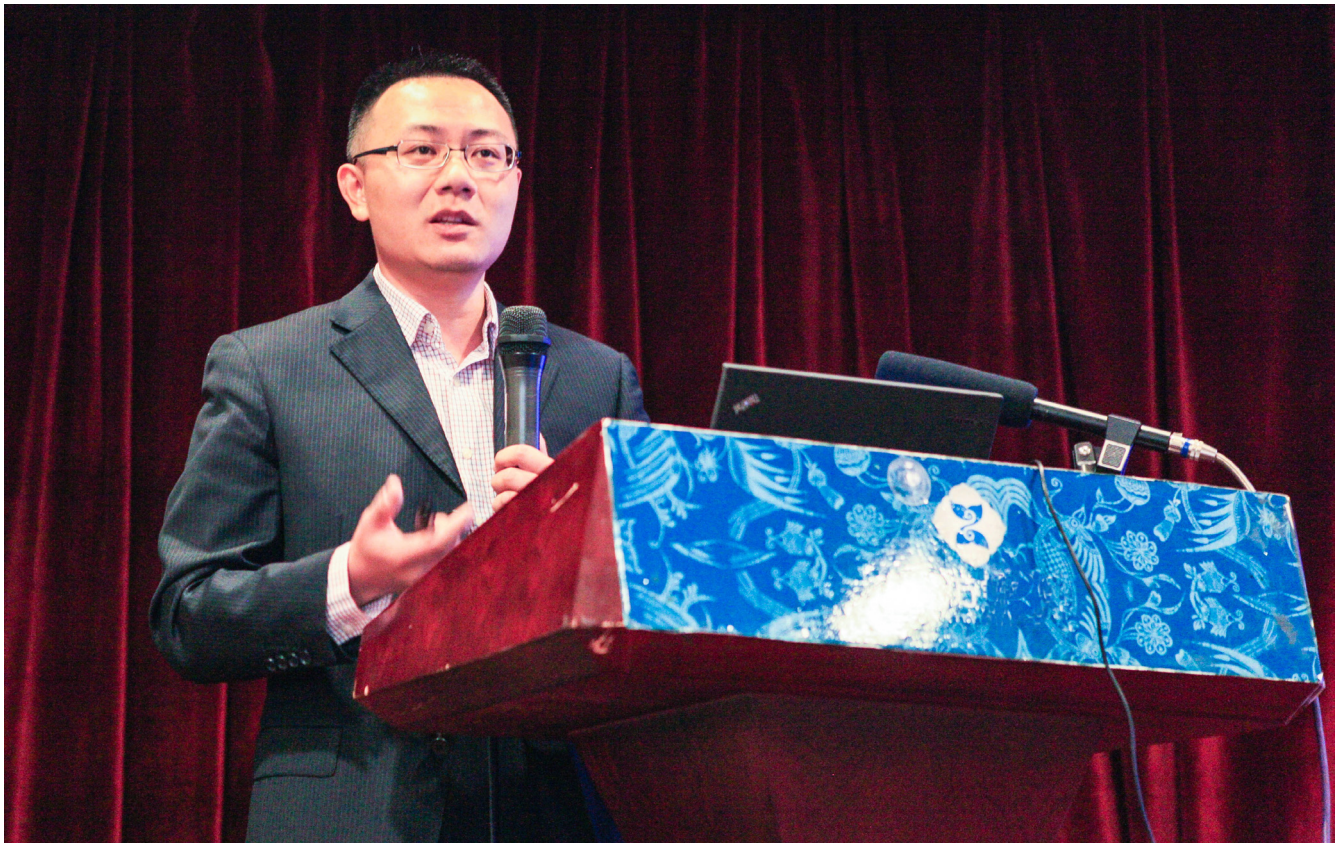
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 11 月 28 日　第 23 卷　第 33 期　(Volume 23 Number 33)



33/2015

《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.

ISSN 1009-3079
33>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年十一月二十八日　第二十三卷　第三十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

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1039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10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
杜奕奇副教授
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
度必光教授
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
阳学凤教授
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
张秋瓒主任医师
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
郅敏副教授
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
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
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
梁力建教授
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
徐泱副主任医师
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
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
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
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
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
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
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
郭潮潭教授
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
李晓波教授
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
祝晨蔸教授

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
聂飚副主任医师
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
张倜主任医师
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
管樑主任医师
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
高道键副教授
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
霍介格主任中医师
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
邸阜生主任医师
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
李姝副主任医师
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
汤静副主管药师
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
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赖宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
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
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
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
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年11月28日 第23卷 第33期 (总第509期)

述评

5255 从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟

5263 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展

华杰, 钱道海, 宋振顺

5269 循证护理在消化性溃疡中的应用进展

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春

5275 肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚

临床研究

5282 胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东

5290 HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡

5296 非酒精性脂肪肝中医病-体-证横断面调查

张良登, 魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜敏

文献综述

5303 普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展

梁红, 马岚青

5311 TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状

张建龙, 李迎春, 李松蔚

5318 保留器官功能的胰腺切除术研究现状

林生荣, 肖卫东

5325 Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵

5333 消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展

李方, 李楠

研究快报

5342 异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡
牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞

临床经验

5348 *XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析
鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源

5356 光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例
张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐

5361 海岛地区军人上消化道出血病因
郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌

5366 Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值
马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英

