基础是微流体学, 其工作原理是将EpCAM抗体包被在由纳米材料制成的微柱的表面, 通过控制血流条件将CTCs截留在微柱的表面, 经免疫荧光染色法鉴定CTCs, 捕获极微量的CTCs。CTCs-chip分离得到的CTCs纯度远比CellSearch[®]高, 更利于生物学检测; 第二代微涡字形芯片(HB-chip)为使样品流体迅速充分混合, 设计了一种小室流动槽, 明显提高对CTCs的捕获^[40]。在Nagrath等^[41]的研究发现, CTCs-chip能成功从胰腺癌患者的外周血中捕获到CTCs。CTCs-chip将为癌症的早期诊断提供了一个可靠的平台, 包括胰腺癌在内。

2.4 基于核酸的检测方法-PCR法 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)是以肿瘤中某种物质的mRNA为标志物检测CTCs。胰腺癌CTCs的标志物有CK19、CK20、癌胚抗原以及EGFR1等。早期研究中利用RT-PCR能检测胰腺癌患者外周血中CK20^[42]、CK19^[43]的mRNA水平。但是因为提取物不纯, 检测结果不一定代表真实的CTCs水平, 因此在RT-PCR前, 要先进行细胞的纯化再进行核苷酸的提取。优点是这种方法很少有主观性, 而且易完成, 一些胰腺癌研究机构开始利用RT-PCR进行CTCs的检测^[43-46]。

3 CTCs检测在胰腺癌早期诊断中的作用

目前, CA19-9是唯一可用于诊断、术后反应及

患者预后的临床生物标志物。临床上CA19-9主要用于胰腺癌的诊断和预后,但其敏感性仅70%-80%,特异性不到50%。CTCs直接来源于原发病灶或者转移灶,相比于一般的肿瘤标志物更接近于实体瘤,因此作为临床评价指标更为精准^[47]。Cen等^[35]的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高,重点是因为患者临床治疗过程中他能重复用于肿瘤基因组学,蛋白组学,癌细胞分子活性检测和药效学的研究,CTCs允许在同一位点进行动态取样,能够对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。克服了传统的活组织检测只能获取部分的肿瘤特性,不能表现整个肿瘤细胞群,无法区分肿瘤随时间的改变的缺点。

2007年美国临床肿瘤协会首次将CTCs列入到肿瘤标志物种,近年来,CTCs检测在临床方面的应用使其成为国际肿瘤分期系统的标准之一^[48]。刘艳辉等^[49]的研究发现,CTCs作为一个单独的胰腺癌的诊断指标有较好的利用价值,而且CTCs与CA19-9具有较好的一致性,这些都表明CTCs可能成为胰腺癌的理想诊断标志物。Sastre等^[50]的研究发现CTCs不仅存在于发生肿瘤转移的患者,也存在于早期局部肿瘤患者,因此CTCs可以用于肿瘤辅助诊断。Cen等^[35]的研究证实,在胰腺癌早期肿瘤细胞扩散和远距离转移过程中,CTCs可以作为实时活组织检查的替代物用于胰腺癌的诊断。

4 结论

胰腺癌的早期诊断、CTCs检测都是当下肿瘤学方面的研究热点。目前CTCs检测在胰腺癌方面的研究仍处在不断探索的过程,尚未形成固定的胰腺癌判断标准,并且CTCs检测在胰腺癌方面的研究多为扩散晚期肿瘤,对早期胰腺癌的研究尤其缺少,加上CTCs检测高费用的问题,为CTCs的临床应用带来一定的困难。因此,CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚需谨慎。然而,CTCs能够实时揭示肿瘤的转移性以及侵袭性,其检测有助于肿瘤早期转移患者的诊断、术后反应及预后情况的评估。因此,若能能够找到一种准确检测早期胰腺癌CTCs的方法,将为胰腺癌的早诊断带来很大的方便。总之,检测患者CTCs作为一种新兴的诊断和判断预后及疗效评价的方法值得肯定和推广,并且要将CTCs的检测成功应用于早期胰腺癌的诊断还需要更深远的探索和研究。

5 参考文献

- Shi S, Yao W, Xu J, Long J, Liu C, Yu X. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer? *Cancer Lett* 2012; 317: 127-135 [PMID: 22138436 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.11.029]
- Ni X, Yang J, Li M. Imaging-guided curative surgical resection of pancreatic cancer in a xenograft mouse model. *Cancer Lett* 2012; 324: 179-185 [PMID: 22617626 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.013]
- Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med* 2012; 6: 597-612 [PMID: 23075238 DOI: 10.2217/bmm.12.69]
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- 纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2406-2413
- Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242 DOI: 10.1097/01.mpa.0000168220.97967.d1]
- 钱家鸣, 杨红. 胰腺癌早期诊断及筛查中的问题及进展. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 2-4
- 付岚, 张晓霞, 陈旭霞, 李俊英. 胰腺癌临床诊断现状的单中心调查分析. *重庆医科大学学报* 2014; 39: 357-359
- Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, Anand A, Smith K, Maslak P, Doyle GV, Terstappen LW, Lilja H, Heller G, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2023-2029 [PMID: 17404082 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2701]
- Goh KL, Yoon BK. Early detection of pancreatic cancer: a possibility in some cases but not a reality in most. *J Dig Dis* 2012; 13: 389-392 [PMID: 22788923 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00609.x]
- Wu C, Hao H, Li L, Zhou X, Guo Z, Zhang L, Zhang X, Zhong W, Guo H, Bremner RM, Lin P. Preliminary investigation of the clinical significance of detecting circulating tumor cells enriched from lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 30-36 [PMID: 19096303 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181914125]
- Cai QQ, Huang HQ, Lin TX, Jiang WQ. [Detection and clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of breast cancer patients]. *Ai Zheng* 2005; 24: 837-841 [PMID: 16004811]
- Xi L, Nicastri DG, El-Hefnawy T, Hughes SJ, Luketich JD, Godfrey TE. Optimal markers for real-time quantitative reverse transcription PCR detection of circulating tumor cells from melanoma, breast, colon, esophageal, head and neck, and lung cancers. *Clin Chem* 2007; 53: 1206-1215 [PMID: 17525108 DOI: 10.1373/clinchem.2006.081828]
- Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Solomayer EF, Wallwiener D, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast*

■ 创新盘点

本文综述近几年来主要CTCs检测及其在胰腺癌方面的应用,CTCs能够作为胰腺癌诊断及预后评估的指标,而且美国临床肿瘤协会首次将CTCs列为肿瘤标志物,然而胰腺癌早期诊断及CTCs的检测仍然是国内外的研究热点。

- Cancer Res* 2009; 11: R59 [PMID: 19664291 DOI: 10.1186/bcr2349]
- 15 Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-147
- 16 Hu B, Rochefort H, Goldkorn A. Circulating tumor cells in prostate cancer. *Cancers* (Basel) 2013; 5: 1676-1690 [PMID: 24305656 DOI: 10.3390/cancers5041676]
- 17 Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, Willen B, Camara O, Pachmann U, Höffken K. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 617-627 [PMID: 16006258 DOI: 10.1515/CCLM.2005.107]
- 18 Winter SC, Stephenson SA, Subramaniam SK, Paleri V, Ha K, Marnane C, Krishnan S, Rees G. Long term survival following the detection of circulating tumour cells in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 424 [PMID: 19961621 DOI: 10.1186/1471-2407-9-424]
- 19 Alunni-Fabroni M, Sandri MT. Circulating tumour cells in clinical practice: Methods of detection and possible characterization. *Methods* 2010; 50: 289-297 [PMID: 20116432 DOI: 10.1016/j.jymeth.2010.01.027]
- 20 Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis. *Oncology* 2005; 69 Suppl 1: 14-16 [PMID: 16210871 DOI: 10.1159/000086626]
- 21 田向阳, 魏子白. 循环肿瘤细胞研究新进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 121-124
- 22 Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C, Tibbe AG, Uhr JW, Terstappen LW. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6897-6904 [PMID: 15501967 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0378]
- 23 Aihara T, Noguchi S, Ishikawa O, Furukawa H, Hiratsuka M, Ohigashi H, Nakamori S, Monden M, Imaoka S. Detection of pancreatic and gastric cancer cells in peripheral and portal blood by amplification of keratin 19 mRNA with reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1997; 72: 408-411 [PMID: 9247282 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970729)72]
- 24 Clarke LE, Leitzel K, Smith J, Ali SM, Lipton A. Epidermal growth factor receptor mRNA in peripheral blood of patients with pancreatic, lung, and colon carcinomas detected by RT-PCR. *Int J Oncol* 2003; 22: 425-430 [PMID: 12527944 DOI: 10.3892/ijo.22.2.425]
- 25 Noguchi T, Shibata T, Fumoto S, Sato T, Uchida Y, Daa T, Yokoyama S, Gabbert HE, Mueller W, Takeno S. Detection of disseminated cancer cells in rib marrow of patients with esophageal cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 623-627 [PMID: 12684634]
- 26 任传利. 胰腺癌外周血循环肿瘤细胞的鉴定及其生物学意义研究. 北京: 中国医学科学院肿瘤医院研究所, 2008
- 27 Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204 [PMID: 17314005 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014]
- 28 王振丹, 赵文华, 李胜. 循环肿瘤细胞检测方法研究



- 39 Khoja L, Backen A, Sloane R, Menasce L, Ryder D, Krebs M, Board R, Clack G, Hughes A, Blackhall F, Valle JW, Dive C. A pilot study to explore circulating tumour cells in pancreatic cancer as a novel biomarker. *Br J Cancer* 2012; 106: 508-516 [PMID: 22187035 DOI: 10.1038/bjc.2011.545]
- 40 Stott SL, Hsu CH, Tsukrov DI, Yu M, Miyamoto DT, Waltman BA, Rothenberg SM, Shah AM, Smas ME, Korir GK, Floyd FP, Gilman AJ, Lord JB, Winokur D, Springer S, Irimia D, Nagrath S, Sequist LV, Lee RJ, Isselbacher KJ, Maheswaran S, Haber DA, Toner M. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18392-18397 [PMID: 20930119 DOI: 10.1073/pnas.1012539107]
- 41 Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Utkus L, Smith MR, Kwak EL, Digumarthy S, Muzikansky A, Ryan P, Balis UJ, Tompkins RG, Haber DA, Toner M. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007; 450: 1235-1239 [PMID: 18097410 DOI: 10.1038/nature06385]
- 42 Soeth E, Grigoleit U, Moellmann B, Röder C, Schniewind B, Kremer B, Kalthoff H, Vogel I. Detection of tumor cell dissemination in pancreatic ductal carcinoma patients by CK 20 RT-PCR indicates poor survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 669-676 [PMID: 16136352 DOI: 10.1007/s00432-005-0008-1]
- 43 Hoffmann K, Kerner C, Wilfert W, Mueller M, Thiery J, Hauss J, Witzigmann H. Detection of disseminated pancreatic cells by amplification of cytokeratin-19 with quantitative RT-PCR in blood, bone marrow and peritoneal lavage of pancreatic carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 257-263 [PMID: 17226905]
- 44 Sergeant G, Roskams T, van Pelt J, Houtmeyers F, Aerts R, Topal B. Perioperative cancer cell dissemination detected with a real-time RT-PCR assay for EpCAM is not associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 47 [PMID: 21281486 DOI: 10.1186/1471-2407-11-47]
- 45 de Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, Stamminger G, Fersis N, Eichler A, Kaul S, Stölzel U. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology* 2012; 82: 3-10 [PMID: 22270149 DOI: 10.1159/000335479]
- 46 Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer* 2014; 134: 1-8 [PMID: 23447365 DOI: 10.1002/ijc.28134]
- 47 高杰, 于法常, 崔凯, 张波, 李胜. 循环肿瘤细胞检测技术及其临床应用研究进展. *国际外科杂志* 2013; 20: 327-331
- 48 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312 [PMID: 17954709 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364]
- 49 刘艳辉, 唐甜甜, 孙丽丽. 肿瘤外周血循环细胞对胰腺癌的诊断价值. *解放军医学院学报* 2013; 34: 1045-1047
- 50 Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, García-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla MT, Díaz-Rubio E. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008; 19: 935-938 [PMID: 18212090 DOI: 10.1093/annonc/mdm583]

同行评价

本文具有一定的临床和科研指导价值。虽然CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚不成熟, 目前检出率不高且费用较贵, 但作为一种新兴的诊断方法和判断预后及疗效评价的方法, 其值得肯定和推广。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 与克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。由于 IBD 病程长、反复发作的特点, 患者需要长期服药以控制症状、减少复发。而服药依从性的高低直接影响着复发率、医疗费用和生活质量。国内对 IBD 患者服药依从性的关注甚少, 本文旨在回顾国内外相关研究, 对 IBD 患者服药依从性的影响因素进行综述。

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

Rana Sami Ullah Khan, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074; 云南省卫生计生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215; 云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021; 云南省消化疾病研究所基金资助项目, No. 2014NS123。

作者贡献分布: 本文综述由 Rana Sami Ullah Khan、刘晓琳及牛俊坤完成; 缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 云南省消化疾病研究所; 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-65324888-2532

收稿日期: 2016-04-18
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Factors affecting adherence to treatment in inflammatory bowel disease

Rana Sami Ullah Khan, Xiao-Lin Liu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Rana Sami Ullah Khan, Xiao-Lin Liu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Medical Academic Leader Training Program of Yunnan Provincial Health Bureau, No. D-201215; Social Development Science and Technology Project of Yunnan Province, No. 2013CA021; Foundation of Yunnan Institute of Digestive Disease, No. 2014NS123.

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2016-04-18
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory diseases of the intestine, which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). IBD is a kind of refractory disease. Currently, drugs including 5-ASA, corticosteroids, and immunosuppressant drugs as well as biological agents are the basic treatment. The vast majority of patients need these drugs to induce and maintain remission. The choice of treatment and patients' adherence are equally important, because the disease prognosis is related to the medication adherence. Although current treatments have been greatly optimized, little attention has been paid to many factors associated with non-adherence to IBD medications in China. This article reviews the domestic and foreign research on the factors influencing IBD medication adherence, with an aim to help medical personnel identify factors that influence treatment adherence and effectively manage this refractory disease.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Medication

■同行评议者

陈凤媛, 副教授, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科; 冯百岁, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

adherence; Influencing factors; Research advance

Khan RSU, Liu XL, Niu JK, Miao YL. Factors influencing adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2844-2849 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2844.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2844>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD),属于一种难治性疾病。氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂和生物制剂仍然是现阶段治疗的基础,绝大多数患者需要这些药物诱导缓解并长期用药维持缓解,这就使得患者治疗方案的选择和服药依从性同等重要,依从性的高低影响着疾病预后的好坏,目前治疗方案已经得到巨大的优化,但服药依从性较少引起人们的关注。本文综述国内外关于IBD患者服药依从性的影响因素的相关研究进展,帮助医务人员识别影响依从性的因素以期更有效地管理患者。

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

关键词: 炎症性肠病; 服药依从性; 影响因素; 研究进展

核心提示: 本文主要从炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疾病表现、药物因素、患者自身因素、医疗费用、社会因素、医患关系等诸多方面对影响IBD患者服药依从性的因素进行综述,以期使得临床医生加以识别并提高患者服药依从性,从而进一步提高临床疗效,改善IBD患者预后。

Khan RSU, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷. 炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2844-2849 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2844.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2844>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性炎症性胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)。其病情迁延反复、难以

治愈,需要长期甚至终身服药。虽然干细胞移植、粒细胞洗脱和粪菌移植等非药物治疗已尝试运用于临床,但以氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂和生物制剂为主的药物治疗仍为中流砥柱,用于大多数IBD患者的诱导缓解和维持治疗。Hommel等^[1]指出IBD患者服药依从率仅为16%-62%,其他多项研究数据也表明IBD患者服药不依从率达50%-88%^[2-5],而研究发现依从性差的患者疾病复发率较规范服药者明显增高5.5倍^[6],且每年的医疗保健费用也会较规律服药者增加29%^[7],可见遵从医嘱并且规范服药在IBD患者治疗中至关重要。疾病表现、药物因素、患者心理以及治疗花费等诸多影响服药依从性的因素在日常临床实践中往往容易被消化科医生所忽视,并严重干扰临床疗效。因此本文针对IBD患者服药依从性的影响因素作一综述,旨在帮助临床医生更好地加以识别,从而更有效地管理患者,达到提高治疗效率、降低疾病复发率的成效。

1 服药依从性的定义及分类

患者服药依从性是指患者对医嘱的执行程度^[8],是患者遵照医嘱正规服药的表现,实质是患者行为与医嘱的一致性^[9]。服药依从性是治疗依从性的重要组成部分,主要包含了服药剂量准确、服药次数正确、按医生的要求定时服药、坚持长期不间断服药4个方面。根据产生原因可以将服药不依从分为:意识性和非意识性两类^[10,11]。非意识性的不依从表现为患者主观想要遵从医嘱治疗,但是受客观因素限制(例如遗忘、理解力差、缺乏资金等)。然而意识性的不依从表现为患者主观决意不按医生的建议服药,这种现象可以与患者的偏好和信念相关。二者均普遍见于IBD患者^[12-14]。

2 服药依从性的影响因素

2.1 疾病方面的因素 服药依从性贯穿于IBD疾病的整个过程,病情严重或经常复发的患者有更高的依从性,而处于缓解期的患者依从性相对较差,常常服用不超过70%的处方剂量^[6]。此外,依从性不仅取决于患者疾病的严重程度,而且随着时间的推移而改变。类似于其他慢性疾病,在急性加重期规范遵医嘱服药的患者当进入疾病缓解期时往往会降低其依从性,处于缓解期的患者因缺乏临床症状而难以遵照医嘱服用相应的药物,表现为自行停药或减少药

■ 研究前沿

IBD患者服药依从性受疾病表现、患者自身特征、用药情况、经济花费、家庭和社会因素、医患关系的影响,但在患者疾病知识和心理因素方面尚未有统一的结论,有待进一步的调查研究。

■ 相关报道

多项研究数据表明IBD患者服药不依从率高达50%-88%,而依从性差的患者疾病复发率较规范服药者明显增高5.5倍,并且每年的医疗保健费用也会较规范服药者增加29%,健康相关的生活质量随之也会变得更差,可见遵从医嘱并且规范服药在IBD患者治疗中至关重要。

■ 创新盘点

本文以目前临床实际存在的问题为着眼点,对临床发现相关影响IBD患者服药依从性的因素提供思路,并为开展依从性相关研究提供借鉴。

量、忘记服药或仅在出现临床症状时服药等一系列不规范服药的行为^[15]。

2.2 药物方面的因素

2.2.1 用药方案: 服药不依从率与用药方案密切相关。Hommel等^[16]发现服用硫唑嘌呤的不依从率占比42%,而在5-氨基水杨酸治疗中的占比为50%。Selinger等^[17]也认为与服用硫唑嘌呤或免疫抑制剂治疗相比,服用5-氨基水杨酸的不依从性最常见。这是由于需要硫唑嘌呤或免疫抑制剂治疗的患者常处在疾病严重活动期,可能更能促使患者更好地遵从医嘱。研究显示长期服用激素的依从性最低^[10],而也有研究^[18]认为同时服用激素的患者依从性较高。因此同时服用激素是否可以提高患者服药依从性还有待进一步研究。

服药不依从率还与患者对用药方案的理解有关,自从免疫抑制剂及生物制剂应用于临床治疗后,IBD的治疗日趋复杂。一项关于354例IBD患者对免疫疗法及生物疗法认知的测量研究发现,只有60%的患者了解免疫疗法及生物疗法的作用^[19]。患者往往因为缺乏知识而出现不规范服药行为。

此外,额外添加其他一些不必要的处方药也会增加患者的不依从性^[20]。总之用药种类越复杂,每天用药次数越多,疗程越长,患者的依从性越差^[15,21]。

2.2.2 药物不良反应和特征: IBD常用药物均会出现不同程度的不良反应,如恶心、呕吐、感染和脱发^[22],出现不良反应后会严重影响患者服药的依从性^[23]。一项研究^[24]显示,有11%的患者由于发生与药物有关的不良反应而中断服用该药并改为服用其他药物。Ediger等^[25]指出有13%的患者由于担心不良反应自行减量甚至停药。Bajaj等^[26]证实使用硫唑嘌呤治疗的CD患者中,有29%的患者早期发生药物不良反应,是应用硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝病的患者发生不良反应的6倍。

药物的口感和性状也会影响患者的服药依从性。一些研究指出较大的难以吞咽的药物以及味道不佳的药物都会成为患者服药依从性的障碍^[16,27]。另外对于使用美沙拉嗪栓剂意识性不依从的部分患者,其并没有因为症状的增加而提高对该药的依从性^[28]。

2.3 患者因素

2.3.1 患者的自身特征: 在小儿IBD患者中,年

龄、性别、种族等社会人口学因素不会增加服药不依从性的风险;然而在成人IBD患者中,全日制工作、高等教育水平、单身、男性以及美国黑人都是服药不依从性的高危因素^[12,14,25,29-31]。类似地,Nguyen等^[32]也报道依从性与年龄增加以及不断恶化的健康生活质量成正比,患者的年龄每增加10岁,相应的依从性可能增加47%,白人的依从性也比黑人高。另外,吸烟也会增加服药不依从性^[33]。

2.3.2 患者的用药信念及主观因素: 服药不依从性与患者对药物的消极态度有一定的关系。Selinger等^[17]发现依从性高的患者对药物治疗的必要性有较强的意识,他们对药物的担忧更少。Horne等^[10]的一项横断面研究中,通过问卷调查法评估1871位全国结肠炎和克罗恩病协会(the National Association for Colitis and Crohn's Disease, NACC)成员对维持治疗的信任以及依从性的关系,结果发现这些患者对于维持治疗的依从性只有29%,并与个人对于维持治疗的需要持质疑态度及担心潜在的不良反应有关,有趣的是,这种相关性只在服用5-氨基水杨酸患者身上存在,对于使用硫唑嘌呤及生物制剂的患者来说没有影响。

在一项纳入107例IBD患者的研究中显示,66%表现为非意识性的不依从,忘记服用规定的剂量(63%)或者忽略服药(27%);16%表现为意识性的不依从,当患者感觉病情有所好转(13%)或病情恶化(6%)时擅自停药^[21]。

2.3.3 对疾病的认知程度: 疾病相关知识是人们获得的关于某一疾病在社会学和医学层面的相关信息^[34]。由于缺乏疾病相关知识患者很可能经历恐惧和困惑而进一步影响患者的应对能力和服药依从性^[35]。大量研究表明提高患者的疾病相关知识可以显著增加服药依从性^[4,12,36],随着疾病知识的增加,使得患者更好地理解疾病和不遵医嘱服药的后果而使得服药依从性提高^[37-40]。但也有研究指出服药不依从性与患者的疾病相关知识无关^[17]。故疾病相关知识与服药依从性之间的关联与否有待更深入的调查研究。

2.3.4 心理因素: 一项纳入1663例IBD患者的调查研究^[41]发现,有181例(11%)表现为抑郁,有689例(41%)表现为焦虑,而服药不依从性与焦虑、抑郁密切相关,呈正相关^[42]。在一项针对青少年IBD患者口服药物维持治疗依从性的

系统评价中, Spekhorst等^[43]指出普遍认同的服药依从性降低相关因素为遗忘、外出、受其他活动的影响、家庭功能障碍、同伴侵害、较低的健康相关的生活质量、儿童较差的应对策略、焦虑和抑郁状态。Long等^[44]的一项纳入359例老年IBD患者的研究中也发现抑郁症可降低药物治疗的依从性, 在老年IBD患者中识别和治疗抑郁症可提高临床疗效。而其他报道^[17]则显示服药不依从性与患者的焦虑抑郁状态无关。可见患者的心理因素是否与服药不依从性相关尚存在争议, 有待进一步的调查研究。

2.3.5 经济花费、家庭和社会因素: 患者治疗的经济耗费和缺乏医疗保险支撑是影响服药依从性不容忽视的客观因素之一。经济压力以及药物成本将迫使患者对如何服药、何时服药做出艰难的抉择^[25]。Ediger等^[25]针对新近诊断的326例加拿大IBD患者依从性数据分析中得出医疗费用是服药依从性最常见的障碍, 25%患者表示医疗费用的支出常常让他们难以坚持服药。Kane^[15]也指出随着病程的延长, 依从性也随之降低, 对于住院和门诊IBD患者服药不依从性与高额的医疗费用息息相关。

通过在不同慢性疾病人群的研究中发现家庭冲突可降低服药依从性^[45]。这种影响对于青少年IBD患者更为突出, Mackner等^[46]指出小儿IBD患者服药不依从性与家庭功能障碍的程度高低相关。同样地, Hommel等^[16]也指出家庭里或者是父母与子女之间对服药有冲突是依从性的一大障碍。而青少年以及他们的父母共同参与疾病管理将会有更好的依从性^[47,48]。

在青少年IBD患者中, 诸如不希望朋友知道自己的病情以及拒绝在公众面前服药等其他社会因素也可能成为服药依从性的障碍^[27]。类似地, 认为药物治疗干涉其他的社会活动也是一个潜在的依从性障碍^[16,27,49]。

2.4 医患、护患关系 医生和患者之间的合作关系在患者服药依从性中至关重要^[50], 有效的交流是提高依从性的重要办法^[31]。很多研究表明医患间的互动对健康的结局和支出有巨大的影响, 而交流的质量和次数同样重要。Sewitch等^[18]发现在同一个医生治疗的前提下超过一年未进行患者病情的沟通将会增加意识性不依从的风险, 而医患关系的不和谐将使得这种风险增加更大。

3 结论

IBD既往多见于西方发达国家, 但近20年来我国IBD病例日益剧增。IBD的病因、治疗等方面越来越受更多人的关注, 目前治疗方案已经得到巨大的优化, 但服药依从性较少引起人们的关注, 尤其是在中国。依从性差将使得疾病的复发率和医疗费用增高、结肠癌的风险大大增加, 给患者的健康、生活质量和社会经济效益造成严重影响^[6,7,15,51]。提高服药依从性是有效治疗IBD的重要策略, 识别影响患者服药依从性的危险因素是进一步干预患者治疗依从性的首要步骤。

总之, IBD患者服药依从性受疾病表现、患者自身特征、用药情况、经济花费、家庭和社会因素、医患关系的影响, 但在患者疾病知识和心理因素方面尚未有统一的结论, 有待进一步的调查研究。另外, 通过综述上述影响因素, 以便于医务人员更好地识别和把握患者服药不依从因素, 为进一步提高IBD患者的综合治疗效果提供思路, 使得广大IBD患者获益。

4 参考文献

- Hommel KA, Mackner LM, Denson LA, Crandall WV. Treatment regimen adherence in pediatric gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 526-543 [PMID: 18955858 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318175dda1]
- Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 Suppl 1: 9-14 [PMID: 18307644 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03604.x]
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 599-604 [PMID: 20848512 DOI: 10.1002/ibd.21310]
- Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S. Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis--strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1157-1166 [PMID: 18384664 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03698.x]
- Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Objective versus subjective assessment of oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 589-593 [PMID: 18985746 DOI: 10.1002/ibd.20798]
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39-43 [PMID: 12543288]
- Mitra D, Hodgkins P, Yen L, Davis KL, Cohen

应用要点

本文详尽介绍了IBD患者服药依从性影响因素, 将有助于发现处于无依从性或依从性较差的患者, 从而有利于多方面根据患者存在的问题制定针对性的解决方案来提高服药依从性, 并达到长期稳定的防治效果。

■ 名词解释

服药依从性: 治疗依从性的重要组成部分, 是指患者对医嘱的执行程度, 是患者遵照医嘱正规服药的表现, 实质是患者行为与医嘱的一致性。主要包含了服药剂量准确、服药次数正确、按医生的要求定时服药、坚持长期不间断服药4个方面。

- RD. Association between oral 5-ASA adherence and health care utilization and costs among patients with active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 132 [PMID: 23006789 DOI: 10.1186/1471-230X-12-132]
- 8 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMra050100]
- 9 Bernick SJ, Kane S. Insight into the widespread problem of nonadherence to therapy in ulcerative colitis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 677-682 [PMID: 20594140 DOI: 10.1586/eci.10.28]
- 10 Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 837-844 [PMID: 19107771 DOI: 10.1002/ibd.20846]
- 11 Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013; 8: e80633 [PMID: 24312488 DOI: 10.1371/journal.pone.0080633]
- 12 Cervený P, Bortlík M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos PL, Lukás M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1244-1249 [PMID: 17538983 DOI: 10.1002/ibd.20189]
- 13 Sewitch MJ, Leffondré K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J Psychosom Res* 2004; 56: 323-332 [PMID: 15046970 DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00508-7]
- 14 López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-257 [PMID: 15982180]
- 15 Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 577-585 [PMID: 16480396 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02809.x]
- 16 Hommel KA, Baldassano RN. Brief report: Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 1005-1010 [PMID: 20026567 DOI: 10.1093/jpepsy/jsp126]
- 17 Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, Smith P, Lal S, Leong RW, McLaughlin J, Robinson A. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2199-2206 [PMID: 23899547 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6]
- 18 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, Dobkin PL. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1535-1544 [PMID: 12873575 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07522.x]
- 19 Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A, Pocobelli G. Complementary and alternative medicine use by Canadian patients with inflammatory bowel disease: results from a national survey. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1563-1568 [PMID: 12873578 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07519.x]
- 20 Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 916-936; discussion 937-938 [PMID: 17846042 DOI: 10.1093/jpepsy/jsm064]
- 21 Bermejo F, López-San Román A, Algaba A, Guerra I, Valer P, García-Garzón S, Piqueras B, Villa C, Bermejo A, Rodríguez-Agulló JL. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 422-426 [PMID: 21122538 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.01.005]
- 22 Bryant RV, Brain O, Travis SP. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 90-112 [PMID: 25523560 DOI: 10.3109/00365521.2014.968864]
- 23 Greenley RN, Stephens M, Doughty A, Raboin T, Kugathasan S. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 36-41 [PMID: 19434722 DOI: 10.1002/ibd.20988]
- 24 Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Barriers to mesalamine adherence in patients with inflammatory bowel disease: a qualitative analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20: 309-314 [PMID: 24564811]
- 25 Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1417-1426 [PMID: 17437505 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01212.x]
- 26 Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, Franco J, Knox JF, Podoll J, Emmons J, Levy M, Binion DG. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1121-1125 [PMID: 15842588 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41598.x]
- 27 Schurman JV, Cushing CC, Carpenter E, Christenson K. Volitional and accidental nonadherence to pediatric inflammatory bowel disease treatment plans: initial investigation of associations with quality of life and disease activity. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 116-125 [PMID: 20498007 DOI: 10.1093/jpepsy/jsq046]
- 28 Boyle M, Ting A, Cury DB, Nanda K, Cheifetz AS, Moss A. Adherence to Rectal Mesalamine in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2873-2878 [PMID: 26313693 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000562]
- 29 Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 191-198 [PMID: 12869079]
- 30 Bernal I, Domènech E, Garcia-Planella E, Marín L, Mañosa M, Navarro M, Cabré E, Gassull MA. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2165-2169 [PMID: 17086434 DOI: 10.1007/s10620-006-9444-2]
- 31 D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for

- non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 166-172 [PMID: 17949472 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03555.x]
- 32 Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1233-1239 [PMID: 19177509 DOI: 10.1002/ibd.20883]
 - 33 Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Gendre JP. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1270-1276 [PMID: 21560190 DOI: 10.1002/ibd.21482]
 - 34 Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, Axon AT. A patient knowledge questionnaire in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 21-24 [PMID: 8409293]
 - 35 Casati J, Toner BB, de Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 26-31 [PMID: 10695609]
 - 36 Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Self-reported disease awareness--a questionnaire survey of ulcerative colitis patients. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 6-8 [PMID: 11206883]
 - 37 Dudley-Brown S, Nag A, Cullinan C, Ayers M, Hass S, Panjabi S. Health-related quality-of-life evaluation of crohn disease patients after receiving natalizumab therapy. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 327-339 [PMID: 19820441 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181bb1484]
 - 38 Larsson K, Löf L, Rönnblom A, Nordin K. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *J Psychosom Res* 2008; 64: 139-148 [PMID: 18222127 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.10.007]
 - 39 Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Ediger J, Pretorius T, Bernstein CN. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1575-1584 [PMID: 18512245 DOI: 10.1002/ibd.20511]
 - 40 Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 356-362 [PMID: 14671484]
 - 41 Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF, Gendre JP. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2086-2091 [PMID: 22294486 DOI: 10.1002/ibd.22888]
 - 42 Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Treatment adherence in adolescents with inflammatory bowel disease: the collective impact of barriers to adherence and anxiety/depressive symptoms. *J Pediatr Psychol* 2012; 37: 282-291 [PMID: 22080456 DOI: 10.1093/jpepsy/jsr092]
 - 43 Spekhorst LM, Hummel TZ, Benninga MA, van Rheeën PF, Kindermann A. Adherence to Oral Maintenance Treatment in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 264-270 [PMID: 26230905 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000924]
 - 44 Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 113-119 [PMID: 23932782 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.07.002]
 - 45 Fiese BH, Everhart RS. Medical adherence and childhood chronic illness: family daily management skills and emotional climate as emerging contributors. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 551-557 [PMID: 16969171 DOI: 10.1097/01.mop.0000245357.68207.9b]
 - 46 Mackner LM, Crandall WV. Oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1006-1012 [PMID: 16239847]
 - 47 Greenley RN, Kunz JH, Biank V, Martinez A, Miranda A, Noe J, Telega G, Tipnis NA, Werlin S, Stephens MC. Identifying youth nonadherence in clinical settings: data-based recommendations for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1254-1259 [PMID: 22689633 DOI: 10.1002/ibd.21859]
 - 48 Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 308-317 [PMID: 20798185 DOI: 10.1093/jpepsy/jsq076]
 - 49 Ingerski LM, Baldassano RN, Denson LA, Hommel KA. Barriers to oral medication adherence for adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 683-691 [PMID: 19776229 DOI: 10.1093/jpepsy/jsp085]
 - 50 Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 525-539 [PMID: 19997092 DOI: 10.1038/ajg.2009.685]
 - 51 Feagins LA, Iqbal R, Spechler SJ. Case-control study of factors that trigger inflammatory bowel disease flares. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4329-4334 [PMID: 24764669 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4329]

同行评价

本文对IBD患者的服药依从性的相关因素进行了较为全面、清晰的总结,对临床进一步提高IBD患者治疗效果具有实际意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响

张惠锋, 王昆华

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 其治疗一直备受国内外学者的关注, 靶向治疗被认为是当前治疗转移性CRC最理想的方案, 而KRAS基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联, 因此, 明确KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗CRC有重要意义。

张惠锋, 昆明理工大学生命科学与技术学院 云南省昆明市 650500

张惠锋, 云南省第一人民医院药学部 云南省昆明市 650031

王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

张惠锋, 主管药师, 主要从事肿瘤药理的研究。

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目, No. 2015FB100; 云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2014NS122。

作者贡献分布: 本文由张惠锋综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科; 云南省消化病研究所. laddie92@163.com

收稿日期: 2016-05-17

修回日期: 2016-06-01

接受日期: 2016-06-03

在线出版日期: 2016-06-28

Effect of KRAS mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer

Hui-Feng Zhang, Kun-Hua Wang

Hui-Feng Zhang, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Hui-Feng Zhang, Department of Pharmacology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Joint Special Fund of Department of Science and Technology of Yunnan Province-Kunming Medical University, No. 2015FB100; Health Science and Technology Plan Funded Projects of Yunnan Province, No. 2014NS122.

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. laddie92@163.com

Received: 2016-05-17

Revised: 2016-06-01

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. With the development of economy and the improvement of living standard in China, which have resulted in great changes in lifestyle and eating habits, the incidence of colorectal cancer has increased year by year. Among all treatments currently available, targeted therapy is considered to be the most ideal treatment for metastatic colorectal cancer. KRAS mutation is closely related to the efficacy of targeted therapy for colorectal cancer. Thus, it is important to clarify the KRAS mutation status before targeted therapy is considered. This paper mainly elaborates the effect of KRAS mutation status on the efficacy of epidermal growth factor receptor monoclonal antibody treatment of colorectal cancer with regard to the structure and function of KRAS gene, KRAS mutations and heterogeneity.

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

■同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

Key Words: *KRAS* mutation; EGFR monoclonal antibody; Colorectal cancer

Zhang HF, Wang KH. Effect of *KRAS* mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2850-2855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2850.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2850>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一,随着我国经济发展和人民生活水平的不断提高,生活方式及饮食结构的改变, CRC的发病率呈逐年上升趋势. CRC的治疗一直备受国内外学者的关注,靶向治疗被认为是目前治疗转移性CRC最理想的方案,而*KRAS*基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联.因此,明确*KRAS*基因的突变对表皮生长因子受体单抗治疗CRC有重要意义.本文主要从*KRAS*基因结构与功能、*KRAS*基因的突变和异质性对表皮生长因子受体单抗治疗CRC的影响作用进行阐述.

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

关键词: *KRAS*基因突变; EGFR单抗; 结直肠癌

核心提示: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的靶向治疗是目前治疗转移性CRC最理想的方案,而*KRAS*基因的突变与靶向治疗有着密切的关联.本文主要对*KRAS*基因结构与功能、*KRAS*基因的突变和异质性对EGFR单抗治疗CRC的影响作用进行了较为全面阐述.

张惠锋, 王昆华. *KRAS*基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2850-2855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2850.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2850>

0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最为常见的恶性肿瘤之一,2012年CRC新增病例数分别位列男性和女性的第3、2位^[1,2].我国随着经济发展和人民生活水平的不断提高,生活方式及饮食结构的改变, CRC的发病率呈逐年上升趋势,因而对他的治疗一直受到大家的关注^[3].随着靶向药物表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单

抗的成功应用^[4], CRC的治疗进入了靶向治疗时代,然而EGFR单抗的有效性受其下游*KRAS*基因状态的影响^[5-11].本文就*KRAS*基因的突变对EGFR单抗治疗CRC效果的影响作一综述.

1 *KRAS*基因的结构与功能

*KRAS*基因是*RAS*基因家族的主要成员之一,位于EGFR信号通路的下游.*RAS*基因最先发现是在Harvery鼠肉瘤病毒和Kirsten鼠肉瘤病毒中,随后,研究人员相继在大鼠、小鼠、人类的基因组上发现了同源的*RAS*基因^[12-14].目前研究发现*RAS*家族的主要成员分别为: HRAS、KRAS和NRAS,其中KRAS与人类肿瘤发生的关系最为密切^[15,16].*KRAS*基因位于人染色体的12p12,共有5个外显子(包括4个编码外显子和1个非编码外显子),共同编码189个氨基酸组成的RAS蛋白^[17,18],RAS蛋白又名p21蛋白,分子量为21 kDa.

RAS蛋白在功能上与G蛋白相似,除了具有与鸟苷酸结合的能力外,自身还具有弱GTPase活性. RAS蛋白属于膜结合型蛋白,当其与二磷酸鸟苷结合时为非活性状态,而当与三磷酸鸟苷结合时为活性状态. *KRAS*基因作为EGFR信号通路的下游基因,就像体内一个“开关”,当接受到外界传来的信号时,可以激活下游的信号通路(主要为RAS/MAPK和RAS/PIK3/AKT通路),从而调控细胞生长、增殖、分化等重要生理功能^[19-21].

2 *KRAS*基因的突变与CRC的EGFR单抗治疗

近年来随着靶向药物逐渐应用于肿瘤的临床治疗, CRC的靶向治疗也向前迈出了重要的一步,靶向治疗模式被认为是目前治疗转移性CRC最理想的方案(该治疗方案明显延长了转移性CRC患者的生存时间).治疗转移性CRC的靶向药物: EGFR单抗(如西妥昔单抗和帕尼单抗)的治疗效果与*KRAS*基因的突变状态有重要关系.突变型的*KRAS*无需EGFR接收信号能够自动活化该通路并启动下游信号的转导,因此,只有野生型*KRAS*基因的患者才能从EGFR单抗中获益,而突变型的患者则不能. *KRAS*基因的突变发生在CRC恶变的早期,以点突变为主,90%以上的突变位于2号外显子的第12、13位密码子和3号外显子的第61位密码子,也有研究发现在*KRAS*基因的第59、117等密码子有突变存在^[22-25].

■ 研究前沿

目前靶向药物治疗转移性CRC被认为是最理想的方式,但*KRAS*基因突变的异质性会影响靶向药物的效果,如何克服肿瘤异质性防止肿瘤复发,亟待大家进一步研究.

■ 相关报道

由于CRC在不同组织部位的发展速度不一,导致*KRAS*基因的突变在CRC原发灶与转移灶、肿瘤内的不同区域之间产生异质性. Baldus等检测了*KRAS*基因在CRC原发灶、转移灶、原发灶瘤内的突变情况,发现*KRAS*基因在原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的异质性为10%,CRC原发灶与淋巴结之间的*KRAS*基因的异质性为31%.