5372 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响
林百顺, 戴勇

5377 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值
刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲

5383 运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例
乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦

5388 酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性
阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来

5394 结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价
孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛

5399 华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用
刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞

5403 经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价
金晓欢, 林征, 李莎, 王美峰

5412 成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素
郑奕

附　　录

Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015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

目次

消　　息

5262 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5274 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5281 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5302 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5332 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5355 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5371 《世界华人消化杂志》正文要求
5398 《世界华人消化杂志》栏目设置
5411 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 医学博士, 200433, 上海市长海路168号, 第二军医大学长海医院消化内科. 主要从事胃肠、胰腺、胆道、结肠疾病的内镜诊治及循证医学研究. 目前担任中华医学会消化病学分会食管疾病协作组秘书; 《中华消化内镜杂志》、《中华胰腺病杂志》通讯编委、《世界华人消化杂志》等编委、*Gastrointestinal Endoscopy*等12本SCI杂志审稿专家; 以第一申请人主持2项国家自然科学基金、1项全军"十二五"科研面上项目、1项上海市青年科技启明星计划、1项上海市晨光计划及1项第二军医大学优秀青年学者计划. 以第一或通讯作者在*Hepatology*、*Gut*、*Endoscopy*等杂志发表临床SCI论文42篇, 合计影响因子>170分, 被引用>300次. 获军队医疗成果三等奖、上海市科技进步一等奖. 先后获上海市优秀博士学位论文、全军优秀博士学位论文、全国优秀博士学位论文. 荣誉主编、副主编专著2部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 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

世界華人消化雜志

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 2015-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑部
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.

《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

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 33 November 28, 2015

EDITORIAL

5255 Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity

Tang ZH, Lv LS, Lin PY, Chen ZS, Quan ZW

5263 Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases

Hua J, Qian DH, Song ZS

5269 Application of evidence-based nursing in peptic ulcer

Li LH, Su LP, Sun CF, Yin AC

5275 Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis

Ma D, Yang F, Fang J, Wang SL, Li ZS, Bai Y

CLINICAL RESEARCH

5282 Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma

Shi G, Wu J, Wang P, Song M, Sun L, Tu YJ, Huang XD

5290 Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer

Yu SY, Hou XL, Duan XW, Yan HZ, Liu W, Tang J

5296 Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang LD, Wei W, Sun XH, Song YL, Feng XZ, Jiang M

REVIEW

5303 Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public and health care providers

Liang H, Ma LQ

5311 Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Zhang JL, Li YC, Li SW

5318 Current research status of organ preserving pancreatectomy

Lin SR, Xiao WD

5325 Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression

Li LL, Zhu R, Chen XY, Zhao K

5333 Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors

Li F, Li N

RAPID COMMUNICATION

5342 Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway

Niu Q, Liu FK, Wang AL, Jia XF, Liu CX

CLINICAL PRACTICE

5348 *XPA* A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis

Lu WJ, Zhang CL, Wang XQ, Yang Q, Li ZM, Zhao GY

5356 Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases

Zhang MM, Li N, Li XL, Ma WH, An YH, Ma M, Guo JR

5361 Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands

Guo TL, Han YQ, Huang B

5366 Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score

Ma LN, Zhang NL, Wang JB, Lei YF, Liu BY

5372 Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer

Lin BS, Dai Y

5377 Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease

Liu YY, Shi MJ, Xiao HM, Chi XL

5383 Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy

Qiao CX, Zhang XF, Cheng XF, Cai XP, Liu Q

5388 Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai

5394 Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer

Meng XF, Ma JC, Shi CY, Qu PM, Lu Y, Lai JY, Qi XX, Bian Y

5399 Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers

Liu H, Xu LJ, Song YQ, Dai WJ, Chen XF

5403 Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review

Jin XH, Lin Z, Li S, Wang MF

5412 Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults

Zheng Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 33 November 28, 2015

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2015

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Bai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* 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 November 28, 2015

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: wcjd@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
© 2015 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5255

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5255-5262
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海市 200092

汤朝晖, 副主任医师, 主要从事肝胆肿瘤外科治疗、综合治疗的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析由吕立升完成; 林培艺与陈志升参与讨论、设计; 吕立升与汤朝晖完成文章撰写; 汤朝晖与全志伟完成文章选题、指导及审校.

通讯作者: 汤朝晖, 副主任医师, 200092, 上海市控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科.
tangzhaohui@yahoo.com
电话: 021-25077905

收稿日期: 2015-05-04
修回日期: 2015-06-19
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 1665 Kongjiang Road, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@yahoo.com

Received: 2015-05-04
Revised: 2015-06-19
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most frequent primary liver malignancy, representing approximately 5%-15% of all cases. ICC is a very heterogeneous tumor from any point of view, including epidemiology, risk factors, morphology, pathology, molecular pathology, growth and clinical features. For a long time, scholar believe that ICC is derived from the intrahepatic bile duct epithelium. Genome-wide, high-throughput technologies have resulted in major advances in understanding the molecular basis of ICC. Recent data have revealed that ICC may be derived from different cell types, including hepatocytes, dysplastic or immature bile duct epithelial cells, pluripotent stem cells (biliary tree stem/progenitor cells) and peribiliary glands cells. Therefore, we hypothesize that different cellular origins may be responsible for the heterogeneity of ICC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Tumor heterogeneity; Cellular origin

Tang ZH, Lv LS, Lin PY, Chen ZS, Quan ZW. Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5255-5262 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5255

摘要

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,

背景资料
肝内胆管细胞癌约占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升. 由于其极具肿瘤异质性的特点, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差. 希望通过细胞起源揭示肝内胆管细胞癌的异质性, 选择合适的治疗靶点, 改善患者疗效.

同行评议者
梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科; 康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

研发前沿
目前研究的热点为肿瘤异质性, 从细胞起源的角度来看问题, 观点新颖. 如果能够确切的证明肝内胆管细胞癌的异质性与细胞起源密切相关, 并以此对肿瘤进行分子分型, 对肿瘤的诊断、治疗、判断预后将产生重要影响.

ICC)约占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升. 由于ICC发病因素、地域分布、临床表现、生物学特性等存在明显的异质性, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差. 长久以来, 人们一直认为ICC来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 伴随分子生物学技术的发展, 人们对ICC的认识正在发生质的变化. 现阶段发现ICC的细胞起源呈多元化, 包括肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 因此, 我们推断ICC的异质性可能与不同的细胞起源有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝内胆管细胞癌; 肿瘤异质性; 细胞起源

核心提示: 肝内胆管细胞癌极具异质性, 人们一直认为其来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 现发现其起源可呈多元化, 包括肝细胞、未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞等. 因此, 我们推断其异质性可能与不同的细胞起源有关.

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟. 从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5255-5262 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5255

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是一种全球性高死亡率的难治性肝脏原发恶性肿瘤, 占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 发病率仅次于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 近年来有上升趋势[1]. ICC发病率的增长被认为确实是疾病绝对数的实际增多, 而非得益于诊断准确性的提高或病理报告的改变. 由于ICC位于肝内, 国内教科书和参考书通常将其放在原发性肝癌中叙述, 而早在2000年由Blumgart主编的第三版《肝胆外科》已将ICC并入胆道肿瘤系统中. 在欧洲, 其他肝脏原发性肿瘤死亡率均呈下降的同时ICC的死亡率却大幅上升[2]. 以往人们认为HCC起源于肝细胞而ICC起源于肝内胆管上皮细胞. 但混合型肝胆管细胞癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC)具有特殊的介于ICC与HCC之间的临床病理及形态学特点, 这表明ICC与HCC可能存在共同的细胞起源[3,4]. 黄志强[5]院士在《肝胆管外科的发展方向》一文中曾指出, 我国的胆管癌患者占全世界的55%, 因此研究ICC对我国有特殊的意义.

1 ICC诊治现状及病理特点

ICC恶性程度高, 临床表现及生物学特性呈异质性, 缺乏有效的诊断及治疗手段. ICC的病因尚不清楚, 肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎、寄生虫感染、病毒性肝炎可能是ICC的危险因素, 但具体作用机制仍然不清[6]. ICC无特异性肿瘤标志物, 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)对诊断有一定帮助. 影像学检查中, 主要特征为肝脏实质占位, 无明显包膜, 边界不清或呈分叶状, 信号或密度不均, 内可见局限性胆管扩张, 动脉期边缘强化, 延迟期中心强化等特点. ICC病理特点为硬化状, 浸润性生长, 由分化不同的管状结构组成, 形成导管及相当致密的纤维基质, 边缘不规则. 大多数为腺癌, 发生于较大胆管者, 可形成乳头状结构. 肿瘤常有丰富的间质反应, 甚至出现局部钙化. 多数肿瘤可见黏液成分. 癌细胞常浸及汇管区、血管内或神经周围, 沿淋巴引流途径形成肝内转移或转移至局部淋巴结. ICC的免疫组织化学显示: 肿瘤阳性表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7/19、黏蛋白, 部分表达膜上皮抗原、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CK20, 而CDX-2、TTF-1、ER、PR、BRST-2、PSA等均呈阴性. 与ICC相比, HCC免疫组织化学结果: 肿瘤阳性表达肝细胞抗原、多克隆癌胚抗原, 多数阳性表达CK8/CK18, 部分表达甲胎蛋白、纤维蛋白原; 极少部分肿瘤表达CK7/CK19、CK20, 而无膜上皮抗原、BER-EP4的表达. 其中肝细胞抗原为最有用指标.

新近研究[7]发现, N-钙黏蛋白在ICC中的表达明显高于肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)及其他恶性肿瘤, 其诊断ICC特异性高达88%, 结合CK7可高达98%. Lok等[8]研究认为S100P、pVHL、MUC5AC以及CK17可作为有效鉴别ICC与胰腺导管腺癌的免疫组织化学指标. 为增加对

ICC的了解, 人们对其临床病理及分子发病机制深入研究. 随着研究的进展, ICC的细胞起源引起人们的热烈争论.

2 ICC的异质性

2.1 流行病学及危险因素的异质性 ICC发病率及危险因素在不同区域存在巨大差异性. 泰国的东北部是ICC的高发地区[9], 最高可达96/10万人口, 而西方国家的发病率则偏低, 在加拿大, 发病率最低为0.2/10万人口. 泰国一项研究[10]显示, ICC与华支睾吸虫等寄生虫感染密切相关. 在中国, 研究[11]发现肝内胆管结石、乙型肝炎是ICC的重要危险因素. 西方发达国家的危险因素大多与硬化性胆管炎、丙型肝炎等有关. 病因及发病率的高度异质性, 提示ICC可能具有不同的发病机制与特殊的生物学特点.