■ 创新盘点

本文主要介绍了*KRAS*基因结构与功能, 较为全面、深入的总结了*KRAS*基因的突变和异质性对EGFR单抗治疗CRC的影响作用。

Karapetis等^[26]通过对394例接受西妥昔单抗治疗的转移性CRC患者研究发现42.3%的患者存在*KRAS*基因突变。对*KRAS*野生型和突变型患者同时给予西妥昔单抗治疗后, *KRAS*野生型患者的无进展, 存活时间明显延长, 而*KRAS*突变型患者与没有接受西妥昔单抗治疗的患者在存活时间上没有显著。Amado等^[27]为了验证*KRAS*基因的状态对帕尼单抗治疗转移性CRC患者的影响, 采用RT-PCR检测了427例CRC患者的第12和13密码子的7个突变位点(Gly12Asp、Gly12Ala、Gly12Val、Gly12Ser、Gly12Arg、Gly12Cys、Gly13Asp), 结果发现43% CRC患者有*KRAS*基因突变。*KRAS*野生型组在用了帕尼单抗治疗后比*KRAS*突变型组无进展, 存活时间明显延长。*KRAS*野生型组中位生存时间为12.3 wk, 但*KRAS*突变型组的中位生存时间只有7.3 wk, 且该组患者对帕尼单抗治疗后的反应率为0%。其他学者研究结果显示与上述一致, 当CRC患者*KRAS*基因为野生型时, 对西妥昔单抗治疗敏感, 而当*KRAS*基因发生突变时, 则对西妥昔单抗治疗不敏感^[27-33]。因此, *KRAS*基因的状态对EGFR单抗治疗的敏感性有着重要意义, 在决定使用西妥昔单抗靶向治疗之前, 首先应检测*KRAS*基因的突变状态, 以决定患者是否适合使用靶向治疗的方能使用抗EGFR抗体治疗^[34-38]。

3 *KRAS*基因的异质性与CRC的EGFR单抗治疗

由于CRC在不同组织部位的发展速度不一, 导致由*KRAS*基因的突变时产生的CRC原发灶与转移灶、肿瘤不同区域之间的异质性。Balducci等^[39]采用测序的方法, 分别检测了*KRAS*基因在CRC原发灶(分别在中心位置和周边的不同空间位置取3个样本)、转移灶、原发灶瘤内的突变情况, 发现*KRAS*基因在CRC原发灶的突变率为41%, CRC原发灶瘤内*KRAS*基因突变的异质性为8%, CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的异质性为10%, CRC原发灶与淋巴结之间的*KRAS*基因的异质性为31%。Watanabe等^[40]的研究得到了与上述研究一致的结果, *KRAS*基因在原发灶的突变率为34.9%, CRC原发灶与转移灶之间的*KRAS*基因的异质性为11.6%。为了研究CRC原发灶与不同转移灶之间*KRAS*基因的异质性, Kim等^[41]对143位韩国人的*KRAS*基因的第12、

13、61密码子在不同突变情况进行了分析, 结果显示CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因总的异质性为17.5%。尽管远处转移的器官不同, 但是各个转移灶和CRC原发灶之间的异质性没有差异, CRC原发灶与肝、肺、腹膜、淋巴结、卵巢转移灶之间的异质性分别为10.6%、32.4%、13.3%、11.8%、18.2%。但也有研究报道CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的突变情况一致, 没有*KRAS*基因突变的异质性存在^[42,43]。由于CRC的*KRAS*基因存在原发灶与转移灶之间的异质性, 因此容易导致EGFR单抗的耐药; 同时CRC的*KRAS*基因存在不同空间位置的异质性, CRC某一个区域*KRAS*基因的状态并不能代表整个肿瘤*KRAS*基因的状态, *KRAS*基因突变的检测可能是假阴性, 因此也会影响EGFR单抗对CRC的治疗^[44-49]。

4 结论

目前CRC可通过手术切除、化疗、放疗、靶向治疗等多种方式进行治疗, EGFR单抗药物的出现对治疗转移性CRC具有里程碑的意义, 相比传统化疗药物有明显优势, 但同时他也存在一些不足之处。如当CRC患者存在*KRAS*基因的突变时, 对EGFR单抗治疗的反应较差; *KRAS*基因的突变在CRC原发灶与转移灶之间存在异质性时, 采用EGFR单抗治疗易产生耐药和复发。因而, 提高EGFR单抗的疗效, 减少CRC患者的耐药和复发, 需要我们进一步深入的研究。

5 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- 3 Li M, Gu J. Changing patterns of colorectal cancer in China over a period of 20 years. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4685-4688 [PMID: 16094710 DOI: 10.3748/wjg.v11.i30.4685]
- 4 Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K. [Anti-EGFR antibody therapy for colorectal cancer]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 2152-2158 [PMID: 23259389]
- 5 Li XX, Liang L, Huang LY, Cai SJ. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7022-7035 [PMID: 26078581 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7022]
- 6 Li X, Pezeshkpour G, Phan RT. KRAS mutation status impacts diagnosis and treatment decision

- in a patient with two colon tumours: a case report. *J Clin Pathol* 2015; 68: 83-85 [PMID: 25313410 DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202591]
- 7 Shan L, Li M, Ma J, Zhang H. PCR-based assays versus direct sequencing for evaluating the effect of KRAS status on anti-EGFR treatment response in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107926 [PMID: 25260023 DOI: 10.1371/journal.pone.0107926]
 - 8 Kishiki T, Ohnishi H, Masaki T, Ohtsuka K, Ohkura Y, Furuse J, Sugiyama M, Watanabe T. Impact of genetic profiles on the efficacy of anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal cancer with KRAS mutation. *Oncol Rep* 2014; 32: 57-64 [PMID: 24839940 DOI: 10.3892/or.2014.3179]
 - 9 Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 852-864 [PMID: 24666267 DOI: 10.3109/0284186X]
 - 10 Yu S, Xiao X, Lu J, Qian X, Liu B, Feng J. Colorectal cancer patients with low abundance of KRAS mutation may benefit from EGFR antibody therapy. *PLoS One* 2013; 8: e68022 [PMID: 23874486 DOI: 10.1371/journal.pone.0068022]
 - 11 Tougeron D, Cortes U, Ferru A, Villalva C, Silvain C, Tourani JM, Levillain P, Karayan-Tapon L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS mutations during chemotherapy plus anti-EGFR monoclonal antibody treatment in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 397-403 [PMID: 23765179 DOI: 10.1007/s00280-013-2211-0]
 - 12 Chang EH, Gonda MA, Ellis RW, Scolnick EM, Lowy DR. Human genome contains four genes homologous to transforming genes of Harvey and Kirsten murine sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4848-4852 [PMID: 6289320 DOI: 10.1073/pnas.79.16.4848]
 - 13 DeFeo D, Gonda MA, Young HA, Chang EH, Lowy DR, Scolnick EM, Ellis RW. Analysis of two divergent rat genomic clones homologous to the transforming gene of Harvey murine sarcoma virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3328-3332 [PMID: 6267583 DOI: 10.1073/pnas.78.6.3328]
 - 14 Ellis RW, DeFeo D, Furth ME, Scolnick EM. Mouse cells contain two distinct ras gene mRNA species that can be translated into a p21 onc protein. *Mol Cell Biol* 1982; 2: 1339-1345 [PMID: 6131379 DOI: 10.1128/MCB.2.11.1339]
 - 15 Hall A, Marshall CJ, Spurr NK, Weiss RA. Identification of transforming gene in two human sarcoma cell lines as a new member of the ras gene family located on chromosome 1. *Nature* 1983; 303: 396-400 [PMID: 6304521 DOI: 10.1038/303396a0]
 - 16 Murray MJ, Cunningham JM, Parada LF, Dautry F, Lebowitz P, Weinberg RA. The HL-60 transforming sequence: a ras oncogene coexisting with altered myc genes in hematopoietic tumors. *Cell* 1983; 33: 749-757 [PMID: 6683594 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90017-X]
 - 17 Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-4689
 - 18 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]
 - 19 Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 11-22 [PMID: 12509763 DOI: 10.1038/nrc969]
 - 20 Colicelli J. Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Sci STKE* 2004; 2004: RE13 [PMID: 15367757 DOI: 10.1126/stke.2502004re13]
 - 21 Li M, Zhang Z, Li X, Ye J, Wu X, Tan Z, Liu C, Shen B, Wang XA, Wu W, Zhou D, Zhang D, Wang T, Liu B, Qu K, Ding Q, Weng H, Ding Q, Mu J, Shu Y, Bao R, Cao Y, Chen P, Liu T, Jiang L, Hu Y, Dong P, Gu J, Lu W, Shi W, Lu J, Gong W, Tang Z, Zhang Y, Wang X, Chin YE, Weng X, Zhang H, Tang W, Zheng Y, He L, Wang H, Liu Y, Liu Y. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway. *Nat Genet* 2014; 46: 872-876 [PMID: 24997986 DOI: 10.1038/ng.3030]
 - 22 Gorukmez O, Yakut T, Gorukmez O, Sag SO, Karkucak M, Kanat O. Distribution of KRAS and BRAF Mutations in Metastatic Colorectal Cancers in Turkish Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 1175-1179 [PMID: 27039744 DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.1175]
 - 23 Edkins S, O'Meara S, Parker A, Stevens C, Reis M, Jones S, Greenman C, Davies H, Dalgliesh G, Forbes S, Hunter C, Smith R, Stephens P, Goldstraw P, Nicholson A, Chan TL, Velculescu VE, Yuen ST, Leung SY, Stratton MR, Futreal PA. Recurrent KRAS codon 146 mutations in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 928-932 [PMID: 16969076 DOI: 10.4161/cbt.5.8.3251]
 - 24 Janakiraman M, Vakiani E, Zeng Z, Pratilas CA, Taylor BS, Chitale D, Halilovic E, Wilson M, Huberman K, Ricarte Filho JC, Persaud Y, Levine DA, Fagin JA, Jhanwar SC, Mariadason JM, Lash A, Ladanyi M, Saltz LB, Heguy A, Paty PB, Solit DB. Genomic and biological characterization of exon 4 KRAS mutations in human cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 5901-5911 [PMID: 20570890 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0192]
 - 25 Smith G, Bounds R, Wolf H, Steele RJ, Carey FA, Wolf CR. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. *Br J Cancer* 2010; 102: 693-703 [PMID: 20147967 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605534]
 - 26 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765 [PMID: 18946061 DOI: 10.1056/

应用要点

由于CRC的KRAS基因存在原发灶与转移灶之间的异质性, 容易导致EGFR单抗耐药. 因此克服CRC的异质性, 对防止肿瘤的复发、延长生存期具有重要意义.

■ 名词解释

EGFR单抗: 即表皮生长因子受体单克隆抗体, 属肿瘤靶向治疗药物, 通过竞争性的抑制内源性配体, 阻断其与胞外受体相关酶的磷酸化, 进而阻断其下游的信号传导通路, 起到直接抑制肿瘤细胞生长作用。主要用于CRC、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗。

- NEJMoa0804385]
- 27 Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634 [PMID: 18316791 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116]
- 28 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Vermorken JB, De Hertogh G, De Roock W, Nippgen J, von Heydebreck A, Stroh C, Van Cutsem E. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan(q2w) and escalating doses of cetuximab(q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001
- 29 Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J and Köhne C. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 4000
- 30 Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2
- 31 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4000
- 32 Smits KM, Cleven AH, Weijenberg MP, Hughes LA, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. Pharmacopigenomics in colorectal cancer: a step forward in predicting prognosis and treatment response. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1903-1916 [PMID: 19072647 DOI: 10.2217/14622416.9.12.1903]
- 33 Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Benson AB, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Fuchs CS. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7322-7329 [PMID: 19934290 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1570]
- 34 Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1112-1121 [PMID: 23401440 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0454]
- 35 Kimura T, Okamoto K, Miyamoto H, Kimura M, Kitamura S, Takenaka H, Muguruma N, Okahisa T, Aoyagi E, Kajimoto M, Tsuji Y, Kogawa T, Tsuji A, Takayama T. Clinical benefit of high-sensitivity KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR antibody therapy. *Oncology* 2012; 82: 298-304 [PMID: 22555244 DOI: 10.1159/000336792]
- 36 Gajate P, Sastre J, Bando I, Alonso T, Cillero L, Sanz J, Caldés T, Díaz-Rubio E. Influence of KRAS p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 291-296 [PMID: 22537608 DOI: 10.1016/j.clcc.2012.02.003]
- 38 Aubin F, Gill S, Burkes R, Colwell B, Kamel-Reid S, Koski S, Pollett A, Samson B, Tehfe M, Wong R, Young S, Soulières D. Canadian Expert Group consensus recommendations: KRAS testing in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011; 18: e180-e184 [PMID: 21874108]
- 39 Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, Hartleb D, Stoecklein NH, Gabbert HE. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 790-799 [PMID: 20103678 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2446]
- 40 Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Shibuya H, Eshima K. Heterogeneity of KRAS status may explain the subset of discordant KRAS status between primary and metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1170-1178 [PMID: 21825899 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821d37a3]
- 41 Kim MJ, Lee HS, Kim JH, Kim YJ, Kwon JH, Lee JO, Bang SM, Park KU, Kim DW, Kang SB, Kim JS, Lee JS, Lee KW. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 347 [PMID: 22876814 DOI: 10.1186/1471-2407-12-347]
- 42 Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE, Scott SN, McDermott G, Shah RH, Kania K, Viale A, Oschwald DM, Vacic V, Emde AK, Cercek A, Yaeger R, Kemeny NE, Saltz LB, Shia J, D'Angelica MI, Weiser MR, Solit DB, Berger MF. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol* 2014; 15: 454 [PMID: 25164765 DOI: 10.1186/s13059-014-0454-7]
- 43 Jo P, König A, Schirmer M, Kitz J, Conradi LC, Azizian A, Bernhardt M, Wolff HA, Grade M, Ghadimi M, Ströbel P, Schildhaus HU, Gaedcke J. Heterogeneity of KRAS Mutation Status in Rectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0153278 [PMID: 27064574 DOI: 10.1371/journal.pone.0153278]
- 44 He Q, Xu Q, Wu W, Chen L, Sun W, Ying J. Comparison of KRAS and PIK3CA gene status between primary tumors and paired metastases in colorectal cancer. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 2329-2335 [PMID: 27143928 DOI: 10.2147/OTT.S97668]
- 45 Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Overcoming Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015: e149-e156 [PMID: 25993166 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e149]
- 46 Mao C, Wu XY, Yang ZY, Threapleton DE, Yuan JQ, Yu YY, Tang JL. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep* 2015; 5: 8065 [PMID: 25639985 DOI: 10.1038/srep08065]
- 47 Paliogiannis P, Cossu A, Tanda F, Palmieri G,

- Palomba G. *KRAS* mutational concordance between primary and metastatic colorectal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1422-1426 [PMID: 25202344]
- 48 Lee SY, Haq F, Kim D, Jun C, Jo HJ, Ahn SM, Lee WS. Comparative genomic analysis of primary and synchronous metastatic colorectal cancers.

- PLoS One* 2014; 9: e90459 [PMID: 24599305 DOI: 10.1371/journal.pone.0090459]
- 49 Li Z, Jin K, Lan H, Teng L. Heterogeneity in primary colorectal cancer and its corresponding metastases: a potential reason of EGFR-targeted therapy failure? *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 411-416 [PMID: 21661405]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



同行评价
本文提出*KRAS*基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联, 并就*KRAS*基因的突变状态对EGFR单抗治疗CRC效果的进行了较为深入、详尽的综述。选题有应用意义, 具有一定的科学性。

谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题

李庆, 雷招宝

■背景资料

国内有关文献在讨论质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)与促动力药联合治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)时认为可增加疗效,但促动力药可“加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,故两药至少应间隔1-2 h服用”。这种观点会给临床医生处方用药和药师评价处方用药的合理性带来误解,无所适从。

李庆, 雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

李庆, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

作者贡献分布: 论文题目、书写格式、内容的确定以及论文的审校、修改由雷招宝完成; 查找资料与撰写论文由李庆完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云大道553号, 江西省丰城市人民医院药剂科。fcszlb@163.com
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2016-05-02

修回日期: 2016-05-12

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-28

Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions

Qing Li, Zhao-Bao Lei

Qing Li, Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun Street, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. fcszlb@163.com.

Received: 2016-05-02

Revised: 2016-05-12

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-28

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a group of preferred medicines for treating acid related diseases. Prokinetic drugs are widely used in gastroesophageal reflux disease and diseases caused by gastrointestinal motility. The

combined use of PPIs and prokinetic drugs has been considered irrational when some authors discuss the clinical rational use of PPIs and prokinetic drugs, and they recommended that PPI and prokinetic drugs should not be taken at the same time, but should be separated by 1-2 h. This is somewhat misleading for clinicians to prescribe medicines and pharmacists to evaluate the rational use of the drugs. In this paper, we discuss the feasibility and cautions of combined use of PPIs and prokinetic drugs, to provide a reference for clinicians and pharmacists.

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

Key Words: Proton pump inhibitors; Prokinetic drugs; Combined use of drugs; Rational use of drug

Li Q, Lei ZB. Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2856>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病的首选药物。促动力药在胃食管反流和胃肠动力不足所致的疾病中应用广泛。但国内部分作者在讨论PPI与促动力药临床合理用药问题时认为两类药物不可同时服用,使得临床医生用药和临床药师进行处方合理用药评价时产生误解,无所适从。本文就PPI和促动力药能否合用,以及联合应用时应注意的问题进行讨论,供临床医生和药师参考。

■同行评议者

王荣福, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院核医学科; 姚继红, 教授, 大连医科大学药学院

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

关键词: 质子泵抑制剂; 促动力药; 联合用药; 合理用药

核心提示: 本文针对国内部分作者认为促动力药加快胃排空, 不利于质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的胃内滞留, 而影响PPI吸收的问题, 从PPI的吸收部位、发挥药理作用的部位以及两类药物联合应用应注意的问题进行了讨论。

李庆, 雷招宝. 谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2856>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的发现与临床应用是酸相关疾病治疗领域里具有划时代意义的里程碑. 自1989年第一个PPI奥美拉唑(Omeprazole)问世至今, 相继有兰索拉唑(Lansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、右兰索拉唑、艾普拉唑等多个PPI上市^[1-3]. 抑酸药与促动力药是目前治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)最常用的联合治疗方法^[4,5], 其中PPI与多潘立酮或莫沙必利合用的疗效较为明显, 轻度的GERD可单独选用PPI或促动力药, 中度GERD宜采用PPI和促动力药联用, 重度GERD宜加大PPI口服剂量, 或PPI与促动力药联合使用^[4]. 促动力药和PPI都是治疗功能性消化不良的一线药物, 与进餐相关的消化不良(如餐后不适综合征)可首选促动力剂或合用抑酸剂; 非进餐相关的酸相关性消化不良可选用抑酸剂, 必要时合用促动力剂^[6,7]. 但国内有关文献在讨论PPI与促动力药(如多潘立酮)合用治疗GERD时认为可增加疗效, 但促动力药可“加速胃肠蠕动, 使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收, 因此两药至少应间隔1-2 h”^[8-11], 这种观点会给临床医生处方用药和临床药师评价处方用药的合理性时容易带来误解, 无所适从. 因此, 本文作者从PPI的药剂学与体内抑酸作用机制等方面对此进行分析, 供临床医师和药师参考.

1 PPI的稳定性

PPI都是弱碱性药物, 对酸均不稳定(酸稳定顺序为: 泮托拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑^[1,2,12]), 口服会被胃酸破坏, 所以必须采用肠溶制剂以确保在胃内不降解^[13]. PPI也不能通过与胃的直接接触发挥疗效, 不论口服还是静脉给药, 都必须经血液循环到达胃壁细胞后, 在壁细胞泌酸小管的酸性环境下解离为次磺酰胺(sulfenamide), 再与质子泵上的半胱氨酸SH残基以共价结合形成复杂的化合物而不可逆地抑制胃酸分泌^[1,2,12,14]. 故目前国内外临床上使用的PPI口服制剂都是肠溶制剂. 认为PPI“在胃内吸收以及促动力药加速胃排空而减少PPI吸收”的说法^[8-11]是不成立的, 必须予以澄清. 相反, PPI肠溶制剂口服时不能嚼碎或碾碎, 应整片或整粒吞服, 以免破坏肠溶衣膜, 导致药物在胃内释放并降解.

PPI中埃索美拉唑镁肠溶片属于例外. 该药是采用了多元微粒系统技术制备的极小微丸, 微丸包肠溶衣通过直接压片制得肠溶多颗粒系统型片剂, 口服后在肠道内均匀分散成肠溶微丸, 能有效避免因局部药物浓度过高导致的肠黏膜刺激, 有利于药物吸收, 提高生物利用度. 因此, 埃索美拉唑镁肠溶片为缓释多单元片剂, 可以掰开服用或分散于不含碳酸盐的水中服用^[15].

2 PPI的吸收部位

PPI口服后在胃内不崩解, 其崩解、吸收的部位在十二指肠和小肠^[1,2,14-16], 吸收入血后再转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 故PPI制剂口服后在胃中不崩解、不溶出、不破坏是确保其达到十二指肠与小肠进而被吸收的关键. 因此, 认为PPI在胃内停留、被吸收的说法^[8-11]是不成立的, 有必要进行纠正.

3 PPI体内活化与发挥药理作用的部位

PPI都是前体药物, 原型药物并不能抑制质子泵, 即不是原药发挥药理作用. PPI在十二指肠与小肠被吸收入血后被转运至胃壁细胞, 要在pH≤4的环境中才能被活化(因奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑的pKa = 4.0, 雷贝拉唑的pKa = 5.0), 但这种酸性环境只有在胃壁细胞内才有^[1,2]. PPI在胃壁细胞的泌酸小管中大量浓集、转化为带有四环结构的永久阳离子化

■ 研发前沿

本文从PPI的吸收部位、药理作用部位以及两类药物联合使用相互作用和安全性方面进行了阐述.

■ 相关报道

国内外文献对PPI的临床药理学和药效学的研究比较透彻, 结果比较一致, 对PPI与促动力药合用的有效性与安全性问题也有较多研究报道. 但对两类药物联合应用的时机、疗程以及相互作用问题研究不多.

■ 创新盘点

本文从PPI和促动力药联合应用的时机、相互作用以及不良反应等方面进行了阐述。

合物一次磺酰胺(活性成分), 次磺酰胺再与暴露在泌酸小管管腔面上的活性质子泵的半胱氨酸SH残基反应, 形成共键化合物, 不可逆地抑制活性质子泵的活性, 但对无活性(静止型)的质子泵无抑制作用。与其他前体药物的活化过程不同, PPI的活化无需酶的催化, 仅需酸性环境便可完成, 并且是酸度越高, 活化速率越快^[14]。但次磺酰胺在pH 7.0的中性环境中极不稳定, 在细胞质中半衰期以毫秒计, 不可能像PPI那样经十二指肠和小肠吸收入血后经胃壁细胞胞质到达泌酸小管, 即次磺酰胺不能从胃外转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 只有在胃内的泌酸小管内生成才能发挥抑制质子泵的作用^[1,2,14]。同时由于次磺酰胺是永久性阳离子, 众所周知极性分子是不能跨越细胞膜的脂质双层结构进而扩散进入胃壁细胞的泌酸小管的; 在体内次磺酰胺可与胞质中的硫醇类物质如谷胱甘肽反应, 从而失去结合质子泵的能力。

PPI的药理作用对胃内pH值具有依赖性, 就是说PPI抑制胃酸分泌具有自限性, 即存在PPI→抑制质子泵→胃内pH值升高→PPI活化速率降低→质子泵被抑制的作用减弱。在特定pH值条件下, PPI活化的速度是不同的, 速度从高到低的次序是雷贝拉唑>奥美拉唑=埃索美拉唑=兰索拉唑>泮托拉唑, 这与PPI的pKa值有关。与对酸稳定性的顺序相反, PPI的pKa值越大, 则活化速度越快^[1,2,12,14]。

4 PPI与促动力药联合使用问题

PPI与促动力药能否联合使用主要由其所治疗的疾病所决定。首先, 治疗GERD时PPI与促动力药联合使用^[3]效果最佳, 国内外临床报道最多^[16-22]。尽管存在患者对治疗的依从性降低而导致复发率高、需要较长时间用药的问题, 但联合用药对缓解GERD临床症状具有立竿见影的效果; 其次, 在治疗功能性消化不良中也可将PPI与促动力药联合使用, 其中以莫沙必利与PPI联合使用的报道较多^[23-27]。

5 PPI与促动力药合用应注意的问题

5.1 联合用药的药品品种选择问题 PPI的品种选择比较容易, 因为PPI不同品种在治疗GERD和功能性消化不良方面的疗效差别不大^[23]。但从成本-效益、维持24 h胃内pH值在某一最佳值的时间百分数、药物相互作用影响的程度等方面考虑, 雷贝拉唑和埃索美拉唑分别与多

潘立酮或莫沙必利联合可能是较佳选择^[7,18-22]。甲氧氯普胺疗效肯定, 又是美国FDA批准治疗糖尿病胃轻瘫和GERD的唯一促动力药物^[23,24], 但不良反应较多, 现已少用。多潘立酮疗效肯定, 是国家基本药物和OTC药物, 价格低廉, 是目前临床医生首选的促动力药。莫沙必利等较新的促动力药也可供选择, 如PPI治疗非糜烂性反流病方案中加入莫沙必利可达到加快胃排空、改善胃食管反流症状的良好效果^[25]。

5.2 注意联合用药的时间与疗程问题 PPI一般是每日口服一次, 早餐前30 min空腹口服, 此时的胃内pH值正好符合活化PPI的酸度^[1,2,12,28,29]。食物可刺激胃泌素的分泌, 服用PPI后再进食有助于PPI吸收入血到达胃壁细胞泌酸小管内的活化, 禁食状态(5 h)下服用PPI常常导致治疗的失败^[30]。西方国家一般推荐PPI餐前服用, 但日本医生一般推荐餐后服药, 这可能降低PPI的抑酸效果。国内外有关文献^[1,13,28,31]在描述PPI口服的时间上也不尽一致, 如泮托拉唑片早餐前或早餐间用少量水送服, 不可嚼碎; 雷贝拉唑片早晨服用, 必须吞服; 埃索美拉唑饭前服药的抑酸效果比饭后更强, 故埃索美拉唑片应至少于餐前1 h整片吞服, 不应嚼碎或压碎。

然而, 促动力药也是饭前15-30 min服用。故就出现一个哪个药先服哪个药后服的问题。由于促动力药有助于PPI快速到达十二指肠与小肠被吸收入血, 故从理论上推测, 应该是促动力药先服, 15-30 min后再服用PPI, 即促动力药应在早餐前45-60 min服用, PPI早餐前30 min服用。如果PPI在晚饭前30 min加服1次(如奥美拉唑等PPI每日使用双倍标准剂量时就应分2次服用), 也是晚餐前45-60 min服用促动力药, 然后再服PPI。

Furuta等^[28]以交叉设计的方式在15例幽门螺杆菌阴性的健康志愿者中研究比较了饭前和饭后给予雷贝拉唑(10 mg)和埃索美拉唑(20 mg)共7 d对胃内pH值的影响。结果显示, 餐前服用埃索美拉唑比餐后具有更强的抑酸作用, 其24 h内pH值>4.0的时间的百分数从餐后的45.3%增加至餐后的54.4%, 白天pH值>4.0的时间百分数从51.4%增至66.5%($P = 0.05$)。相反, 雷贝拉唑的抑酸效果不受给药时间的影响。故埃索美拉唑应餐前服药, 雷贝拉唑餐前或餐后服药均可。Miner等^[29]在一个研究中比较了5种PPI早餐前30 min口服1次后第5天24 h内胃

内平均pH值以及1 d内胃内pH值>4.0时间百分数, 结果表明埃索美拉唑24h内胃内pH值>4.0时间最长。赵明等^[32]的研究表明, 清晨和睡前1 h口服雷贝拉唑(联合阿莫西林克拉维酸钾)治疗消化性溃疡的痊愈率(93.3%)明显高于早餐后和睡前1 h口服时的痊愈率(62.5%, $P<0.05$)。由于夜间胃内pH值(夜间胃酸合成增加)比白天要低, 胃酸分泌量比白天多。因此, 每天早晨6:30和每晚19:30给药, 可较好地控制和减少夜间和清晨胃内pH值偏低的问题, 更好地缓解患者的临床症状, 有利于病情恢复。雷贝拉唑的抑酸效果不受食物影响, 埃索美拉唑等其他PPI活化成次磺酰胺所需的氢离子浓度比较高, 餐前服用效果更好。

PPI治疗GERD时一般经过常规或加倍剂量治疗8 wk后大多数患者的临床症状可完全缓解, 糜烂性食管炎得到愈合。但由于食管下括约肌的张力未得到根本改善, 故停药后近80%GERD患者在半年内复发, 故推荐在愈合后继续维持治疗1 mo。若停药后仍有复发, 可再次用药, 得到缓解后按需(on demand)任选一种PPI维持治疗, 可部分克服酸反跳问题^[31,33]。对部分需要严格控制胃酸分泌的患者, 可在早晨服用1次PPI的基础上, 晚上加服1次 H_2 -受体拮抗剂, 可预防夜间酸突破的现象^[34]。

5.3 注意联合用药中的药物相互作用问题 关于PPI与促动力药之间产生不良药物相互作用的报道不多。据报道^[35], 奥美拉唑不会影响马来酸多潘立酮的吸收, 但会适度降低多潘立酮游离碱制剂的吸收率, C_{max} 降低约25.9%($P<0.05$)。因此, 奥美拉唑与多潘立酮游离碱联合使用时应注意这一问题。另外, 莫沙必利由于可促进胃排空, 使雷贝拉唑的 C_{max} 缩短和生物利用度提高^[36]; 西沙必利对泮托拉唑的药物动力学无影响, 莫沙必利与奥美拉唑合用得到了有利的药物相互作用结果^[37]。有临床研究发现, 莫沙必利加入到PPI治疗GERD的治疗方案中在有效缩短胃排空时间的同时, 还能有效预防PPI引起的血浆胃泌素水平的升高, 对患者的治疗产生有利影响^[38]。老年人宜优先选用与其他常用药物相互作用较少的PPI, 如泮托拉唑和雷贝拉唑^[37]。

5.4 注意监测联合用药中的不良反应 奥美拉唑是最早上市的PPI, 使用量最大, 因而不良反应的报道也最多^[39]。PPI短期使用耐受性良好, 总

不良反应发生率约1%-3%, 且PPI之间无明显差别。常见的不良反应有头痛、腹泻、恶心、头晕、瘙痒、皮疹, 是一类安全性比较高的药物。但PPI长期有潜在安全风险, 如可致骨折、感染增加、维生素 B_{12} 缺乏、低镁血症、促进萎缩性胃炎的发生或发展、致间质性肾炎和显微镜结肠炎, 致严重的皮肤过敏反应等^[40]。

促动力药各品种之间不良反应的类型及其严重程度相差很大, 临床研究与病例报道也比较多。甲氧氯普胺可致锥体外系反应等急性和慢性的神经系统反应, 且容易产生误诊误治, 故其剂量应严格限制, 不宜长期、大剂量使用^[41,42]。多潘立酮不透过血脑屏障, 无锥体外系反应, 但长期服用个别患者可出现乳房胀痛或溢乳现象^[41]。多潘立酮引起急性肌张力障碍也有报道^[43]。值得警惕的是, 多潘立酮对心脏有严重影响, 可致QT间期延长和心律失常, 严重者可引起心脏猝死^[44,45]。因此建议成人和体质量超过35 kg的青少年每日最多口服给药3次, 每次10 mg。

与甲氧氯普胺和多潘立酮相比, 莫沙必利的安全性较高, 无锥体外系反应、溢乳和心脏不良反应^[7], 在治疗剂量下, 短期应用的不良反应发生率较低且较轻微, 最常见的不良反应为乏力、腹泻、腹痛、头晕、头痛、皮疹、失眠等, 无论是单独使用还是与PPI联合应用, 成人及儿童的耐受性均属良好^[46-51]。

6 结论

PPI的吸收部位在十二指肠和小肠, 在胃壁细胞的泌酸小管活化方可发挥药理作用。治疗GERD和功能性消化不良等酸相关性疾病时, PPI可与促动力药合用。促动力药加快胃排空, 有助于PPI快速进入十二指肠和小肠的吸收部位, 因而更快地发挥抑酸作用。两类药物联合应用的耐受性良好, 合用时注意药物品种的选择(尤其是促动力药的选择), 密切监测联合用药中的不良反应, 确保患者用药安全、有效。

7 参考文献

- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 119-131 [PMID: 23512128]

应用要点

本文对临床医生处方用药和药师评价处方用药合理性方面具有参考价值。

■名词解释

药物相互作用: 主要是探讨两种或两种以上的药物通过相同或不同给药途径、同时或先后给药在体内所发生的联合效应。可分为药效学相互作用和药动学相互作用。PPI与促动力药主要存在药动学方面的相互作用, 促动力药可加快PPI的吸收而有利于PPI的抑酸作用的发挥。

- 3 Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5119-5123 [PMID: 24803828 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371]
- 4 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1899-1901
- 5 Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, Galvis-García ES, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arámbula M, Orozco-Gamiz A, Tamayo de-la-Cuesta JL, Mateos G, Jiménez A, Sáez A, Vargas JA. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: "a custom-tailored therapeutic regimen". *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 367-378 [PMID: 22849498 DOI: 10.4321/S1130-01082012000700006]
- 6 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/s00535-014-1022-3]
- 7 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识. *中华老年医学杂志* 2015; 34: 698-705
- 8 赵大贵, 袁川江, 张晋丹. 2169张门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *中国药业* 2014; 23: 50-51
- 9 卢小兰, 陈静, 黄富宏, 袁园. 某院门诊急诊1537张质子泵抑制剂处方分析. *中国药业* 2015; 24: 62-64
- 10 陈玲园, 黄天国, 宋爱华. 门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *临床合理用药* 2011; 4: 123-124
- 11 姚苏宁, 严小惠. 综合性医院门诊质子泵抑制剂合理用药情况分析. *中国全科医学* 2012; 15: 1882-1884
- 12 Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-534 [PMID: 19006606]
- 13 丁庆明, 陆进. 质子泵抑制剂注射剂型的稳定性和安全性. *药品评价* 2012; 9: 24-27
- 14 许国铭, 钟捷. 质子泵抑制剂—基础与临床. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2004: 24-38
- 15 徐飞, 兰昌云, 陈博, 王张. 埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片的制备及体外释放度研究. *中国药房* 2014; 25: 1969-1972
- 16 Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 391631 [PMID: 22844607 DOI: 10.5402/2012/391631]
- 17 van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-935 [PMID: 21464183 DOI: 10.1542/peds.2010-2719]
- 18 季代金, 黄茂涛, 余宁, 赵悦, 陈勇. NERD患者埃索美拉唑联合莫沙必利与加强生活方式干预对照研究112例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1650-1653
- 19 曾云波, 程远. 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5130-5135
- 20 上海市医学会消化分会胃肠动力学组. 多中心临床观察雷贝拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的症状缓解情况. *中华消化杂志* 2011; 31: 761-765
- 21 Vela MF. Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 121-133 [PMID: 24503363]
- 22 Shahani S, Sawant P, Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastro-oesophageal reflux disease. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 264, 266, 268 [PMID: 18828350]
- 23 Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14: 623-625 [PMID: 23957752 DOI: 10.1111/1751-2980.12094]
- 24 Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 20: 221-233 [PMID: 25645940 DOI: 10.1517/14728214.2015.1009827]
- 25 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Tanaka Y, Kawami N, Gudis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413-421 [PMID: 19997942]
- 26 Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 25 [PMID: 22448810 DOI: 10.1186/1471-230X-12-25]
- 27 Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1035-1041 [PMID: 23053900]
- 28 Furuta K, Adachi K, Aimi M, Shimura S, Mikami H, Nishimura N, Ishimura N, Ishihara S, Naora K, Kinoshita Y. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid Suppression. *Digestion* 2016; 93: 111-120 [PMID: 26637113 DOI: 10.1159/000441972]
- 29 Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-2620 [PMID: 14687806 DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.053]
- 30 Freigofas J, Haefeli WE, Schöttker B, Brenner H, Quinzler R. Indirect evidence for proton pump inhibitor failure in patients taking them independent of meals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 768-772 [PMID: 24723311 DOI: 10.1002/pds.3620]
- 31 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 461, 469-472
- 32 赵明, 张弦. 雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗消化性溃疡不同服药时间对疗效的影响. *湖北中医杂志* 2011; 33: 43-44
- 33 Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398-405 [PMID: 21142586 DOI: 10.3109/00365521.2010.537

- 684]
- 34 陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2951-2955
 - 35 Zhang YF, Chen XY, Dai XJ, Zhang YN, Liu QZ, Yu HL, Zhong DF. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1243-1246 [PMID: 17640489 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00596.x]
 - 36 Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N, Imawari M. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008; 78: 67-71 [PMID: 18948689 DOI: 10.1159/000165351]
 - 37 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106]
 - 38 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010]
 - 39 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56
 - 40 Triadafilopoulos G, Roorda AK, Akiyama J. Indications and safety of proton pump inhibitor drug use in patients with cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 659-672 [PMID: 23647006 DOI: 10.1517/14740338.2013.797961]
 - 41 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良诊治指南. 中国实用乡村医生杂志 2012; 19: 9-11
 - 42 Valkova M, Stamenov B, Peychinska D, Veleva I, Dimitrova P, Radeva P. Metoclopramide-induced extrapyramidal signs and symptoms-brief review of literature and case report. *J IMAB-Ann Proceeding (Scientific Papers)* 2014; 20: 539-541 [DOI: 10.5272/jimab.2014206.539]
 - 43 Bonuccelli U, Nocchiero A, Napolitano A, Paoletti AM, Melis GB, Corsini GU, Muratorio A. Domperidone-induced acute dystonia and polycystic ovary syndrome. *Mov Disord* 1991; 6: 79-81 [PMID: 2005928]
 - 44 Arana A, Johannes CB, McQuay LJ, Varas-Lorenzo C, Fife D, Rothman KJ. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf* 2015; 38: 1187-1199 [PMID: 26350642]
 - 45 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯. 中国药物警戒 2014; 11: 512
 - 46 姚瑶, 郑晓媛, 张喆, 顾鹏, 张蓉. 莫沙必利对比质子泵抑制剂治疗功能性消化不良疗效与安全性的系统评价. 中国药房 2015; 26: 2094-2097
 - 47 刘欣, 李志恒. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床疗效及不良反应观察. 临床医药文献电子杂志 2014; 1: 1559, 1562
 - 48 杨正益. 泮托拉唑钠肠溶片与莫沙必利治疗功能性消化不良的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4514-4518
 - 49 杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1989-1993
 - 50 虞阳, 姚健凤, 夏俊, 赵尚敏, 于晓峰. 埃索美拉唑联合莫沙比利治疗老年低压型LES食管运动功能障碍29例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1359-1362
 - 51 宁磊, 李玲, 张所栋. 奥美拉唑肠溶胶囊、枸橼酸莫沙必利片及胃苏颗粒联合治疗老年胃食管反流病的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5495-5495

同行评价

本文针对近年来国内文献报道的“促动力药可加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,因此两药至少应间隔1-2 h”的观点,从PPI的作用机制,尤其是PPI在肠道内而不是胃内崩解吸收的观点予以反驳,文章具有一定的创新性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



蟾毒灵调控TGF β 1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾

■背景资料

胃癌细胞的生长增殖在胃癌的发生发展中具有重要的地位, 是影响胃癌生物学行为改变的最主要原因, 因此, 发现与开发有效抑制胃癌细胞增殖的抗肿瘤药物对治疗胃癌具有重要意义。

王师英, 邢立凯, 陈腾, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062

王师英, 林江, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

王师英, 主要从事胃肠肿瘤防治研究。

基金项目: 上海市教委创新基金资助项目, No. 13ZZ095。

作者贡献分布: 此课题由王师英与陈腾设计; MTT、蛋白质印迹和ELISA检测分析由王师英、邢立凯及林江操作完成; 试剂的准备由邢立凯完成; 数据统计与论文写作由王师英完成。

通讯作者: 陈腾, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科。
tengchen8076@163.com
电话: 021-22233189

收稿日期: 2016-04-17
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells *via* TGF β 1/smad signaling pathways

Shi-Ying Wang, Jiang Lin, Li-Kai Xing, Teng Chen

Shi-Ying Wang, Li-Kai Xing, Teng Chen, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Shi-Ying Wang, Jiang Lin, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 13ZZ095.

Correspondence to: Teng Chen, Chief Physician, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai

University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. tengchen8076@163.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-05-20

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To investigate whether TGF β 1/smad signaling pathways are involved in the effect of Bufalin on the proliferation of human gastric cancer MGC803 cells.

METHODS: Human gastric cancer MGC803 cells were treated with Bufalin. Cell proliferation was tested by MTT assay and Trypan blue assay. The content of TGF β 1 protein in culture medium treated with Bufalin was detected by ELISA. The expressions of cyclinD1, phosphorylated smad3 and smad4 was detected by Western blot.

RESULTS: Bufalin significantly reduced the viability of MGC803 cells in a dose-dependent manner, and there was a significant difference among different concentrations ($F = 13.216$, $P = 0.002$). The results of Trypan blue assay showed a similar trend ($\chi^2 = 9.667$, $P = 0.022$). Compared with the control group, the expression of TGF β 1 protein in culture medium was decreased after the cells were treated with Bufalin ($F = 36.455$, $P < 0.001$), and the expression of P-smad3 and cyclinD1 protein in MGC803 cells was also decreased after the cells were treated with Bufalin ($P < 0.05$). However, the content of smad4 protein in MGC803 cells was increased after the application of Bufalin ($P < 0.001$).

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普外科

CONCLUSION: Bufalin inhibits the proliferation of MGC803 cells *via* mechanisms possibly associated with inhibiting TGFβ1/smad signaling transduction pathways.