2.2 临床特性、病理表现的异质性 ICC根治性切除是唯一获得痊愈的手段, 但是否联合术中淋巴结清扫、如何清扫、淋巴结清扫与预后的关系仍然存在有争议. 临床表现相近且手术方式相同的患者预后迥然不同. ICC术后中位总体生存期为30 mo, 复发率高达60%[12], 预后极差. 70%的患者发现时已为晚期失去手术时机, 其5年生存率为0%-10%[13,14]. 术后辅以化疗或单纯化疗对治疗ICC具有重要意义. ICC的化疗方案目前多推荐为吉西他滨联合铂类(奥沙利铂或顺铂)[15], 但疗效欠佳, 容易耐药. 以往认为ICC缺乏血供且被基质包裹是ICC耐药的主要原因, 但我们认为ICC分子及细胞的异质性对肿瘤耐药和复发也起到了至关重要的作用. Komuta等[16]对51例ICC标本研究发现ICC的组织异质性, 60.8%为产生黏液的ICC, 39.2%的肿瘤标本可见局灶分化的肝细胞和胆管结构混杂. 另有研究发现部分ICC表达波形蛋白[17]、纤连蛋白[18], 两种蛋白均与ICC的分化、预后、转移等相关. Sia等[19,20]研究提示ICC可分为炎症型和增殖型两种亚型, 两种亚型具有不同的基因谱和临床预后. 炎症型可激活炎症通路, 导致细胞因子和信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的过表达. 增殖型与致癌基因的表达差异有关, 包括KRAS和BRAF信号通路, 同时也包括RAS、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)等信号通路. 日本肝癌研究组提出[21]ICC大体类型分为肿块型(mass-forming type, MF)、管周浸润型(periductal infiltrating type, PI)和管内生长型(intraductal growth type, IG). 外周ICC多为MF, 中央ICC多为PI和/或IG. 不存在肝门侵犯时, PI型ICC的手术预后明显好于MF型ICC, 其5年生存率分别为85.7%、41.2%(P = 0.032)[22]. MF+PI类型的ICC与黄疸(P<0.001)、胆管侵犯(P<0.001)、门静脉侵犯(P = 0.025)、淋巴结侵犯(P = 0.017)以及肿瘤切缘阳性(P = 0.038)明显相关, 其原位复发率也明显高于其他类型的ICC[23]. Guglielmi等[24]发现ICC的大体类型与肿瘤的生物学行为明显相关, IG的淋巴侵犯率低于其他类型[IG∶MF∶(MF+PI)∶PI = 0%∶16%∶50%∶66%], MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为50% *vs* 16%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为77% *vs* 47%. 患者的长期生存率与肿瘤类型相关. Hirohashi等[25]报道MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为80% *vs* 33%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为69% *vs* 6%. Suzuki等[26]报道MF与MF+PI的5年生存率分别为47% *vs* 0%. 这表明不同病理类型的ICC预后存在明显的异质性.

2.3 遗传异质性 Churi等[27]对55例ICC标本行基因突变分析, 发现肝内胆管基因变异有*TP53*(35%)、*KRAS*(24%)、*ARID1A*(20%)、*IDH1*(18%)、*MCL1*(16%)以及*PBRM1*(11%). 其中, *KRAS*、*TP53*以及*MAPK/mTOR*基因变异患者预后较差, 而*FGFR*基因变异则对预后影响不大. Robertson等[28]在54例ICC标本中发现*KRAS*和*BRAF*的突变率均为7.4%(两种基因存在排斥性). 存在*KRAS*或*BRAF*变异基因的患者发现时均为晚期伴淋巴结转移, 因此患者预后极差. 通过对肿瘤标本基因变异的分析, 发现显著影响预后的基因或许为将来ICC的靶向治疗提供帮助. 不同基因突变比例也提示着ICC的异质性.

从流行病学及危险因素迥异的地域差异, 到临床特性和病理表现的多样性, 再到基因突变的异质性, 无不提示我们ICC存在着巨大的

相关报道

2013-09-19的《*Nature*》杂志特以"Tumour heterogeneity"为题, 详细介绍了肿瘤异质性研究领域的最新进展, 并分别在四篇综述, 一篇展望栏目中, 从异质性与可塑性, 异质性对肿瘤发展的影响以及临床上肿瘤微环境异质性对治疗产生的作用等多个方面进行了阐述.

创新盘点
肿瘤异质性的研究逐渐成为目前研究的热点, 但从细胞起源来讨论肿瘤异质性, 国内外未见类似报道. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制.

异质性, 这些特征表现有可能与其不同的细胞起源有关.

3 ICC的细胞起源

3.1 肝内胆管上皮细胞及胆管周围腺体细胞 基于ICC的病理表现, 人们一直认为ICC起源于肝内胆管上皮细胞的恶性转化. ICC病理表现为具有胆管腺体形态、位于或临近胆管, 尤其是表达胆管上皮特异性蛋白(黏蛋白、CK7、CK19等). Guest等[29]通过*p53*基因敲除联合药物诱导建立小鼠ICC模型, 运用细胞追踪技术成功发现ICC起源于肝内胆管上皮细胞. IG型ICC应该大多起源于胆管上皮细胞. 同时有研究[30]发现, 胆管外周腺体细胞也可癌变而具有胆管的表型, 因此也可能是一部分ICC的细胞起源. 尤其是管周浸润型的ICC, 起源于管周腺体细胞的可能性最大.