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

Key Words: Gastric carcinoma; Bufalin; Proliferation; TGFβ1/smad signaling pathway

Wang SY, Lin J, Xing LK, Chen T. Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells *via* TGFβ1/smad signaling pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2862-2868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2862>

摘要

目的: 探讨蟾毒灵对人胃癌MGC803细胞生长增殖的影响, 并探索其可能的作用机制。

方法: 用蟾毒灵溶液干预胃癌MGC803细胞。采用MTT法与台盼蓝染色实验测蟾毒灵溶液作用对胃癌MGC803细胞生长增殖影响; ELISA法检测MGC803细胞培养基中转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)蛋白的含量; 蛋白质印迹法检测蟾毒灵干预后MGC803细胞中P-smad3、smad4、cyclin D1信号通路相关蛋白表达的变化。

结果: MTT检测显示: 低、中、高剂量的蟾毒灵组MGC803细胞的活力均发生明显一直, 且各剂量组间细胞活力存在明显差异($F = 13.216, P = 0.002$); 同时台盼蓝染色计数结果也发现: 低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞的死亡率也随药物浓度的过高而升高, 其中中、高剂量组MGC803细胞死亡率较对照组上升明显($\chi^2 = 9.667, P = 0.022$); 同时, 与对照组相比, 低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞上清液中TGF-β1的含量明显的下降, 组间数据比较具有明显统计差异($F = 36.455, P < 0.001$); 蛋白质印迹检测显示, 蟾毒灵干预后, MGC803细胞中P-smad3、cyclin D1蛋白水平明显下降, 并且随着蟾毒灵的剂量的增加, 抑制作用明显增强($P < 0.05$); 而同时smad4蛋白的表达水平呈现明显上调, 且亦与蟾毒灵剂量存在明显的量效关系($P < 0.001$)。

结论: 蟾毒灵可抑制胃癌MGC803细胞的增殖, 并且其作用的发挥可能与蟾毒灵对

TGFβ1/smad信号通路的调控作用有关。

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

关键词: 胃癌; 蟾毒灵; 增殖; TGFβ1/smad信号通路

核心提示: 本实验从细胞实验角度, 研究蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的作用, 发现其可明显抑制胃癌细胞MGC803的生长增殖, 且发现其作用机制可能与其通过阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 阻滞MGC803细胞的细胞增殖周期有关。

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾. 蟾毒灵调控TGFβ1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2862-2868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2862>

0 引言

近年来, 随着胃癌防治意识与治疗水平的提高, 其发病率和病死率均有所下降, 但在我国, 胃癌的发病率与癌性死亡率仍高居癌症第3位^[1]。华蟾素(蟾酥提取的抗癌制剂)作为重要的临床化疗药物, 具有较好的抗胃癌作用。但由于其成分复杂以及用量较大, 因而极易于对机体产生不良反应。因此, 进一步分析其主要活性成分, 开发更为有效且用量较少的药物成为相关研究的重点。其中蟾毒灵(Bufalin)是临床肿瘤化疗药华蟾素的重要活性成分, 具有抑制胃癌细胞生长增殖, 诱导细胞凋亡等多种抗肿瘤作用^[2,3], 但蟾毒灵抗胃癌作用的作用机制尚不明确; 其中TGFβ1/smad信号通路作为细胞内重要的信号通路, 与组织细胞生长增殖, 分化等生理过程的调控有关^[4,5]。相关研究发现TGFβ1/smad信号通路参与组织细胞的增殖、分化、凋亡和迁移等多种生物学行为调控, 而阻断该信号转导通路可产生抑制胃癌细胞生长增殖, 诱导细胞分化等特异性抗肿瘤效应^[6-8]。本实验通过研究蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖及对胃癌细胞中TGFβ1/smad信号通路的影响, 进而探讨蟾毒灵的抗肿瘤的可能作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株MGC803购自中国科

■ 研究前沿

转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/smad信号通路在调控胃癌细胞的生长增殖方面具有重要的作用, 且阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 可以有效抑制肿瘤细胞的生长增殖。但蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的抑制作用是否与调控TGFβ1/smad信号通路信号传导有关, 尚不明确。

■ 相关报道

蟾毒灵是临床肿瘤化疗药华蟾素的重要活性成分,其具有多种抗肿瘤作用。且TGFβ1/smad信号通路参与组织细胞的增殖、分化、凋亡和迁移等多种生物学行为调控,而阻断该信号转导通路可产生抑制胃癌细胞生长增殖,诱导细胞分化等特异性抗肿瘤效应。但蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖抑制作用以及与TGFβ1/smad信号通路的关系,尚未见文献报道。

学院上海生命科学研究院细胞资源中心。胎牛血清、RMPI 1640培养液和0.25%胰蛋白酶购自美国Gibco公司;青霉素和链霉素购自上海博光生物科技有限公司;Bufalin(货号B0261),MTT和DMSO购自美国Sigma公司;鼠抗人P-smad3、smad4与辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗鼠IgG与羊抗兔IgG购自Santa Cruz公司、兔抗人cyclin D1、β-actin单克隆抗体均购自美国cell signaling公司;HRP发光试剂盒购自Millipore公司;ELISA购自美国BD公司;蛋白质印迹及蛋白质提取相关试剂购自碧云天生物技术研究所。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: MGC803细胞用含10%小牛血清的RMPI 1640培养液,置于37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养,待细胞铺满瓶底后,用0.25%胰蛋白酶和0.02%乙二胺四乙酸二钠的混合消化液消化,传代培养,取对数生长期的细胞进行相关实验。

1.2.2 实验分组: 实验处理前1 d传代细胞,实验分为3组: (1)对照组(MGC803细胞组); (2)低剂量蟾毒灵组(20 nmol/L); (3)中剂量蟾毒灵组(40 nmol/L); (4)高剂量蟾毒灵组(80 nmol/L)。蟾毒灵处理^[3]后培养24 h后,收集提取细胞总蛋白,采用蛋白质印迹法检测各组细胞中P-smad3、smad4、cyclin D1蛋白的表达水平,并用ELISA法检测MGC803培养液中TGFβ1蛋白含量。

1.2.3 蛋白质印迹法检测: 根据实验设计处理贴壁生长24 h后的各组细胞,提取细胞总蛋白;用10%SDS-PAGE配样。电泳分离蛋白,并转移至0.22 μm聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜上,室温条件下在含5%BSA中封闭处理2 h;分别加入兔抗人P-smad3(1:1000)、smad4(1:1000)、cyclin D1(1:1000)、β-actin(1:1000)单克隆抗体4℃摇床过夜,次日加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:5000),室温下孵育1 h后,采用HRP化学发光剂发光,压片显影。并测定条带灰度值与分析结果。

1.2.4 MTT法检测蟾毒灵对MGC803细胞活力的影响: 取对数生长期的MGC803细胞,调整细胞密度为1×10⁵个/mL,接种于96孔培养板上(每孔200 μL),取不含细胞的培养液作空白

调零。将96孔板置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养过夜后,用按上述分组处理细胞,各组均设4个复孔。培养24 h后,分别加入MTT(5 mg/mL)20 μL,继续培养4 h,吸除培养液,再加入150 μL DMSO,振荡10 min后,在免疫酶标检测仪波长490 nm处测各孔的吸光度(A)值,并计算细胞抑制率。抑制率(%)=[(1-实验组A值)/对照组A值]×100%。实验重复3次。

1.2.5 ELISA法检测实验处理后MGC803细胞培养上清液中TGFβ1蛋白的含量: 将处于对数生长期的MGC803细胞(1×10⁵个/mL)接种在6孔板内,培养24 h后,按实验设计实验处理MGC803细胞,培养24 h,采各组细胞培养基,离心1000 r/min×5 min,取上清液。按ELISA试剂盒说明书操作,检测各组上清液中TGFβ1的含量。

1.2.6 Typan蓝染色检测实验处理后MGC803细胞的状态: 取对数生长期的MGC803细胞,调整细胞密度为1×10⁵个/mL,接种于96孔培养板上(每孔200 μL),取不含细胞的培养液作空白调零。将96孔板置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养过夜后,用按上述分组处理细胞,各组均设4个复孔。培养24 h后,分别加入去除培养基,并且用PBS轻轻清洗2次,加入0.4%的Typan蓝染液对各组细胞进行染色,随后在倒置显微镜下观察染色情况并记录10个视野中染色细胞数与总细胞数,计算细胞死亡率(细胞死亡率=着色细胞/总细胞×100%)。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件对实验结果进行统计学分析。计量资料以mean±SD表示,数据均符合正态分布且存在方差齐性,两组间比较采用独立样本的t检验,多个样本均数之间的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用%表示,数据采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的影响 在用蟾毒灵作用于MGC803细胞时,观察发现细胞的数目减少,摇动培养皿可见部分细胞脱落。

MTT法检测细胞活力结果显示: 低、中、高剂量的蟾毒灵组MGC803细胞的活力分别为

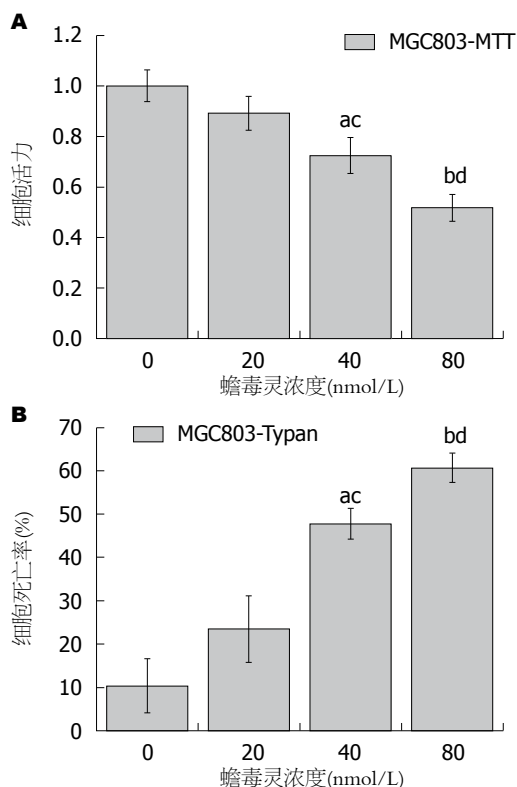


图1 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞活力及死亡率的影响。A: 细胞活力; B: 细胞死亡率。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 0 nmol/L组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 20 nmol/L组。

对照组的 0.892 ± 0.067 、 0.725 ± 0.071 和 0.518 ± 0.053 倍, 其中各剂量组之间细胞活力存在明显差异($F = 13.216$, $P = 0.002$)。其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞活力的影响作用较微弱($t = 1.453$, $P = 0.220 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞活力存在明显的抑制作用, 细胞活力随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系($t_{\text{中剂量}} = 3.527$, $P_{\text{中剂量}} = 0.024 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 7.817$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$)(图1A); 台盼蓝染色发现: 对照组、低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞的死亡率分别为 $10.40\% \pm 6.24\%$ 、 $23.50\% \pm 7.69\%$ 、 $47.70\% \pm 3.58\%$ 和 $60.60\% \pm 3.40\%$, 其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞的抑制作用较微弱($\chi^2 = 2.000$, $P = 0.275$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞的增殖存在明显的抑制作用, 两组细胞死亡率随药物作用浓度的增加而增加, 存在明显的量效关系, 且蟾毒灵各剂量组之间数据仍然存在明显差异($\chi^2 = 9.667$, $P = 0.022$)(图1B)。

2.2 蟾毒灵作用后, 胃癌MGC803细胞培养液中TGFβ1蛋白的含量变化 ELISA检测结果显示, 蟾毒灵处理后MGC803细胞24 h后, 对照

组、低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞上清液中TGF-β1的含量分别为 $1332.32 \text{ pg/mL} \pm 16.45 \text{ pg/mL}$ 、 $1293.94 \text{ pg/mL} \pm 15.13 \text{ pg/mL}$ 、 $1192.10 \text{ pg/mL} \pm 8.48 \text{ pg/mL}$ 和 $1146.45 \text{ pg/mL} \pm 15.83 \text{ pg/mL}$ 。其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞TGFβ1表达的影响较微弱($t = 1.717$, $P = 0.161 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对TGFβ1表达存在明显抑制, 且抑制作用随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系($t_{\text{中剂量}} = 7.575$, $P_{\text{中剂量}} = 0.002 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 8.141$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$), 且各用药组之间数据具有明显的统计差异($F = 36.455$, $P < 0.001$)。

2.3 蟾毒灵对MGC803细胞中P-smad3、cyclin D1、smad4蛋白表达影响 蛋白质印迹法检测显示(图2), 低剂量蟾毒灵对MGC803细胞内cyclin D1蛋白的表达的影响作用较微弱($t = 1.149$, $P = 0.314 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞内cyclin D1蛋白的表达具有明显的抑制作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系, 组间差异均具有统计学意义($t_{\text{中剂量}} = 4.060$, $P_{\text{中剂量}} = 0.015 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 5.889$, $P_{\text{高剂量}} = 0.004 < 0.01$); 并且各用药组之间比较, MGC803细胞中cyclinD1蛋白的表达水平依然存在明显的差异($F = 11.462$, $P = 0.003$)。

同时蟾毒灵处理MGC803细胞24 h后, 低剂量蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白的表达的影响作用较微弱($t = 2.163$, $P = 0.097 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白的表达具有明显的抑制作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系, 组间差异均具有统计学意义($t_{\text{中剂量}} = 7.147$, $P_{\text{中剂量}} = 0.002 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 9.627$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$); 并且各用药组之间比较, MGC803细胞中P-smad3蛋白的表达水平依然存在明显的差异($F = 46.746$, $P = 2.04 \times 10^{-5} < 0.001$)。

同时低、中、高剂量蟾毒灵均对MGC803细胞内smad4蛋白的表达具有明显的上调作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系。其中低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞中smad4蛋白的表达分别为对照组的 1.21 ± 0.05 ($t = 3.386$, $P = 0.028 < 0.05$)、 1.83 ± 0.08 ($t = 10.268$, $P = 0.001$)、 2.60 ± 0.12 ($t = 10.225$, $P = 1.89 \times 10^{-4} < 0.001$)倍(图2C)。同时各用药组之间比较蛋白表达水平存在明显的

创新点

在前期相关研究的基础上, 从体外实验角度, 探讨蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖抑制作用以及TGFβ1/smad信号通路的关系, 从一定程度上明确蟾毒灵抗胃癌细胞MGC803增殖的作用机制, 为进一步明确蟾毒灵抗胃癌机制提供一定的理论基础。

应用要点

华蟾素作为重要的临床化疗药物, 具有较好的抗胃癌作用。但由于其成分复杂且用量较大, 因而极易对机体产生不良反应。因此, 进一步分析其主要活性成分-蟾毒灵的抗肿瘤作用以及作用机制, 对开发更为有效且用量较少的药物具有重要意义。

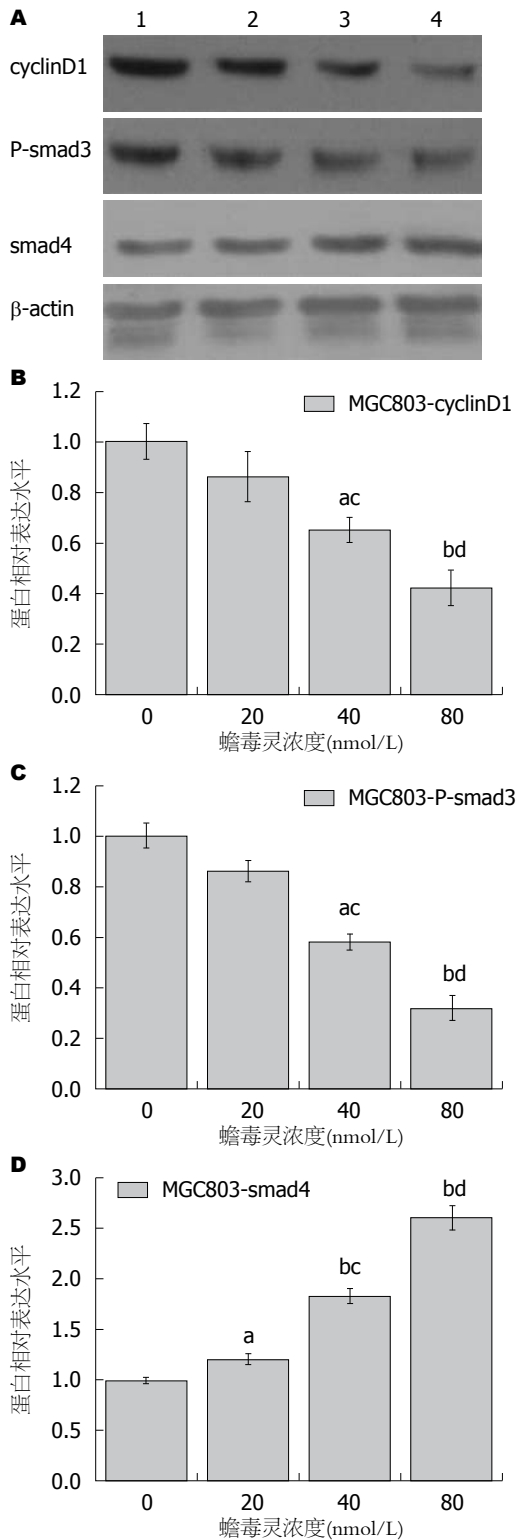


图 2 蟾毒灵作用后, 胃癌MGC803细胞cyclinD1、P-smad3与smad4蛋白的变化($n = 3$)。A: 蛋白印迹图; B: cyclinD1相对表达量; C: P-smad3相对表达量; D: smad4相对表达量。1: 0 nmol/L组; 2: 低剂量蟾毒灵组(20 nmol/L); 3: 中剂量蟾毒灵组(40 nmol/L); 4: 高剂量蟾毒灵组(80 nmol/L)。* $P < 0.05$, ^a $P < 0.01$ vs 0 nmol/L组; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs 20 nmol/L组。

差异($F = 89.052$, $P = 1.74 \times 10^{-6} < 0.001$)。

3 讨论

蟾毒灵作为华蟾素的重要活性成分, 前期研究已发现其具有多种抗肿瘤效应。在此实验中, 我们通过采用MTT法与台盼蓝染色法检测蟾毒灵对胃癌MGC803细胞增殖的影响发现存活MGC803细胞数以及细胞活力随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系; 此外, 试验中Western blot检测cyclin D1蛋白表达的结果显示: cyclin D1蛋白表达随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系; 相关研究中发现cyclin D1蛋白表达作为一种重要的细胞增殖周期因子, 在肿瘤细胞的增殖调控过程中具有重要作用^[9,10], 其参与可增殖细胞周期G₀/G₁期的调控^[11,12]。当相关因素或药物作用于肿瘤细胞时, 肿瘤细胞中cyclinD1蛋白的表达下降, 则细胞的增殖周期将停留在G₀/G₁期, 从而使细胞的增殖受到抑制^[13,14]。因此可知, 蟾毒灵对胃癌MGC803的生长增殖具有抑制作用, 且可能与调节细胞增殖周期有关。

此外, 通过ELISA检测细胞培养中TGFβ1蛋白含量发现: 蟾毒灵对TGFβ1表达存在明显的抑制, 且抑制作用随药物作用浓度的增加而增强, 同样存在明显的量效关系。又因为TGFβ1蛋白是调控TGFβ1/smad信号通路的重要因子, 其具有调控组织细胞生长增殖, 分化等生物学行为^[4,5,15]。且以往的实验已发现TGFβ1/smad信号通路在调控胃癌细胞的生长增殖方面具有重要的作用。通过抑制TGFβ1蛋白的表达, 可以阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 进而抑制肿瘤细胞的生长增殖^[6,8]。因此, 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的抑制作用可能与蟾毒灵阻滞胃癌MGC803细胞中TGFβ1/smad信号通路信号传导有关。

此外, 同时以往的研究发现P-smad3、smad4蛋白作为TGFβ1/smad信号通路中重要的信号分子, 对肿瘤细胞的增殖, 分化等生物学行为具有重要的调控作用^[16,17]。相应的药物或干扰因素可使P-smad3、smad4表达改变, 从而发挥其抗肿瘤作用^[18,19]。本实验通过蛋白印迹法检测MGC803细胞经蟾毒灵处理后, P-smad3、smad4蛋白在MGC803细胞中的表达发现: 蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白表达具有明显的抑制, 且对smad4蛋白的表达呈现明显的促进作用, 且两种蛋白的改变均与蟾毒灵存在明显的量效关系。且相关实

验研究也已证实TGFβ1/smad信号通路可调控cyclinD1的表达, 进而影响肿瘤细胞的增殖周期。当TGFβ1/smad信号通路受到抑制时, 肿瘤细胞中cyclinD1的表达下调, 从而使细胞的增殖受到明显抑制^[20]。且在实验中, 当蟾毒灵作用于MGC803细胞后, TGFβ1/smad信号通路受到抑制的同时, cyclinD1蛋白的表达也呈现明显下调, 并且与蟾毒灵对P-smad3与smad4蛋白表达的作用具有相似的趋势。由此可知, 蟾毒灵抗胃癌治疗作用机制可能是通过调控胃癌MGC803细胞中TGFβ1/smad信号通路信号传导, 进而下调cyclinD1蛋白的表达, 抑制MGC803细胞的细胞增殖。

总之, 本研究结果表明, 蟾毒灵作用于人胃癌MGC803细胞后, 其可明显抑制胃癌细胞MGC803的生长增殖, 且其作用机制可能与蟾毒灵阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 进而阻滞MGC803细胞的细胞增殖周期有关。但目前并未得蟾毒灵抑制TGFβ1/smad信号通路的作用靶点及抑制TGFβ1/smad信号通路与MGC803细胞增殖的具体作用机制有直接相关的研究结果, 还有待进一步探讨, 但通过本实验进一步明确蟾毒灵的抗胃癌作用, 且发现其作用可能与影响TGFβ1/smad信号通路细胞增殖周期有关, 这对明确蟾毒灵抗肿瘤机制具有重要意义。

4 参考文献

- 1 He M, Zhang Q. There still a long way to go for cancer registration in China. *Ann Transl Med* 2014; 2: 70 [PMID: 25333045 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.13]
- 2 Zhao H, Zhao D, Tan G, Liu Y, Zhuang L, Liu T. Bufalin promotes apoptosis of gastric cancer by down-regulation of miR-298 targeting bax. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3420-3428 [PMID: 26064232]
- 3 Wang H, Zhang C, Xu L, Zang K, Ning Z, Jiang F, Chi H, Zhu X, Meng Z. Bufalin suppresses hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by targeting HIF-1α via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Oncotarget* 2016 Mar 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26958938 DOI: 10.18632/oncotarget.7935]
- 4 Vaidya A, Kale VP. TGF-β signaling and its role in the regulation of hematopoietic stem cells. *Syst Synth Biol* 2015; 9: 1-10 [PMID: 25972984 DOI: 10.1007/s11693-015-9161-2]
- 5 Sanders YY, Cui Z, Le Saux CJ, Horowitz JC, Rangarajan S, Kurundkar A, Antony VB, Thannickal VJ. SMAD-independent down-regulation of caveolin-1 by TGF-β: effects on proliferation and survival of myofibroblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0116995 [PMID: 25658089 DOI: 10.1371/journal.pone.0116995]
- 6 Da C, Liu Y, Zhan Y, Liu K, Wang R. Nobiletin inhibits epithelial-mesenchymal transition of human non-small cell lung cancer cells by antagonizing the TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *Oncol Rep* 2016; 35: 2767-2774 [PMID: 26986176 DOI: 10.3892/or.2016.4661]
- 7 Yamada N, Kuranaga Y, Kumazaki M, Shinohara H, Taniguchi K, Akao Y. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles induce phenotypic alteration of T cells into tumor-growth supporting cells with transforming growth factor-β1-mediated suppression. *Oncotarget* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27081032 DOI: 10.18632/oncotarget.7041]
- 8 王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝, 桃红芪术软肝煎基于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2036-2049
- 9 Mercer KE, Pulliam C, Hennings L, Lai K, Cleves M, Jones E, Drake RR, Ronis M. Soy Protein Isolate Protects Against Ethanol-Mediated Tumor Progression in Diethylnitrosamine-Treated Male Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9: 466-475 [PMID: 27006377]
- 10 Ma Z, Ma Y, Xia Q, Li Y, Li R, Chang W, Chen J, Leng Z, Tao K. MicroRNA-155 expression inversely correlates with pathologic stage of gastric cancer and it inhibits gastric cancer cell growth by targeting cyclin D1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1201-1212 [PMID: 26955820 DOI: 10.1007/s00432-016-2139-y]
- 11 Cai X, Hu X, Tan X, Cheng W, Wang Q, Chen X, Guan Y, Chen C, Jing X. Metformin Induced AMPK Activation, G0/G1 Phase Cell Cycle Arrest and the Inhibition of Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinomas In Vitro and In Vivo. *PLoS One* 2015; 10: e0133349 [PMID: 26196392 DOI: 10.1371/journal.pone.0133349]
- 12 Han J, Zhang F, Yu M, Zhao P, Ji W, Zhang H, Wu B, Wang Y, Niu R. RNA interference-mediated silencing of NANOG reduces cell proliferation and induces G0/G1 cell cycle arrest in breast cancer cells. *Cancer Lett* 2012; 321: 80-88 [PMID: 22381696 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.021]
- 13 Zhu J, Chen M, Chen N, Ma A, Zhu C, Zhao R, Jiang M, Zhou J, Ye L, Fu H, Zhang X. Glycyrrhetic acid induces G1-phase cell cycle arrest in human non-small cell lung cancer cells through endoplasmic reticulum stress pathway. *Int J Oncol* 2015; 46: 981-988 [PMID: 25573651 DOI: 10.3892/ijo.2015.2819]
- 14 He X, Xiang H, Zong X, Yan X, Yu Y, Liu G, Zou D, Yang H. CDK2-AP1 inhibits growth of breast cancer cells by regulating cell cycle and increasing docetaxel sensitivity in vivo and in vitro. *Cancer Cell Int* 2014; 14: 130 [PMID: 25550687 DOI: 10.1186/s12935-014-0130-8]
- 15 Kim KO, Sampson ER, Maynard RD, O'Keefe RJ, Chen D, Drissi H, Rosier RN, Hilton MJ, Zuscik MJ. Ski inhibits TGF-β/phospho-Smad3 signaling and accelerates hypertrophic differentiation in chondrocytes. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2156-2166 [PMID: 22461172 DOI: 10.1002/jcb.24089]
- 16 Yang H, Wang L, Zhao J, Chen Y, Lei Z, Liu X, Xia W, Guo L, Zhang HT. TGF-β-activated SMAD3/4

■同行评价

本文明确阐述蟾毒灵对胃癌细胞增殖的抑制作用, 实验设计合理, 科学理论依据正确, 多重实验联系紧密, 具有较强的科学价值。

- complex transcriptionally upregulates N-cadherin expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87: 249-257 [PMID: 25595426 DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.12.015]
- 17 Fang J, Xu H, Yang C, Morsalin S, Kayarthodi S, Rungsriruriyachai K, Gunnal U, McKenzie B, Rao VN, Reddy ES. Ets Related Gene and Smad3 Proteins Collaborate to Activate Transforming Growth Factor-Beta Mediated Signaling Pathway in ETS Related Gene-Positive Prostate Cancer Cells. *J Pharm Sci Pharmacol* 2014; 1: 175-181 [PMID: 25745638]
- 18 Thacker PC, Karunagaran D. Curcumin and emodin down-regulate TGF-β signaling pathway in human cervical cancer cells. *PLoS One* 2015; 10: e0120045 [PMID: 25786122 DOI: 10.1371/journal.pone.0120045]
- 19 Nailing T, Zhi G, Xueling Y. Cryoablation induced the change of TGF-β pathway in CWR-22RV prostate cancer cell line. *Cryobiology* 2015; 71: 130-134 [PMID: 25952505 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2015.04.009]
- 20 Chen L, Zhang W, Liang HF, Zhou QF, Ding ZY, Yang HQ, Liu WB, Wu YH, Man Q, Zhang BX, Chen XP. Activin A induces growth arrest through a SMAD- dependent pathway in hepatic progenitor cells. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 18 [PMID: 24628936 DOI: 10.1186/1478-811X-12-18]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

王莲丽, 在读本科, 主要从事肝脏损伤与修复的分子机制的研究。

基金项目: 河南省高校科技创新人才支持计划基金资助项目, No. 13HASTIT025; 河南科技大学创新团队基金资助项目, No. 2015XTD003; 河南科技大学大学生研究训练计划(SRTP)基金资助项目, No. 2015113.

作者贡献分布: 本实验由王莲丽、李三强及卢华杰共同设计; 实验所用的试剂与设备由李三强提供; 王莲丽、卢华杰及马秀青主要负责动物模型的建立, 数据的收集; 病理切片, 蛋白印迹检测等各种实验操作主要由侯松林、潘勇阳、叶倩雅及孙晓昕完成; 论文写作由王莲丽完成; 李三强主要负责文章的审核、修改、校对以及实验辅导。

通讯作者: 李三强, 教授, 硕士生导师, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2016-05-05
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-06-28

Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice

Lian-Li Wang, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Xiu-Qing Ma, Song-Lin Hou, Yong-Yang Pan, Qian-Ya Ye, Xiao-Xin Sun

Lian-Li Wang, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Xiu-Qing Ma, Song-Lin Hou, Yong-Yang Pan, Qian-Ya Ye, Xiao-Xin Sun, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: Science and Technology Innovation Talents Support Projects of Colleges and Universities in He'nan Province, No. 13HASTIT025; Innovation Team Project in He'nan University of Science and Technology,

No. 2015XTD003; Student Research Training Program (SRTP) of He'nan University of Science and Technology, No. 2015113.

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2016-05-05
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To detect the dynamical expression of heat shock protein 70 (HSP70) during alcoholic liver injury in mice.

METHODS: Fifty healthy male mice were randomly divided into a control group ($n = 10$) and a model group ($n = 40$). Alcoholic liver injury was induced in mice by intragastric infusion of 56% alcohol (0.05 mL/10 g), once a day for 4 wk. At the end of weeks 1, 2, 3 and 4, liver samples were, respectively, taken for observing tissue pathological changes and for preparing 10% liver homogenate to detect the amount of HSP70 during liver injury using Western blot.

RESULTS: Compared with normal mice, the expression of HSP70 in the model group gradually increased from 1st week to 2nd week, peaking at the 2nd week ($P < 0.01$). At the 3rd week, HSP70 expression began to gradually decline but was still significantly higher than that of the normal mice. At the 4th week, HSP70 expression was lower in model mice than in the normal mice ($P < 0.05$). HE staining showed

背景资料

随着国内生活水平的日益提高, 人们的工作生活竞争压力的增加, 酒精消耗量显著增长, 长期大量的酒精摄入所致的肝脏损伤性疾病, 包括轻症酒精性肝损伤、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化等病变, 也呈逐年增加的趋势。目前仍需大量的研究来证实酒精性肝损伤的具体机制, 为临床进一步诊断治疗酒精性肝病提供理论支持。

同行评议者

程明亮, 教授, 博士生导师, 贵州医科大学附属医院感染科

■ 研发前沿

酒精性肝病是西方国家最常见的肝病, 但近几年我国酒精消耗量也在不断增加, 因此对酒精性肝损伤机制的研究成为国内外的热点, 但其具体的分子机制不是很明确, 需要大量的研究进一步明确, 并为酒精性肝病临床诊断治疗提供有力的理论支持。

that there was more significant inflammatory cell infiltration in the model group compared with the control group, and hepatic steatosis and ballooning degeneration were increasingly seen during alcoholic liver injury. Especially, spotty necrosis was found at the 4th week.

CONCLUSION: The expression of HSP70 significantly changes during alcoholic liver injury, indicating that the expression of HSP70 may play a protective role during alcoholic liver injury in mice.

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

Key Words: Alcoholic liver injury; Heat shock protein 70; Western blot; HE staining

Wang LL, Li SQ, Lu HJ, Ma XQ, Hou SL, Pan YY, Ye QY, Sun XX. Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2869-2874 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2869>

摘要

目的: 探讨热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在小鼠酒精肝损伤过程中的变化规律及意义。

方法: 将50只♂小鼠随机分为两组, 对照组($n = 10$)和模型组($n = 40$)。对照组小鼠正常饲养处死取肝脏; 模型组小鼠连续4 wk白酒灌胃(0.05 mL/10 g), 每天1次, 并分别在第1、2、3、4周各用小鼠5只取肝脏。将所得肝脏分别处理做组织切片染色观察小鼠肝脏组织病理变化以及用Western blot 法检测小鼠酒精肝损伤过程中HSP70含量的动态变化。

结果: 在小鼠酒精性肝损伤过程中, 模型组小鼠第1周HSP70的表达量明显高于对照组($P < 0.05$), 并在第2周达到最高峰($P < 0.01$), 随后HSP70表达量开始下降; 在第3周时, HSP70的表达量仍比对照组高($P < 0.05$); 但在第4周时小鼠HSP70的表达量却明显低于对照组($P < 0.05$)。HE染色显示, 与对照组相比, 模型组中小鼠肝组织中炎细胞浸润增加, 肝细胞的脂肪变、气球样变也明显增多, 甚至在第4周时肝组织中出现了点状坏死。

结论: 小鼠酒精肝损伤过程中HSP70的表达量有明显的动态变化规律, 与小鼠肝脏损伤

程度变化一致, 表明HSP70表达与小鼠酒精性肝损伤过程中的保护作用密切相关。

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

关键词: 酒精性肝损伤; 热休克蛋白70; 蛋白印迹; HE染色

核心提示: 本研究使用蛋白印迹的方法检测热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在小鼠急性酒精肝损伤过程中表达量的动态变化, 探讨HSP70表达量的增加与肝脏组织修复的关系, 认为HSP70对小鼠酒精肝损伤具有保护作用, 同时也为进一步研究HSP70可能作为靶点的药物提供了理论基础。

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕. 小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2869-2874 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2869>

0 引言

近几年随着我国居民生活习惯的改变, 酒精消耗量不断增加, 酒精性肝病的发病率呈逐年增长的趋势, 过量或长期的饮酒会影响体内正常的糖代谢渠道, 从而产生氧自由基导致心、肝、脾、肾等许多脏器系统的损害^[1], 给人们的生活质量带来极大的危害。因此近几年国内研究者不断探究该疾病的发病机制, 但引起肝损伤的因素有很多, 具体的分子学机制仍不是很清楚。目前为止, 国内外研究最成熟的酒精性肝损伤模型是大鼠或小鼠酒精灌胃^[2]。大量研究表明热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在药物性肝损伤中具有重要的保护作用, 但在酒精性肝损伤中作用机制的研究并不多。我们实验就是通过直接酒精灌胃检测酒精性肝损伤过程中HSP70表达量的变化, 来讨论HSP70的表达在酒精性肝损伤中的保护作用, 以及其可能的潜在临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁健康Balb/c ♂小鼠, 体质量25 g \pm 4 g, 河南科技大学医学院动物实验中心提供。56%红星二锅头, 北京红星股份有限公司生产; HSP70鼠源性单克隆抗体, 购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶标记的兔抗

■ 相关报道

林红华等通过不同病理分化的肠黏膜组织中热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的过表达情况的研究, 证明了两者的相关性, 对病变的恶变倾向及病情、疗效、预后的评估和检测发挥十分重要的作用, 对临床治疗上起着一定的治疗指导作用。

小鼠二抗, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 其余化学试剂均为市售分析纯. JY300C电泳仪, 北京君意东方电泳设备有限公司产品; CX31RBSF光学显微镜, 奥林巴斯(中国)有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 小鼠酒精性肝损伤模型的建立: 将50只健康♂小鼠分为对照组($n = 10$)和模型组($n = 40$). 在室温22℃的实验室里饲养1 wk后, 模型组中的小鼠用56%红星二锅头连续灌胃4 wk(0.05 mL/10 g), 每天1次, 观察小鼠的活动状态, 分别于第1、2、3、4周时取5只小鼠的肝脏; 对照组小鼠正常喂养4 wk后直接取肝脏. 将所得肝脏分为两份, 一份制成蜡块进行HE染色观察小鼠肝脏病变, 另一份匀浆取蛋白检测HSP70在小鼠肝脏中表达情况.

1.2.2 HE染色: 肝组织石蜡切片在二甲苯中脱蜡2次, 每次15分钟, 再移入二甲苯和纯乙醇(1:1)混合液中10 min, 逐次移入1000、950、850、700 mL/L的乙醇中浸泡, 各为5 min, 最后经蒸馏水转入苏木精染液. 染色1 min, 水冲洗玻片上多余染液, 在0.5%-1.0%盐酸乙醇(700 mL/L乙醇配制)溶液中分色4 s, 在碳酸锂饱和液中短时间碱化, 放入蒸馏水中返蓝后用0.5%伊红染液染色5 min, 再依次经过700、850、950、1000 mL/L乙醇脱水处理, 各为5 min, 用二甲苯透明(2次), 共约10 min, 最后用树胶脂进行分片, 镜下观察组织病变.

1.2.3 蛋白印迹HSP70检测及处理: 利用考马斯亮蓝G250蛋白定量后取50 μg蛋白样品经SDS-PAGE电泳后, 将蛋白转移到硝酸纤维素膜上, 用5%脱脂奶粉、0.1%Tween-20、PBS(PBST)室温封闭45 min, 用一抗HSP70(1:600), 37℃孵育1 h, PBST洗3次, 每次5 min, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗(1:800)于37℃孵育1 h, PBST洗3次每次5 min, DAB显色, 检测阳性信号. 扫描仪扫描后, 用Gel Pro4.0软件计算出蛋白相对表达值, 进行比较(被检测的目的蛋白相对表达值 = 目的蛋白条带灰度值/β-actin蛋白条带灰度值).

统计学处理 利用Gel Pro4.0软件分析蛋白条带, 实验数据以mean±SD表示, 显著性分析用ANOVA, 组间比较使用Duncan's test, 用SPSS13.0进行数据统计分析处理. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠一般情况 正常对照小鼠整体表现为运动状况良好, 反应敏捷, 活泼多动, 精神、食欲状况良好, 毛发光滑, 光泽鲜明. 模型组小鼠在灌胃后的急性表现为行走摇摆, 活动度减少; 灌胃1 wk后, 与对照组相比, 活动度和食欲状态下下降, 易激惹; 但从第3周开始, 小鼠精神和饮食情况差异更加明显, 毛发光泽感降低, 颜色变得粗糙有发黄的趋势, 不同程度的懒动, 行动迟缓, 体质量不增或增长迟缓.

2.2 肝脏组织切片观察 镜下组织切片显示: 对照组小鼠(图1A)肝细胞以中央静脉为中心向外周呈放射状分布, 结构紧密, 排列整齐, 肝细胞轮廓清晰, 胞质均染; 对照组中小鼠第1周(图1B), 肝小叶中央静脉有轻微的充血扩张, 细胞排列尚好, 轻微肿胀; 第2周(图1C), 肝小叶血管旁出现了少量的炎性细胞浸润, 细胞胞浆内散在空泡, 肝细胞肿胀明显, 间隙增大, 肝细胞排列欠规则; 第3周(图1D), 炎细胞浸润增多, 肝窦充血扩张明显, 肝小叶中央静脉区脂肪变性增多, 胞浆染色不均, 鲜见肝细胞点状坏死; 第4周(图1E), 肝组织内炎性细胞成团聚集, 肝小叶形成以较大空泡样变为主要的变化, 出现肝细胞的点状和小片状的坏死. 肝组织病理变化的进展表明肝脏损伤越来越严重, 说明酒精肝损伤模型建立成功.

2.3 蛋白印迹检测酒精肝损伤中HSP70的表达变化 在连续酒精损伤刺激下, 与对照组相比, 第1周HSP70的表达量显著上升, 并在第2周达到最高($P < 0.01$); 第3周该蛋白的表达量开始下降, 但仍高于对照组($P < 0.05$); 在第4周HSP70的量继续降低, 并明显低于对照组HSP70的蛋白表达量($P < 0.05$)(图2).

3 讨论

酒精主要是在肝脏中代谢, 饮酒达到一定量后会对肝脏造成明显的损伤, 所以实验通过持续酒精灌胃建立酒精性肝损伤模型, 并根据肝脏的病理生化变化来判断酒精性肝损伤的程度. 酒精对肝脏的损伤是由多因素引起的: 酒精及其代谢产物的直接损伤; 氧化应激及自由基损伤; 细胞因子及内毒素诱导的免疫炎症反应; 局部的缺血缺氧以及胞膜结构的损伤等. 具体的分子机制却不是很明确, 但损伤的核心主要是由氧化应激和自由基产生增多引起的. 因

■ 创新盘点

已有大量研究表明HSP70在药物性肝损伤中具有重要的保护作用, 但在酒精性肝损伤中作用机制以及可能的实用意义的研究讨论并不多.

应用要点

本实验成功建立了小鼠酒精性肝损伤模型, 对实验动物模型的建立具有指导意义; 同时实验证明了HSP70的表达对小鼠酒精性肝损伤可能具有保护作用, 为进一步研究增加HSP70在体内的含量作为保肝药物治疗的新靶点提供理论基础。

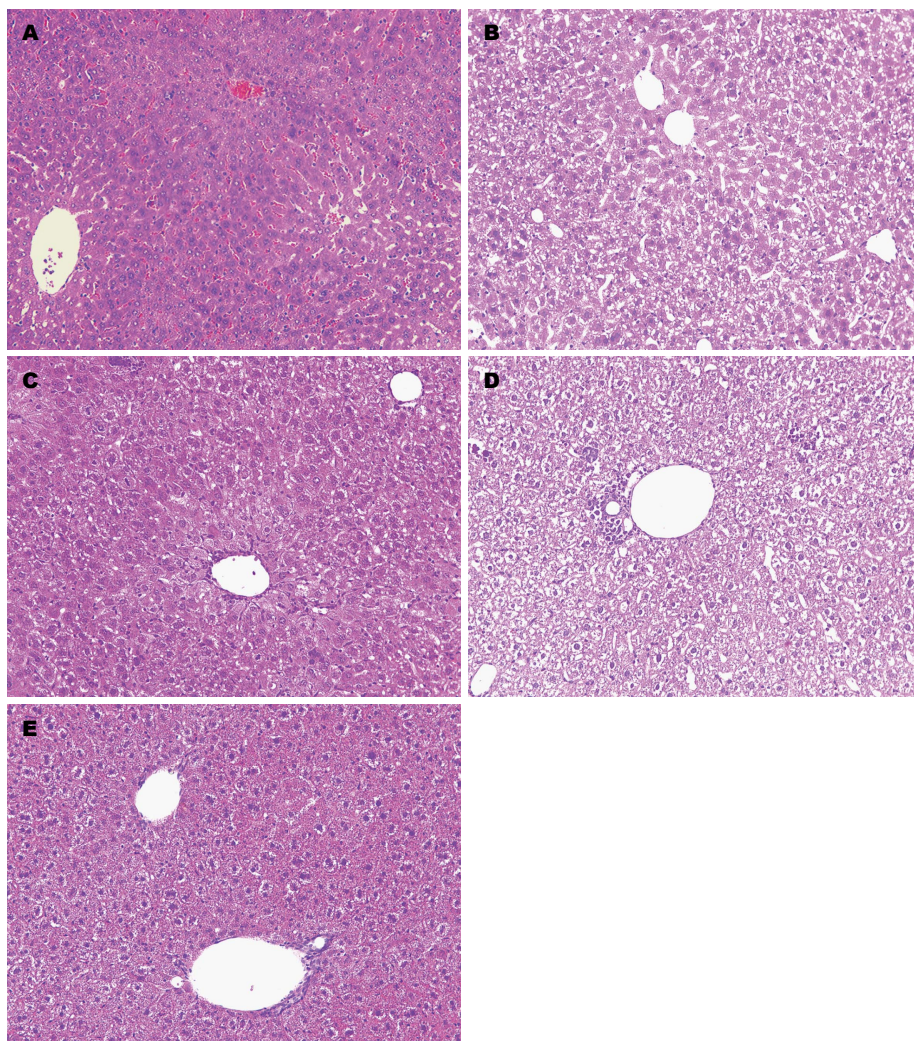


图 1 不同时间点小鼠肝组织的病理变化(HE染色×200). A: 正常组; B: 模型组第1周; C: 模型组第2周; D: 模型组第3周; E: 模型组第4周.

为无论是细胞色素P450 2e1(cytochrome P450 2E1, CYP2e1)产生增多、还是KUPERR激活、线粒体功能的丧失, 都使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成增多, 产生脂质过氧化反应, 使肝细胞不断凋亡、坏死^[3-5]. 酒精性损伤作为外来的应激源, 刺激机体产生应激反应, 通过各种分子信号的传导, 来增强机体的保护能力; 在这个过程中, HSP70的表达量也随着酒精肝损伤的加重, 呈现出一定变化规律, 说明HSP70可能与肝脏的应激保护机制密切相关。

HSP70是热休克蛋白家族中最保守、最重要的一族, 也是机体由各种损伤刺激导致的应激反应中变化最显著的、高度保守的一类蛋白质. 在本实验中, 第1、2周, HSP70的表达量逐渐上升, 是肝脏保护作用逐渐增强的表现. 这与HSP70的各种重要的生物学

保护功能有关^[6]: (1)分子伴侣作用, HSP70在HSF与SHE协调作用下, 增加表达, 与机体产生的变性蛋白结合, 遏制其错误的折叠, 影响蛋白翻译成熟, 通过其他细胞器将其降解, 从而减少变性蛋白对机体的损伤; (2)抗细胞凋亡的作用, HSP70与合成诱导凋亡酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)结合, 来阻止Caspase9前体聚集到Apaf-1蛋白体上, 从而阻断功能性凋亡蛋白的装配, 抑制细胞凋亡; (3)抗氧化作用, HSP70通过抑制氧自由基的关键酶即NADPH氧化酶的产生以及直接释放内源性过氧化物酶, 来减少氧自由基, 增强机体抵抗应激的作用; (4)免疫调节作用, HSP70通过与核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)结合, 阻断其向核转移, 同时诱导NF-κB的抑制蛋白(IκB)合成增加, 进一步抑制NF-κB的活化, 从而减少炎症介质的释

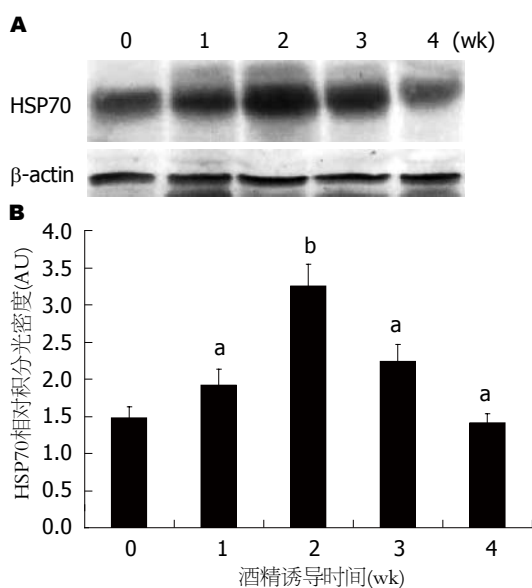


图2 蛋白印迹检测HSP70蛋白在正常小鼠和酒精诱导后不同时间点的小鼠肝细胞中的表达。A: 蛋白印迹代表性图片; B: 蛋白印迹定量分析图。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 0 wk正常小鼠。

放, 对肝脏起免疫保护作用。

第3周HSP70的表达量开始下降, 组织观察肝脏的损伤程度也明显加重, 说明HSP70的保护作用下降, 导致肝脏抗损伤的能力减弱, 这可能与HSP70的生理老化现象有关。因为HSP70本身也是一种蛋白质, 他的合成与分解、表达与变性也和其他蛋白质一样, 受到内环境变化的影响。持续的酒精刺激使其代谢产物在肝脏中过多蓄积, 特别是氧化应激的产物ROS增多, 脂质过氧化物蓄积, 直接使肝细胞变性、凋亡、坏死, 使产生HSP70的功能性肝组织不断减少。赵云霞等^[7]在显微镜下观察到酒精性损伤的肝细胞膜以及膜结构, 如线粒体、内质网, 还有细胞核的结构发生明显改变, 这会使三羧酸循环、磷酸化、脂质代谢以及蛋白转录翻译等生理生化过程紊乱, 导致HSP70合成障碍; 再加上肝细胞水肿破裂坏死, 炎症反应增强, 以及肝窦的缺血缺氧, 进一步使HSP70的表达、翻译受阻。这解释了第4周灌胃后肝脏HSP70表达量低于对照组, 说明HSP70的表达不足而不能抵抗酒精损伤刺激, 使肝脏损伤加重。最新研究表明, 这也可能与脂质过氧化物的标志物在机体过度蓄积有关: 4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonena, 4-HEN)与肝细胞中蛋白HSP70形成加合物影响蛋白的翻译和修饰, 改变HSP70结构和功能, 使其有效

含量减少, 导致机体的抗氧化的作用减弱^[8]。这些过程都可以作为增强HSP70表达的靶点。总的来说, 本实验结果证明在酒精性肝损伤中, HSP70表达量与其损伤进程密切相关: HSP70表达量增多, 对肝脏保护作用增强; HSP70表达量减少, 其保护作用减弱。

近几年来, HSP70作为机体保护因子以及敏感的刺激反应信号, 已被广泛的引入各种医学临床研究中: 在肝脏手术切除创伤研究中发现, 创伤越重, HSP70表达的量越多, 在创伤修复过程中, 其表达量又逐渐恢复, 可以使其作为评断手术创伤严重程度的指标^[9]; 短暂性脑缺血中, HSP70在一定的缺血域中具有量效关系, 可作为脑缺血的敏感指标^[10]; 多器官功能障碍重症中, 血清HSP70的变化值对评估病情的程度上具有重要意义: 变化值越大, 死亡率越高^[11]; HSP70表达的增加不仅是炎症肠病进展中表达一个重要因子, 也可能成为未来药物治疗的新靶点^[12]。而且有研究在肝损伤进程中通过使用谷氨酰胺、槲皮素来分别调节HSP70的表达增加和减少, 其对损伤恢复的进程分别有着促进和抑制的作用, 进一步说明可以通过药物调节体内HSP70的表达来增强应激反应, 加强对肝脏的保护作用^[13-15]。本实验结果表明, HSP70在小鼠酒精性肝损伤中同样具有重要的保护作用, 也许也可以通过机体预刺激增加HSP70或直接补充体内HSP70含量, 加强机体抗氧化作用, 减缓或控制酒精性肝脏病程的发展。

总之, 小鼠酒精性肝损伤中HSP70的表达对机体具有重要保护作用。HSP70能否作为检测肝功能、评估肝损伤程度的一种指标或能否通过增加HSP70的含量及抑制体内HSP70的减少来增加机体抗应激作用, 作为治疗酒精性肝病药物的作用靶点, 还需要进一步的实验研究证明。本次实验为以后进一步研究HSP70与酒精性肝病的诊断或治疗提供了一定的理论基础。

4 参考文献

- 赵云霞, 陶明焄, 程文娟, 程光宇, 邢佳. 鸡枞菌多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用. 食品科学 2014; 35: 260-265
- 王玲, 孙妮弋, 姜玲, 魏伟. 酒精性肝病动物模型的研究进展. 安徽医药 2010; 14: 745-747
- Dey A, Cederbaum AI. Induction of cytochrome P450 2E1 [corrected] promotes liver injury in ob/ob mice. *Hepatology* 2007; 45: 1355-1365 [PMID:

■名词解释

HSP70: 是热休克蛋白家族中的重要成员, 热休克蛋白参与细胞的损伤与修复, 生物细胞在如肿瘤、病毒感染、炎症等应激刺激下激活HSP基因并高度表达, 其结构高度保守, 在机体适应外部环境上起到了重要的保护作用。

■ 同行评价

本实验动态观察了酒精性肝损伤过程中HSP70表达量的变化情况, 探究讨论了HSP70表达量增加对脏器组织以及机体的保护作用, 为进一步研究以HSP70为作用靶点的保肝药物提供了理论基础。本文语言流畅, 行文逻辑清晰, 具有一定的学术价值。

- 17538970 DOI: 10.1002/hep.21603]
- 4 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827 DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7413]
- 5 Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8082-8091 [PMID: 25009380 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082]
- 6 杨震国. 热休克蛋白70的生物学功能及应用的研究进展. *中国饲料* 2010; 23: 13-14
- 7 赵云霞, 陶明煊, 程光宇, 邢佳, 陆文娟. 鸡枞菌多糖对急性酒精肝损伤小鼠超微病理结构及ADH2、ALDH2 mRNA表达的影响. *食品科学* 2015; 36: 195-199
- 8 Smathers RL, Galligan JJ, Stewart BJ, Petersen DR. Overview of lipid peroxidation products and hepatic protein modification in alcoholic liver disease. *Chem Biol Interact* 2011; 192: 107-112 [PMID: 21354120 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.02.021]
- 9 席兴宇. 不同肝切除方式对HSP70表达的影响. *河南师范大学学报(自然科学版)* 2011; 39: 169-174
- 10 赵珺, 傅震, 周建平. 全脑缺血再灌注后HSP70的表达及其与缺血耐受关系的实验研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2003; 23: 338-340
- 11 侯云峰, 卜培莉. 多器官功能障碍综合征患者血清热休克蛋白70的变化及其临床意义. *山东大学学报(医学版)* 2013; 51: 64-70
- 12 Samborski P, Grzymisławski M. The Role of HSP70 Heat Shock Proteins in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 525-530 [PMID: 26467144 DOI: 10.17219/acem/44144]
- 13 易受乡, 郁洁, 常小荣, 彭艳, 林亚平. 槲皮素阻断热休克蛋白70表达对艾灸预处理抑制胃黏膜损伤细胞凋亡的影响. *中国中医药信息杂志* 2009; 16: 30-33
- 14 Marino LV, Pathan N, Meyer R, Wright VJ, Habibi P. The effect of 2 mM glutamine supplementation on HSP70 and TNF- α release by LPS stimulated blood from healthy children. *Clin Nutr* 2015; 34: 1195-1201 [PMID: 25556350 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.009]
- 15 Storniolo A, Raciti M, Cucina A, Bizzarri M, Di Renzo L. Quercetin affects Hsp70/IRE1 α mediated protection from death induced by endoplasmic reticulum stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 645157 [PMID: 25922642 DOI: 10.1155/2015/645157]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波, 武汉市汉口医院消化内科 湖北省武汉市 430000

张金华, 副教授, 主任医师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病的研究.

基金项目: 武汉市临床医学科研基金资助项目, No. WX14C55.

作者贡献分布: 张金华对此文做出主要贡献; 此课题由张金华与江娜设计; 研究过程由江娜与王湘宁操作完成; 研究所用试剂及分析工具由周胜兰与冯岳湘完成; 数据分析由刘志平与徐莹完成; 本论文写作由张金华、王湘宁及周海波完成.

通讯作者: 王湘宁, 住院医师, 430000, 湖北省武汉市二七侧路7号, 武汉市汉口医院消化内科. 87246485@qq.com
 电话: 027-51139460

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-26

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-06-28

Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ning Wang, Na Jiang, Sheng-Lan Zhou, Yue-Xiang Feng, Zhi-Ping Liu, Ying Xu, Hai-Bo Zhou

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ning Wang, Na Jiang, Sheng-Lan Zhou, Yue-Xiang Feng, Zhi-Ping Liu, Ying Xu, Hai-Bo Zhou, Department of Gastroenterology, Hankou Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Clinical Medical Research Project, No. WX14C55.

Correspondence to: Xiang-Ning Wang, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Hankou Hospital, 7 Erqi Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 87246485@qq.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-26

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effect of Danning tablets on experimental nonalcoholic fatty liver in rats.

METHODS: Fifty-three male rats were randomly divided into two groups, including 10 in a normal diet group and 43 in a high fat diet group. Nonalcoholic fatty liver disease was induced in rats by giving a high fat diet. At the end of 4 wk, 10 normal rats and 3 rats in the high fat diet group were killed to determine if the model was established successfully. The remaining rats in the high fat diet group ($n = 40$) were randomly divided into a model group, a Danning tablets group, a gynostemma group, and a polyene phosphatidylcholine group and given normal saline, Danning tablets and the corresponding drugs, respectively. After 4 wk of treatment, the rats were sacrificed. Pathological changes were examined by HE staining, and biochemical methods were used to detect serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), and low density lipoprotein (LDL). ELISA was used to determine the contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in liver homogenate, and photometric meter method was used for the determination of the content of succinate dehydrogenase (SDH).

RESULTS: After treatment, compared with the model group, the pathological changes of

背景资料

实际工作中发现胆宁片能够治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 且具有便宜、安全、有效等特点; 本文通过高脂饮食复制NAFLD动物模型, 初步探究其作用机制, 以更好的指导临床工作.

同行评议者

刘旭东, 副主任医师, 广西中医学院附属瑞康医院肝病科; 郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科

■ 研发前沿

目前尚未发现治疗NAFLD的特效制剂,且临床应用不统一、缺乏大样本、多中心、随机双盲对照的临床试验研究;胆宁片临床证实有效,但仅针对湿热型,其他类型如肝郁脾虚型、肝肾亏虚型等则疗效欠佳;且因存在中医辨证分型用药的特点,限制了西医临床医师的应用。

the liver of rats in each group were improved in varying degrees, serum lipid levels showed varying degrees of decrease ($P < 0.01$), liver tissue TNF- α and TGF- $\beta 1$ contents significantly decreased ($P < 0.01$), and SDH increased ($P < 0.01$). Danning tablets showed similar effects to polyene phosphatidylcholine in reducing TNF- α and TGF- $\beta 1$ contents and improving SDH ($P > 0.05$), but was better than gynostemma ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Danning tablets have an appreciated therapeutic effect on nonalcoholic fatty liver disease in rats.

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

Key Words: Danning tablets; Nonalcoholic fatty liver disease; Rat

Zhang JH, Wang XN, Jiang N, Zhou SL, Feng YX, Liu ZP, Xu Y, Zhou HB. Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2875-2880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2875.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2875>

摘要

目的: 探讨胆宁片对实验性非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用。

方法: SD δ 大鼠53只,首先随机分为2组,正常饲料组10只、高脂肪饲料组43只。通过高脂饲料喂养的方式复制非酒精性脂肪肝大鼠模型。4 wk造模结束后,处死10只正常饲料组和3只高脂饲料组大鼠,观察模型复制情况。确定模型复制成功后,将剩余高脂肪饲料组40只随机分为模型组、胆宁片组、绞股蓝组、多烯磷脂酰胆碱组。分别给予相应剂量的生理盐水、胆宁片及各组对应的药物。连续给药4 wk后处死各组大鼠,HE染色法观察病理变化,生化法检测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), ELISA法测定肝组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的含量,分光光度计法测定琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的含量。

结果: 治疗结束后,与模型组比较,治疗各组大鼠肝脏病理学改变有不同程度的改善。与模型组比较,各治疗组大鼠血清中的血脂含量有不同程度的下降($P < 0.01$),各治疗组肝组织TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 含量下降($P < 0.01$)、SDH含量升高($P < 0.01$)。胆宁片在降低TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 含量、提高SDH方面与多烯磷脂酰胆碱比较无明显差异性($P > 0.05$),但优于绞股蓝组($P < 0.05$)。

结论: 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠有治疗作用。

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

关键词: 胆宁片; 非酒精性脂肪肝; 大鼠

核心提示: 非酒精性脂肪肝的发病率逐年升高,传统治疗方案虽有一定的效果,但不能从根本上控制血脂,且不能有效改善肝区不适、乏力、腹胀等不典型症状。实验中,胆宁片能有效降低模型组大鼠血脂及转化生长因子- $\beta 1$ 、肿瘤坏死因子- α 含量,提高琥珀酸脱氢酶含量,因此是治疗非酒精性脂肪肝有效的药物。

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波. 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2875-2880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2875.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2875>

0 引言

随着人民生活水平的不断提高,我国常见的疾病谱也发生着变化,其中非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年升高^[1],目前已经成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[2]。NAFLD是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。目前随着研究的不断深入,NAFLD不仅可以引起非酒精性脂肪肝肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),甚至可以直接引起肝硬化的发生,过去不明原因的肝硬化中可能有相当一部分是由NAFLD引起^[3]。病因学研究发现NAFLD发生与多种因素有关,包括:肥胖和高脂血症、2型糖尿病和胰岛素抵抗^[4]等,肝细胞内脂质特别是甘油三酯沉积是形成NAFLD的一个先决条件。目前西医针对NAFLD的治疗,

主要包括控制饮食、加强运动, 若发生肝功能异常时予以多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素等护肝药物治疗, 往往容易复发, 不易从根本上去除脂肪在肝脏过度堆积的病因, 于是人们纷纷把目光投向了传统中医药。

胆宁片是根据祖国医学六腑以通为用的理论, 研制而成的治疗胆道疾病的“老药”, 其在治疗慢性胆道感染、胆石病的总有效率达95.83%, 其有效率已得到临床的验证^[5]。部分学者在临床实践过程中发现, 胆宁片可以通过疏肝利胆达到治疗慢性胆道疾病的同时, 还能起到养肝柔肝治疗NAFLD的作用^[6]。我们希望通过复制NAFLD大鼠模型的方式, 利用胆宁片来进行治疗, 初步探究胆宁片治疗NAFLD的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级别53只♂SD大鼠体重180-220 g [许可证编号SCXK(湘)2011-0003]。湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。胆宁片(由上海和记黄埔药业有限公司生产, 国药准字: Z10910040)配制成56.25 mg/mL的溶液; 绞股蓝总甙片(由亚宝药业集团股份有限公司生产, 国药准字Z20000091)配制成1.875 mg/mL的溶液; 多烯磷脂酰胆碱胶囊(由赛诺菲·安万特公司生产, 国药准字: HZ20059010)配制成14.25 mg/mL的溶液。高脂饲料(配方: 猪油10%, 蛋黄粉5%, 胆固醇1%, 丙基硫氧嘧啶0.2%, 脱氧胆酸钠0.5%, 蔗糖5%, 基础饲料78.3%^[7]); 固体饲料的制备: 将各成分按比例计算出所需量, 由武汉市万千佳兴科技生物有限公司制作。普通饲料(由武汉大学动物实验中心提供)。大鼠转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1) ELISA试剂盒、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α) ELISA试剂盒均由欣博盛生物科技有限公司提供, 琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。酶标检测仪(由Rayto生产型号Rt2100c)。水浴锅, 由姜堰市天力医疗器械厂有限公司生产, 型号TL-420D; 超低温冰箱, 由海尔生产, 型号DW-86L626; 涡旋混合器, 由天悦电子生产, 型号TYXH-II; 纯水仪, 由青岛富勒姆科技生产, 型号FBZ2001-UP-P; 台式高速冷冻离心机, 由Heal Force生产, 型号Neofuge 15R; 超声细胞粉碎机, 由宁

波新芝生物生产, 型号JY92-Iin; 电动玻璃匀浆器, 由宁波新芝生物生产, 型号DY89-II; 电子天平, 由梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司生产, 型号PL-203; 紫外可见分光光度计, 由上海现科仪器有限公司生产, 型号752-P; 实验场所: 武汉大学动物实验中心。

1.2 方法

1.2.1 动物饲养环境: 53只SD大鼠饲养于SPF级动物房, 给予普通饲料喂养, 自由进食进水, 环境温度控制在17℃-24℃之间, 适应性喂养1 wk后, 随机分为两组: 正常饲料组10只, 高脂肪饲料组43只。

1.2.2 动物模型的制备: 正常组予以正常饲料喂养, 模型组予以高脂肪饲料喂养共4 wk, 喂养期间每周处死1只模型组大鼠了解模型制作情况。于造模4 wk后处死10只正常饲料组和3只高脂饲料组大鼠。比较两组的肝组织病理切片及肝组织生化检测结果, 以高脂饲料组大鼠肝脏30%以上的肝细胞均已形成大泡伴小泡性脂肪变性, 及肝脏脂肪含量水平上升为标准, 确定造模成功^[8]。

1.2.3 实验分组及材料准备: 造模结束后, 将剩余高脂饲料组大鼠随机分为4组(每组10只), 各自进行灌胃治疗: 模型组, 灌胃生理盐水10 mL/(kg·d)、胆宁片组, 灌胃胆宁片56.25 mg/(kg·d)、绞股蓝组, 灌胃绞股蓝溶液18.75 mg/(kg·d)、多烯磷脂酰胆碱组, 灌胃多烯磷脂酰胆碱溶液142.5 mg/(kg·d)。治疗4 wk后处死所有动物, 采集血液和肝脏标本备用。

1.2.4 观察指标及检测: (1)一般情况: 实验过程中每周称重1次, 观察大鼠毛发、精神及食欲等, 处死动物时称量肝脏湿质量, 计算肝指数(肝指数 = 肝湿质量/体质量×100%); (2)血清生化: 测定血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)含量。采集血液标本送交武汉市汉口医院检验科完成; (3)组织学病检: 40 g/L多聚甲醛固定标本, 石蜡切片进行HE染色, 在光镜下观察肝脏脂肪变性的情况; (4)ELISA法测定肝组织TGF-β1、TNF-α测定: 将各组肝组织约100 mg加入匀浆器, 制作10%组织匀浆液。采用ELISA法检测TGF-β1和TNF-α担保含量。按照ELISA试剂盒说明书进行操作; (5)分光光度计法测定肝组织SDH含

■ 相关报道

在季光等的报道中证实了胆宁片是治疗NAFLD(湿热型)有效的药物, 其作用略优于优思弗。

■ 创新盘点

本文除了常规比较不同组别大鼠血脂、肝组织HE染色、肝脏指数外, 运用统计学比较了各组之间肿瘤坏死因子、琥珀酸脱氢酶的含量, 得出具有降低血脂和抗氧化应激双重作用的药物更有利于NAFLD的防治的结论。

表 1 各组大鼠血清TG、TC、HDL、LDL的变化 ($n = 8$, mean \pm SD, mmol/L)

分组	TG	TC	HDL	LDL
正常组	2.13 \pm 0.34	1.87 \pm 0.35	1.54 \pm 0.33	0.39 \pm 0.05
模型组	3.38 \pm 0.32 ^b	2.94 \pm 0.53 ^b	1.03 \pm 0.16 ^b	0.49 \pm 0.13 ^b
胆宁片组	1.88 \pm 0.23 ^d	1.69 \pm 0.36 ^d	1.45 \pm 0.17 ^d	0.35 \pm 0.12 ^c
绞股蓝组	2.27 \pm 0.31 ^d	1.79 \pm 0.92 ^c	1.48 \pm 0.12 ^d	0.30 \pm 0.03 ^c
多烯磷脂酰胆碱组	1.94 \pm 0.35 ^d	2.20 \pm 0.59 ^c	1.38 \pm 0.18 ^c	0.38 \pm 0.14

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。

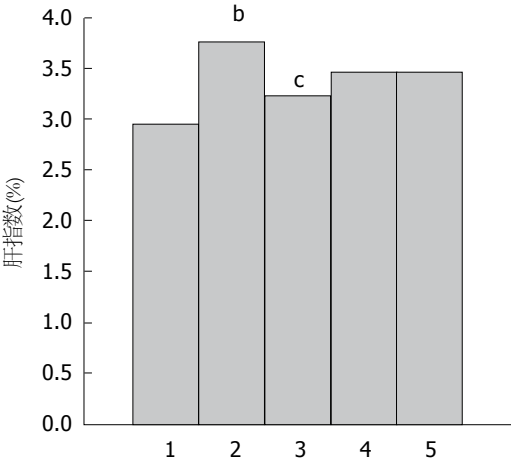


图 1 各组肝指数比较. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 胆宁片组; 4: 绞股蓝组; 5: 多烯磷脂酰胆碱组. ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组。

量: SDH测定: 取大鼠肝组织制作成10%组织匀浆, 按操作步骤进行SDH活力测定, 测得5 s时吸光度A1值, 继续测得65 s时吸光度为A2值, 同时测得该组织匀浆的蛋白浓度, 按说明书给出公式计算出组织中SDH含量。

统计学处理 统计学软件选用SPSS13.0软件包, 实验数据以mean \pm SD来表示, 结果用单因素方差分析, 组间用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 整个实验过程中, 各组大鼠体质量均无明显差异性($P > 0.05$)(图1); 模型组大鼠活动度欠佳, 可见大便稀软情况。

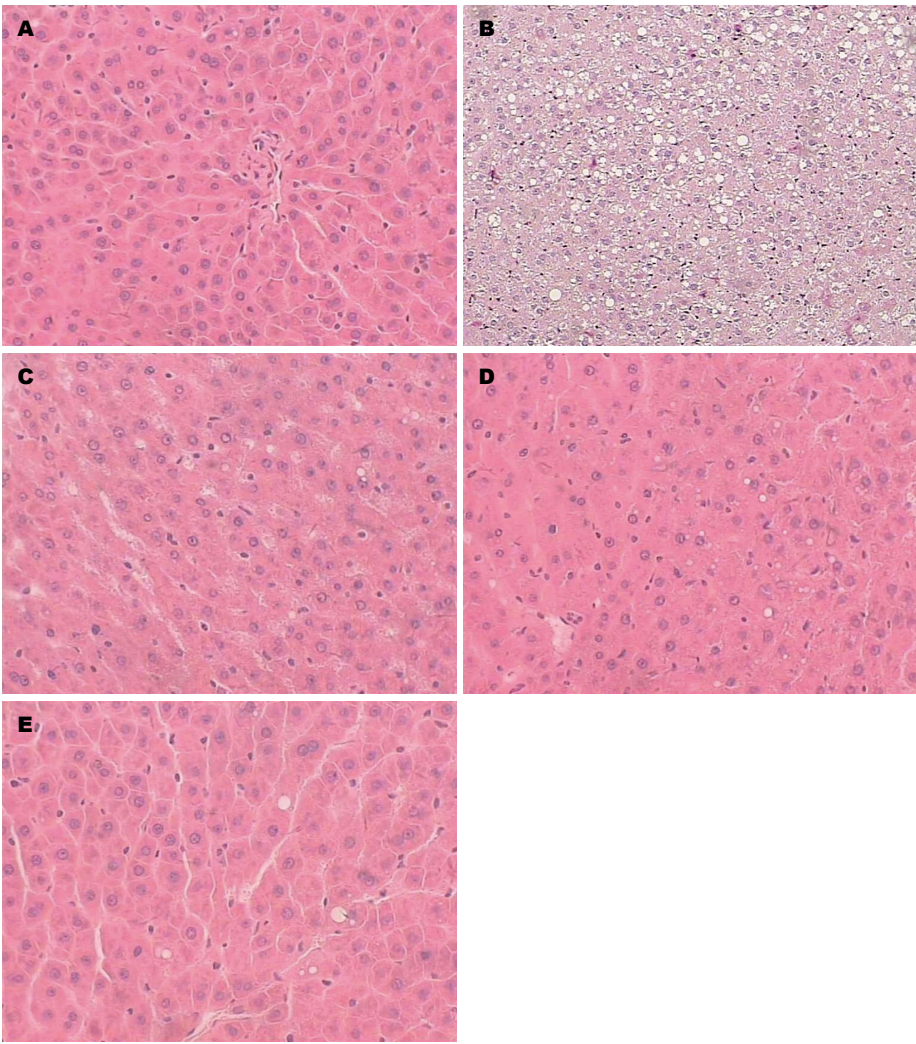
2.2 血清TG、TC、HDL、LDL变化 与正常组比较, 模型组TG、TC、LDL均显著升高, HDL显著降低($P < 0.05$); 与模型组比较, 各治疗组TG、TC、LDL有不同程度的下降。给药治疗有提高HDL的作用, 与模型组比较, 有统计学差异($P < 0.05$)(表1)。

2.3 大鼠肝脏病理学变化 内镜下观察各组大鼠肝组织HE染色, 正常组肝细胞形态正常, 未见明显脂滴分布; 模型组大鼠肝细胞肿胀, 大小不均, 胞浆内含多量大小不等的脂滴分布, 并可见肝细胞内脂滴融合, 占据整个胞浆, 细胞核被挤压至细胞边缘, 偶见坏死灶; 治疗组大鼠均出现不同程度的弥漫性肝细胞脂肪变性(图2)。

2.4 肝组织TGF- β 1、TNF- α 及SDH含量的变化 与正常组比较, 模型组TGF- β 1、TNF- α 均显著升高, SDH含量显著降低; 与模型组比较, 各治疗组TGF- β 1、TNF- α 有不同程度的下降, SDH含量有不同程度升高。给药治疗有提高SDH的作用, 降低TGF- β 1、TNF- α 的作用(表2)。

3 讨论

随着我国社会的不断发展, 高热量、高脂肪等生活方式的逐渐西化, 在摄入过量的能量而又少于运动, 久之则生湿热、痰浊, 湿热痰浊痹阻经络, 聚滞为积; 同时随着社会节奏的加快, 生活工作压力增大, 长期情志不畅, 导致肝气失于疏泄、肝气郁结, 从而加重NAFLD的发生^[9]。目前“二次打击学说”可以解释NAFLD的部分发病机制^[10], 初次打击主要为肥胖、胰岛素抵抗、瘦素抵抗等原因引起肝细胞内脂质过度沉积, 第二次打击是以氧化应激为主, 表现为线粒体损伤、炎症介质的产生。实验中, 实验动物肝脏脂肪酸产生增多、脂肪过度堆积, 促使出现肝源性胰岛素抵抗、脂质过氧化、活性氧簇水平升高, 启动TGF- β 1、TNF- α 等基因转录, 引起炎症反应; 同时通过影响体内SDH的活力, 使肝细胞内线粒体氧化磷酸化不能正常进行, 最终必然导致能量生成障碍并进而引起肝脏功能和代谢异常^[11]。本实验中模型组中TC、TG、LDL、TGF- β 1、TNF- α 含



应用要点
胆宁片已运用于临床10多年, 已证实是安全有效的药物; 目前的研究结论, 扩大了其临床应用范围; 且该药价格适中、易于接受, 具有广阔的应用前景。

图 2 大鼠肝组织HE染色(×100倍). A: 正常组; B: 模型组; C: 胆宁片组; D: 绞股蓝组; E: 多烯磷脂酰胆碱组.

表 2 各组大鼠血清TGF-β1、TNF-α、SDH的变化 (n = 8, mean ± SD)			
分组	TGF-β1(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	SDH(U/mgprot)
正常组	2.749 ± 0.42	57.96 ± 8.43	1.80 ± 0.22
模型组	3.655 ± 0.30 ^b	110.54 ± 6.72 ^b	0.75 ± 0.21 ^b
胆宁片组	2.93 ± 0.18 ^{de}	60.12 ± 8.07 ^{de}	1.65 ± 0.14 ^{de}
绞股蓝组	3.62 ± 0.19	76.55 ± 16.03 ^d	1.10 ± 0.28 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	2.9 ± 0.18 ^d	57.25 ± 12.39 ^d	1.45 ± 0.29 ^d

^bP<0.01 vs 正常组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^eP<0.05 vs 绞股蓝组. TGF-β1: 转化生长因子-β1; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; SDH: 琥珀酸脱氢酶.

量均较正常组显著升高($P<0.01$), HDL、SDH 含量显著下降($P<0.01$); 经治疗后各组大鼠 TGF-β1、TNF-α 含量均有不同程度下降, 其中胆宁片组明显优于绞股蓝组, 与多烯磷脂酰胆碱组无明显差异性($P>0.05$)、各组SDH含量均有不同程度升高, 其中胆宁片组优于绞股蓝组($P<0.05$). 可见胆宁片对非酒精性脂肪肝大

鼠有较好的治疗作用.

本实验通过高脂饮食复制大鼠非酒精性脂肪肝的模型, 造模后大鼠TG、TC水平均显著升高, 病理结果也显示肝脏脂质沉积过多, 并且伴有1/3以上的大泡性脂肪变性, 比较符合人类由高脂饮食方式引起单纯的血脂升高, 逐步发展至NAFLD的过程.

同行评价

文章通过比较胆宁片与降脂药绞股蓝, 以及保肝药多烯磷脂酰胆碱对NAFLD治疗的效果, 得出胆宁片对NAFLD治疗有效, 且优于绞股蓝。另外, 胆宁片还有降血脂的作用。本研究立题新颖, 设计合理, 逻辑严谨, 统计学处理恰当, 实验证据充足。通过实验证实了胆宁片对NAFLD治疗的有效性, 并从中医理论讨论了该药的治病机制。

目前临床上NAFLD以病因治疗、基础治疗为主, 一般无特殊药物应用; 若进展至NASH, 出现血清ALT明显升高时, 则需要联用保肝抗炎药物, 尤其应选择安全且疗效确切的药物^[12]。依据季光等^[13]研究结论, 胆宁片能有效改善NAFLD患者肝功能、血脂及肝脏影像学变化, 疗效略优于优思弗; 此外, 多年来的临床应用中尚未出现严重不良反应的报道^[14], 提示胆宁片是作为治疗NAFLD的一种安全、有效且价格低廉的“新药”。我们认为, 根据“二次打击学说”, 具有降低血脂和抗氧化应激双重作用的药物更有利于NAFLD的防治, 能真正达到“标本兼治”。胆宁片在降低TGF- β 1、TNF- α 含量方面与多烯磷脂酰胆碱虽无明显明显差异性, 但在调脂方面要优于多烯磷脂酰胆碱, 更有利于NAFLD的治疗; 依据隋晓丹等^[15]综述, 胆宁片中除白茅根外, 其余成分如大黄、虎杖、山楂、陈皮等均为各位医家治疗NAFLD经方、验方中的常见药物, 胆宁片中各药物配伍, 共奏疏肝利胆、清热泻下之功, 对于缓解由NAFLD引起的肝区不适、腹胀、纳差等不典型症状有明显优势^[16]。因此, 胆宁片在治疗NAFLD方面具有广阔的应用前景。

4 参考文献

- 1 陈泽民. 脂肪肝及酒精性肝病中西医结合治疗. 中华消化杂志 2002; 22: 489-490
- 2 陈一奕, 范竹萍, 茅益民, 邱德凯, 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的流行现状及相关性研究. 肝脏 2008; 13: 456-458
- 3 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 4 马荣兵, 蓝绍颖. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学研究进展. 交通医学 2009; 23: 38-43
- 5 朱培庭, 张静喆, 高炬, 章学林, 朱世敏, 金若敏, 沈平, 马恩伟, 顾宏刚. “胆病从肝论治”理论与应用研究. 中国医药学报 2004; 19: 58-60
- 6 季光, 范建高, 陈建杰, 陆伦根, 邢练军, 郑培永, 顾宏刚, 魏华凤, 尤圣富, 寿德刚, 朱培庭. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的临床研究. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 485-488
- 7 张红星, 王琼, 乐薇, 覃鹏飞, 黄浩. 高脂血症大鼠模型建立的动态研究. 湖北中医药大学学报 2011; 13: 19-22
- 8 江庆澜, 徐邦牢, 杨辉, 聂玉强, 李瑜元. 多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝大鼠的干预效果. 广州医学院学报 2005; 33: 4-6
- 9 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪肝病研究评述. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1443-1451
- 10 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 11 时昭红, 张介眉, 王湘宁, 韦秀明, 冯云霞, 刘浩. 葱白提取物对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏线粒体琥珀酸脱氢酶的影响. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 284-287
- 12 施军平, 范建高. 保肝抗炎药物在非酒精性脂肪性肝病治疗中的作用. 世界临床药物 2010; 31: 526-537
- 13 季光, 范建高, 陈建杰, 陆伦根, 邢练军, 郑培永, 顾宏刚, 魏华凤, 尤圣富, 朱培庭. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心随机对照临床研究. 中西医结合学报 2008; 6: 128-133
- 14 路夷平, 唐亮. 胆宁片治疗慢性胆道感染、胆石症的疗效及安全性分析. 上海医药 2008; 29: 128-130
- 15 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1708-1713
- 16 王志凌. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察. 中国医药指南 2014; 12: 158-159

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽

王友梅, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽, 浙江省湖州市长兴县人民医院药剂科 浙江省湖州市 313100

王德传, 中国药科大学理学院 江苏省南京市 210009

王友梅, 主管药师, 主要从事临床药学方面的研究.

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金资助项目, No. 2013ZYC-A84.

作者贡献分布: 慎荣杰与王德传负责课题设计; 王友梅与卢洪慧负责研究过程; 张小丽进行数据分析; 本文写作由王友梅完成.

通讯作者: 张小丽, 副主任药师, 313100, 浙江省湖州市长兴县太湖中路66号, 长兴县人民医院药剂科. 1300479921@qq.com

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-14
接受日期: 2016-06-16
在线出版日期: 2016-06-28

Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis

You-Mei Wang, De-Chuan Wang, Rong-Jie Shen, Hong-Hui Lu, Xiao-Li Zhang

You-Mei Wang, Rong-Jie Shen, Hong-Hui Lu, Xiao-Li Zhang, Department of Pharmacy, Changxing People's Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

De-Chuan Wang, College of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Clinical Research Fund, No. 2013ZYC-A84.

Correspondence to: Xiao-Li Zhang, Associate Chief

Pharmacist, Department of Pharmacy, Changxing People's Hospital, 66 Taihu Middle Road, Changxing County, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. 1300479921@qq.com

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-14
Accepted: 2016-06-16
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole in the treatment of reflux esophagitis.

METHODS: From January 2013 to 2016, 96 reflux esophagitis patients with anxiety or depression treated at our hospital were randomly divided into either an observation group or a control group, with 48 cases in each group. Both groups were treated with mosapride and rabeprazole, and the observation group was additionally given flupentixol/melitracen. The Hamilton Depression Scale (HAMD) score, Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, reflux esophagitis symptom scores, mucosal healing, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, HAMD score, HAMA score, and reflux esophagitis symptom scores were improved in both groups, and the improvement was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mucosal healing rate was significantly higher in the observation group than in the control group (91.67% vs 77.09%, $P < 0.05$). The incidence of adverse

背景资料

通常反流性食管炎患者较健康人群抑郁、焦虑倾向严重. 氟哌噻吨美利曲辛主要适用于轻、中度抑郁和焦虑. 本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究.

同行评议者

雷招宝, 主任医师, 江西省丰城市人民医院药剂科

■ 研究前沿

本文通过比较采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗和在此基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗反流性食管炎的疗效进行比较, 对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究, 以期能为后续临床治疗提供参考。

reactions did not differ significantly between the observation group and control group (5.16% vs 6.24%, $P > 0.05$). Adverse reactions such as mild dizziness and insomnia disappeared spontaneously without special treatment.

CONCLUSION: Flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for reflux esophagitis patients with anxiety or depression can significantly improve anxiety and depressive symptoms and reflux esophagitis symptoms, and promote the healing of the mucosa.