3.2 肝细胞 ICC与HCC发病机制存在相似性, 许多HCC的危险因素, 如肝硬化、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)以及代谢综合征同样是ICC的危险因素. 有趣的是, 与肝细胞损伤有关疾病(如病毒性肝炎等)的ICC发病率明显升高[31]. 这一临床发现表明肝细胞损伤可能为ICC的危险因素. 最新研究[32-34]发现, 肝细胞具有依赖细胞内Notch细胞信号通路转化为ICC的潜能. Notch信号通路调控细胞分化、维持组织平衡, 是生物进化过程中的保守通路. Notch信号通路参与胆管细胞的分化和胆管的发育, 干扰Notch信号通路可以引起先天性的胆道发育不全. 过表达Notch细胞内的区域可导致具有胆管癌特点的肝脏肿瘤形成[35]. 而激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路和增加Notch信号通路中NICD的表达将加快肝脏肿瘤形成[32]. 上述研究提示了ICC细胞起源的新思路. 运用肝细胞系示踪小鼠模型发现: 活化的AKT和Notch信号通路相互作用, 可使分化成熟的肝细胞转变为胆管细胞, 进而形成致死性的ICC[32,33]. 当实验小鼠接受激活的Notch细胞内区段NICD时, 肿瘤形成频率明显增加. 反之当实验小鼠接受Notch的抑制剂, 则肿瘤形成频率明显降低. 同时还发现Notch1同AKT过表达的质粒经小鼠尾静脉注射可使经三苯氧胺诱导小鼠肝细胞来源的ICC迅速发生. 形成的肿瘤并非位于肝干/前体细胞常见位置-门静脉周, 而是肝叶的中央区域. 临床观察发现外周型的ICC表现为富肝细胞的肝实质内巨大肿块, 或许表明MF型ICC可能起源于肝细胞[36].

3.3 肝多能干细胞(肝干/前体细胞) 肝脏干细胞存在肝内或肝外两种来源. 肝内干细胞数量丰富但增殖时间短[37,38]. 肝外干细胞来源于骨髓和外周血细胞, 这些细胞通常少但具有长期增殖能力[39,40].

ICC的部分亚型起源可能与肝多能干细胞有关, 例如肝前体细胞等. 在向胆管上皮转化过程中, 发生基因突变的肝干细胞可能会发展成为ICC. CD34与c-kit是造血干细胞的标记. 近来发现, c-kit可以在正常肝脏的Hering管中检测到, 因此, 肝前体细胞可能位于胆管树的末梢分支, 胆道周围组织或Hering管[41]. 此外, 胆管周围腺体中也发现了肝脏干细胞[42,43]. 因此, 肝前体细胞和胆管腺体细胞可能是这类干细胞的存在形式. 他们可以分化为胆管上皮细胞或肝细胞[44]. 当肝前体细胞因基因突变而癌变导致未分化完全时, 混合型肿瘤可同时具有肝细胞或胆管上皮细胞分化特点. 最近转录组学研究[20,45,46]证明两种肝脏原发性肿瘤具有相同的基因组特点, 进一步证明了上述观点. 预后差的ICC亚型具有类似于干细胞的分子特征, 这一基因特点同样被发现于预后不良的HCC中[47,48]. 据此, 我们相信部分ICC与HCC具有相同的细胞起源. 尽管ICC起源于干细胞的比例尚未可知, 但大约25%的HCC可能起源于干细胞[49]. 目前还没有足够证据证明ICC来源于肝干细胞, 与免疫组织化学相关的肝干细胞标志物在ICC的表达应该进一步明确以加强研究.

细胞起源及发病机制的不同可以解释肿瘤的流行病及临床的异质性. 根据基因谱、分子生物学特性可以将ICC分为不同的临床分型[19]. 然而, 如何利用决定ICC分类的分子标记需要进一步研究.