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

Key Words: Reflux esophagitis; Anxiety; Depression; Flupentixol/melitracen

Wang YM, Wang DC, Shen RJ, Lu HH, Zhang XL. Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2881-2885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2881>

摘要

目的: 探究氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效。

方法: 2013-01/2015-12长兴县人民医院收治的96例伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者为研究对象, 将研究对象采用随机数表法分为对照组和观察组, 各48例。对照组患者采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗, 观察组患者在对照组患者的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗。对比治疗前与治疗后两组患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况。

结果: 治疗后两组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分较治疗前均得到改善, 但治疗后观察组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后对照组和观察组患者的黏膜愈合率分别为77.09%和91.67%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗中对照组和观察组患者的不良反应总发生率

分别为5.16%和6.24%, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。且未经特殊治疗, 轻微头晕、失眠、精神不振的不良反应几天后自行消失。

结论: 给予伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者莫沙必利、雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗较使用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗能够显著改善患者的焦虑、抑郁症状, 改善反流性食管炎各项临床症状, 促进黏膜愈合, 可以在临床上进一步推广和使用。

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

关键词: 反流性食管炎; 焦虑; 抑郁; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提示: 本文研究通过比较采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗和在此基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗反流性食管炎的疗效进行比较, 对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究。

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2881-2885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2881>

0 引言

反流性食管炎是指十二指肠和/或胃内容物反流进入食管, 若正常人频繁发生反流, 且不将胃蛋白酶、胆汁、胰液、酸性消化性胃液等及时清除, 可能会发生食管黏膜糜烂、炎症、纤维化和溃疡等病变, 形成胃食管反流病^[1,2]。近年来随着人们生活水平的不断提高, 生活方式的不断变化, 反流性食管炎的发生率逐渐升高^[3]。有研究^[4]指出, 反流性食管炎的发生不仅与生活方式有关, 且与精神因素有一定的联系, 通常反流性食管炎患者较健康人群抑郁、焦虑倾向严重, 经脑-肠轴的作用, 不良情绪会提高食管的敏感性, 导致发生反流性食管炎。氟哌噻吨美利曲辛是由两种的化合物组成的复方制剂, 主要适用于轻、中度抑郁和焦虑^[5]。本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究。现分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-12长兴县人民医院收治

■ 相关报道

对于莫沙必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的报道在临床中已有报道, 但部分反流性食管炎患者存在抑郁、焦虑倾向, 而关于氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的报道却较少。

的96例伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者为研究对象。观察组48例患者中男30例,女18例。年龄为18-75岁,平均45.78岁 \pm 9.33岁。平均病程4.97 mo \pm 2.21 mo。胃镜下反流性食管炎分级:A级25例,B级15例,C级7例,D级1例。对照组48例患者中男31例,女17例。年龄为18-74岁,平均45.83岁 \pm 9.14岁。平均病程4.73 mo \pm 1.95 mo。胃镜下反流性食管炎分级:A级24例,B级16例,C级7例,D级1例。两组患者的一般资料的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。纳入标准:(1)具有胃灼热、胸骨后疼痛、反流等反流性食管炎典型症状且经临床确诊的患者^[6];(2)治疗前3 mo内未服用过促动力药物的患者;(3)自愿参加本项研究并已经签署知情书的患者;(4)本研究已经获得医院伦理委员会的批准。排除标准:(1)腐蚀性食管炎、感染性食管炎、嗜酸粒细胞性食管炎、放射性食管炎等;(2)存在消化道手术史的患者;(3)消化道溃疡患者;(4)严重的精神疾病患者。雷贝拉唑钠肠溶胶囊(商品名称:济诺;生产厂家:江苏济川制药有限公司;批准文号:国药准字H20061220);枸橼酸莫沙必利片(商品名称:瑞琪;生产厂家:江苏豪森药业股份有限公司;批准文号:国药准字H19990315);氟哌噻吨美利曲辛片(商品名称:黛力新;生产厂家:丹麦灵北药厂;进口药品注册标准:JX19980123)。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗:采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗。清晨空腹与晚上睡前口服20 mg雷贝拉唑钠肠溶胶囊;3次/d,餐前半小时内口服5 mg枸橼酸莫沙必利片;连续服用8 wk。

1.2.2 观察组治疗:在对照组患者的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片。每日清晨、中午口服1片(每片含药品10 mg)氟哌噻吨美利曲辛片;连续服用8 wk。

1.2.3 观察指标:对比治疗前与治疗后两组患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况:(1)HAMD评分^[7]:共17个项目,每项均有4个选项,分别为1-4分。总分为7-16分为轻度抑郁,17-23分为中度抑郁, ≥ 24 分为重度抑郁;(2)HAMA评分^[8]:共14个项目,每项均有4个选项,分别为1-4分。总分为7-13分为轻度

焦虑,14-20分为中度焦虑, ≥ 21 分为重度焦虑;(3)反流性食管炎各项症状积分^[9]:无胃灼热、反流、胸痛等症状为0分;有胃灼热、反流、胸痛等症状但不会对工作和生活产生影响为1分;有胃灼热、反流、胸痛等症状且会对工作和生活产生严重影响为3分;(4)黏膜愈合情况^[10]:治疗前与治疗8 wk后进行胃镜检查。破损的食管黏膜已经完全恢复至正常粉红色黏膜状态为完全愈合;破损的食管黏膜深度和面积缩小为部分愈合;破损的食管黏膜无显著变化甚至加重为无效;(5)不良反应:包括轻微头晕、失眠、精神不振等。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析,采用 t 检验对计量资料进行检验,采用 χ^2 检验对计数资料进行检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HAMD评分和HAMA评分比较 治疗后两组患者的HAMD评分和HAMA评分较治疗前均得到改善,但治疗后观察组患者的HAMD评分和HAMA评分均显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 反流性食管炎各项症状积分比较 治疗后两组患者的反流性食管炎各项症状积分较治疗前均得到改善,但治疗后观察组患者的反流性食管炎各项症状积分均显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 黏膜愈合情况与不良反应比较 治疗后对照组和观察组患者的黏膜愈合率分别为77.09%和91.67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗中对照组和观察组患者的不良反应总发生率分别为5.16%和6.24%,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。且未经特殊治疗,轻微头晕、失眠、精神不振的不良反应几天后自行消失(表3)。

3 讨论

反流性食管炎是常见的临床疾病,但目前临床上并不能完全明确其发病机制,且临床中所使用的常规治疗方法在部分患者中效果不佳^[11]。多数学者认为,精神心理疾病会导致患者中枢神经系统发生紊乱,抑郁和焦虑情绪会使胰腺分泌量减少,胃酸分泌量增多,胃电收缩节律紊乱,胃排空延迟,进而造成胃肠分泌功能减弱,协调运动功能降低^[12]。随着对反流性食管

■创新点

临床中采用氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎是可行的,本文主要从患者治疗前与治疗后两组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况进行比较,对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究,其观察点准确,对以后的治疗具有较强的指导作用。

■应用要点

本文从临床实际的角度出发,探讨氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床疗效,进一步阐述氟哌噻吨美利曲辛在反流性食管炎治疗中的作用,效果明显,对今后的临床治疗有一定的参考作用。

■名词解释

抗抑郁药：主要用于治疗情绪低落、抑郁消极的一类药物。与兴奋药不同之处为只能使抑郁病人的抑郁症状消除，而不能使正常人的情绪提高。黛力新是一种新型的抗抑郁药，对于抑郁有较好的疗效，本研究发现黛力新对于消化性溃疡也有一定的效果。

表 1 HAMD评分和HAMA评分比较 (n = 48, 分)

评分	观察组	对照组
HAMD评分		
治疗前	14.15 ± 4.92	13.29 ± 4.61
治疗后	9.63 ± 3.65	11.17 ± 4.45
HAMA评分		
治疗前	13.13 ± 3.98	12.94 ± 4.36
治疗后	7.93 ± 3.83	10.66 ± 4.18

表 2 反流性食管炎各项症状积分比较 (n = 48, 分)

症状	观察组	对照组
胃灼热		
治疗前	1.87 ± 0.86	1.93 ± 0.71
治疗后	0.70 ± 0.59	1.28 ± 0.52
反流		
治疗前	1.98 ± 0.74	2.15 ± 0.66
治疗后	0.78 ± 0.62	1.37 ± 0.61
胸骨后疼痛		
治疗前	1.54 ± 1.02	1.37 ± 1.01
治疗后	0.72 ± 0.62	1.04 ± 0.84

表 3 黏膜愈合情况与不良反应比较 (n = 48, n(%))

项目	观察组	对照组
愈合情况		
完全愈合	41(85.42)	30(62.51)
部分愈合	3(6.25)	7(14.58)
无效	4(8.33)	11(22.91)
愈合率	44(91.67)	37(77.09)
不良反应		
轻微头晕	1(2.08)	1(2.08)
失眠	1(2.08)	1(2.08)
精神不振	1(2.08)	0(0.00)
不良反应总发生率	3(6.24)	2(5.16)

炎研究的不断进展, 部分研究者提出了精神心理因素对反流性食管炎有较严重的影响^[13]。因而氟哌噻吨美利曲辛作为一种临床上认可的治疗焦虑和抑郁的药物被提出应用到对反流性食管炎患者的治疗中^[14]。

有研究指出约1/3的反流性食管炎患者存在焦虑和抑郁的症状, 除胃灼热、胸骨后疼痛、反流等反流性食管炎典型症状之外, 这类患者多伴有如精神不易集中、疲乏、失眠等不适症状, 对患者的正常生活造成了严重的影响^[15]。临床上常规采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎, 能促进乙酰胆碱的释放, 刺激胃肠道而发挥促动力作用, 从而改善功能性消化不良患者的胃肠道症状, 抑制胃酸分泌, 虽然能够在一定程度上缓解病情, 但由于食管处于高敏感状态, 或者部分患者的中枢神经系统发生异常, 加之存在抑郁和焦虑等不良情绪, 躯体对胃灼热、胸骨后疼痛、反流等不适症状容易产生放大, 不易缓解的情况^[16]。且食管处于高敏感状态下, 轻微刺激下患者通过脑-肠反射能产生异常的疼痛感知, 进而产生胸骨后疼痛、胃灼热等感觉。本文研究结果显示, 治疗后观察组患者的HAMD评分和HAMA评分均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义

($P<0.05$)。这是由于氟哌噻吨美利曲辛是由小剂量噻吨类神经阻滞剂-美利曲辛和小剂量三环类抗抑郁药-氟哌噻吨组成的复方制剂, 两种药物联合, 不仅不会对各自的药动力学产生影响, 而且氟哌噻吨作为一种噻吨类神经阻滞药物, 能够对多巴胺的合成和释放产生促进作用, 因而使用氟哌噻吨美利曲辛具有较佳的抗抑郁和抗焦虑作用^[17]。且氟哌噻吨美利曲辛能够刺激机体兴奋, 对胃植物神经紊乱具有较好的调节作用, 进而间接调节消化系统功能, 促进胃肠道张力恢复, 促进胃肠道蠕动, 改善反流症状^[18]。且经本文研究结果显示, 观察组患者加用氟哌噻吨美利曲辛后并未发生显著不良反应, 且不良反应不需治疗, 几天后可自行消失。因而氟哌噻吨美利曲辛反流性食管炎患者的治疗中属于一种安全的药物, 能够增加疗效, 促进疾病恢复。本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究, 既往研究中关于此问题的报道较少, 因而本研究具有创新性和临床价值。但是本研究在进行中由于所在区域面向的人群较少, 因而研究对象过少, 研究结果因此存在一定的误差, 应当选取较多的研究对象, 对各种可能对结果产生影响的因素进行控制, 进行进一步的研究。

总之, 给予伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者莫沙必利、雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗较使用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗能够显著改善患者的焦虑、抑郁症状, 改善反流性食管炎各项临床症状, 促进黏膜愈合, 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

1 林琳, 周丽雅, 王晔, 卢世芳, 张耀朋, 丁士刚, 林三

- 仁. 以典型反流症状诊断胃食管反流病的临床意义. 中华内科杂志 2014; 53: 517-520
- 2 张林, 邓晓玲, 江艳燕, 顾雪梅, 蔡晓军. 埃索美拉唑联合莫沙比利干预老年性反流性食管炎临床研究. 现代生物医学进展 2014; 14: 320-322
 - 3 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜君, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 834-838
 - 4 李军, 蔡昌豪, 吴本俨, 李园, 张建军, 王金海. 老年反流性食管炎患者固体胃排空状况及其心理因素. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3417-3420
 - 5 弓三东, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 贺星. 氟哌噻吨美利曲辛在胃食管反流性咳嗽治疗中的作用. 解放军医药杂志 2015; 27: 60-63
 - 6 闫秀娥, 周丽雅, 王晔, 陆京京, 林琳, 薛艳, 崔荣丽, 张贺军, 丁士刚. 反流性食管炎A级患者的临床特点评估. 中华消化杂志 2015; 35: 309-314
 - 7 Yuan H, Zhang N, Wang C, Luo BY, Shi Y, Li J, Zhou Y, Wang Y, Zhang T, Zhou J, Zhao X, Wang Y. Factors of Hamilton Depression Rating Scale (17 items) at 2 weeks correlated with poor outcome at 1 year in patients with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2014; 35: 171-177 [PMID: 23715751 DOI: 10.1007/s10072-013-1464-z]
 - 8 Bech P, Allerup P, Larsen ER, Csillag C, Licht RW. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. *Psychiatry Res* 2014; 217: 226-232 [PMID: 24746391]
 - 9 袁增. 埃索美拉唑、伊托必利与十六角蒙脱石联合治疗难治性反流性食管炎临床观察. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 2230-2232
 - 10 覃立锋, 张继乔, 郑晓辉, 王晶晶, 吕小平. 常规治疗联合氟哌噻吨美利曲辛对反流性食管炎的疗效. 中华消化杂志 2015; 35: 811-815
 - 11 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259. e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]
 - 12 Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 471-477 [PMID: 23001402 DOI: 10.1007/s10620-012-2377-z]
 - 13 Lee SP, Lee KN, Lee OY, Lee HL, Choi HS, Yoon BC, Jun DW, Sohn W, Cho SC. The relationship between existence of typical symptoms and psychological factors in patients with erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 284-290 [PMID: 22837876]
 - 14 吴艳玲, 居锦芳, 欧阳卿, 宁晶娜. 黛力新治疗伴焦虑抑郁症重度COPD疗效观察. 海南医学 2016; 27: 545-548
 - 15 Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khaje Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, Emami H, Barzin G, Mirbagheri SA. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 670-678 [PMID: 24533896 DOI: 10.1111/nmo.12313]
 - 16 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]
 - 17 Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhaji II, El Zahabi L, Chaar HF, Sharara AI. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1148-1155 [PMID: 18331614 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03677.x]
 - 18 Agarwal PA, Ichaporia NR. Flupentixol-induced tardive dystonia presenting as severe dysphagia. *Neurol India* 2010; 58: 784-785 [PMID: 21045513 DOI: 10.4103/0028-3886.72168]

同行评价

本文选题新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义. 同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素

曾益林, 倪永锐

■背景资料

非酒精性脂肪肝病是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见合并症, 非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义。NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估。

曾益林, 倪永锐, 余姚市第二人民医院特检科 浙江省余姚市 315400

曾益林, 主治医师, 主要从事特检科相关工作研究。

作者贡献分布: 曾益林收集资料统计写作; 倪永锐后期校对审核。

通讯作者: 曾益林, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市梨洲街道学弄49号, 余姚市第二人民医院特检科。
zhejiangzengyilin@126.com

收稿日期: 2016-05-11
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-16
在线出版日期: 2016-06-28

Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis

Yi-Lin Zeng, Yong-Rui Ni

Yi-Lin Zeng, Yong-Rui Ni, Department of Special Inspection, the Second Hospital of Yuyao City, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi-Lin Zeng, Attending Physician, Department of Special Inspection, the Second Hospital of Yuyao City, 49 Lizhou Street Xuenong, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. zhejiangzengyilin@126.com

Received: 2016-05-11
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-16
Published online: 2016-06-28

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of trans-

abdominal ultrasonography in type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and to analyze the risk factors for NASH.

METHODS: From January 2013 to December 2015, 200 patients with T2DM were divided into three groups according to the results of ultrasonography and pathological examinations: 94 patients in a non-hepatic lesion group, 62 patients in a simple fatty liver group, and 44 patients in an NASH group. Clinical data, blood biochemical and liver function indexes were compared among the three groups. The results of quantitative ultrasonography were compared between the simple fatty liver group and NASH group. Risk factors for NASH were analyzed.

RESULTS: BMI, WHR, FPG, HbA1c, blood lipid and liver function indexes had significant differences among the three groups ($P < 0.05$). Quantitative ultrasonography showed that in the simple liver fatty liver group, 37 (59.68%) cases were mild, 15 (24.19%) were moderate and 10 (16.13%) were serious; in the NASH group, the corresponding figures were 4 (9.09%), 22 (50.00%) and 18 (40.91%), respectively. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The result of quantitative ultrasonography had a significant correlation with G ($r = 0.763$, $P < 0.05$) and S ($r = 0.375$, $P < 0.05$), but not with F ($r = 0.177$, $P > 0.05$). NASH was significantly related to duration of DM, BMI, WHR, blood lipid and results of quantitative ultrasonography ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Trans-abdominal ultrasonography

has value in the screening of T2DM complicated with NASH, and trans-abdominal ultrasonography in combination with evaluation of risk factors can increase the diagnostic accuracy.

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

Key Words: Trans-abdominal ultrasonography; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis

Zeng YL, Ni YR. Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2886-2891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2886>

摘要

目的: 研究腹部超声在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发生的相关因素。

方法: 选取2013-01/2015-12余姚市第二人民医院收治的100例T2DM患者作为研究对象, 根据病理检查结果对患者进行分组: 其中无肝脏病变94例, 单纯性脂肪肝病62例, NASH组44例, 比较各组患者临床资料、病理学检查结果、血生化检查结果及肝功能指标, 比较单纯性脂肪肝病组及NASH组的超声量化检查结果, 分析NASH的相关因素。

结果: 各组患者的体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血脂及肝功能检查结果差异具有统计学意义($P < 0.05$)。超声量化检查结果: 单纯性脂肪肝病组轻度37例(59.68%), 中度15例(24.19%), 重度10例(16.13%); NASH组轻度4例(9.09%), 中度22例(50.00%), 重18度例(40.91%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。超声量化检查结果与炎症分级(G, $r = 0.763$)及纤维化分级(S, $r = 0.375$)具有显著相关性($P < 0.05$), 与脂肪肝病度(F)无显著相关性($r = 0.177$, $P > 0.05$)。NASH与患者的病程、BMI、WHR、血脂及超声量化检查具有显著相关性($P < 0.05$)。

结论: 腹部超声在糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值, 结合相关因素可以提高诊断价值。

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

关键词: 腹部超声; 2型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 非酒精性脂肪肝炎

核心提示: 常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。本次研究中, 与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异, 40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度, 明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%), 且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性, 因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义。

曾益林, 倪永锐. 腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2886-2891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2886>

0 引言

随着生活水平的提高、饮食结构与生活方式的改变, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率不断提高^[1]。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是T2DM的常见合并症, 流行病学研究显示T2DM患者的NAFLD的发病率可高达70%以上。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义^[2]。肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法。腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点, 在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛, 并能对脂肪肝病程度量化^[3]。本文旨在研究腹部超声在糖尿病患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨NASH发生的相关因素。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-12余姚市第二人民

■ 研究前沿

肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法。腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点, 在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛。但普通超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH, 随着超声诊断技术的发展, 量化检查成为可能。本次研究旨在分析超声量化检查对NASH的诊断价值。

■ 相关报道

有研究报道, 当甘油三酯含量超过肝脏湿质量的5%时, 常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”, 据此可对NAFLD患者进行定性诊断, 常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%, 特异度为84%-95%, 腹部超声筛查肝脏病变的价值较高, 但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH。

医院内分泌科收治的200例T2DM患者作为研究对象, 其中男性112例, 女性88例, 患者年龄45-78岁, 平均62.4岁 \pm 14.2岁, 糖尿病病程2-14年, 平均7.9年 \pm 4.2年。所有患者均符合以下标准: (1)患者均符合1999年世界卫生组织的糖尿病诊断标准^[4]; (2)患者无饮酒史或饮酒含乙醇量每周<140 g(女性<70 g); (3)排除病毒性肝炎、药物性肝炎、全胃肠外营养及肝豆状核型变性等可导致脂肪肝的疾病; (4)排除具有精神神经系统疾病, 认知功能及意识障碍的患者, 排除病历资料不全的患者; (5)所有患者均自愿参与本次研究, 符合医学伦理学原则。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集: (1)病历资料收集: 比较各组患者的性别、年龄、糖尿病病程, 测量患者的血压, 记录患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。计算患者的体质指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。所有患者均在清晨空腹状态下使用余姚市第二人民医院标准体质量计测量体质量及身高时保持直立, 双腿并拢, 双臂自然下垂, 计算患者的BMI。BMI = 体质量/身高²(kg/m²)。测量患者的腰围和臀围(单位: cm): 腰围为患者双足分开20-30 cm时双侧肋下缘过髂前上棘径线的距离, 臀围为直立时股骨粗隆水平的径线距离, 计算患者的WHR。WHR = 腰围/臀围。WHR男性 \geq 0.9, 女性 \geq 0.8为腹型肥胖; (2)患者治疗前后均进行于清晨抽取空腹血进行血生化检查, 采用7170A全自动生化检测仪检测患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 记录患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平; (3)患者采用7170A全自动生化检测仪检测患者谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰胺转氨酶(gamma-glutamyl transaminase, GGT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平, 评价患者肝功能指标。

1.2.2 腹部超声检查及分组: 所有患者均空腹8 h接受腹部超声检查: 患者取仰卧位充分暴露

露上腹部, B超采用GE Voluson 730 Expert型二维超声诊断仪, 凸阵探头, 频率3.5 MHz。超声量化诊断脂肪肝标准及病理学诊断标准参照2006年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]。超声检查异常患者均由病理理科进行肝脏穿刺活检。根据病理检查结果将患者分为3组: 其中无肝病组94例, 单纯性脂肪肝组62例, NAHS组44例, 回顾性研究超声检查与病理学检查结果的相关性。

统计学处理 采用SPSS16.0软件对文中数据进行分析, 计量资料用均数mean \pm SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用t检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。量化超声检查结果与病理检查结果相关性采用Spearman相关分析, NASH相关因素分析采用Logistic多元回归分析。

2 结果

2.1 3组患者的临床资料比较及各项指标结果分析 各组患者的性别、年龄、DBP的差异无统计学意义($P>0.05$); 各组患者病程、BMI及WHR差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。3组患者的FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C及HDL-C的差异具有统计学意义($P<0.05$)。3组患者的ALT、AST、GGT及TBIL的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的病理学检查结果及超声量化诊断比较 两组患者的脂肪肝分度的差异无统计学意义($P>0.05$), 患者的炎症分级、纤维化分级及超声量化检查结果的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。对超声量化检查结果与病理学检查结果相关性进行分析: 超声量化检查结果与炎症分级($r = 0.763$)及纤维化分级($r = 0.375$)具有显著相关性($P<0.05$), 与脂肪肝分度无显著相关性($r = 0.177$, $P>0.05$)。

2.3 NASH的相关因素分析 NASH与患者的病程、BMI、WHR、血脂及超声量化检查具有显著相关性($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

NAFLD是一种排除饮酒过量和其他肝损害因素导致的、以肝脏脂肪积聚为主要病理表现的慢性肝脏疾病, 是T2DM的常见并发症之一。T2DM合并NAFLD的发病机制尚未研究明确, 目前认为, NAFLD的发生与T2DM患者的胰岛

表 1 3组患者的临床资料比较

指标	无肝脏病变组(<i>n</i> = 94)	单纯性脂肪肝病(<i>n</i> = 62)	NASH组(<i>n</i> = 44)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	53/41	35/27	24/20	1.794	>0.05
年龄(岁)	57.2 ± 9.8	64.9 ± 10.6	64.1 ± 11.3	2.084	>0.05
病程(年)	4.7 ± 1.8	7.2 ± 3.1 ^a	11.3 ± 2.6 ^a	7.984	<0.05
SBP(mmHg)	121.8 ± 9.4	141.9 ± 11.5 ^a	159.1 ± 13.4 ^a	9.186	<0.05
DBP(mmHg)	82.9 ± 5.2	83.1 ± 4.6	84.1 ± 4.7	0.944	>0.05
BMI(kg/m ²)	23.7 ± 1.2	24.8 ± 0.9	26.4 ± 1.0 ^a	3.988	<0.05
WHR	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2 ^a	2.474	<0.05
FPG(mmol/L)	6.24 ± 0.81	6.79 ± 0.61	7.71 ± 0.58 ^a	5.827	<0.05
HbA1c(%)	5.43 ± 1.56	6.16 ± 1.42	6.59 ± 1.72 ^a	5.105	<0.05
TC(mmol/L)	4.17 ± 0.16	4.85 ± 0.19 ^a	4.93 ± 0.21 ^a	4.354	<0.05
TG(mmol/L)	1.14 ± 0.21	1.26 ± 0.18	1.51 ± 0.12 ^a	4.685	<0.05
LDL-C(mmol/L)	1.92 ± 0.13	2.10 ± 0.12 ^a	2.71 ± 0.21 ^a	4.765	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.23	1.08 ± 0.17	0.98 ± 0.18 ^a	4.921	<0.05
ALT(U/L)	52.17 ± 4.96	77.54 ± 7.85 ^a	94.81 ± 12.97 ^a	9.082	<0.05
AST(U/L)	49.73 ± 4.74	59.06 ± 4.29 ^a	76.82 ± 9.56 ^a	7.026	<0.05
GGT(U/L)	48.17 ± 7.76	60.73 ± 7.85 ^a	82.07 ± 10.64 ^a	8.194	<0.05
TBIL(μmol/L)	19.85 ± 3.88	27.16 ± 4.53 ^a	39.16 ± 4.85 ^a	5.941	<0.05

^a*P*<0.05 vs 无肝脏病变组。SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰胺转氨酶; TBIL: 总胆红素。

表 2 两组患者超声量化检查结果比较

指标	单纯性脂肪肝病	NASH组	χ^2 值	<i>P</i> 值
脂肪肝分度(F)			8.712	>0.05
0	0	1		
1	17	15		
2	45	24		
3	0	3		
4	0	1		
炎症分级(G)			27.912	<0.05
0	62	0		
1	0	31		
2	0	9		
3	0	4		
纤维化分级(S)			10.045	<0.05
0	59	32		
1	3	5		
2	0	4		
3	0	1		
4	0	0		
超声量化结果			11.452	<0.05
轻度	37	4		
中度	15	22		
重度	10	18		

■名词解释
超声量化检查: 即利用超声检查对脂肪肝进行分级。

素抵抗有关, 及由胰岛素抵抗及继发的糖脂代谢紊乱而导致的全身多系统损害^[6]。肝脏脂质代谢紊乱及肝脏氧化应激反应是NAFLD的发病基础^[7]。NAFLD包括单纯性脂肪肝及非酒精

同行评价

本文研究内容实用, 结果可靠, 有一定的参考价值.

表 3 NASH相关因素的Logistics分析

变量	B值	SE值	wald值	P值	OR(95%CI)
年龄	1.187	0.617	0.122	0.073	1.292(0.876–1.776)
性别	1.098	0.568	0.132	0.069	1.065(0.954–1.576)
血压	0.872	0.877	0.037	0.179	1.381(0.879–1.875)
病程	0.176	0.695	0.712	0.026	2.765(1.976–5.528)
BMI	0.291	0.562	0.029	0.035	2.265(1.276–4.197)
WHR	0.198	0.411	0.057	0.049	1.671(0.096–3.024)
血糖	0.821	0.456	0.132	0.042	2.192(1.841–3.564)
血脂	0.097	0.472	0.127	0.032	2.412(1.355–4.478)
肝功能指标	0.158	0.589	0.149	0.061	1.087(0.425–1.185)
超声量化检查	0.146	0.512	0.131	0.048	1.793(0.134–3.285)

NASH: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质质量指数; WHR: 腰臀比.

性脂肪性肝炎, 其中NASH是NAFLD的严重形式, 是一种进行性的纤维化疾病, 引起肝硬化的发生率及病发率近10年分别在20%及12%以上, 而NAFLD相关的肝硬化可以发展为亚急性肝衰竭、肝细胞癌, 因此对T2DM患者进行NASH的筛查具有重要意义^[8].

NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 可并发胆汁性肝炎、感染及一定的致死率, 同时, 取样标本的误差也会对结果造成影响^[9]. 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估. 本文旨在研究腹部超声在糖尿病患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨NASH发生的相关因素.

既往研究发现, 当甘油三酯含量超过肝脏湿质量的5%时, 常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”, 据此可对NAFLD患者进行定性诊断, 研究表明常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%, 特异度为84%-95%, 腹部超声筛查肝脏病变的价值较高. 但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH^[10,11]. 本次研究中, 与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异, 40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度, 明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%), 且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性, 因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义.

对NASH的相关因素进行分析: 与单纯

性脂肪肝及对照组患者相比, NASH患者的病程较长, 患者的BMI及WHR较高, 各组患者的血脂、血糖及肝功能指标具有显著差异. 对NASH的相关因素进行分析: NASH与患者的病程、BMI、WHR及血脂具有显著相关性.

NASH与血清TC和TG水平关系密切^[12]. 有研究显示, T2DM患者体内的胰岛素抵抗及糖代谢紊乱是NASH的原发病, 在胰岛素抵抗状态下, TG水解被抑制, 外周脂肪组织分解增加, 大量游离脂肪酸通过门脉系统进入肝脏, 肝脏合成TG量增加, 若超出将其合成极低密度脂蛋白并将多余脂肪运出肝脏的能力便形成脂肪肝^[13]. 当单纯性脂肪肝进展为NASH, 患者病理检查出现干细胞水肿等病变, 并伴有肝功能损伤及相应检查指标的变化. 但本次研究中, NASH与肝功能指标的相关性并不明显, 因此单纯的肝功能指标不适合作为NASH诊断指标^[14,15].

尽管腹部超声量化检查不能取代病理检查对NASH及单纯性脂肪肝进行诊断及鉴别, 但结合其他的指标(血糖、血脂及肝功能检查指标), 腹部超声在糖尿病患者合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值.

4 参考文献

- 1 孙静, 董岩, 吴雷, 宋黎明, 赵咏梅, 潘瑞超. 糖尿病人群不同类型高血压发病率及影响因素的研究. 中国糖尿病杂志 2014; 22: 610-614
- 2 李宝莉, 张永莉. 非酒精性脂肪肝危险因素的相关分析. 中国老年学杂志 2014; 24: 6945-6946
- 3 王泽和, 杨焰, 黄密伶, 何兴祥. 影像技术在诊断非酒精性脂肪性肝病中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 197-200
- 4 赵昔良, 叶益聪, 张抒扬. 美国糖尿病学会新版糖尿病诊断标准对择期冠状动脉造影患者糖代谢异常的

- 5 筛查意义. 中华内科杂志 2015; 54: 302-306
- 6 Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 245-251 [PMID: 24379034 DOI: 10.4274/Jcrpe.1127]
- 7 张喜婷, 胡玲, 王宁, 陆君, 江芳芳. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究. 中国全科医学 2012; 15: 1332-1334
- 8 全杰荣, 罗燕, 范玉亭. 高频超声多参数诊断SD大鼠脂肪肝的价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1366-1370
- 9 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 81-84
- 10 闫焱, 卞华, 夏明锋, 颜红梅, 常薪霞, 姚秀忠. 住院2型糖尿病患者肝脏疾病谱调查及非酒精性脂肪性肝病相关危险因素分析. 中华医学杂志 2013; 93: 270-274
- 11 邸倩. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝58例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1497-1500
- 12 范歆, 陈少科, 唐晴, 罗静思, 冯莹. 南宁市超重肥胖儿童非酒精性脂肪肝患病情况分析. 2011年第11届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议论文集 2011; 171-172
- 13 赵玲, 杜娟, 徐勉, 柯亭羽, 潘毅. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱的关系. 中华内分泌代谢杂志 2012; 28: 16-20
- 14 田媛, 唐晓辉, 李鸿燕, 程勇, 王玉冰, 魏亚宁. 异甘草酸镁联合降脂治疗中、重度NASH的疗效及机制分析. 中国生化药物杂志 2014; 34: 112-114
- 15 刘天保. 异甘草酸镁联合降脂治疗非酒精性脂肪型肝炎及对肝功能的影响. 中外医疗 2015; 16: 97-98

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红

■背景资料

肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血是临床常见的疾病, 门静脉血栓形成是肝硬化失代偿期严重并发症之一, 病死率高, 而肝硬化同时或先后并发出血和门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在临床上并非少见, 死亡率极高, 严重影响患者预后, 早发现、早诊断、早预防具有重要的临床意义。

刘斌, 张国顺, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

杨美荣, 华北理工大学附属医院血液科 河北省唐山市 063000

刘英, 唐山市工人医院医务科 河北省唐山市 063000

王洪玲, 高淑红, 唐山市南堡开发区医院内科 河北省唐山市 063305

刘斌, 在读硕士, 主要从事肝炎、肝硬化疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由张国顺与刘斌设计; 研究过程由刘斌、张国顺、杨美荣、刘英、王洪玲及高淑红操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张国顺提供; 数据分析由刘斌、张国顺及杨美荣完成。本论文写作由刘斌与张国顺完成。

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科。zguoshun@sina.com 电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-04-16

修回日期: 2016-05-23

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Bin Liu, Guo-Shun Zhang, Mei-Rong Yang, Ying Liu, Hong-Ling Wang, Shu-Hong Gao

Bin Liu, Guo-Shun Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Mei-Rong Yang, Department of Hematology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Ying Liu, Department of Medical Administration, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Hong-Ling Wang, Shu-Hong Gao, Department of Internal Medicine, Tangshan Nanpu Development Zone Hospital, Tangshan 063305, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-04-16

Revised: 2016-05-23

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To identify the risk factors for gastroesophageal variceal bleeding (GEVB) and portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis, and analyze the prognostic factors for these patients.

METHODS: In this case-control study, liver cirrhosis patients from the Affiliated Hospital of North China University of Technology and Tangshan City Hospital for Infectious Diseases were enrolled from January 2010 to January 2016. Seventy-four liver cirrhosis patients with complications of both GEVB and PVT were selected as the study group. The control group included 110 liver cirrhosis patients with GEVB alone, 76 liver cirrhosis patients with PVT alone and 112 liver cirrhosis patients without complications. Clinical data and laboratory test results were compared and analyzed to identify the risk factors for GEVB

■同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

and PVT in liver cirrhosis patients.

RESULTS: In comparison to the control groups, liver cirrhosis patients with both GEVB and PVT showed no difference in gender, age, cause of cirrhosis, WBC, HB, or varices ($P > 0.05$). However, portal vein diameter, Child-Pugh classification, platelet count and liver cirrhosis complications were statistically different between liver cirrhosis patients with both GEVB and PVT and the control groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Portal vein diameter, Child-Pugh C grade, platelet count and cirrhosis complications are risk factors for GEVB and PVT in patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Gastroesophageal variceal bleeding; Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis

Liu B, Zhang GS, Yang MR, Liu Y, Wang HL, Gao SH. Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2892-2897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2892>

摘要

目的: 探讨肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的危险因素, 并分析出血与血栓形成患者影响预后的相关因素, 为临床治疗提供参考。

方法: 采用病例对照研究, 严格按照病例和对照的纳入和排除标准。选取2010-01/2016-01在华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院收住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT的患者74例为病例组; 选择同期住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的患者110例、肝硬化并发PVT的患者76例、单纯肝硬化患者(无出血和PVT形成)112例为对照组。对4组患者的临床资料和实验室检查结果进行比较, 分析肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素。

结果: 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂

出血与PVT形成的患者与对照组相比, 在性别、年龄、肝硬化病因、白细胞、HB、食管胃底静脉曲张等方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 在门静脉内径、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症之间存在明显差异($P < 0.05$)。

结论: 门静脉内径、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。

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

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 门静脉血栓; 肝硬化

核心提示: 本文收集肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)组、出血组、PVT组, 肝硬化组的实验室化验指标及影像学检查, 进行单因素、多因素Logistic回归统计分析, 筛选危险因素, 早期干预, 预防为主。

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红. 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2892-2897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2892>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是临床上常见疾病, 起病急、预后差, 死亡率高。有报道病死率达到40%以上, 其中40%-70%的患者由于首次出现而死亡^[1]。门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是累及门静脉系统, 发生在门静脉主干及肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓^[2], 是肝硬化失代偿期一种少见, 但严重的并发症。Bian等^[3]报道肝硬化并发PVT的发生率为5%-36%, 随着肝硬化病情进展, PVT发病率将增加^[4,5]。目前临床对于肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成尚无明显有效的治疗方法, 探讨二者的相关危险因素, 早期对其进行干预显得尤为重要。因此, 本文通过对肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素进行分析, 希望可以筛选危险因素, 便于早期干预。

■ 研究前沿

血流动力学改变在肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成过程中具有重要的作用, 凝血-抗凝平衡功能紊乱, 容易引起出血、PVT形成。在临床中, 动态观察一些检验指标, 寻求其危险因素, 对于临床医师早期预防, 具有重要的诊疗价值。

■ 相关报道

周磊等研究发现肝功能分级越高, 门静脉内径越宽, 肝硬化并发出血、肝硬化并发PVT的概率就越大, 肝功能Child-Pugh分级、门静脉内径等是其危险因素。Amitrano等也有类似报道。实验者收集资料可能有所不同, 导致结果有所差异。

■ 创新盘点

查询国内外相关文献, 尚无对肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成危险因素相关报道, 作者研究发现, 门静脉内径增宽, 肝功能Child-Pugh C级, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素; 饮酒、腹水、感染、肝性脑病、肝癌等亦可诱发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成。

1 材料和方法

1.1 材料 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2016-01在华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院收住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的患者74例组成病例组; 选择同期住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的患者110例、肝硬化并发门静脉血栓形成的患者76例、单纯肝硬化患者112例作为对照组。纳入标准: (1)经病史、症状和体征, 辅助检查等资料, 肝硬化的诊断按照2015年慢性乙型肝炎防治指南^[6]、丙型肝炎防治指南^[7]与2010年酒精性肝病诊疗指南^[8]等诊断标准; (2)所有病例为确诊肝硬化基础上出现的食管胃底静脉曲张破裂出血或门静脉血栓形成的患者。诊断标准: 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的诊断标准: (1)所有患者符合肝硬化的诊断标准; (2)食管胃底静脉曲张的确诊依靠食管胃十二指肠镜, 诊断按照中华消化内镜学会2000年的诊断标准^[9]; (3)食管胃底静脉曲张破裂出血的主要症状为呕血或黑便, 化验大便分析: 潜血 阳性; 出血的确诊依靠食管胃十二指肠镜检查。肝硬化并发PVT的诊断标准: (1)所有患者符合肝硬化的诊断标准; (2)所有患者均经彩色多普勒检查, 若发现门静脉中有不被压缩的强回声团块, 且具有反向血流, 部分可以无血液, 则认为有PVT形成。倘若超声不能明确诊断, 可以行CT血管造影或者磁共振血管造影检查进一步明确诊断。排除标准: (1)进食食物导致的黑便; (2)非肝硬化性因素导致的出血, 如: 急性胃黏膜病变、消化性溃疡等; (3)心肝肾等重要脏器的功能异常; (4)门体分流或断流术后, 肝静脉阻塞综合征及其他恶性肿瘤等。

1.2 方法 回顾性分析所有患者的一般临床资料、实验室化验检查和影像学检查结果, 整理并记录4组在年龄、性别、病程、肝硬化病因、肝功能Child-Pugh分级、白细胞(white blood cell, WBC)、HB、血小板计数、食管胃底静脉曲张破裂、门静脉内径及肝硬化并发症等因素的差异。

统计学处理 应用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析; 计数资料比较用 χ^2 检验。对有明显的独立意义的单因素进行多因素非条件性Logistic回归分析, 评价各个因素在肝硬化并发食管胃

底静脉曲张破裂出血与PVT形成的患者中的作用。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果分析 4组间在性别、年龄、病因、WBC、脾脏厚度等方面差异无统计学意义; 在食管胃底静脉曲张、门静脉内经、血小板计数、HB、PT、肝功能Child-Pugh分级以及并发症等方面比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 多因素非条件Logistic回归分析结果 门静脉内经、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素(表2)。

3 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化失代偿期最常见的并发症。起病急, 预后较差, 出血量大, 容易引起失血性休克, 导致死亡。肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血易诱发肝性脑病、肝肾综合征、腹水、感染等并发症, 是引起肝硬化患者死亡最常见的原因。PVT是肝硬化失代偿期严重并发症之一, 目前病因尚不完全明确, 可能与患者存在肝功能受损、全身血流动力学改变、手术等有关。近年来随着临床医师对PVT的认识逐渐提升, 影像学检查在临床中的广泛应用, PVT的诊断率也逐渐增加。肝硬化并发PVT患者预后差, 尤其是同时合并出血与血栓形成的患者预后最差, 死亡率极高。因此积极探寻肝硬化并发出血与PVT形成的危险因素, 有助于临床医师早期进行干预, 延长患者生命, 提高生活质量。

本研究通过单因素分析显示食管胃底静脉曲张、门静脉内经、血小板计数、HB、PT、肝功能Child-Pugh分级以及并发症等方面比较, 差异具有统计学意义; 将可能影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT的因素进行非条件Logistic回归分析, 发现门静脉内经、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症差异具有统计学意义, 是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。

门静脉是血栓的好发部位, 可能与肝硬化进入失代偿期后门静脉压力增高, 引起门静脉系统内血流缓慢及涡流形成, 加上门静脉系统血管的炎症和血管内皮的损伤, 启动内源性和

表 1 4组患者的基本资料和化验检查对比

临床资料	肝硬化组(n = 112)	出血组(n = 110)	PVT组(n = 76)	出血与血栓组(n = 74)
年龄(岁)	46.3 ± 10.8	45.6 ± 10.2	47.5 ± 11.4	47.8 ± 11.7
男/女	68/44	73/37	47/29	52/22
肝硬化病因				
病毒性肝硬化	66	57	23	28
酒精性肝硬化	24	29	21	17
混合型肝硬化	15	20	28	26
其他	7	4	4	3
HB(g/L)	90.26 ± 9.14	70.24 ± 8.47 ^a	91.58 ± 8.83	74.72 ± 8.62 ^a
WBC(× 10 ⁹ /L)	6.1 ± 3.8	6.3 ± 2.7	6.2 ± 4.1	6.3 ± 4.5
PLT(× 10 ⁹ /L)	117.25 ± 48.34	128.42 ± 42.58 ^a	122.73 ± 45.27 ^a	119.45 ± 38.56 ^a
PT(s)	16.48 ± 2.37	20.13 ± 2.41 ^a	17.25 ± 3.84	18.31 ± 2.46 ^a
门静脉内径(cm)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.2 ^a	1.7 ± 0.4 ^a
脾脏厚度(cm)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.5 ± 0.3
食管胃底静脉曲张				
无	83	5	22	9
轻度	21	37	28	25
中度	8	42	17	32 ^a
重度	0	26	9	8 ^a
肝功能Child评分	8.3 ± 3.5	17.5 ± 3.2 ^a	15.4 ± 3.8 ^a	16.8 ± 2.7 ^a
并发症				
无	55	17	4	2
腹水	16	34	28	26 ^a
感染	21	31	16	17 ^a
胆石症	15	9	8	5
肝性脑病	3	12	11	13 ^a
肝癌	2	7	9	11 ^a