4 细胞起源对ICC治疗的启示

深入研究ICC的分子生物学特性, 更重要的是为ICC的治疗提供新思路. Loaiza-Bonilla等[50]报道了1例对放化疗反应差的BRAF V600E

突变伴多发转移的低分化ICC病例. 因缺乏有效的常规治疗方式, 作者结合基因信息决定联合运用BRAF和MEK的抑制剂达拉非尼和曲美替尼. 令人欣喜地是, 患者对联合用药表现出良好的耐受和超乎寻常的反应, 临床症状和影像学表现获得明显改善. 该案例表明应用基因信息个性化治疗ICC可能会取得意想不到疗效. 综合分析ICC特异性的mRNA和microRNA(miRNA)的表达谱, Oishi等[48]发现具有干细胞基因表达特点的ICC细胞中存在一种与上皮间质化转变相关的miR-200c信号通路. 抑制miR-200c信号通路导致上皮间质转化, 而激活该通路则会减少上皮间质转化, 从而抑制ICC肿瘤细胞的侵袭与转移. 神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)是肝干/前体细胞的分子标志, 与miR-200c表达呈负相关. 研究发现部分ICC与HCC都具有类干细胞分子特点和极差的预后. 我们认为, 肿瘤特殊上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)组分可作为高度侵袭性类干细胞的ICC肿瘤标志物和临床靶向治疗的研究靶点. 目前的化疗、放疗甚至靶向治疗, 虽然准确作用于大量分化的癌症细胞, 但却可能遗漏了肿瘤干细胞. 因而可能导致肿瘤复发或耐药, 甚至增加肿瘤的侵袭性, 这是由于肿瘤内的异质性所决定的. 起源于干细胞的肿瘤具有复杂的发病机理, 多种信号通路之间存在广泛联系, 因此针对单个分子或途径的治疗可能无明显获益. 因此我们认为应该对肿瘤标本进行必要的免疫组织化学检查、多基因测序等分析明确其可能存在的多种表型肿瘤细胞来源及可能存在的肿瘤干细胞, 进而联合运用可行的靶向药物或化疗来达到提高治疗效果、改善预后的目的.

5 结论

尽管ICC的细胞起源仍然不清楚, 但我们认为ICC可能起源于不同的细胞, 例如肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞、多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制. 我们应该通过对其深入研究, 发现存在的治疗靶点, 从而达到更好的治疗效果. “精准医疗”、“同病异治”也许会开辟未来肿瘤治疗的道路并取得令人兴奋的成果. 依据ICC的细胞起源不同进行精确的肿瘤分子分型, 或许对ICC的诊断、治疗、判断预后产生重要影响.

应用要点

目前肝内胆管细胞癌大多数与肝外胆管癌一起讨论、研究, 不符合精准医学的理念. 从细胞起源角度研究肝内胆管细胞癌, 一来为肿瘤临床基础研究提供新的思路; 二来为肝内胆管癌的诊断、治疗提供精准靶点.

6 参考文献

1 von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismüller TJ, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Malek NP. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1092-1098 [PMID: 21692710 DOI: 10.3109/00365521.2011.589472]

2 Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-1674 [PMID: 23378539 DOI: 10.1093/annonc/mds652]

3 Komuta M, Spee B, Vander Borght S, De Vos R, Verslype C, Aerts R, Yano H, Suzuki T, Matsuda M, Fujii H, Desmet VJ, Kojiro M, Roskams T. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* 2008; 47: 1544-1556 [PMID: 18393293 DOI: 10.1002/hep.22238]

4 Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647-655 [PMID: 18152860]

5 黄志强. 肝胆管外科的发展方向. 外科理论与实践 2011; 16: 329-331

6 Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-1055 [PMID: 12201863]

7 Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, Laboisse CL. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22: 182-190 [PMID: 18622386 DOI: 10.1038/modpathol.2008.123]

8 Lok T, Chen L, Lin F, Wang HL. Immunohistochemical distinction between intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 394-400 [PMID: 24439226 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.004]

9 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1159-1166 [PMID: 21198257]

10 Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, Parkin DM. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e89-e94 [PMID: 22189445 DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007]

名词解释

肿瘤异质性：是恶性肿瘤的特征之一，指肿瘤在发生、发展过程中，呈现出肿瘤间、肿瘤内部分子生物学或基因方面的改变，从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面产生差异.

11 Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635 [PMID: 18203300]

12 Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol* 2014; 110: 585-591 [PMID: 25250887 DOI: 10.1002/jso.23762]

13 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]

14 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136: 1134-1144 [PMID: 19245868 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038]

15 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281 [PMID: 20375404 DOI: 10.1056/NEJMoa0908721]

16 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenbergen W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55: 1876-1888 [PMID: 22271564 DOI: 10.1002/hep.25595]

17 Korita PV, Wakai T, Ajioka Y, Inoue M, Takamura M, Shirai Y, Hatakeyama K. Aberrant expression of vimentin correlates with dedifferentiation and poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 2279-2285 [PMID: 20651380]

18 Sudo T, Iwaya T, Nishida N, Sawada G, Takahashi Y, Ishibashi M, Shibata K, Fujita H, Shirouzu K, Mori M, Mimori K. Expression of mesenchymal markers vimentin and fibronectin: the clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S324-S335 [PMID: 22644514 DOI: 10.1245/s10434-012-2418-z]

19 Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, Peix J, Sole M, Tovar V, Alsinet C, Cornella H, Klotzle B, Fan JB, Cotsoglou C, Thung SN, Fuster J, Waxman S, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Schwartz ME, Beroukhim R, Mazzaferro V, Llovet JM. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013; 144: 829-840 [PMID: 23295441 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001]

20 Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32: 4861-4870 [PMID: 23318457 DOI: 10.1038/onc.2012.617]

21 Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]

22 Imai K, Yamamoto M, Ariizumi S. Surgery for periductal infiltrating type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion provides a better outcome than for mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1333-1336 [PMID: 21443080]

23 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-2022 [PMID: 17687597]

24 Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G, Iacono C. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33: 1247-1254 [PMID: 19294467 DOI: 10.1007/s00268-009-9970-0]

25 Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, Yamasaki O, Horii K, Kinoshita H. Histologic bile duct invasion by a mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 233-236 [PMID: 12140612]

26 Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, Okumura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 687-693 [PMID: 12053220]

27 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]

28 Robertson S, Hyder O, Dodson R, Nayar SK, Poling J, Beierl K, Eshleman JR, Lin MT, Pawlik TM, Anders RA. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol* 2013; 44: 2768-2773 [PMID: 24139215 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026]

29 Guest RV, Boulter L, Kendall TJ, Minnis-Lyons SE, Walker R, Wigmore SJ, Sansom OJ, Forbes SJ. Cell lineage tracing reveals a biliary origin of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1005-1010 [PMID: 24310400 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1911]

30 Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of

intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010; 2: 419-427 [PMID: 21191517 DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.419]

31 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]

32 Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S, Gores GJ, Dombrowski F, Evert M, Chen X, Willenbring H. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 2911-2915 [PMID: 22797301 DOI: 10.1172/JCI63212]

33 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914-3918 [PMID: 23023701]

34 Zong Y, Panikkar A, Xu J, Antoniou A, Raynaud P, Lemaigre F, Stanger BZ. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 2009; 136: 1727-1739 [PMID: 19369401 DOI: 10.1242/dev.029140]

35 Zender S, Nickeleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013; 23: 784-795 [PMID: 23727022 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.019]

36 Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]

37 Wang Y, Yao HL, Cui CB, Wauthier E, Barbier C, Costello MJ, Moss N, Yamauchi M, Sricholpech M, Gerber D, Loboa EG, Reid LM. Paracrine signals from mesenchymal cell populations govern the expansion and differentiation of human hepatic stem cells to adult liver fates. *Hepatology* 2010; 52: 1443-1454 [PMID: 20721882 DOI: 10.1002/hep.23829]

38 Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]

39 Brill S, Holst P, Sigal S, Zvibel I, Fiorino A, Ochs A, Somasundaran U, Reid LM. Hepatic progenitor populations in embryonic, neonatal, and adult liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 204: 261-269 [PMID: 8234369]

40 Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 181-236 [PMID: 20645053 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_10]

41 Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A, Crawford JM. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30: 1425-1433 [PMID: 10573521]

42 Carpino G, Cardinale V, Onori P, Franchitto A, Berloco PB, Rossi M, Wang Y, Semeraro R, Anceschi M, Brunelli R, Alvaro D, Reid LM, Gaudio E. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intraheptic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J Anat* 2012; 220: 186-199 [PMID: 22136171 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01462.x]

43 Cardinale V, Wang Y, Carpino G, Cui CB, Gatto M, Rossi M, Berloco PB, Cantafora A, Wauthier E, Furth ME, Inverardi L, Dominguez-Bendala J, Ricordi C, Gerber D, Gaudio E, Alvaro D, Reid L. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology* 2011; 54: 2159-2172 [PMID: 21809358 DOI: 10.1002/hep.24590]

44 Wilkens L, Bredt M, Flemming P, Klempnauer J, Heinrich Kreipe H. Differentiation of multicentric origin from intra-organ metastatic spread of hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *J Pathol* 2000; 192: 43-51 [PMID: 10951399]

45 Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgeirsson SS. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1021-1031.e15 [PMID: 22178589 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.005]

46 Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 266-272 [PMID: 22395571 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283523c7e]

47 Woo HG, Lee JH, Yoon JH, Kim CY, Lee HS, Jang JJ, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park ES, Thorgeirsson SS, Kim YJ. Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 3034-3041 [PMID: 20395200 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2823]

48 Oishi N, Kumar MR, Roessler S, Ji J, Forgues M, Budhu A, Zhao X, Andersen JB, Ye QH, Jia HL, Qin LX, Yamashita T, Woo HG, Kim YJ, Kaneko S, Tang ZY, Thorgeirsson SS, Wang XW. Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1792-1803 [PMID: 22707408 DOI: 10.1002/hep.25890]

49 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004]

50 Loaiza-Bonilla A, Clayton E, Furth E, O'Hara M,

同行评价

该文章具有很好的学术价值，从细胞起源的角度探讨肿瘤异质性，观点新颖，与当前精准医学契合较好，能更好指导临床实践与研究，不涉及伦理道德方面问题.

Morrissette J. Dramatic response to dabrafenib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumour board and next-generation sequencing for personalized medicine. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 479 [PMID: 25435907 DOI: 10.3332/ecancer.2014.479]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5263

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5263-5268
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展

华 杰, 钱道海, 宋振顺

华杰, 钱道海, 宋振顺, 上海市第十人民医院肝胆胰外科 上海市 200072

宋振顺, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床研究.

国家自然科学基金面上资助项目, No. 81170436

作者贡献分布: 本文由华杰与钱道海共同撰写; 宋振顺负责审校.

通讯作者: 宋振顺, 教授, 主任医师, 200072, 上海市闸北区延长中路301号, 上海市第十人民医院肝胆胰外科.
songzs@fmmu.edu.cn
电话: 021-66307365
传真: 021-66307365

收稿日期: 2015-06-05
修回日期: 2015-07-01
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases

Jie Hua, Dao-Hai Qian, Zhen-Shun Song

Jie Hua, Dao-Hai Qian, Zhen-Shun Song, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170436

Correspondence to: Zhen-Shun Song, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, 301 Yanchang Middle Road, Zhabei District, Shanghai 200072, China. songzs@fmmu.edu.cn