^aP<0.05 vs 肝硬化组。HB: 血红蛋白; WBC: 白细胞; PLT: 血小板; PT: 凝血酶原时间。

表 2 肝硬化并发上消化道出血与PVT形成的多因素非条件Logistic回归分析结果

变量	β值	SE值	Wald χ ²	P值	OR(95%CI)
门静脉内径	1.617	0.603	9.862	<0.01	10.018(2.128–15.282)
肝功能分级	2.021	0.464	13.528	<0.01	12.251(3.024–18.173)
血小板计数	0.918	0.532	6.428	<0.01	7.323(1.578–9.317)
饮酒	2.421	0.437	19.417	<0.01	17.215(3.124–21.254)
腹水	2.214	0.405	7.538	<0.01	5.327(2.479–8.207)
感染	1.875	0.413	18.127	<0.01	14.252(3.827–19.528)
肝性脑病	1.685	0.485	11.357	<0.01	5.384(1.796–8.637)
肝癌	2.034	0.517	12.164	<0.01	16.242(4.738–18.232)

外源性凝血等有关^[10]。周磊等^[11]研究发现, 门静脉内径越宽, 血流越缓慢, 涡流形成, 有利于血栓形成, 是肝硬化并发PVT形成的危险因素。门静脉内径和食管胃底静脉曲张程度是反映门静脉压力常用的指标, 食管下段和胃底部血流经胃冠状静脉回流到门脉主干, 受到门脉高压的影响最大, 随着门静脉内径增宽, 食管

胃底静脉曲张越容易破裂出血, 最终危及患者生命^[12]。本研究通过Logistic回归分析显示, 门静脉内径增宽是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。临床医师需警惕门静脉内径这一指标, 定期检测。

肝脏的主要功能是合成凝血因子, 对凝血-抗凝系统的平衡起到重要作用。肝硬化晚期

应用要点

本文对华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院肝硬化患者实验室检查和影像学检查进行统计学分析, 探讨肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素, 对临床具有一定的指导作用。

■名词解释

门静脉血栓(PVT): 是累及门静脉系统, 发生在门静脉主干及肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓, 是一种深部的血管阻塞性疾病。

由于肝功能受损, 导致合成凝血因子及纤维蛋白原减少、同时因脾功能亢进致使血小板减少, 造成抗凝系统障碍。肝硬化阶段, 肝功能纤维化受损, 抗凝物质合成功能将降低, 而且降低程度大于凝血系统, 使凝血-抗凝平衡功能紊乱, 促进血栓的形成^[13]。肝功能Child-Pugh分级是反应肝脏储备功能的一个量化的分级标准, 级别越高, 反映肝功能的储备越差。多数研究表明, 肝功能Child-Pugh分级越高, 肝硬化并发上消化道出血、并发PVT形成的几率就越大^[11,14]。随着肝硬化病程延长, 病情进行性加重, 肝功能损害日趋严重, Child-Pugh分级增加, 肝脏血窦正常结构破坏加重, 引起门静脉血液回流障碍, 门静脉压力增加, 胃上部侧枝循环的血液增多, 食管静脉曲张, 管壁变薄, 最终发生破裂出血。

血小板是人体必不可少的血细胞之一, 在止血、凝血, 炎症反应, 血栓形成等方面具有重要的作用。当血小板计数变化时, 引起凝血机制紊乱, 血流速度降低。炎症浸润方面, 血小板进入损伤的肝脏, 与肝窦内皮细胞相互作用, 影响效应细胞的修复和活化^[15]。

目前认为肝硬化患者合并PVT形成的主要因素是血流动力学改变, 凝血和止血方面, 与机体修补破损血管有关。血小板可以释放血管内皮生长因子和血小板源生长因子, 有利于受损血管的修复, 循环中的血小板一般处于平衡状态, 有文献报道^[16]血小板的异常与肝脏受损的严重程度及出血倾向有明显的相关性。有研究认为血小板减少, 其止血、凝血功能作用减弱, 容易引起出血, 相对血小板增多, 血流缓慢, 引起血栓形成。血小板变化在出血和血栓病情变化中处于动态平衡, 本次研究我们发现, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素, 在临床中我们需要定期监测血小板变化, 帮助我们了解患者病情变化。

食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗主要是止血、抗休克、防治并发症。药物治疗可选择非选择性 β 受体阻滞剂、奥曲肽等, 三腔二囊管压迫止血、硬化治疗、外科手术等也可用于出血的治疗。PVT主要是抗凝、溶栓等药物治疗, 指南尚没有明确的治疗方案, 目前对于PVT行抗凝治疗一直存在争议, 有证据显示抗凝治疗是安全、有效的^[17]。不少研究也表明

越早抗凝治疗, 再通率越高, 预后越好^[18]。临床医师需要定期复查, 了解病情变化, 把握好止血与溶栓之间的平衡。保护肝功能, 去除或减轻肝硬化病因是最关键的, 我国主要以病毒性肝炎最常见, 酒精性肝病目前发病率也越来越高, 积极抗病毒治疗、戒酒等对于临床治疗显得尤为重要。

通过Logistic回归分析结果, 我们发现腹水、感染、肝性脑病以及肝癌也是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的高危因素。可能与加重门静脉压力、引起门静脉内径增宽, 食管胃底静脉曲张破裂出血有关。肝硬化进展到肝癌阶段时, 肝功能极差, 也易并发各种并发症。此外, 饮酒也可引起胃黏膜充血、水肿、糜烂, 血管脆性增加, 加上不当饮食, 容易引起破裂出血。

总之, 门静脉内径增宽, 肝功能Child-PughC级, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素; 饮酒、腹水、感染、肝性脑病、肝癌等亦可诱发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成。临床工作中, 需加强对危险因素的监测, 定期复查, 戒烟酒, 忌辛辣、粗糙饮食。早发现, 早诊断, 早预防, 改善患者预后, 延长生命, 提高生活质量。

4 参考文献

- 1 Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, Lombardi G, Martino R, Menchise A, Orsini L, Picascia S, Riccio E. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1872-1878 [PMID: 23007003 DOI: 10.1038/ajg.2012.313]
- 2 朱杰昌, 朱理玮. 门静脉血栓形成的诊断与治疗. *中国中西医结合外科杂志* 2009; 15: 356-3583
- 3 Bian S, Tian XG, Hu JH, Wang GC, Zhang CQ. Percutaneous transhepatic variceal embolization combined with endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding. *J Dig Dis* 2013; 14: 388-395 [PMID: 23432941 DOI: 10.1111/175-2980.12049]
- 4 Nery F, Chevrete S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]
- 5 John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013; 12: 952-958 [PMID: 24114826]

- 6 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
- 7 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 19-35
- 8 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170
- 9 中华消化内镜学会. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案. 中华消化内镜学杂志 2000; 17: 498
- 10 Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-741 [PMID: 15094219 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.001]
- 11 周磊, 孔德润. 肝硬化合并门静脉血栓形成的危险因素分析. 安徽医科大学学报 2014; 49: 1505-1507
- 12 陈明镭, 郝虎. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 临床内科杂志 2014; 31: 647-648
- 13 张东, 杨宁, 郝建宁. 肝硬化门静脉血栓凝血和抗凝指标变化的临床研. 中国实用内科杂志 2008; 28: 459-461
- 14 韩丹, 张韬, 张跃新. 肝硬化上消化道出血的危险因素分析. 成都医学院学报 2016; 11: 62-64
- 15 Lalor PF, Herbert J, Bicknell R, Adams DH. Hepatic sinusoidal endothelium avidly binds platelets in an integrin-dependent manner, leading to platelet and endothelial activation and leukocyte recruitment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G469-G478 [PMID: 23257923 DOI: 10.1152/ajpgi.00407.2012]
- 16 叶小净. 肝炎肝硬化和重型肝炎患者血小板4项指标的测定意义. 临床肝脏病杂志 2007; 23: 135-136
- 17 陈辉, 何创业, 韩国宏. 肝硬化门静脉血栓预防和治疗进展. 中华消化杂志 2014; 34: 7-10
- 18 Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-927 [PMID: 22435854 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x]

■同行评价

本文作为回顾性研究, 分析与肝硬化失代偿期患者食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的相关危险因素, 对消化科、肝病科医生判断患者预后具有一定指导作用。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 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。

舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用

陈锦, 王新国, 黄利华

■背景资料

乙型肝炎肝硬化患者的消化道出血治疗因脾功能亢进导致血小板减少而更为困难, 为此, 积极控制脾功能亢进则成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要措施。本文发现舒肝益脾胶囊可改善脾肿大及脾功能亢进, 在临床应用中其对乙型肝炎肝硬化的脾脏功能的恢复具有很好的治疗作用。

陈锦, 王新国, 黄利华, 无锡市第五人民医院肝病科 江苏省无锡市 214000

陈锦, 副主任医师, 主要从事病毒性肝病、肝硬化及脂肪肝方面的研究。

作者贡献分布: 本文陈锦与王新国贡献均等; 课题设计由王新国与黄利华完成; 数据分析及论文写作由陈锦与王新国完成。

通讯作者: 黄利华, 教授, 主任医师, 214000, 江苏省无锡市兴源中路88号, 无锡市第五人民医院肝病科。kanelyu@126.com

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-05-23

接受日期: 2016-06-03

在线出版日期: 2016-06-28

Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis

Jin Chen, Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang

Jin Chen, Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li-Hua Huang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Wuxi, 88 Xingyuan Middle Road, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. kanelyu@126.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-23

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effect of Shugan Yipi capsules on hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS: Sixty patients with early hepatitis

B were randomly divided into a Shugan Yipi capsules group (observation group) and a silybin meglumine group (control group). After 3 mo of treatment, clinical manifestations, liver function, blood tests, splenic vein trunk width change, spleen diameter change, portal vein blood flow change, liver ultrasonic images and FibroTouch change were compared between the two groups.

RESULTS: There were no significant differences in reduced transaminase indicators and liver fibrosis between the two groups ($P > 0.05$). The reduction in jaundice index in the treatment group was better than that in the control group. The improvement of the spleen retraction was also significantly different between the two groups ($P < 0.05, 0.01$).

CONCLUSION: Shugan Yipi capsules can improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis.

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

Key Words: Shugan Yipi capsules; Hypersplenism; Liver cirrhosis

Chen J, Wang XG, Huang LH. Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2898-2902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2898>

摘要

目的: 评价舒肝益脾胶囊治疗乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的疗效。

■同行评议者

赵春华, 副主任医师, 湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科; 郭卉, 主任医师, 硕士生导师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科

方法: 将60例乙型肝炎早期肝硬化患者随机分为舒肝益脾胶囊(治疗组)和水飞蓟宾葡甲胺(对照组), 疗程3 mo, 观察两组患者的临床表现、肝功能、血常规、脾静脉主干宽度变化、脾脏横径变化、门静脉血流速度变化、肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测(FIBROTOUCH)数值变化。

结果: 治疗组与对照组比较在降低转氨酶指标及减轻肝纤维化(主要是肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测FIBROTOUCH数值变化)上差异无显著性($P>0.05$), 降低黄疸指数治疗组优于对照组。但对脾脏肿大的改善即脾脏回缩(治疗前后治疗组, 对照组脾脏横径变化)有显著性($P<0.05, 0.01$)。

结论: 舒肝益脾胶囊可作为乙型肝炎肝硬化脾功能亢进较为理想的治疗药物。

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

关键词: 舒肝益脾胶囊; 脾功能亢进; 肝硬化

核心提示: 本文认为舒肝益脾胶囊能有效改善脾脏肿大, 脾功能亢进。机制为通过疏肝, 利胆, 活血, 健脾, 散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。故舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大、脾功能亢进较为理想的药物。

陈锦, 王新国, 黄利华. 舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2898-2902
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2898>

0 引言

乙型肝炎肝硬化的消化道出血治疗因脾功能亢进导致血小板减少而更为困难, 为此, 积极控制脾功能亢进则成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要措施之一。目前, 脾功能亢进西医治疗可采取介入治疗, 手术治疗等均有有创伤性而不被患者接受, 同时常规保守治疗则收效甚微, 因此, 寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。传统中医认为肝硬化为肝、脾肾受损, 气滞、淤血、水湿停于腹中, 并且, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本^[1], 故在治疗上应助肝之疏泄, 利健脾胃。中成药舒肝益脾胶囊,

其通过疏肝、利胆、健脾、散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进, 在临床应用中我们发现其对乙型肝炎肝硬化的脾脏功能的恢复具有很好的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例均为无锡市第五人民医院住院确诊患者, 并且2013-08/2014-12门诊随访。根据2000年全国病毒性肝炎学术会议制定的标准^[2], 选择乙型肝炎早期肝硬化^[3](根据临床表现ALB \geq 35 g/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) $<$ 35 μ mol/L, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $>$ 60%, 可有门脉高压征, 但无腹水、肝性脑病或上消化道大出血)60例(男48例, 女12例), 平均年龄42.55岁 \pm 10.82岁。除外HIV、HAV、HCV、HDV、HEV等病毒感染。基线谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)最高85 U/L, 平均66 U/L, 两组人群均接受恩替卡韦抗病毒治疗, DNA均阴性, 即HBV DNA $<$ 500 copies/mL。两组患者在性别、年龄、基线ALT、HBV DNA水平上具有可比性($P>0.05$)。舒肝益脾胶囊(通化金马药业集团), 恩替卡韦(正大天晴药业集团), 水飞蓟宾葡甲胺(江苏中兴药业有限公司)。

1.2 方法 60例病例随机分为两组, 治疗组30例, 对照组30例。治疗组服用舒肝益脾胶囊(由茵陈、蒲公英、五味子、茯苓、山楂、黄芪组成, 一次5粒, 3次/d), 对照组服用水飞蓟宾葡甲胺(一次2粒, 3次/d), 两组均3 mo为一疗程。两组均服用恩替卡韦(1次/d, 每次0.5 mg)抗病毒治疗以及利可君(一次3粒, 3次/d)升高白细胞治疗。分别于治疗前后观察2组患者的临床表现, ALT、谷草转氨酶、TBil、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、IDBIL(使用全自动生化分析仪OLYMPUS 5400), 血常规(WBC、RBC、PLT), 彩超(仪器型号LOGIQ E9)无锡市第五人民医院门诊B超医师检测, 测定门静脉血流速度变化, 脾静脉主干宽度变化, 脾脏横径大小变化; 应用肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测(FIBROTOUCH)肝脏纤维硬度。

统计学处理 所有数据用SPSS19.0统计软件处理, 计量资料采用mean \pm SD表示。两样本组间比较用独立样本t检验, 性别构成比用 χ^2 检

■ 研发前沿

舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大、脾功能亢进较为理想的药物。其机制除了通过疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血外, 另猜测舒肝益脾胶囊是否会引起脾细胞凋亡, 还需进一步实验论证。

■ 相关报道

张婷婷等在肝硬化腹水的中医病机浅析指出, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本, 结合本文选用舒肝益脾颗粒治疗乙型肝炎肝硬化脾功能亢进, 辨证施治, 病机和拍, 药证相符。

■ 创新盘点

本文结果证实舒肝益脾胶囊对于脾脏肿大, 脾功能亢进的改善, 治疗组、对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。分析舒肝益脾胶囊通过疏肝, 利胆, 活血, 健脾, 散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。

表 1 两组治疗前后各项指标的变化 ($n=30$)

分组	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	白细胞(10^9 /L)	红细胞(10^{12} /L)	血小板(10^9 /L)
治疗组					
治疗前	66.12 \pm 12.10	56.27 \pm 9.22	2.85 \pm 0.27	3.58 \pm 1.25	55.1 \pm 8.7
治疗后	40.00 \pm 2.65	28.65 \pm 4.88 ^a	3.24 \pm 0.23 ^a	4.01 \pm 0.82 ^a	88.3 \pm 7.5 ^a
对照组					
治疗前	58.25 \pm 14.68	50.56 \pm 12.66	2.92 \pm 0.31	3.82 \pm 1.05	57.2 \pm 8.2
治疗后	46.45 \pm 2.78	47.45 \pm 10.22	2.98 \pm 0.28	3.84 \pm 1.03	60.5 \pm 6.8
t值	3.012	8.920	—	—	—
P值	0.007	0.02	—	—	—

^a $P<0.05$ vs 治疗前。ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素。

验。采用简单相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后各项指标的变化 血清学变化改变: 治疗组总胆红素下降明显, 尤以间接胆红素为著, 而两组之间ALT的恢复无明显差异; 血细胞变化: 治疗组3 mo后白细胞、红细胞、血小板较对照组明显升高(表1)。

2.2 两组彩超动态变化情况比较 主要是脾脏横径变化(对照组0、12 wk分别为41、39 mm; 治疗组0、12 wk, 分别为40、36 mm, 治疗组优于对照组。治疗组脾肋间横径较对起始明显减小, 在3 mo后达到治疗组优于对照组(图1)。

2.3 两组肝脏门脉血流与肝脏硬度情况 治疗组肝脏门脉血流速度在2-4 wk之间增加较对照组明显, 治疗3 mo治疗组门脉血流速度增快优于对照组(图2)。两组(FIBROTOUCH)变化比较, 无显著差异性(图3)。

3 讨论

肝硬化相当于中医之臌胀, 传统中医认为其基本病机有两点: (1)肝脾不调, 正气虚弱病机; 唐荣川《血症论》中: “脾统血, 血之运行上下, 全赖乎脾, 脾阳虚则不能统血”。肝硬化门脉高压征时, 肝的凝血功能障碍及脾肿大所致的血小板减少, 其出血的机制与中医脾不统血密切相关, 由此可见脾脏的虚损是肝硬化发生的重要条件^[4]; (2)络脉病机; 徐光福^[5]提出“毒损肝络”为慢性肝炎肝硬化络病学基础, 认为首先外毒损伤肝络, 诱发血行瘀滞, 产生内毒, 肝络行阴阳通营卫功能损害, 故津凝为痰, 淤血

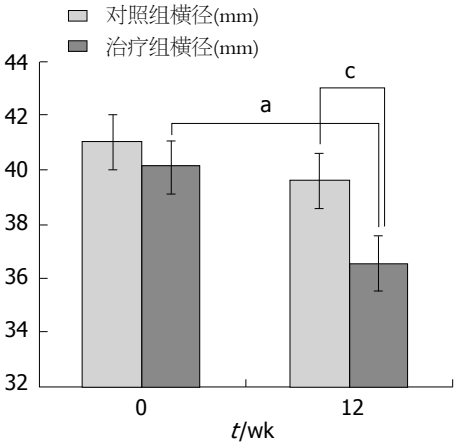


图 1 两组脾脏横径变化情况。* $P<0.05$ vs 0 wk治疗组; ^c $P<0.05$ vs 12 wk对照组。

互结而发展为肝硬化。综上所述, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本, 故在治疗上应助肝之疏泄, 利健脾胃, 使淤血得化。

脾功能亢进是肝硬化门脉高压症严重且常见的并发症, 脾功能亢进可引起血小板减少, 使凝血机制受损, 红细胞减少, 导致贫血, 出血^[6], 故脾功能亢进成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要瓶颈。脾功能亢进发病机制主要有以下3种: 脾内阻留学说^[7], 脾激素学说^[8], 抗体学说^[9]。脾功能亢进的病因西医认为由于门脉压力升高导致脾脏血液回流受阻, 脾脏淤血肿大, 继而发生脾功能亢进, 表现为脾脏肿大, 血中一种或多种血细胞成分减少而骨髓造血细胞则相应增生^[10]。已有学者证实脾肿大与门脉压力升高两者之间是互为因果关系^[11]。彭成忠等^[11]通过门脉高压性脾肿大脾内各级动脉血流监测, 结果表明脾动脉血流速度加快, 其阻力也明显增大, 明确了门静脉血流量的增加多是脾动脉血流加速的结果。此外外科手术脾脏切除

■ 应用要点

脾功能亢进西医介入治疗, 手术治疗等均有有创伤性而不被患者接受, 同时常规保守治疗则收效甚微, 因此, 寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。在临床应用中作者发现舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化的脾脏肿大, 脾功能亢进的改善具有很好的治疗作用。

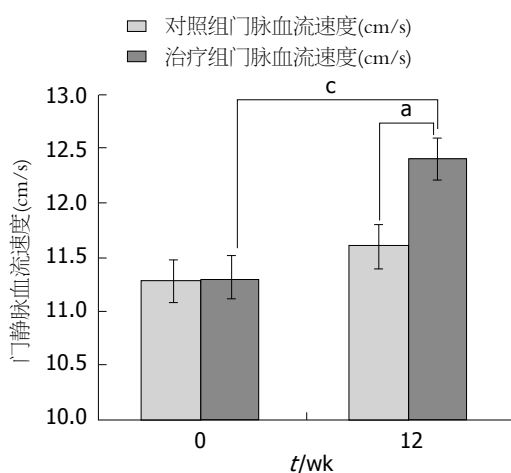


图2 两组门脉血流速度变化情况。* $P<0.05$ vs 12 wk对照组; $P<0.05$ vs 0 wk治疗组。

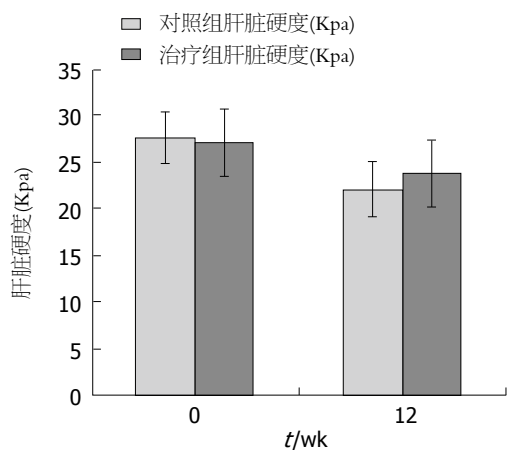


图3 两组肝脏硬度变化。

之后,能显著改善门脉高压状态,也间接证实了脾肿大是门静脉压力升高的致病因素之一。本临床研究亦可证实,治疗组肝脏门脉血流速度在2-4 wk之间增加较对照组明显,治疗3 mo治疗组门脉血流速度增快优于对照组。

目前脾切除术为脾功能亢进外科治疗方法,但脾切除术后,机体免疫功能被削弱,容易发生致命性感染。King于1952年提出儿童易罹患脾切除术后暴发性感染^[12]。脾栓塞术临床较多运用,但有严格适应证,术后亦有发热,脾区疼痛及凝血功能障碍等并发症。因此,寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。依据肝硬化肝郁血瘀,脾胃气虚之病机特点,临床选用舒肝益脾颗粒辨证施治,病机和拍,药证相符。舒肝益脾颗粒(主要由茵陈、蒲公英、五味子、茯苓、山楂、黄芪等成分组成)中茵陈性寒苦降,善清肝胆之热,兼

疏肝胆之郁,有清热祛湿,利胆退黄之功^[13],为治疗黄疸要药;丹参活血化瘀,减轻血瘀症状,可抑制胶原纤维增生,有降低门静脉压力的作用,并可提高慢肝患者的红细胞,血小板及血浆蛋白水平,具有抗贫血、抗血小板聚集、抗血栓形成及免疫调节作用。五味子补益肝肾,可益气收精,滋肾固本;蒲公英清热解毒,利胆散结;茯苓利水渗湿。蔡春江等^[14]认为,在慢性乙型肝炎肝硬化中,浊属内湿,深伏血分,为湿邪致病之因,故因利湿。山楂健利脾胃,益气补中;黄芪能保护损伤的肝细胞,促进蛋白质合成,可增强细胞免疫,改善肝脏功能^[15]。本试验结果证实:舒肝益脾胶囊对于脾脏肿大,脾功能亢进的改善,治疗组、对照组比较(主要是脾脏横径变化及门静脉血流速度变化)治疗组优于对照组,差异有显著性($P<0.05$)。分析舒肝益脾胶囊通过疏肝,利胆,活血散结,健利脾胃而减轻肝脏淤血,疏通肝脏血管,降低门静脉压力,增加肝血流,减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。故认为:舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大,脾功能亢进较为理想的药物。另猜测舒肝益脾胶囊是否会引起脾细胞凋亡?还需进一步实验论证。

名词解释

脾内阻留学说:脾肿大时脾血池容积扩大,脾内红细胞池,白细胞池,血小板池占循环内血细胞总量的比例较正常脾增加5.5-20倍,尤以血小板池增加为著。脾内阻留学说认为脾亢血细胞减少是因为其在脾内阻留,被吞噬细胞吞噬所致。

参考文献

- 张婷婷, 吕文良. 肝硬化腹水的中医病机浅析. 环球中医药杂志 2013; 6: 260-262
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 40: 324-329
- 彭文伟. 传染病学. 北京: 人民卫生出版社(第6版), 2005: 38
- 邓鑫, 文斌. 肝硬化门脉高压征的中医病机特点分析. 辽宁中医杂志 2012; 39: 816-818
- 徐光福. 络病的内涵及外延释义. 中医药学刊 2005; 7: 96-98
- 刘雪莲, 杨见权. 脾功能亢进的脾脏栓塞术治疗观察. 实用肝脏病杂志 2013; 4: 76-78
- 董永红, 李云福. 脾功能亢进的研究进展. 国外医学外科学分册 2004; 31: 4-6
- Ebisuzaki K, Williams JN. A study of the rôle of flavin-adenine dinucleotide in rat liver choline oxidase. *J Biol Chem* 1953; 200: 297-302 [PMID: 13034786]
- TAKIZAWA N, ITO H, UEKUSA T, SHIMADA T. [Influence of the heterotransplantation on the production of sarcoma]. *Gan* 1952; 43: 150-151 [PMID: 12998789]
- 吕杰, 李童, 杨劲松, 粟光明. 肝硬化脾功能亢进的治疗与原位肝移植. 中国医药导刊 2009; 11: 74
- 彭成忠, 徐佩莲, 张建. 门静脉高压性脾肿大脾内动脉的血流动力学分析. 现代医学实用杂志 2009; 21: 324-325

■ 同行评价

本文对于研究药物治疗脾功能亢进的意义有一定的必要性。基本符合伦理学要求。

- 12 Franceschi S. Fighting against HPV with a vaccine in Italy and in the world. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 79-80 [PMID: 18677854]
- 13 陈治平, 李珍兰, 郑御雄. 舒肝益脾颗粒治疗慢性乙型肝炎70例疗效. *中华实用医药杂志* 2005; 5:

- 59-61
- 14 蔡春江, 裴林. 伏邪理论在慢性乙型肝炎治疗中的应用. *浙江中医杂志* 2012; 2: 51-52
- 15 秦有明, 刘昱, 周彬. 舒肝益脾颗粒治疗病毒性肝炎的临床观察. *湖北中医杂志* 2006; 28: 88-90

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 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)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/wcjd/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, 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)

奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用

钱霄君, 陈巍, 黄黎明

钱霄君, 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)乳腺甲状腺外科 浙江省绍兴市 312000

陈巍, 黄黎明, 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)普外科 浙江省绍兴市 312000

钱霄君, 主治医师, 主要从事乳腺甲状腺外科的工作.

作者贡献分布: 此课题由钱霄君、陈巍及黄黎明设计; 研究过程及数据分析由钱霄君完成; 本论文由钱霄君与陈巍完成.

通讯作者: 钱霄君, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院乳腺甲状腺外科.
1799826454@qq.com
电话: 0575-88229462

收稿日期: 2016-05-17
修回日期: 2016-06-03
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-06-28

Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery

Xiao-Jun Qian, Wei Chen, Li-Ming Huang

Xiao-Jun Qian, Department of Mammary Gland & Thyroid Surgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Wei Chen, Li-Ming Huang, Department of General Surgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Qian, Attending Physician, Department of Mammary Gland & Thyroid Surgery, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. 1799826454@qq.com

Received: 2016-05-17
Revised: 2016-06-03
Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To assess the effect of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery.

METHODS: From January 2014 to January 2015, 108 patients with acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery at Shaoxing People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 54 cases in each group. The two groups were given fasting, anti-infection, gastrointestinal decompression, maintaining water, electrolyte and acid-base balance, total parenteral nutrition, and other traditional treatments. The observation group was additionally given octreotide injection for treatment. Gastrointestinal decompression amount, times to relief of abdominal distention and abdominal pain, time to recovery of anal exhaust, conversion to open surgery, hospitalization time, clinical efficacy and recurrence rate were compared between the two groups.

RESULTS: Decompression amount, time to relief of abdominal distension, time to recovery of anal exhaust and hospital stay were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The number of cases of conversion to open surgery was significantly lower in the observation group than in the control group (1 vs 5, $P < 0.05$). The clinical response rate was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% vs 81.47%, $P < 0.05$). The recurrence rates at 6 mo and 1 year were significantly lower

背景资料

急性黏连性肠梗阻是腹部手术后的常见并发症, 尤其对患者术后的康复具有重要的影响. 临床中加强对急性黏连性肠梗阻的预防和治疗, 是促进术后康复和提高手术治疗效果的关键.

同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■ 研究前沿

腹部手术后并发症的预防一种以来是临床关注的重点, 尤其急性黏连性肠梗阻的预防和处理, 直接关系到患者术后治疗的效果, 临床研究中对这一问题进行深入探究, 旨在更好的改善预后。

in the observation group than in the control group (11.11% vs 24.07%, 29.62% vs 53.70%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Octreotide has good clinical efficacy in the management of acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery, and can reduce the relapse rate and shorten recovery time.

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

Key Words: Octreotide; Abdominal surgery; Acute intestinal obstruction; Clinical efficacy

Qian XJ, Chen W, Huang LM. Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2903-2907 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2903>

摘要

目的: 探究奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果。

方法: 选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。给予两组患者禁饮禁食、抗感染、胃肠减压、维持水电解质酸碱平衡、胃肠外营养等传统治疗。给予观察组患者奥曲肽针剂进行治疗。对比两组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间, 临床疗效和复发率。

结果: 观察组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因病情加重, 观察组有1例患者中转进行手术治疗, 对照组患者有5例, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的临床有效率为96.26%, 对照组患者的临床有效率为81.47%, 观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%和24.07%, 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%和53.70%, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 给予腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者奥曲肽具有较好的临床疗效, 且能够降低复发率, 缩短恢复时间, 可以在临床上进一步推广和使用。

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

关键词: 奥曲肽; 腹部手术; 急性黏连性肠梗阻; 临床疗效

核心提示: 本文对奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果进行了探究, 应用奥曲肽治疗具有较好的临床疗效, 不仅可以降低复发率, 还能够极大的缩短恢复时间, 其临床应用价值相对比较高。

钱霄君, 陈巍, 黄黎明. 奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2903-2907 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2903>

0 引言

急性黏连性肠梗阻是常见的外科急腹症, 多发于腹部炎症、手术、创伤后^[1]。同时对于急性黏连性肠梗阻患者不能采取手术治疗, 手术治疗反而加重腹腔黏连的程度, 引发其他并发症的发生^[2]。因此选择疗效较佳的治疗急性黏连性肠梗阻的方案是降低肠梗阻患者发生肠绞窄坏死的重要途径^[3]。近年来我们给予急性黏连性肠梗阻生长抑素类似物进行治疗, 并取得了较好的临床疗效^[4]。因此本文选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例为研究对象, 对奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果进行了探究。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例。其中男性61例, 女性57例, 年龄16-61岁, 平均年龄41.4岁±9.1岁。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。其中观察组中有男性33例, 女性28例, 年龄为19-59岁, 平均年龄为39.2岁±8.2岁。对照组中共有男性28例, 女性29例, 年龄为16-61岁, 平均年龄为43.9岁±8.5岁。两组患者的性别、年

■ 相关报道

临床中对于腹部手术后急性黏连性肠梗阻的处理已经有相关报道, 多数认为及时的对症处理, 对改善患者预后有着显著的意义。同时, 本次研究也重点分析奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用价值。

表 1 两组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间比较 ($n = 54$)

分组	腹痛腹胀缓解时间(h)	胃肠减压量(mL/d)	肛门恢复排气时间(h)	中转手术[n(%)]	住院时间(d)
观察组	2.87 ± 0.75	397.85 ± 120.94	3.75 ± 1.21	1(1.85)	10.4 ± 3.2
对照组	4.12 ± 1.04	502.4 ± 172.5	5.34 ± 1.86	5(9.25)	7.9 ± 1.9
χ^2/t 值	2.383	2.435	2.276	6.136	2.293
P 值	0.019	0.013	0.031	0.028	0.027

表 2 两组患者的临床疗效比较 ($n = 54, n(\%)$)

分组	显效	好转	无效	有效率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	10(18.53)	44(81.47)
χ^2 值	6.397	7.236	5.376	5.983
P 值	0.025	0.016	0.038	0.031

龄等方面差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。纳入标准: (1)既往腹部手术病史,且术后诊断急性黏连性肠梗阻; (2)伴有腹痛和腹胀以及呕吐与肛门停止排气排便等典型的临床症状; (3)腹部平片检查显示肠管扩张,并出液气平面; (4)签署知情书并自愿参加本研究。排除标准: (1)出现有低钾血症和腹膜后血肿等临床症状而引起的肠梗阻; (2)伴有多种急慢性疾病或免疫系统疾病; (3)出现有严重的心肝肾等功能损害患者; (4)出现对生长抑素类药物过敏的患者; (5)绞窄性肠梗阻和肠穿孔以及继发性腹膜炎手术的患者; (6)原发性或者复发性肿瘤而引起的肠梗阻患者; (7)伴有精神疾病的患者; (8)不同意此次临床研究对象。奥曲肽针剂(醋酸奥曲肽),上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H20060171。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 给予两组患者禁饮禁食、抗感染、胃肠减压、维持水电解质酸碱平衡、胃肠外营养等传统治疗。给予观察组患者加用奥曲肽针剂进行治疗。每8 h给患者皮下注射0.1 mg的奥曲肽,直至患者肛门恢复排气和排便为止。治疗期间密切关注患者的病情,若发现患者有手术探查指征立即给予患者手术治疗。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间,临床疗效和复发率。临床疗效: (1)治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气基本消失,且患者的临床体征和临床症状基本消失; (2)好

转: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气现在减少,且患者的临床体征和临床症状有好转; (3)无效: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气和临床体征、症状没有显著缓解或者更严重,进行中转手术治疗; (4)总有效率 = 显效率 + 好转率。复发: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者有液平面和肠管积气,且患者的临床体征和临床症状再次出现。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析,计数资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验。计量结果用mean ± SD表示,采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间比较 研究结果显示,观察组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因病情加重,观察组有1例患者中转进行手术治疗,对照组患者有5例,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的临床疗效比较 研究结果显示,观察组患者的临床有效率为96.26%,对照组患者的临床有效率为81.47%,观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

■ 创新点

本次研究重点阐述了奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果,并且从主客观角度进行分析,了解到奥曲肽在临床中的应用优越性。同时,这种处理方法在临床中适合推广应用。

■ 应用要点

本次研究在临床中的实际应用价值相对比较高,为以后预防和处理腹部手术后急性黏连性肠梗阻有着显著的指导作用。同时,为临床中推广奥曲肽处理急性黏连性肠梗阻有较强的价值。

■名词解释

黏连性肠梗阻: 指由于各种原因引起腹腔内肠黏连导致肠内容物在肠道中不能顺利通过和运行; 中转开腹手术: 指腹腔镜手术困难无法做下去时再改为开腹手术。

2.3 两组患者的复发率比较 研究结果显示, 治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%(6/54)和24.07%(13/54), 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%(16/54)和53.70%(29/54), 2个时间点比较两组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.597$, $\chi^2 = 6.685$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

黏连性肠梗阻是常见的腹部手术并发症之一, 主要是由于腹部手术后患者腹腔内炎症渗液、渗血^[5]。同时在手术过程中由于操作手法不正确, 造成患者肠壁浆膜表面非常粗糙, 肠祥之间黏连在一起, 导致患者局部肠管变窄且梗阻, 使梗阻段以上的肠壁充血水肿, 肠管扩张积液, 肠道内的内毒素和大量细菌通过肠壁发生易位, 肠黏膜通透性增大^[6,7]。造成患者的酸碱平衡和水、电解质平衡被破坏, 发生感染性休克和肠源性内毒素血症, 严重者还会发生肠穿孔、肠坏死、急性腹膜炎等, 需要进行外科手术治疗^[8,9]。奥曲肽是一种生长抑素类似物, 其具有天然抑素的作用, 能够抑制全消化液的分泌, 促进肠黏膜对消化液的吸收作用, 减少肠管内消化液的积聚量, 有利于肠壁血液循环的恢复, 改善患者的肠黏膜缺血症状^[10,11]。

本文研究结果显示, 观察组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者($P < 0.05$)。因病情加重, 观察组有1例患者中转进行手术治疗, 对照组患者有5例($P < 0.05$)。观察组患者的临床有效率为96.26%, 对照组患者的临床有效率为81.47%, 观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者($P < 0.05$)。这是由于奥曲肽能够降低肠黏膜的通透性, 保护肠黏膜屏障的稳定性, 对肠壁细胞起到保护作用, 同时奥曲肽能够对细胞免疫炎症介质的产生起到抑制作用, 促进肠壁炎症水肿的消退, 减轻细菌易位和内毒素的吸收过程, 对小肠细菌的过度繁殖进行纠正, 对肠黏膜绒毛进行保护, 对肠梗阻时肠道发生的细菌易位进行抑制, 有效患者由肠梗阻引起的症状^[12]。临床研究也显示, 对于急性黏连性肠梗阻患者在常规的治疗基础上给予奥曲肽治疗不仅可以改善其临床症状, 还能够极大的缩短腹痛腹胀的缓解时间, 并进

一步减轻胃肠压力, 从而缩短肛门的排气时间, 提高临床疗效^[13]。另外, 研究还显示, 奥曲肽在黏连性肠梗阻治疗中, 可以有效的阻断肠梗阻恶性循环, 降低其黏膜通透性, 迅速的改善其临床症状, 减轻胃肠道压力, 及时纠正电解质紊乱, 缩短患者住院时间^[14]。由此说明, 奥曲肽在黏连性肠梗阻治疗中是安全的。同时, 治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%和24.07%, 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%和53.70%, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这说明奥曲肽还能够降低患者的复发率^[15]。

总之, 给予腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者奥曲肽具有较好的临床疗效, 且能够降低复发率, 缩短恢复时间, 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 1 Rodin AV, Pleshkov VG, Leonov SD, Bazhenov SM. Experimental study of the diagnostic potentialities of bioimpedance measurement in acute intestinal obstruction. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155: 810-813 [PMID: 24288772]
- 2 刘健, 周晓磊, 张鹏, 赵战朝. 医用防粘连性壳聚糖膜对腹部手术后腹腔粘连的预防作用. *中华医学杂志* 2012; 92: 3140-3142
- 3 张俊华. 腹部手术后急性黏连性肠梗阻的治疗及预防. *中国老年学杂志* 2013; 33: 3787-3788
- 4 张宏文, 陈玉国, 张晋生, 许艳花, 俞振宝, 周艳伟. 粘连松解胶囊联合西医疗法治疗粘连性肠梗阻34例疗效观察. *河北中医* 2013; 35: 827-828
- 5 Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 584-591 [PMID: 24170606 DOI: 10.1007/s11605-013-2344-9]
- 6 杨士民, 周振理, 陈鄯津. 中西医结合三阶段治疗急性粘连性小肠梗阻临床观察. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 1329-1331
- 7 闫韶花, 陈欣燕, 焦拥政. 大承气汤治疗肠梗阻临床用量研究. *中医杂志* 2013; 54: 1953-1956
- 8 胡维军, 黄小林. 中西医结合治疗粘连性肠梗阻32例疗效分析. *中医临床研究* 2010; 2: 37-37
- 9 陈小勋, 李强辉, 周永醇, 张兆明, 郑逸川, 黄克伟. 腹腔镜治疗急性粘连性肠梗阻的手术效果. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 122-124
- 10 邱晋, 任小宝, 陈翔宇, 李科, 陈小雄. 奥曲肽治疗急性粘连性肠梗阻疗效观察. *现代生物医学进展* 2012; 12: 2319-2321
- 11 郭中恒, 宋林, 张子臻. 腹腔镜手术联合中药治疗急性粘连性肠梗阻疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 51
- 12 刘文建, 朱少峰, 梁艳, 邢志雪. 奥曲肽联合红霉素治疗非绞窄性肠梗阻的疗效观察. *河北医药* 2013; 35: 2461-2462
- 13 崔龙, 傅卫, 孙涛, 修典荣, 张同琳. 生长抑素治疗术后急性粘连性肠梗阻. *中华普通外科杂志* 2011; 26:

22-24
14 李贺, 项和平, 程俊. 奥曲肽在急性粘连性肠梗阻中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18:

1077-1079
15 王梦华. 奥曲肽在腹部手术后急性粘连性肠梗阻中的应用. 中国乡村医药 2014; 21: 12-13

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



同行评价
本文研究重点分析奥曲肽处理急性黏连性肠梗阻的应用价值, 具有较强的指导作用. 文章观点鲜明, 目的明确, 结果真实可信, 结论准备, 在临床中具有一定的科学性, 值得应用.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (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、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

中国人肠系膜脂膜炎的临床特点分析344例

程相阵, 张秀英

■背景资料

肠系膜脂膜炎是累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 其症状复杂多样且缺乏特异性影像表现, 极易被误诊漏诊。研究肠系膜脂膜炎的临床特点对提高对该病的认识、诊断及治疗水平至关重要。

程相阵, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院普外科 北京市 100043

张秀英, 北京大学首钢医院病案科统计室 北京市 100144

程相阵, 住院医师, 主要从事普外科相关疾病的研究及诊疗工作。

作者贡献分布: 课题设计、研究过程由程相阵完成; 数据分析由张秀英完成; 论文写作由程相阵与张秀英完成; 程相阵校审。

通讯作者: 程相阵, 住院医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院; 北京市石景山医院普外科。cxzbei@126.com
电话: 010-88689173

收稿日期: 2016-04-12
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-06-28

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To summarize the clinical characteristics of mesenteric panniculitis patients in China by investigating their sickness status.

METHODS: The clinical data for 342 cases of mesenteric panniculitis reported in medical journals in recent 30 years and two cases diagnosed in Beijing Shijingshan Hospital were analyzed to summarize the characteristics of mesenteric panniculitis patients with respect to sex, age of onset, clinical features, accompanying disease, diagnosis and treatment.

RESULTS: There were more male mesenteric panniculitis patients than female ones (1.21:1). The average age of the patients was 55.4 years. The principal symptom of mesenteric panniculitis was abdominal pain, with 62.6% of the cases presenting with this symptom. The patients often suffered from some accompanying diseases, and 13.4% of them were complicated with malignancy. Approximately 34.3% of the cases were pathologically diagnosed, and the rest were diagnosed by CT scan and clinical symptoms. CT examination results showed that 76.0% of the patients had complete or incomplete false capsule and 66.3% of the patients had "fat ring" around mesenteric vessels. Of 72 patients who underwent surgical treatment, 84.7% showed an obvious relief of symptoms.

CONCLUSION: Mesenteric panniculitis lacks typical clinical manifestations and is easy to be misdiagnosed, but it has a favorable prognosis.

Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases

Xiang-Zhen Cheng, Xiu-Ying Zhang

Xiang-Zhen Cheng, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of General Surgery, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Xiu-Ying Zhang, Hospital Record Department of Statistics, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Correspondence to: Xiang-Zhen Cheng, Resident Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of General Surgery, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. cxzbei@126.com

Received: 2016-04-12
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-06

■同行评议者

李宁, 主任医师, 南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

Enhanced awareness of its clinical manifestations and a better understanding of imaging and pathological examination are the key to increasing the final diagnosis rate.

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

Key Words: Mesenteric panniculitis; Morbidity; Diagnosis; Treatment

Cheng XZ, Zhang XY. Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2908-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2908.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2908>

摘要

目的: 通过对肠系膜脂肪膜炎患病情况的分析, 了解中国人肠系膜脂肪膜炎患者的临床特点, 以提高外科医师对该病的认识和诊治水平。

方法: 利用近30年来文献报道的342例及北京市石景山医院确诊的2例肠系膜脂肪膜炎患者的临床资料, 总结其在性别、发病年龄、临床表现、伴随疾病、诊断及治疗方面的特点。

结果: 肠系膜脂肪膜炎患者中男性较女性稍多(1.21 : 1), 平均发病年龄是55.4岁, 患者以腹痛为最主要的临床表现, 占就诊原因的62.6%, 患者常有一些伴随疾病, 其中有13.4%的患者伴发恶性肿瘤。34.3%的患者靠病理确诊, 其余患者靠CT及临床症状诊断, CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。72例患者进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解。

结论: 肠系膜脂肪膜炎缺乏特异性的临床表现, 极易被误诊, 但本病的预后良好。提高对该病临床表现和影像学认识及病理检查是提高确诊率的关键。

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

关键词: 肠系膜脂肪膜炎; 发病情况; 诊断; 治疗

核心提示: 利用近30年来国内文献报道的342例及作者临床中确诊的2例肠系膜脂肪膜炎患者的临床资料, 总结其在性别、发病年龄、临床表

现、伴随疾病、诊断及治疗方面的特点, 以提高外科医师对该病的认识和诊治水平。

程相阵, 张秀英. 中国人肠系膜脂肪膜炎的临床特点分析344例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2908-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2908.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2908>

0 引言

肠系膜脂肪膜炎(mesenteric panniculitis, MP)是累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变^[1,2], 其主要病理改变为肠系膜脂肪组织的变性、坏死、炎细胞浸润及纤维化, Ogden等^[3]在1965年将其正式命名为“肠系膜脂肪膜炎”。该病的病因不十分明确, 目前公认与细菌感染、腹部外伤、手术、血管损伤、过敏反应、自身免疫反应等多种因素有关^[4,5], 因其症状复杂多样且缺乏特异性的临床和影像学表现, 该病极易被误诊漏诊。目前关于肠系膜脂肪膜炎的研究多以病例报告为主, 本研究拟对近30多年国内已报道病例和北京市石景山医院确诊的2例进行综合分析, 旨在提高临床医生对肠系膜脂肪膜炎的认识, 提高对该病的诊断和治疗水平。

1 材料和方法

1.1 材料 北京市石景山医院确诊的2例患者的资料, 2例均为女性患者, 1例23岁, 1例50岁。均因间断腹部胀痛入院。查体均为中上腹部压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。实验室检查: 23岁女性患者白细胞 $12 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比91.7%, C反应蛋白13.91 mg/L。50岁女性患者白细胞 $5.71 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比60.5%。均行腹部CT平扫及增强扫描, 可见肠系膜周围脂肪间隙模糊, 脂肪密度增高, 淋巴结增大。2例患者均给予抗炎止痛治疗, 经治疗后患者腹痛消失, 血象恢复正常, 均顺利出院。文献纳入标准: 肠系膜脂肪膜炎患者信息较为完整的文献。排除标准: 肠系膜脂肪膜炎的综述; 重复发表或病例资料重复报道的病例。检索策略: 以“肠系膜脂肪膜炎”为关键词, 分别在万方数据库、中国学术期刊网数据库(CNKI)、维普数据库及PubMed数据库(报道的国内病例)进行检索, 时间截止至2015-05-31。此外, 对入选研究的参考文献进行核查, 以对

■ 研究前沿

肠系膜脂肪膜炎是临床上较少见的肠系膜脂肪组织的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 许多问题有待研究。本研究通过探讨肠系膜脂肪膜炎的临床特点, 为肠系膜脂肪膜炎患者的诊治提供参考依据。

■ 相关报道

有研究指出肠系膜脂肪膜炎与细菌感染、腹部外伤、手术、血管损伤、过敏反应、自身免疫反应等多种因素有关。抗感染和免疫抑制剂治疗对缓解肠系膜脂肪膜炎的临床症状有重要作用。

■创新亮点

本文作者在总结自己诊治经验的同时, 并通过文献检索, 将近30年的报道资料进行总结, 归纳总结出中国人肠系膜脂膜炎的流行病学、临床表现及诊断治疗特点。

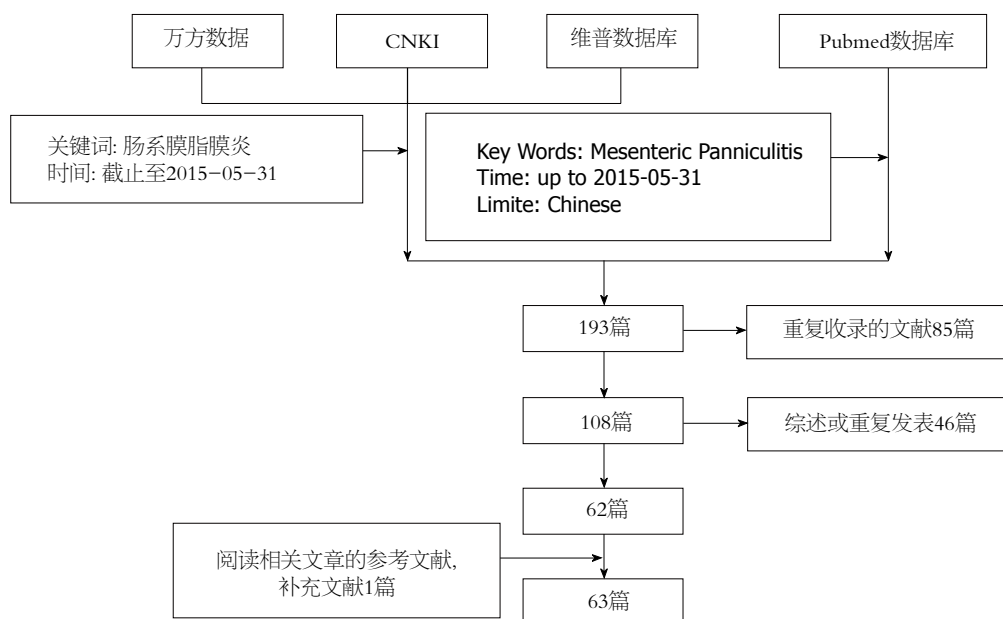


图1 文献检索流程图.

数据库检索结果进行补充。

1.2 方法

1.2.1 信息提取与处理: 研究的筛选: 首先将检索结果导入文献管理软件中, 然后通过核查标题和作者排除重复文献. 通过阅读文献排除基于同一病例在不同杂志发表的重复文献, 最终确定入选文献.

1.2.2 资料提取: 通过阅读文献, 从报道中摘录肠系膜脂膜炎患者的年龄、性别、症状、体征、伴随疾病、诊断及治疗等相关资料.

统计学处理 利用从文献中提取的数据及北京市石景山医院确诊的2例患者的相关信息进行分析. 所有分析采用SPSS13.0统计软件进行, 统计频数和构成比.

2 结果

2.1 文献检索结果 使用上述关键词在指定数据库进行检索, 共检索到文献193篇. 通过对比题目和作者, 发现不同文献数据库重复收录的文献85篇, 予以排除; 通过阅读文献排除不含肠系膜脂膜炎病例信息或基于同一病例信息发表的文章46篇; 阅读相关文章的参考文献, 补充文献1篇. 最终研究将63篇文献纳入分析(图1). 最终本研究纳入分析的肠系膜脂膜炎是344例, 其中北京市石景山医院确诊的2例, 既往报道的342例.

2.2 肠系膜脂膜炎患者一般情况

2.2.1 性别特点: 在344例患者中, 男188例, 女

156例, 男女比例为1.21:1.

2.2.2 发病年龄: 肠系膜脂膜炎患者的发病年龄最小8岁, 最大96岁, 平均55.4岁.

2.2.3 症状体征及伴随疾病的情况: 去除39例信息不全的肠系膜脂膜炎患者, 将剩余的305例患者进行此项分析. 就诊原因: 因急性、慢性、突发性或持续性腹痛就诊的占62.6%(191例), 病程在6 h-10余年; 因腹胀就诊的占2.0%(6例); 因发热伴乏力、恶心呕吐、消瘦、腹泻就诊的分别占4.3%(13例)、0.3%(1例)、1.3%(4例)、0.3%(1例); 因无任何自觉症状的腹部包块就诊的占2.0%(6例); 另有27.2%(83例)的患者是在常规体检或因其他疾病就医行B超、CT检查时发现的. 临床症状: 患者发生腹痛、腹胀、发热、恶心呕吐、消瘦、腹泻、便秘、食欲下降、肠梗阻症状、皮下结节或皮疹等临床症状的情况分别是62.6%、15.1%、18.0%、7.9%、5.2%、2.0%、1.3%、2.3%、1.0%、2.0%. 伴随疾病: 有13.4%(41例)的患者伴发恶性肿瘤, 11.5%(35例)的患者有腹部手术或外伤史, 6.9%(21例)的患者伴随有腹部感染性疾病(阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、结肠炎), 2.0%(6例)的伴随有与免疫相关的疾病(类风湿关节炎、狼疮、HIV感染、I型糖尿病).

2.2.4 诊断情况: 34.3%(118例)的患者根据B超引导下穿刺病理或术后病理确诊, 其余患者依靠CT并结合临床诊断. CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%

■应用要点

本文通过对作者诊治病例及已报道病例资料的总结, 归纳中国人肠系膜脂膜炎的临床特点, 以提高临床医生对该病的认识和诊治水平, 避免误诊漏诊.

的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。

2.2.5 治疗情况: 文献中提及治疗方式的有91例, 其中72例进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解, 但仍有15.3%的患者术后腹痛或发热仍然存在, 对这部分患者给予激素或免疫抑制剂治疗, 症状好转; 6例给予激素治疗, 5例给予免疫抑制剂治疗, 8例给予抗感染、抗炎及其他对症支持治疗。

3 讨论

肠系膜脂膜炎是肠系膜脂肪组织的特发性炎症反应和纤维化^[6,7], 多发生于小肠肠系膜, 偶可累及大肠肠系膜。本研究通过对肠系膜脂膜炎的系统综述, 分析了患者的发病年龄、性别比例、症状体征、伴随疾病、诊断及治疗情况。

该组显示肠系膜脂膜炎患者的平均年龄为55.4岁, 患者中男性较女性稍多, 男女性别比例是1.21:1, 与既往报道基本一致^[8], 但国外报道显示男性患肠系膜脂膜炎患者明显多于女性, 男女比例为2-3:1^[6,7], 这种差异可能是由种族差异引起。

目前肠系膜脂膜炎的病因、病原体和自然病程均不清楚, 有学者认为其与手术、创伤、感染和自身免疫等综合因素相关^[9], 亦有研究认为肠系膜脂膜炎与腹部恶性肿瘤有关, 是对腹部肿瘤的非特异性炎症反应^[10], 该研究分析结果显示患者主要临床表现及就诊原因因为腹痛, 病程在6 h-10余年, 有18.4%的患者伴有腹部手术或外伤史、腹部感染性疾病, 13.4%的患者伴有恶性肿瘤, 还有2.0%的患者伴有与免疫相关的疾病, 这从一定程度上证明了学者的上述观点。

肠系膜脂膜炎患者临床表现缺乏特异性, 部分患者无自觉症状, 该研究显示27.2%的患者是在常规体检或因其他疾病就医行B超、CT检查时发现的, 实验室检查通常无异常发现, 因此影像学检查在该病的诊断和鉴别诊断中起着重要作用, 目前认为CT是诊断本病的首选影像学方法^[11]。其典型的CT表现为起自肠系膜根部直达小肠襻的围绕系膜大血管、边界清楚、密度不均匀的单个或多个的软组织密度肿块, 周围肠襻有推移改变, 肿块内部散在分界清楚的软组织结节影, 其内系膜血管无狭窄, 结节及系膜血管周围脂肪密度正常, 呈

现清楚的低密度晕圈“脂肪环征”, 可以此与其他性质的疾病鉴别, 但无特异性。而部分表现为存在类似肿瘤“假包膜”的密度不均肿块, 其内可见脂肪、水样或软组织密度区^[12,13]。此外, 还可表现为多房性囊性肿块、中心钙化及肠系膜、腹膜后淋巴结肿大^[11,12,14]。由于肠系膜脂膜炎主要以慢性炎症为主, 表现为密度增高伴小结节、无明显软组织肿块的“雾样肠系膜”, 但无特异性, 也可见于出血、水肿、炎症或肿瘤(淋巴瘤)等肠系膜受浸润的情况^[15]。研究显示34.3%的患者根据病理确诊, 65.7%的患者依靠CT并结合临床表现诊断, CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。

肠系膜脂膜炎是良性病变, 临床过程良好, 一些患者具有自限性, 可不予特殊治疗, 部分患者的预后不良, 甚至出现严重的合并症。研究发现共有72例患者进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解, 但仍有15.3%的患者术后腹痛或发热仍然存在, 这些患者再给予激素或免疫抑制剂治疗, 症状好转。另有6例仅给予激素治疗, 5例仅给予免疫抑制剂治疗, 8例仅给予抗感染、抗炎及其他对症支持治疗。有学者认为虽然该病可以自然消退或者通过免疫抑制治疗后偶尔痊愈, 但最重要的是寻找并彻底消除诱因^[16]。也有人认为, 由于该病预后良好, 应避免过度的损伤性疗法^[17]。

4 参考文献

- 1 Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, Magkanas E, Stefanaki K, Apostolaki E, Gourtsyiannis N. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 427-431 [PMID: 10658720 DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740427]
- 2 Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3827-3830 [PMID: 19673029 DOI: 10.3748/wjg.15.3827]
- 3 Ogden WW, Bradburn DM, Rives JD. Mesenteric panniculitis: review of 27 cases. *Ann Surg* 1965; 161: 864-875 [PMID: 14295938]
- 4 齐滋华, 徐惠, 李传福. 肠系膜脂膜炎的影像学表现. *医学影像学杂志* 2003; 13: 355-357
- 5 赵绍宏, 赵红, 蔡祖龙, 杨立. 肠系膜脂膜炎的多层螺旋CT诊断. *中华放射学杂志* 2006; 40: 526-529
- 6 Vettoretto N, Diana DR, Poiatti R, Matteucci A, Chioda C, Giovanetti M. Occasional finding of mesenteric lipodystrophy during laparoscopy: a difficult diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5394-5396 [PMID: 17879414 DOI: 10.3748/wjg.

■名词解释

肠系膜脂膜炎: 累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 其主要病理改变为肠系膜脂肪组织的变性、坏死、炎细胞浸润及纤维化, Ogden等在1965年将其正式命名为“肠系膜脂膜炎”。

■ 同行评价

肠系膜脂膜炎是一种少见的肠系膜病变, 临床医师可能对其认识和治疗方面有所不足. 本文通过列举国人肠系膜脂膜炎的发病及诊疗特点, 有助于提高临床医生对肠系膜脂膜炎的认识及诊断水平.

- 7 Kishimoto K, Hokama A, Irei S, Aoyama H, Tomiyama R, Hirata T, Kinjo F, Fujita J, Sakiyama M. Chronic diarrhoea with thickening of the colonic wall. *Gut* 2007; 56: 94, 114 [PMID: 17172587]
- 8 顾国利, 王石林, 周晓武. 国人特发性收缩性肠系膜炎47例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1530-1532
- 9 Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 392-398 [PMID: 9130985 DOI: 10.1097/00000478-199704000-00004]
- 10 Scudiere JR, Shi C, Hruban RH, Herman JM, Fishman EK, Schulick RD, Wolfgang CL, Makary MA, Thornton K, Montgomery E, Horton KM. Sclerosing mesenteritis involving the pancreas: a mimicker of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 447-453 [PMID: 20351487 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d325c0]
- 11 Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *Radiographics* 2003; 23: 1561-1567 [PMID: 14615565 DOI: 10.1148/rg.1103035010]
- 12 Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, Casola G. CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25: 69-85 [PMID: 15653588 DOI: 10.1148/rg.251045074]
- 13 Sans M, Varas M, Anglada A, Esperanza Bachs M, Navarro S, Brugués J. Mesenteric panniculitis presenting as fever of unknown origin. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1159-1161 [PMID: 7611218]
- 14 Lawler LP, McCarthy DM, Fishman EK, Hruban R. Sclerosing mesenteritis: depiction by multidetector CT and three-dimensional volume rendering. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 97-99 [PMID: 11756096 DOI: 10.2214/ajr.178.1.1780097]
- 15 Mindelzun RE, Jeffrey RB, Lane MJ, Silverman PM. The misty mesentery on CT: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 61-65 [PMID: 8659422 DOI: 10.2214/ajr.167.1.8659422]
- 16 Mathew J, McKenna F, Mason J, Haboubi NY, Borghol M. Sclerosing mesenteritis with occult ileal perforation: report of a case simulating extensive intra-abdominal malignancy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1974-1977 [PMID: 15622594 DOI: 10.1007/s10350-004-0639-3]
- 17 Seo M, Okada M, Okina S, Ohdera K, Nakashima R, Sakisaka S. Mesenteric panniculitis of the colon with obstruction of the inferior mesenteric vein: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 885-889 [PMID: 11391153 DOI: 10.1007/BF02234714]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响

高 健, 王祖金, 张建波

高健, 王祖金, 张建波, 云和县人民医院普外二科 浙江省云和县 323600

高健, 主治医师, 主要从事外科手术方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由高健设计; 研究过程及数据分析由高健、王祖金及张建波共同实施完成; 本论文写作由高健完成.

通讯作者: 高健, 主治医师, 323600, 浙江省云和县城东路309号, 云和县人民医院普外二科. 1033649583@qq.com
电话: 0578-5122735

收稿日期: 2016-04-22
修回日期: 2016-05-13
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-28

Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian Gao, Attending Physician, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, 309 Chengdong Road, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China. 1033649583@qq.com

Received: 2016-04-22
Revised: 2016-05-13
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of local implantation

of sustained release fluorouracil following laparoscopic radical resection of colorectal cancer on recurrence and survival.

METHODS: One hundred and sixty colorectal cancer patients treated at People's Hospital of Yunhe County were included and divided into an observation group and a control group. The control group underwent conventional laparoscopic colorectal cancer resection, and the observation group underwent laparoscopic colorectal cancer radical resection and subsequent local implantation of sustained release fluorouracil. White blood cell count and liver and kidney function before surgery and on postoperative days 2 and 7 d were compared. The patients were followed, and local recurrence, liver metastasis and overall survival at 1 year and 2 years were also compared.

RESULTS: The incidence of postoperative complications had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). White blood cell count and liver and kidney function showed no significant differences before and after surgery in the two groups. The rates of local recurrence and liver metastasis at 1 year were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 2 years, the rates of local recurrence and liver metastasis were still lower in the observation group than in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The 2-year rate of overall survival and average survival time of those who died at 2 years were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料

直肠癌发病率较高, 且临床上主要以根治术治疗为主, 但是患者术后5年生存期仅有50.0%, 二次手术5年生存率低于35.0%. 研究腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对患者生存率及转移率的影响具有重要的意义.

同行评议者

孟庆成, 副教授, 主任医师, 北京大学医学部, 航天中心医院普通外科

■ 研究前沿

腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌一直是临床中关注的重点, 疾病本身引起的转移率及复发率较高, 原因也相对较多, 如何正确、适时的在手术过程中置入氟尿嘧啶缓释剂是一个需要考虑的问题。

CONCLUSION: Local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer can significantly reduce the rates of local recurrence and liver metastasis in a short time, and improve the overall survival of patients.

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

Key Words: Fluorouracil; Colorectal cancer; Survival

Gao J, Wang ZJ, Zhang JB. Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

摘要

目的: 分析腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响。

方法: 选取在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象, 根据治疗措施不同将患者分为观察组和对照组, 对照组进行常规的腹腔镜直肠癌根治术, 观察组在行腹腔镜直肠癌根治术后局部置入氟尿嘧啶缓释剂。分析对比两组术前2 d及术后的7 d白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

结果: 两组患者的术后并发症发生率不存在差异, 手术前肝肾功能和白细胞的计数与术后比较无明显差异($P>0.05$), 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P<0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 行腹腔镜肿瘤根治术时局部置入氟尿嘧啶缓释剂在短时间内能显著降低局部复发率和肝脏转移率, 并能提高患者的总生存率。

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

关键词: 氟尿嘧啶; 直肠癌; 生存率

核心提示: 腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗, 给药途径方便, 安全性高, 患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害, 无明显骨髓抑制, 无明显不良反应, 未增加术后并发症, 对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率。

高健, 王祖金, 张建波. 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

0 引言

直肠癌是临床上较为常见的恶性肿瘤, 患者首次进行根治术治疗后, 其5年生存率大概为50%, 在进行第二次根治术治疗后, 其5年生存率不足35%^[1,2]。近几年来, 我国的结直肠癌发病率 and 死亡率均高于世界平均水平, 且有上升的趋势。结直肠癌因其隐蔽性, 患者往往在确诊时已经处在肿瘤进展期^[3]。氟尿嘧啶缓释剂因其能提高有效治疗浓度并长时间维持此浓度而被广泛关注。云和县人民医院研究了腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象。所有患者确诊为直肠癌, 且无心、肺功能障碍, 能够耐受腹腔镜手术。纳入标准: Dukes分期在C期以前的病例, 患者知情同意且签订知情同意书。排除标准: Dukes分期D期以后病例或患者不同意参与研究。将所选160例患者随机分为观察组和对照组两组, 其中观察组Dukes A期患者有10例, Dukes B期患者有15例, Dukes C1期患者26例, Dukes C2期患者29例; 对照组Dukes A期患者有12例, Dukes B期患者有13例, Dukes C1期患者25例, Dukes C2期患者30例。观察组进行腹腔镜直肠癌根治术, 在术中置入缓释氟尿嘧啶进行区域化疗。对照组则进行常规腹腔镜直肠癌根治术, 不使用缓释氟尿嘧啶化疗。两组患者在年龄、性别、病

■ 相关报道

相关研究显示, 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌效果理想, 能有效的延长患者寿命, 降低局部复发率和肿瘤转移率, 可以有效地改善直肠癌患者生存质量。

表 1 两组术前后肝、肾功能和白细胞比较 (mean ± SD)

分组	肝功能		肾功能		白细胞计数 ($\times 10^9/L$)
	ALT(U/L)	AST(U/L)	血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮(mmol/L)	
观察组					
术前2 d	24.6 ± 9.6	19.0 ± 6.2	63.0 ± 4.1	2.3 ± 0.4	5.3 ± 1.6
术后7 d	31.3 ± 8.2	28.6 ± 10.0	65.4 ± 6.2	5.2 ± 0.2	8.8 ± 4.3
对照组					
术前2 d	26.2 ± 12.9	17.3 ± 8.4	64.5 ± 8.4	2.6 ± 0.6	6.0 ± 2.2
术后7 d	30.0 ± 9.0	32.3 ± 7.2	66.2 ± 7.1	6.7 ± 7.3	7.5 ± 3.5

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

表 2 两组术后并发症比较 $n(\%)$

分组	吻合口瘘	腹腔出血	化学性腹膜炎	切口感染	盆腔积液	不完全性肠梗阻
观察组	3(3.75)	2(2.50)	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	2(2.50)
对照组	2(2.50)	3(3.75)	1(1.25)	0(0.00)	1(1.25)	3(3.75)

情等一般资料上比较, 差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜手术方法: 患者在全身麻醉的状态下进行手术, 从乙状结肠系膜根部的右侧切开腹膜, 游离出肠系膜下血管并于距根部0.5 cm处离断血管, 分离直肠和直肠的全部系膜到肛提肌表面。拖出肠管及肿瘤, 在体外切除距肿瘤近端10-15 cm的肠管。将结肠近端荷包缝合并还纳腹腔。将小切口缝合, 重建气腹。腹腔镜辅助下用吻合器完成吻合。Miles式(肿瘤距肛缘3-4 cm), 距离肿瘤的上端约10-15 cm使用直线切割闭合器对闭合肠管进行切断。会阴组使用常规的手术方法对肛门进行切除, 腹腔镜则在左下腹的两个穿刺孔之间的切口, 将乙状结肠拖出至腹腔外, 近端造瘘。用43℃的蒸馏水对盆腔进行冲洗, 盆腔内置引流管经右下腹部12 mm Trocar孔引出体外, 腹壁的戳孔处使用氟尿嘧啶+0.9%氯化钠注射液(温)冲洗后缝合。

1.2.2 缓释氟尿嘧啶的使用方法: 手术过程中在50 mL冲洗器内加入缓释氟尿嘧啶颗粒, 按0.5 g/m²的体表面积给药, 单点的给药量不大于150 mg。腹腔镜下将氟尿嘧啶缓释颗粒均匀撒在盆腔创面、瘤床、肠系膜下动脉根部和肝脏的表面。所有病例在术后均使用FOLFOX统一标准方案进行常规静脉化疗。

1.2.3 评价指标: 在术前2 d及术后的7 d检测白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊

随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件对所得试验数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 统计检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后及组间肝、肾功能及白细胞及术后并发症比较 手术前后及组间肝肾功能及白细胞计数变化比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。两组术后并发症比较均无统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

2.2 两组术后局部复发和肝脏转移情况比较 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者2年生存率比较 观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

近年来, 直肠癌的发病率逐年增加。诸多因素影响直肠癌根治术后的局部复发, 除却肿瘤自身生物学因素, 其与术式的选择、病变部位及病程等均有关联^[4,5]。其主要是局部复发及肝脏

■ 创新亮点

本文研究对直肠癌患者行腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗后的复发率及转移率等进行分析, 认为根据患者实际情况确定腹腔镜肿瘤根治术中是否需要局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗, 使得患者的治疗更具针对性。

■ 应用要点

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

■名词解释

直肠癌:是指从齿状线至直肠乙状结肠交界处之间的癌,是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。直肠癌位置低,容易被直肠指诊及乙状结肠镜诊断。但因其位置深入盆腔,解剖关系复杂,手术不易彻底,术后复发率高。

表 3 两组术后局部复发及肝脏转移情况比较 *n*(%)

分组	区域复发率		肝脏转移	
	1年	2年	1年	2年
观察组	1(1.25)	6(7.50)	4(5.00)	15(18.75)
对照组	6(7.50)	13(16.25)	12(15.00)	21(26.25)
χ^2 值	5.332	3.457	4.853	1.050
<i>P</i> 值	0.023	0.101	0.042	0.355

表 4 两组患者2年生存率比较 (*n* = 80)

分组	时点生存		2年总生存率	死亡者生存时间(年)
	1年	2年		
观察组	80(100.0)	72(90.0)	90.2 ± 5.5	19.1 ± 2.7
对照组	80(100.0)	64(80.0)	80.5 ± 6.4	16.5 ± 3.2
χ^2/t 值	—	1.26	4.45	3.75
<i>P</i> 值	—	0.25	0.00	0.00

转移,局部复发率约为5%-20%,部位常见于腹主动脉旁、术区、卵巢和腹膜表面盆底等,肝脏转移率约为30%-40%^[6]。术后辅助性进行化疗能够提高直肠癌患者的恶瘤生存期及总生存率。所以选择有效的药物、科学的给药途径及适宜的给药时间都关乎化疗效果。Fishcr研究称,在原发灶被切除后21 h内残存的癌细胞就会飞速繁殖,1 wk后就增长为肉眼可见的病灶,原发病灶在切除术后7 d内,残留的癌细胞对腹腔内的化疗较敏感,是化疗的理想时机^[7,8]。

氟尿嘧啶缓释剂通过抑制嘧啶核苷酸限速酶-胸苷酸合成酶的活性,从而阻碍脱氧胸苷酸的生物合成,达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。氟尿嘧啶缓释剂是大肠癌化疗的传统经典的广谱抗肿瘤药物^[9]。该药的常规给药途径是静脉用药,氟尿嘧啶缓释剂静脉用药在体内的平均消除率为0.8 L/min,半衰期为11 min,平均分布的半衰期为3 min。因此全身用药时瘤灶的药物浓度较低,若持续性的进行静脉全身用药,则可能出现较多不良反应,减弱患者的化疗耐受性^[10,11]。因此,有效药物浓度保持时间短、不良反应大等因素影响了氟尿嘧啶缓释剂的使用。氟尿嘧啶缓释剂手术中置入的新给药方式是近年发展起来的。其在植入体内后会逐渐向膜外扩散,因此拥有较高的局部药物浓度,甚至可达1 μg/mL^[12]。同时,由于该药是缓释制剂,植入体内后,释放为:21 h释放20%,5 d释放40%,10 d释放75%以上,组织扩散细胞,扩散

半径3-6 cm,提高了药物的接触面积。是全身用药局部药物浓度的10倍以上,局部在有效药物浓度以上可维持360 h,其有效药物浓度及作用时间乘积是全身用药强度的几十至几百倍^[13,14]。此外,因药物能在外周血中长时间保持,所以可杀灭淋巴系统、全身血液中残存的肿瘤细胞,能有效抑制肿瘤往远处转移。也因是腹腔内的局部用药,其经门静脉吸收可到达肝脏,对于肝脏中的癌细胞也有一定的杀灭作用。再者,氟尿嘧啶缓释剂腹腔植入用药减少了机体药物负荷,可将药物不良反应控制在较小范围。有研究显示,手术中置入氟尿嘧啶缓释剂后术前术后患者的自然杀伤细胞计数和外周血T细胞亚群(CD3⁺除外)无显著变化,说明在术中置入氟尿嘧啶缓释剂进行区域性的缓释化疗不会明显影响围手术期患者的免疫功能^[15]。

本组研究资料表明腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗,给药途径方便,安全性高,患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害,无明显骨髓抑制,无明显不良反应,未增加术后并发症,对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用,近期治疗效果较好,提高了患者的2年生存率,值得临床应用。

4 参考文献

1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 179-182
2 李松岩, 杜晓辉, 陈凇, 沈笛, 孙刚, 王新友, 李荣. 淋

- 巴示踪剂引导腹腔镜辅助下远端胃癌根治术的临床研究. 中国普通外科杂志 2010; 19: 383-385
- 3 马骏, 单宏杰, 包召玉, 梅天明, 倪进斌. 进展期胃癌术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的临床观察. 中国肿瘤外科杂志 2013; 5: 58-59
- 4 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 5 王正冬, 周爱明, 金根培. 进展期结直肠癌患者术中行氟尿嘧啶腹腔区域性量化缓释化疗的效果观察. 山东医药 2012; 52: 84-85
- 6 王炜, 黄世锋, 陈德伦, 徐君毅. 结肠癌术中放置氟尿嘧啶缓释剂前后检测血T细胞和NK细胞的临床意义. 当代医学 2011; 17: 244-245
- 7 Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res* 2011; 168: 224-230 [PMID: 20036394 DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.001]
- 8 江平, 胡昇庠, 王崇高, 蔡永东. 区域性缓释化疗在高龄胃肠肿瘤患者术中应用. 江苏医药 2014; 40: 594-595
- 9 高振兴, 高振雅. 术中局部植入5-氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌68例临床分析. 医学理论与实践 2013; 26: 1173
- 10 李昌立. 氟尿嘧啶植入剂用于消化道恶性肿瘤手术患者效果观察. 山东医药 2012; 52: 59-60
- 11 结直肠癌术中缓释剂氟尿嘧啶腹腔内化疗共识专家组. 规范结直肠癌术中缓释型氟尿嘧啶腹腔内化疗的专家共识. 中华普通外科杂志 2011; 26: 533-535
- 12 中华医学会消化病学分会. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 979-995
- 13 池畔, 陈致奋. 直肠癌术后吻合口漏的诊断与治疗进展. 中华消化外科杂志 2014; 13: 584-590
- 14 曹金鹏, 彭翔, 胡丽娟, 邓建中, 周永辉, 程龙庆, 杨平, 李志澄. 75岁以上老年患者腹腔镜结直肠癌手术安全性的研究. 消化肿瘤杂志(电子版) 2011; 3: 82-85
- 15 郑民华. 腹腔镜低位直肠癌根治术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2013; 7: 99

■同行评价

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 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)

口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲

背景资料

目前普遍认为胃是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)主要的寄居场所。自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出*H. pylori*以来, 一些学者研究认为口腔是*H. pylori*除胃以外的另一重要寄居场所, 并且可能成为胃内*H. pylori*再感染的来源。

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲, 嘉兴市中医医院消化科 浙江省嘉兴市 314000

楼晓军, 副主任医师, 主要从事幽门螺杆菌的诊治以及消化系统肿瘤的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由楼晓军设计; 研究过程由楼晓军、沈灵娜、陈洁及李玲操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由楼晓军提供; 数据分析由楼晓军、沈灵娜及李玲完成; 本论文写作由楼晓军、沈灵娜及陈洁完成。

通讯作者: 楼晓军, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 嘉兴市中医医院消化科。lou.xj.01@163.com
 电话: 0573-82062027

收稿日期: 2016-05-13
 修回日期: 2016-05-29
 接受日期: 2016-06-06
 在线出版日期: 2016-06-28

Correlation of oral *Helicobacter pylori* infection with gastric *Helicobacter pylori* infection: Implications for eradication

Xiao-Jun Lou, Ling-Na Shen, Jie Chen, Ling Li

Xiao-Jun Lou, Ling-Na Shen, Jie Chen, Ling Li, Department of Gastroenterology, Jiaying TCM Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Lou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiaying TCM Hospital, 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2016-05-13
 Revised: 2016-05-29
 Accepted: 2016-06-06
 Published online: 2016-06-28

同行评议者

靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科;
 吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

Abstract

AIM: To investigate the correlation of oral *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with gastric *H. pylori* infection as well as their eradication.

METHODS: One hundred and fifty patients underwent ¹⁴C-urea breath test (¹⁴C-UBT), gastric histological examination (modified Giemsa staining) and bacterial culture to determine the presence of gastric *H. pylori* infection or not. HPS method was used to determine the oral *H. pylori* infection. Eighty-one patients with both gastric and oral *H. pylori* infection were selected and randomly divided into two groups to receive either regimen A (conventional quadruple therapy) or B [conventional quadruple therapy + polylysine complex mouthwash (Di beisi) to clean the mouth]. Twenty-seven patients with gastric *H. pylori* infection but without oral *H. pylori* were treated with regimen A. After treatment for 4 wk and 12 wk, ¹⁴C-UBT and HPS were used to evaluate the eradication of gastric and oral *H. pylori* infection.

RESULTS: In the 150 patients included, the rate of oral *H. pylori* infection was significantly higher in patients with gastric *H. pylori* infection than in those without [75.00% (81/108) vs 38.10% (16/42), $\chi^2 = 18.025$, $P < 0.05$]. After 4 wk of treatment with regimen A, the rate of eradication of gastric *H. pylori* infection was significantly lower in patients with oral *H. pylori* infection than in those without [60.98% (25/41) vs 88.89% (24/27),

$\chi^2 = 6.300, P < 0.05$)]。For regimen B, the rates of eradication of gastric and oral *H. pylori* infection were 90% (36/40) and 65.00% (26/40), respectively, which were significantly higher than those treated with regimen A (60.98% and 17.07%, respectively, $\chi^2 = 7.168, P < 0.05$). The eradication rates for each group were similar between 12 wk and 4 wk.

CONCLUSION: Oral *H. pylori* infection correlates with gastric *H. pylori* infection, and the presence of oral *H. pylori* infection can reduce the *H. pylori* eradication rate by conventional therapy. Oral and gastric comprehensive treatment program can significantly increase the eradication rate of *H. pylori* infection.

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

Key Words: Oral cavity; Stomach; *Helicobacter pylori*; Eradication rate

Lou XJ, Shen LN, Chen J, Li L. Correlation of oral *Helicobacter pylori* infection with gastric *Helicobacter pylori* infection: Implications for eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2918-2922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2918.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2918>

摘要

目的: 探讨口腔幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃*H. pylori*感染及根除率的相关性。

方法: 对150例患者采用¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-urea breath test, ¹⁴C-UBT)、胃黏膜组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养联合检测来判断胃内*H. pylori*感染情况, 用*H. pylori*唾液测试板(HPS法)判断口腔*H. pylori*感染情况。选取胃与口腔*H. pylori*均阳性患者81例, 随机分组后分别予以方案A(常规四联药物)或方案B[常规四联药物+多聚赖氨酸复合体漱口液(迪倍思)清洁口腔]治疗, 胃*H. pylori*阳性、口腔*H. pylori*阴性患者27例则全部予方案A治疗, 治疗结束后4、12 wk复查¹⁴C-UBT及HPS观察胃及口腔*H. pylori*感染及根除情况。

结果: 150例患者中, 胃*H. pylori*阳性患者口腔*H. pylori*阳性率75.00%(81/108)高于胃*H. pylori*阴性患者口腔*H. pylori*阳性率38.10%(16/42), 差异有统计学意义

($\chi^2 = 18.025, P < 0.05$), 治疗后4 wk方案A胃*H. pylori*根除率: 口腔*H. pylori*阳性组为60.98%(25/41), 低于口腔*H. pylori*阴性组88.89%(24/27), 两组比较有统计学差异($\chi^2 = 6.300, P < 0.05$); 方案B治疗胃*H. pylori*根除率90.00%(36/40), 口腔*H. pylori*根除率65.00%(26/40), 均高于方案A治疗组(60.98%、17.07%), 比较有统计学差异($\chi^2 = 7.168, P < 0.05$), 治疗后12 wk各组根除率比较与4 wk结果类似。

结论: 口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染有相关性, 并可降低常规药物治疗*H. pylori*的根除率; 口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高*H. pylori*感染的根除率。

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

关键词: 口腔; 胃; 幽门螺杆菌; 根除率

核心提示: 采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的根除情况, 发现口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染有相关性, 口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高*H. pylori*感染的根除率。

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲. 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2918-2922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2918.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2918>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性萎缩性胃炎、十二指肠溃疡、胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤和胃腺癌的发生有关, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已经将*H. pylori*列为第一类致癌因子^[1]。自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出*H. pylori*以来, 一些学者研究认为口腔是*H. pylori*除胃以外的另一重要寄居场所, 且口腔与胃内*H. pylori*具有同源性, 并且可能成为胃内*H. pylori*再感染的来源^[2-7]。口腔与胃的*H. pylori*感染是否存在相关性, 即口腔和胃的*H. pylori*有无相互感染, 这就为胃*H. pylori*的根除提供了一个新的逻辑思路。新近研究提示*H. pylori*唾液测试板(HPS法)是一

■ 研究前沿

口腔与胃的*H. pylori*感染是否存在相关性, 即口腔和胃的*H. pylori*有无相互感染, 口腔*H. pylori*是否与胃*H. pylori*根除率下降及再燃、复发有关, 这就为*H. pylori*的根除提供了一个新的逻辑思路。

■ 相关报道

Boyanova和Bharath等用不同方法在唾液、牙菌斑和牙周黏膜中检测到*H. pylori*的特异基因, Assumpcao等应用PCR技术比较分析了99例患者胃黏膜和牙菌斑中的*H. pylori*, 发现89%患者牙菌斑中所检测到的基因型与胃黏膜*H. pylori*基因型具有一致性。HPS是新近研发的一种唾液*H. pylori*检测方法, 具有快速简便, 较高敏感性和特异性, 可用于口腔*H. pylori*感染的诊断和临床流行病学调查。

■ 创新盘点

本文通过 *H. pylori* 液测试板 (HPS) 法来判断口腔 *H. pylori* 感染情况, 同时用 ^{14}C -尿素呼气试验 (^{14}C -urea breath test, ^{14}C -UBT)、胃黏膜组织学检查 (改良 Giemsa 染色) 及细菌培养联合检测来判断胃内 *H. pylori* 感染情况, 继而采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃 *H. pylori* 感染的根除情况, 并分析口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染及根除率的相关性。

种灵敏度、特异性较高的诊断口腔 *H. pylori* 感染的快速非创伤性检测方法^[8,9]。为此, 本研究通过 HPS 法来判断口腔 *H. pylori* 感染情况, 同时用 ^{14}C -尿素呼气试验 (^{14}C -urea breath test, ^{14}C -UBT)、胃黏膜组织学检查 (改良 Giemsa 染色) 及细菌培养联合检测来判断胃内 *H. pylori* 感染情况。继而对胃 *H. pylori* 与口腔 *H. pylori* 均阳性患者随机分组, 分别予以方案 A: 常规四联药物治疗; 方案 B: 常规四联药物治疗+多聚赖氨酸复合体漱口液 (迪倍思)^[10] 清洁口腔治疗, 对胃 *H. pylori* 阳性、口腔 *H. pylori* 阴性患者予方案 A 治疗, 观察口腔和胃 *H. pylori* 的感染率以及治疗后根除率情况, 并分析口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染及根除率的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择 2013-06/2015-06 因上消化道症状来嘉兴市中医医院门诊或住院接受胃镜检查患者共 150 例, 其中男性 79 例, 女性 71 例, 年龄 16-80 岁 (平均 40 岁 \pm 11.52 岁), 经胃镜及病理明确诊断, 其中慢性浅表性胃炎 81 例, 慢性萎缩性胃炎 13 例, 消化性溃疡 31 例, 反流性食管炎 6 例, 十二指肠球炎 9 例, 胃息肉 7 例, 胃癌 3 例。所有纳入研究的患者 4 wk 内未服用质子泵抑制剂、铋剂及抗生素等影响 *H. pylori* 检测结果的药物。所有研究对象入选后均接受 *H. pylori* 联合检测及 HPS 检测, 分析胃及口腔 *H. pylori* 感染情况, 再选取胃与口腔 *H. pylori* 均阳性患者 81 例, 随机分组后分别予以方案 A (41 例) 或方案 B (40 例) 治疗, 胃 *H. pylori* 阳性、口腔 *H. pylori* 阴性患者 27 例则全部予方案 A 治疗, 全部接受治疗患者分别于治疗结束后 4、12 wk 复查 ^{14}C -UBT 及 HPS 观察胃及口腔 *H. pylori* 感染及根除情况。HPS、迪倍思漱口液购自美商独资美利泰格诊断试剂有限公司。

1.2 方法

1.2.1 胃 *H. pylori* 联合检测: 胃镜检查时在胃窦部距幽门孔 3 cm 左右取 2 块活检标本, 分别做组织学检查 (改良 Giemsa 染色) 及细菌培养, 胃镜检查结束后让受检者空腹行 ^{14}C -UBT 检查。诊断标准: 三项任一项阳性作为 *H. pylori* 感染阳性的诊断标准, 三项均阴性则作为 *H. pylori* 感染阴性诊断标准^[11]。

1.2.2 HPS 法口腔 *H. pylori* 检测: 于胃镜检查前 (空腹 8 h 以上, 晨起患者避免刷牙及漱口), 留

取唾液 1 mL 立即 5 min 内现场 HPS 检测。用吸管吸取 2 滴唾液滴加在 HPS 的加样孔内, 再滴加缓冲剂 1-2 滴, 5-15 min 内观察结果, 显示纸上检测带 (T 区) 和对照带 (C 区) 均出现色带为阳性, 只在 C 区出现色带为阴性, 均未出现色带为无效^[8,9]。

1.2.3 治疗: 方案 A: 四联药物口服根除治疗: 阿莫西林 1000 mg *bid* (青霉素过敏者用呋喃唑酮 100 mg *bid*), 克拉霉素 500 mg *bid*, 胶体果胶铋 200 mg *bid*, 泮托拉唑 40 mg *bid*, 疗程 10 d。方案 B: 四联药物口服根除 *H. pylori* 治疗+迪倍思漱口液治疗。迪倍思漱口液于治疗开始后每天 2 次, 每次 20 mL, 含在口内做漱口动作 2 min, 吐掉后清水漱口, 疗程 4 wk。

统计学处理 应用统计软件 SPSS19.0 版进行数据处理, 率的显著性检验用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前胃及口腔 *H. pylori* 检测情况 150 例患者行 *H. pylori* 联合检测检出胃 *H. pylori* 阳性率为 72.00% (108/150), HPS 法检测口腔 *H. pylori* 阳性率 64.67% (97/150), 胃 *H. pylori* 阳性患者口腔 *H. pylori* 阳性率 75.00% (81/108), 胃 *H. pylori* 阴性患者口腔 *H. pylori* 阳性率 38.10% (16/42)。结果进行 χ^2 检验, 胃 *H. pylori* 阳性组口腔 *H. pylori* 阳性率明显高于胃 *H. pylori* 阴性组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 18.025$, $P < 0.05$)。

2.2 治疗结束后 4 wk 复查 ^{14}C -UBT 和 HPS 情况 结果显示, 方案 A (四联药物口服) 组胃 *H. pylori* 根除率: 口腔 *H. pylori* 阳性组为 60.98% (25/41), 口腔 *H. pylori* 阴性组为 88.89% (24/27), 两组比较有统计学差异 ($\chi^2 = 6.300$, $P < 0.05$)。方案 B (四联药物口服+迪倍思漱口液) 组胃 *H. pylori* 根除率为 90.00% (36/40), 与方案 A 口腔 *H. pylori* 阳性治疗组 60.98% (25/41) 比较, 两者有统计学差异 ($\chi^2 = 9.173$, $P < 0.05$)。口腔 *H. pylori* 根除率: 方案 A 组为 17.07% (7/41), 方案 B 组为 65.00% (26/40), 两者比较有统计学差异 ($\chi^2 = 19.263$, $P < 0.05$)。

2.3 治疗结束后 12 wk 复查 ^{14}C -UBT 和 HPS 情况 结果显示, 方案 A 组胃 *H. pylori* 根除率: 口腔 *H. pylori* 阳性组为 53.66% (22/41), 口腔 *H. pylori* 阴性组为 81.48% (22/27), 两组比较有统计学差异

($\chi^2 = 5.518, P < 0.05$). 方案B组胃 *H. pylori* 根除率为85.00%(34/40), 与方案A口腔 *H. pylori* 阳性治疗组53.66%(22/41)比较, 两者有统计学差异($\chi^2 = 9.321, P < 0.05$). 口腔 *H. pylori* 根除率: 方案A组为12.20%(5/41), 方案B组为42.50%(17/40), 两者比较有统计学差异($\chi^2 = 9.399, P < 0.05$).

3 讨论

目前普遍认为胃是 *H. pylori* 主要的寄居场所. 自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出 *H. pylori* 以来, 一些学者研究认为口腔是 *H. pylori* 除胃以外的另一重要寄居场所, Boyanova和Bharath等用不同方法在唾液、牙菌斑和牙周黏膜中检测到 *H. pylori* 的特异基因^[2,3], Assumpção等^[4]应用PCR技术比较分析了99例患者胃黏膜和牙菌斑中的 *H. pylori*, 发现89%患者牙菌斑中所检测到的 *H. pylori* 基因型与胃黏 *H. pylori* 基因型具有一致性. Song等^[5]对4例患者口腔与胃 *H. pylori* 的PCR扩增产物进行了DNA测序, 结果显示患者龈下牙菌斑与其本人的胃黏膜PCR扩增产物的测序结果相同或有1-3个碱基不同, 说明胃与口腔 *H. pylori* 的基因同源性达到98%以上, 有研究^[6,7]也提示口腔与胃内 *H. pylori* 具有同源性, 并且可能成为胃内 *H. pylori* 再感染的来源.

目前用于 *H. pylori* 的检测方法较多, ¹⁴C-UBT、胃黏膜组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养是目前胃内 *H. pylori* 检测比较成熟可靠的方法, 其中¹⁴C-UBT敏感性和特异性均高且无需胃镜检查, 易为患者接受, 常用于抗 *H. pylori* 治疗后复查. 但上述方法用于口腔 *H. pylori* 检测都有一定的局限性. HPS是新近研发的一种唾液 *H. pylori* 检测方法, 其应用胶体金层析式双抗体夹心法原理, 采用纯化的CagA阳性 *H. pylori* 尿素酶单克隆抗体, 定性检测人体唾液中相应 *H. pylori* 产生的尿素酶, 从而诊断 *H. pylori* 感染性疾病. HPS法在临床上的应用结果显示HPS法快速简便, 而且敏感性、特异性高, 可用于口腔 *H. pylori* 感染的诊断和临床流行病学调查^[8,9,12-14].

本研究对150例患者进行 *H. pylori* 联合检测及HPS检测, 判断胃及口腔 *H. pylori* 感染情况, 并通过常规口服四联药物根除胃 *H. pylori* 治疗(方案A)及胃与口腔同步联合根除 *H. pylori* 治疗(方案B), 其结果显示: (1)胃 *H.*

pylori 阳性患者口腔 *H. pylori* 阳性率高于胃 *H. pylori* 阴性患者口腔 *H. pylori* 阳性率; (2)口腔 *H. pylori* 阳性患者胃 *H. pylori* 的根除率低于口腔 *H. pylori* 阴性患者胃 *H. pylori* 的根除率; 提示口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染关系密切, 口腔 *H. pylori* 可降低胃 *H. pylori* 的根除率, 两者可能互为感染源, 这也与之前国内外的一些研究成果一致^[15,16]. 此外, 本研究也发现常规药物口服治疗不能有效根除口腔 *H. pylori* (根除率 < 20%), 这可能由于口腔 *H. pylori* 存在于龈沟液及牙菌斑中, 菌斑微生物具有独特的“生物膜”使药物不能到达而发挥疗效^[17]. 本研究用多聚赖氨酸复合体漱口水(迪倍思)清洁口腔联合口服药物治疗口腔 *H. pylori* 感染, 发现根除率有明显提高(根除率 > 42%), 进一步验证了叶国钦等^[10]报道的多聚赖氨酸复合体漱口水对根除口腔 *H. pylori* 有效. 本研究用方案B根除胃 *H. pylori*, 其4 wk与12 wk胃 *H. pylori* 根除率均明显高于方案A治疗组, 提示口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高 *H. pylori* 感染的根除率. 在口腔 *H. pylori* 治疗方法上, 高文等^[17]观察到口腔洁治联合常规药物治疗可提高胃 *H. pylori* 的根除率, 谢静芳等^[18]综述中草药也有一定抑杀 *H. pylori* 的作用. 文中作者尝试用黄连、连翘、蒲公英、百合等中药自拟方煎制后嘱患者漱口, 发现对口腔 *H. pylori* 根除也似有疗效, 有待进一步验证. 因此, 根除 *H. pylori* 是一项系统工程, 需要消化科、口腔科、中医科等多学科共同努力, 才有可能最终提高 *H. pylori* 根除率, 控制 *H. pylori* 传染源、减少 *H. pylori* 传播.

应用要点

本文发现口腔和胃的联合治疗途径可提高 *H. pylori* 根除率, 提出根除 *H. pylori* 是一项系统工程, 需要消化科、口腔科、中医科等多学科共同努力, 才有可能最终提高 *H. pylori* 根除率, 控制 *H. pylori* 传染源、减少 *H. pylori* 传播.

4 参考文献

- 1 Yu FJ, Wu DC, Kuo CH, Lu CY, Su YC, Lee YC, Lin SR, Liu CS, Jan CM, Wang WM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2001; 17: 344-350 [PMID: 11593960]
- 2 Boyanova L, Panov V, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. Characterization of oral *Helicobacter pylori* strain by 4 methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 287-288 [PMID: 24075629 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.030]
- 3 Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014; 18: 19-24 [PMID: 24959032 DOI: 10.4103/0973-029X.131885]
- 4 Assumpção MB, Martins LC, Melo Barbosa HP, Barile KA, de Almeida SS, Assumpção PP,

同行评价

H. pylori 的根除率下降以及根除后再燃或复发一直是临床上亟待解决的难题, 本研究通过HPS法来判断口腔*H. pylori*感染情况, 同时用¹⁴C-UBT、改良Giemsa染色及细菌培养联合检测来判断胃内*H. pylori*感染情况, 继而采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃*H. pylori*感染的根除情况, 并分析口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染及根除率的相关性, 有一定新意.

- Corvelo TC. Helicobacter pylori in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3033-3039 [PMID: 20572307]
- 5 Song Q, Spahr A, Schmid RM, Adler G, Bode G. Helicobacter pylori in the oral cavity: high prevalence and great DNA diversity. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2162-2167 [PMID: 11215732]
- 6 彭惠, 潘国宗, 曹世植, 赵国荣. 在唾液中检测幽门螺杆菌的意义. *中华内科杂志* 1999; 38: 171-173
- 7 Nguyen AM, el-Zaatari FA, Graham DY. Helicobacter pylori in the oral cavity. A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 705-709 [PMID: 7621027]
- 8 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌尿素酶的检测及其临床意义. *医学诊断* 2012; 2: 23-29
- 9 楼晓军, 王彩花, 朱永良, 温晓伟, 马德发. 幽门螺杆菌唾液测试板与¹⁴C-尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染的比较. *实用医学杂志* 2011; 27: 2356-2358
- 10 叶国钦, 叶小钦, 叶小培, Noriko Hazeki-Taylor, Karin Everett, Hyun-Hee Shin. 多聚赖氨酸复合体治疗口腔幽门螺旋杆菌感染的疗效观察. *中国医疗前沿* 2010; 5: 1-4
- 11 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识意见. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 12 郝庆, 宋军民, 李岩. 幽门螺杆菌唾液测试板与¹⁴C尿素呼气试验的比较研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 628-629
- 13 楼晓军, 楼雅依, 陈晓琴, 万里, 马德发. 唾液测试板检测幽门螺杆菌感染的临床价值. *中国内镜杂志* 2009; 15: 886-888
- 14 Yee KC, Wei MH, Yee HC, Everett KD, Yee HP, Hazeki-Talor N. A screening trial of Helicobacter pylori-specific antigen tests in saliva to identify an oral infection. *Digestion* 2013; 87: 163-169 [PMID: 23615458]
- 15 赖跃兴, 朱佳莉, 徐萍, 李清华, 吴杰. 口腔幽门螺杆菌感染对胃幽门螺杆菌根除和复发的影响. *实用医学杂志* 2014; 30: 276-278
- 16 Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, Labbrozzi M, Muiño JM, Elsner B, Avagnina A, Denninghoff V. Helicobacter pylori and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9922-9935 [PMID: 25110422 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9922]
- 17 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
- 18 谢静芳, 金小晶. 中药复方治疗幽门螺杆菌相关性胃病. *河南中医* 2013; 33: 543-545

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用

徐小青, 浦俭斌, 曹勤

徐小青, 浦俭斌, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

徐小青, 住院医师, 主要从事幽门螺杆菌相关的基础及临床研究。

基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研基金资助(重点)项目, No. 2015PTKW007。

作者贡献分布: 徐小青与浦俭斌对此文所做贡献均等; 此课题由徐小青与曹勤设计; 研究过程由徐小青与浦俭斌操作完成; 数据分析由浦俭斌完成; 论文写作由徐小青与曹勤完成。

通讯作者: 曹勤, 教授, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科。doctorcaq@163.com
电话: 021-22233634
传真: 021-52665957

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-05-22

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Diagnostic value of neutrophil infiltration in *Helicobacter pylori* infection

Xiao-Qing Xu, Jian-Bin Pu, Qin Cao

Xiao-Qing Xu, Jian-Bin Pu, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Key Project of Independent Innovation Research Foundation of Health System of Putuo District of Shanghai, No. 2015PTKW007.

Correspondence to: Qin Cao, Professor, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. doctorcaq@163.com

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-05-22

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of neutrophil infiltration in the diagnosis of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: From March 2015 to March 2016, 140 patients with dyspepsia symptoms who received upper gastrointestinal endoscopy were included in this study. The diagnosis of *H. pylori* infection was confirmed by ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT) as the gold standard. The value of neutrophil infiltration in the diagnosis of *H. pylori* infection was analyzed using Chi-square test.

RESULTS: The sensitivity, specificity, positive predication value (PPV) and negative predication value (NPV) of neutrophil infiltration in the diagnosis of *H. pylori* infection were 88.5%, 84.8%, 81.8%, and 90.5%, respectively. Neutrophil infiltration of gastric mucosa in histology analysis was strongly associated with *H. pylori* infection ($P = 0.000$), with moderate-severe neutrophil infiltration highly hinting *H. pylori* infection ($P = 0.033$).

CONCLUSION: Neutrophil infiltration is closely associated with *H. pylori* infection. The severer the degree of neutrophil infiltration, the higher the value for diagnosis of *H. pylori* infection.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Neutrophil infiltration; Histology

Xu XQ, Pu JB, Cao Q. Diagnostic value of neutrophil infiltration in *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren*

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染的检测对于 *H. pylori* 相关疾病的诊疗至关重要, 基于尿素酶的检测方法如快速尿素酶试验和 ¹³C/¹⁴C-尿素呼气试验在临床实践中最为常用, 但经常受到许多药物的影响出现假阴性结果。胃黏膜组织的活动性炎症可高度提示存在 *H. pylori* 感染, 而中性粒细胞是炎症活动性的一个标志。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

本文主要探讨中性粒细胞浸润是否可作为*H. pylori*感染的标志, 并评估其预测价值, 研究结果将为临床医生发现*H. pylori*感染提供线索, 提高*H. pylori*的诊断率。

Xiaohua Zazhi 2016; 24(18): 2923-2926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2923.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2923>

摘要

目的: 评价中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的应用价值。

方法: 选取2015-03/2016-03因反复消化不良症状来上海中医药大学附属普陀医院接受胃镜及活检检查的门诊患者共140例, 以¹³C-尿素呼气试验作为*H. pylori*感染的金标准, χ^2 检验分析中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染的预测价值。

结果: 中性粒细胞浸润提示*H. pylori*感染的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为88.5%、84.8%、81.8%、90.5%, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关($P = 0.000$), 尤其中-重度中性粒细胞浸润高度提示*H. pylori*感染($P = 0.033$)。

结论: 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 中性粒细胞浸润; 组织病理学

核心提示: 本文评价中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的价值, 结果表明, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。中性粒细胞浸润可作为提示*H. pylori*感染的标志。

徐小青, 浦俭斌, 曹勤. 中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2923-2926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2923.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2923>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的正确诊断对许多上消化道疾病的诊治至关重要, 基于尿素酶的检测方法包括快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)和¹³C/¹⁴C-尿素呼气试验(urea breath test, UBT)在临床实践中最为

常用。然而上述两种方法常常受到药物或不同疾病状态影响而出现假阴性结果^[1-3]。胃黏膜组织的活动性炎症可高度提示存在*H. pylori*感染^[4]。而中性粒细胞是炎症活动性的标志。中性粒细胞浸润是否可作为*H. pylori*感染的标志? 其预测价值如何? 为此本研究拟分析人群中胃镜组织病理学中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染诊断的预测价值。采用¹³C-UBT作为金标准评估*H. pylori*感染情况, 探讨中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-03/2016-03连续来上海中医药大学附属普陀医院消化科门诊就诊, 主诉为反复腹痛、腹胀、嗝气、反酸等消化不良症状, 行胃镜及胃黏膜组织活检病理检查的患者。记录患者行胃镜检查前4 wk前用药史及*H. pylori*治疗情况。排除标准: 胃镜检查前4 wk内有抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂、丽珠得乐类等用药史, 或有胃切除手术史。本研究经伦理委员会批准, 所有入选者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查: 胃镜检查按常规操作规程进行, 所有患者在胃窦小弯侧距幽门口3 cm内取胃黏膜组织2块用于组织学病理HE染色镜检。

1.2.2 组织病理学诊断: 将胃镜下所取胃黏膜活检组织迅速放入40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋、切片, 常规HE染色, 由一位经验丰富的组织病理医师进行光学显微镜观察, 诊断参照新悉尼标准^[5]。病理学指标包括炎症活动性(中性粒细胞浸润)、慢性炎症、萎缩、肠化生和不典型增生等。按照最新中国慢性胃炎共识意见^[6], 慢性炎症背景上有中性粒细胞浸润则可认为炎症活动性阳性。各项指标的严重程度按修订的悉尼标准分为4个等级: 0提示无; +提示轻度; ++提示中度; +++提示重度。病理医师不被告知患者的临床诊断。

1.2.3 *H. pylori*感染的评估: 以¹³C-UBT为金标准, 所有患者检查4 wk前均未服用抑酸及抗生素等药物, 且在清晨空腹或至少禁食8 h后受检。¹³C-UBT值 ≥ 4.0 时诊断*H. pylori*阳性。

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行处理。阳性率的比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

■ 相关报道

Coskun等研究提示*H. pylori*感染者的炎症活动性显著高于未感染者, 该结论在本文研究结果也得到了进一步证实, 另外本文结果还显示中性粒细胞浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

2 结果

2.1 病例基本资料 共有140例患者纳入研究, 男性48例, 女性62例, 年龄范围21-78岁, 平均年龄48.5岁, 其中82例功能性不良, 36例消化性溃疡, 22例胃癌。

2.2 中性粒细胞浸润预测*H. pylori*感染的准确性 采用¹³C-UBT为金标准评估*H. pylori*感染情况。140例随机选取的患者中*H. pylori*感染率为43.6%(61/140), 组织学检查中性粒细胞浸润阳性率为47.1%(66/140)。

2.2.1 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染相关性: 按有无中性粒细胞浸润将病例分为2组, 在中性粒细胞浸润阳性患者中经金标准证实为*H. pylori*感染的阳性率为81.8%(54/66), 显著高于中性粒细胞浸润阴性患者的*H. pylori*阳性率9.5%(7/74), 差异有统计学意义($P = 0.000$)。

2.2.2 中性粒细胞浸润程度与*H. pylori*感染相关性: 在66例中性粒细胞浸润阳性患者中, 按浸润程度分为轻度中性粒细胞浸润和中-重度中性粒细胞浸润2组, *H. pylori*阳性率在伴中-重度中性粒细胞浸润患者中要高于轻度中性粒细胞浸润的患者(83.9% vs 60%, 26/31 vs 21/35), 两者差异有统计学意义($P = 0.033$)。由此得出, 中性粒细胞浸润预测*H. pylori*感染的敏感性为88.5%, 特异性为84.8%, 阳性预测值为81.8%, 阴性预测值为90.5%, 中性粒细胞浸润及浸润程度与*H. pylori*感染密切相关。

3 讨论

*H. pylori*感染的检测对于上消化道疾病如胃癌、消化性溃疡和慢性萎缩性胃炎等的治疗至关重要。目前临床上最常用的是基于尿素酶的快速尿素酶试验和¹³C/¹⁴C-UBT。在我国这样胃癌高发的地区, 胃镜是未经调查的消化不良患者的首要检查手段^[7], 他不但能诊断胃内病变, 以胃黏膜活检组织为基础的RUT还能检测*H. pylori*, 具有快速准确的特点。UBT作为一种非侵入性检测手段常作为*H. pylori*诊断的金标准, 反映全胃的实时状态。但许多药物如质子泵抑制剂、抗生素等、疾病或是胃手术可导致这两种方法出现假阴性结果^[1,2]。活检部位的局限性也可能导致RUT的假阴性^[8]。本研究采用¹³C-UBT作为诊断*H. pylori*感染的金标准, 既可反映全胃的实时状态, 又克服了RUT取材随意性的缺陷, 并根据*H. pylori*共识意见嘱患

者停药4 wk排除药物影响^[9]。

*H. pylori*一旦定植在胃黏膜上, 便可引起以炎症细胞浸润为特征的炎症反应。*H. pylori*诱导的炎症反应以中性粒细胞浸润为其主要特点^[10,11]。胃炎分类的新悉尼系统中指出如果胃镜下胃黏膜活检中取的胃窦和胃体的活检标本足够的话, 几乎所有*H. pylori*阳性患者的胃黏膜标本中均可检出中性粒细胞^[5]。研究表明胃黏膜炎症活动性与*H. pylori*感染明显相关, *H. pylori*感染者的炎症活动性显著高于未感染者^[12,13]。Warren^[14]发现中性粒细胞是*H. pylori*感染存在与否的一个非常敏感的指标, 可在感染治愈后几天内消失, 若根除失败则持续存在。国内外学者发现慢性胃炎*H. pylori*根除成功后, 患者炎症活动性均可得到减轻或消失^[6,15,16]。本研究结果显示中性粒细胞浸润提示*H. pylori*感染的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为88.5%、84.8%、81.8%、90.5%, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 与其他学者结论一致, 尤其中-重度中性粒细胞浸润预测存在*H. pylori*感染的价值更高。

因此中性粒细胞浸润是*H. pylori*感染的敏感指标, 在临床实践中, 对于消化系症状反复发作患者, 组织病理学显示中性粒细胞浸润阳性的患者, 尤其浸润程度在中度以上者, 临床医生需高度警惕*H. pylori*检测的假阴性, 详细询问患者病史及用药史, 并在不同时间或采取多种方法明确*H. pylori*感染情况, 提高*H. pylori*的诊断率。

4 参考文献

- Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med* 2015; 3: 9 [PMID: 25705641 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04]
- Oak JH, Chung WC, Jung SH, Choi KH, Kim EJ, Kang BK, Kang BR, Kong SE, Paik CN, Lee KM. [Effect of acid pump antagonist (Revaprazan, Revanex(R)) on result of 13C urea breath test in patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 8-13 [PMID: 21258195]
- Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2380-2383 [PMID: 10483995]
- Taha AS, Dahill S, Morran C, Hudson N, Hawkey CJ, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI. Neutrophils, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116: 254-258 [PMID: 9922304]

■创新盘点

本文研究表明胃黏膜组织病理学中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 强调了中性粒细胞浸润可作为提示*H. pylori*感染的标志, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

■应用要点

本文关于胃黏膜组织病理学中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染关系的研究将为临床医生发现*H. pylori*感染提供线索, 提示临床医生及时发现基于尿素酶检测方法的假阴性, 具有广泛的临床应用价值。

■ 同行评价

本研究表明中性粒细胞浸润与 *H. pylori* 感染密切相关, 中性粒细胞浸润可作为提示 *H. pylori* 感染的标志, 浸润程度越高, 对 *H. pylori* 感染的预测价值更高, 研究具有一定的科学性和可读性。

- 5 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181 [PMID: 8827022]
- 6 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2012年, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 5-16
- 7 Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, Hao YT, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 239-252 [PMID: 25429769 DOI: 10.1111/apt.13028]
- 8 Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887]
- 9 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-2012-302084]
- 10 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [PMID: 17200707]
- 11 Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 615-640 [PMID: 11018139]
- 12 Coskun A, Yukselen V, Meteoglu I, Ergin F, Kadikoylu G, Yasa MH, Karaoglu AO. H. pylori positivity and various pathological, endoscopic and clinical features correlated with each other. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 1305-1309 [PMID: 26627512]
- 13 白金梅. 胃黏膜活检切片中幽门螺杆菌感染的临床病理分析. *中国实用医刊* 2014; 41: 44-46
- 14 Warren JR. Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 705-751 [PMID: 11030082]
- 15 孙佩玉. 序贯疗法联合口腔洁治对慢性萎缩性胃炎患者胃幽门螺杆菌根除的近期疗效研究. *中国全科医学* 2015; 18: 1172-1175
- 16 Katsurahara M, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Inoue H, Fujita N, Tanaka K, Horiki N, Gabazza EC, Takei Y. Reactive nitrogen species mediate DNA damage in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2009; 14: 552-558 [PMID: 19889073 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00719.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合症1例

高仕霖, 张连峰

高仕霖, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

高仕霖, 主要从事上消化道肿瘤的发生机制及胰腺疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 高仕霖整理并书写病历; 张连峰审校.

通讯作者: 张连峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
yfyfzhang@163.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2016-03-24

修回日期: 2016-05-18

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome

Shi-Lin Gao, Lian-Feng Zhang

Shi-Lin Gao, Lian-Feng Zhang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yfyfzhang@163.com

Received: 2016-03-24

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

Guillain Barré syndrome is an autoimmune disease mediated by cellular immunity and humoral immunity. This disease mistakenly attacks the peripheral nervous system and

always damages the vegetative nervous system. Once the disease is progressing, the breathing muscles may also be affected, thus leading to respiratory failure. This disease is more frequent in children. Paralytic ileus is rarely reported as a presenting symptom of Guillain Barré syndrome.

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

Key Words: Guillain Barré syndrome; Paralytic ileus; Intestinal pseudo-obstruction

Gao SL, Zhang LF. Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2927-2930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2927>

摘要

格林-巴利综合症(Guillain Barré syndrome)是一种由细胞免疫与体液免疫介导的神经系统自身免疫疾病, 发病机制可能为自身免疫系统错误攻击了人体自身周围神经, 该病常常累及自主神经, 重症者累及呼吸肌, 造成呼吸肌麻痹, 危及患者生命. 该病儿童多发, 成年人且以麻痹性肠梗阻为首发症状实属罕见, 特别对于消化科医生极易造成误诊.

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

关键词: 麻痹性肠梗阻; 假性肠梗阻; 格林巴利综合征

核心提示: 麻痹性肠梗阻是消化科常见疾病, 其诊断并不复杂, 但其病因多种多样, 本文报告了

背景资料

格林巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是由细胞免疫与体液免疫介导的以外周神经损伤为主要特点的神经系统自身免疫性疾病. 该病多由病毒感染诱导, 发病前多有前驱感染史, 该病目前具体发病机制不清, 可能是由于自身免疫系统错误的攻击了自身周围神经, 造成神经系统损伤.

同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

■ 研究前沿

麻痹性肠梗阻多为外科手术刺激及急性胰腺炎腹腔刺激所引起, 其他原因引起的麻痹性肠梗阻消化医生需要重视。

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例, 该病例实属罕见, 并且本病十分凶险值得消化科医生关注。

高仕霖, 张连峰. 以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2927-2930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2927>

0 引言

格林-巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是一种严重的周围神经病变, 多发生于儿童. 该病主要临床表现为进行性对称性肢体肌力减弱, 腱反射减弱, 可伴随自主神经受损, 常表现为心率、心电图(electrocardiogram, ECG)等异常. 该病目前具体发病机制不清, 可能是由于自身免疫系统错误的攻击了自身周围神经, 造成神经系统损伤. 本病高龄患者不多见, 如果以麻痹性肠梗阻为首发症状则更容易误诊, 该病约30%患者可以累及呼吸肌, 造成呼吸衰竭^[1], 故需尽早明确该病诊断给予治疗. 郑州大学第一附属医院消化内科近期收治1例以麻痹性肠梗阻为首发症状的老年格林巴利患者, 现报道如下。

1 病例报告

男, 54岁, 以“腹痛2 wk”为主诉, 收入郑州大学第一附属医院消化内科. 患者2 wk前因进食油腻食物后出现腹痛, 表现为全腹胀痛, 脐周偏左较为显著, 阵发性加重, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 停止肛门排便及排气, 无发热、咳嗽、咳痰, 无胸闷、心悸患者患“高血压病”10余年, 平日口服硝苯地平缓释片20 mg qd治疗, 未检测血压, 既往因“阑尾炎”行“阑尾切除术”, 无糖尿病等其他疾病, 患病前1 mo无发热、特殊感染史, 无家族遗传史. 入院查体: 一般情况稍差, 急性病容, 神志清, 精神尚可, 心肺功能未及明显异常, 腹软, 上腹部及脐周有压痛, 无反跳痛, 肝脾未触及, 肠鸣音减弱, 四肢无明显减弱, 双下肢肌力V级正常, 双上肢肌力III级; 实验室检查: 白细胞数 $5.90 \times 10^9/L$; 红细胞 $4.62 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白144 g/L; 血小板总数 $274 \times 10^9/L$; 钾4.41 mmol/L; 钠133 mmol/L; 氯92.9 mmol/L; 钙2.15 mmol/L; 甲状腺功能: 游离三碘甲状腺原

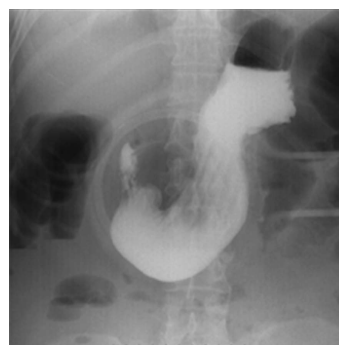


图1 上消化道造影。



图2 腹部X线。

氨酸3.31 pmol/L; 游离甲状腺素12.31 pmol/L; 促甲状腺激素0.42 $\mu U/mL$. 肝肾功能未见明显异常, 血尿酸淀粉酶未见明显异常, 抗核抗体、抗双链DNA、类风湿因子等自身免疫抗体均为阴性; 胃镜检查见胃内大量潴留, 未见明显狭窄及梗阻. 行腹部立位平片可见液气平面及肠道积气(图1, 2). 行腹部CT见肠管局部扩张、积液, 未见明显梗阻部位. 入院后经禁食、胃肠减压、抑制胃肠道腺体分泌、营养支持等对症治疗, 患者病情未见明显好转, 且神经系统症状较前加重, 出现走路不稳, 手麻较前加重, 四肢肌力进一步减弱, 疼痛感觉减退. 遂完善肌电图示: 双胫神经H反射未引出. 双腓深神经周围运动传导速度减慢. 余被检肌及神经周围运动及末梢感觉传导未见异常. 诱发电位示: 双上肢、左下肢锥体束传导未见异常. 右下肢锥体束传导延迟. 双下肢脊髓刺激周围传导延迟. 体感诱发电位示: 右下肢深感觉传导路传导功能异常. 双上肢、左下肢深感觉传导路传导未见异常. 头颅计颈胸椎磁共振: (1)左侧顶叶囊性长T1长T2信号, 考虑扩大血管间腔或囊肿, 请动态观察, 必要时增强扫描进一步协诊; (2)双侧乳突炎, 右侧为著; (3)

■ 相关报道

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征极为罕见, 全世界仅数10例报道。

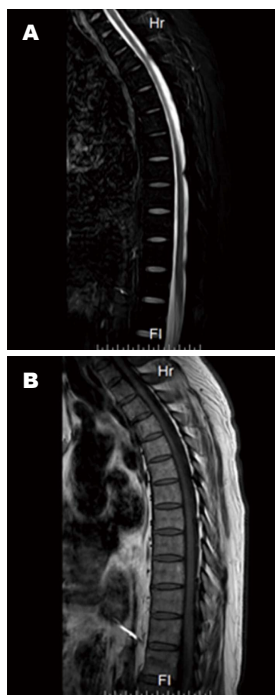


图3 患者脊椎MRI. A: 颈椎退行性变; B: 颈椎间盘轻度突出。

右侧上颌窦轻度黏膜炎; (4)颈椎退行性变; (5)颈4/5、5/6椎间盘轻度突出; (6)颈3/4、4/5、5/6、6/7、胸2/3水平黄韧带肥厚(图3)。脑脊液检查: 无色透明, 压力240 mmH₂O, 白细胞数 $4 \times 10^6/L$, 红细胞数 $4 \times 10^6/L$, 蛋白定量176.8 mg/dL, 糖跟氯化物均在正常范围内, 脑脊液免疫球蛋白IgG与脑脊液白蛋白明显增高, 寡克隆蛋白电泳阴性。脑脊液病毒抗体测定: 带状疱疹病毒IgG阳性, 余均阴性。请神经内科会诊, 诊断为格林-巴利综合征, 给予维生素B₁、维生素B₁₂等营养神经治疗及丙种球蛋白0.4 g/kg治疗5 d后, 给予甲泼尼龙0.5 g qd治疗2 wk后, 患者症状逐渐好转。

2 讨论

格林巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是由细胞免疫与体液免疫介导的以外周神经损伤为主要特点的神经系统自身免疫性疾病。该病多由病毒感染诱导, 发病前多有前驱感染史。该病约有2/3的患者为自主神经受损, 主要以心血管系统异常常见, 多表现为心率、ECG等异常^[2], 其次多为皮肤潮红、多汗, 该病可累及胃肠道植物神经, 但症状多为腹泻、恶心、呕吐, 以肠梗阻为首发症状的实属罕见, 全世界报道仅10余例。根据我国1993

年制定的格林-巴利综合征诊断标准^[3], 该病的基本诊断标准包括: (1)进行性对称性肢体肌力减弱; (2)腱反射减弱或消失; (3)起病迅速且病情呈进行性加重; (4)感觉障碍较重, 客观体格检查较轻, 主诉与体征可不相符; (5)颅神经以舌咽、迷走、面神经多见, 视神经、听神经几乎不受累; (6)可伴随植物神经障碍, 多为心动过速、血管运动障碍、多汗等; (7)发病前多有1-3 wk感染史; (8)脑脊液检查蛋白升高, 但白细胞数多正常或稍微偏高, 很少超过 $10 \times 10^6/L$, 出现蛋白细胞分离现象; (9)电生理检查提示神经传导速度明显减慢^[3]。

麻痹性肠梗为各种原因引起的肠道扩张蠕动消失的疾病统称, 常见病因包括: (1)手术刺激; (2)急腹症导致神经反射性麻痹性肠梗阻; (3)电解质异常; (4)肠血管阻塞等疾; (5)腹腔炎症刺激; (6)肠道神经疾病。临床上以手术刺激、腹腔感染及电解质异常最为常见^[4]。询问病史患者近期无手术史、无明显腹痛症状不存在急腹症疼痛刺激, 实验室检查排除电解质异常、严重感染、甲状腺、自身免疫等疾病。根据患者症状、体征与腹部CT不符合肠道血管栓塞。而该患者进行性加重的四肢麻痹、肌力减退, 肌电图示周围运动神经传导减慢, 脑脊液检查符合细胞蛋白分离, 颅脑、颈、胸椎磁共振排除其他脊髓神经病变, 此均符合格林巴利综合征诊断标准, 且早期应用大剂量免疫球蛋白治疗后患者症状得到缓解, 也支持该诊断。故格林巴利综合征是麻痹性肠梗阻是病因^[5]。

该病可累及呼吸肌, 引起呼吸暂停, 危及患者生命, 十分凶险。因此消化科医生需引起重视, 如接诊类似患者, 需尽早明确诊断并使用免疫球蛋白或者大剂量激素治疗。

3 参考文献

- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26948435 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1]
- Man BL, Fu YP. Intestinal pseudo-obstruction as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: pii bcr2014205155 [PMID: 25015168 DOI: 10.1136/bcr-2014-205155]
- 中华神经精神科杂志编委会. 格林-巴利综合征诊断标准. *中华神经精神科杂志* 1994; 27: 380
- Meng YS, Su Y, Fan Y, Yu W, Wang Y, Zheng W, Shen C, Zhou LQ, Zhang Q, Li XS, Han WK, He ZS, Jin J. [Risk factors for the development

■创新盘点

麻痹性肠梗阻为消化科常见疾病, 病因多为手术刺激、急腹症导致神经反射性麻痹性肠梗阻、电解质异常、肠血管阻塞等疾、腹腔炎症刺激。以格林巴利综合征为病因的麻痹性肠梗阻实属罕见。

■应用要点

本病可累及呼吸肌, 造成患者呼吸暂停, 危及生命。故消化科医生如遇到类似病例需提高警惕, 及早诊断治疗。

同行评价

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征在临床上确实罕见, 本文罗列了患者的临床诊治经过与结果, 有一定的参考价值.

of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy: a report of 740 cases]. *Beijing Daxue Xuebao* 2015; 47: 628-633 [PMID: 26284399]

5 刘卫刚, 刘蓉辉, 崔文柱, 李玲, 吕佩源. 以自主神经功能障碍为主的格林-巴利综合征. *临床误诊误治* 2014; 27: 60-62

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*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*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

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^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 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*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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_r* 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_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-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 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 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、CO₂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 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 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% CO₂, 50 mL/L CO₂; 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 × 10⁻⁶; 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)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 ν ; (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 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 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 g \pm 420.8 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 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 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 ≤ 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》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/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/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^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近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, 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
<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
 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://gicasym.org/</p> | <p>2016-06-03/07
 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://am.asco.org/</p> |
| <p>2016-02-20/24
 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apasl2016.org/</p> | <p>2016-06-09/12
 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.io-central.org/</p> |
| <p>2016-03-04/05
 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://aemg.unige.ch/</p> | <p>2016-06-14/17
 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
 会议地点: 捷克
 联系方式: http://www.esgar.org/</p> |
| <p>2016-03-09/11
 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.aihcc.com/</p> | <p>2016-06-15/18
 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: http://eaes.info/</p> |
| <p>2016-03-10/12
 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
 会议地点: 瑞士
 联系方式: http://www.ncgicc.com/</p> | <p>2016-09-14/17
 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.caro-acro.ca/</p> |
| <p>2016-03-16/19
 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.sages.org/</p> | <p>2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: http://www.isucrs.org/</p> |
| <p>2016-04-13/17
 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.easl.eu/</p> | <p>2016-10-05/08
 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.aihcc.com</p> |
| <p>2016-04-16/20
 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aacr.com.cn/</p> | <p>2016-10-07/11
 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
 会议地点: 丹麦
 联系方式: http://www.esmo.org/</p> |
| <p>2016-04-30/05-04
 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ascrs.org/</p> | <p>2016-10-15/19
 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.ueg.eu/</p> |
| <p>2016-05-21/24
 2016年美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ddw.org/</p> | <p>2016-11-02/05
 2016年亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apdw2016.org/</p> |
| <p>2016-05-25/28
 第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
 会议地点: 希腊
 联系方式: http://www.espghancongress.org/</p> | <p>2016-11-14/16
 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aicr-congress.com/</p> |

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

陈贻胜 教授
福建省立医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

崔清波 副高职称
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

杜群 副研究员
广州中医药大学

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

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

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

兰英华 副教授
哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

志谢

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

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
北京大学肿瘤医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