Received: 2015-06-05
Revised: 2015-07-01
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Treatment of diseases using mesenchymal stem cells (MSCs) has gained great breakthrough with the discovery of properties of MSCs since 1990s. So far, MSC transplantation in the treatment of digestive tract diseases is mainly focused on hepatic cirrhosis, liver failure, acute or chronic pancreatitis, inflammatory bowel disease and digestive tumors. In the current editorial, we rely primarily on the existing evidence to gain a comprehensive perspective toward this area.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesenchymal stem cells; Hepatic cirrhosis; Pancreatitis; Inflammatory bowel disease; Digestive tumor

Hua J, Qian DH, Song ZS. Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5263-5268 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5263.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5263

摘要

自20世纪90年代以来, 间充质干细胞的特性被逐步发掘, 并在治疗临床疾病研究邻域陆续取得突破. 目前, 针对间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究主要集中在肝硬化、肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤等邻域, 其中部分研究已应用于临床. 本文就间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究进展作一述评.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

背景资料
间充质干细胞是一种具有自我更新及多向分化潜能的成体干细胞, 其具有迁移归巢、转分化、免疫调节、旁分泌细胞因子等特性, 因而起到损伤组织修复与再生的作用. 随着间充质干细胞在消化系统疾病的基础研究进展, 其临床应用研究也逐渐增多.

同行评议者
黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 侯风刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科

研发前沿
在众多消化系统疾病中, 肝硬化和肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤在间充质干细胞移植治疗过程中显示了良好的疗效, 但其相关的机制尚未阐明.

关键词: 间充质干细胞; 肝硬化; 胰腺炎; 炎症性肠病; 消化系肿瘤

核心提示: 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究主要集中在肝硬化和肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤等领域, 其中部分研究已应用于临床. 本文总结了近年间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究进展.

华杰, 钱道海, 宋振顺. 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5263-5268
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5263.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5263

0 引言

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有自我更新及多向分化潜能的成体干细胞, 其具有迁移归巢、转分化、免疫调节、旁分泌细胞因子等特性, 因而起到损伤组织修复与再生的作用[1]. 自2000年以来, 越来越多的研究开始关注MSCs[2-4], MSCs作为理想的种子细胞也越来越多的运用于临床, 如移植物抗宿主反应、1型糖尿病、脊髓损伤等[5,6]. MSCs在消化系统疾病的应用也在逐渐开展, 并取得了一定的临床治疗效果. 目前的报道较多集中在肝硬化和炎症性肠病的基础及临床治疗方面, 在其他消化系统疾病中的应用尚需进一步开展. 本文就MSCs在消化系统疾病治疗的基础与临床研究作一述评.

相关报道
在肝硬化、肝衰竭领域, 已有28个临床试验开展, 通过自体移植间充质干细胞可以改善肝功能. 在炎症性肠病方面, 间充质干细胞可以降低72.7%的溃疡性结肠炎患者的炎症反应, 从而减少5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素的使用. 对于胰腺炎而言, 血管生成素-1基因修饰的间充质干细胞增加了胰腺微血管形成的同时, 改善了胰腺组织病理及血清酶学指标. 对于消化系肿瘤来说, 主要利用抗肿瘤基因修饰间充质干细胞并依赖其无免疫原性及归巢的特性, 在肿瘤局部发挥抗肿瘤作用.

1 肝硬化和肝衰竭

对于慢性乙型肝炎后肝硬化失代偿期或慢性肝衰竭等终末期肝病患者, 最有效的治疗手段是肝移植, 但由于供体肝的缺乏及移植后的排斥反应及昂贵的治疗费用限制了肝移植的广泛开展. 因此, 对于肝细胞修复或再生的研究成为当务之急, 而MSCs在肝硬化、肝衰竭等疾病模型中显示了潜在的疗效. MSCs治疗肝脏疾病的可能机制包括转分化为肝细胞样细胞、免疫调节及分泌多种细胞因子[7]. 首先, 体外实验表明MSCs在一定条件下可以转分化为肝细胞样细胞[8]. 在肝衰竭动物模型中, Sato等[9]证实MSCs可以转分化为肝细胞样细胞并取代已坏死的肝细胞. 尽管肝脏损伤微环境提供了MSCs定植与转分化的可能, 但其具体的信号传导机制尚不清楚. 其次, 炎症反应引起的肝脏损伤常伴有T细胞、B细胞及单核细胞的浸润, 而减少炎症可以促进肝细胞再生[10]. MSCs作为无免疫原性的细胞, 其表面不表达主要组织相容性复合体-Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ, MHC-Ⅱ)、CD80、CD86及CD40, 因而在同种异体移植治疗过程中不会引起同种异体T细胞反应. 由于MSCs还具有抑制初始和记忆T细胞的活化、增殖和细胞毒性、增加调节性T细胞数量、抑制B细胞等免疫调节作用, 其通过减少肝脏损伤时的炎症反应从而促进肝脏再生[11]. 此外, MSCs分泌的多种细胞因子也参与了这一过程: 分泌白介素-10(interleukin-10, IL-10)、IL-1受体拮抗蛋白减少炎症[12,13]; 分泌肝细胞生长因子促进肝脏再生[14]; 分泌血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白减少肝细胞凋亡[15,16]; 分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、神经生长因子减少星状细胞激活[17,18]; 分泌基质金属蛋白酶-9降解细胞外基质[19]. 目前, 已有28项临床试验(22项肝硬化和6项肝衰竭)开展, 通过自体移植MSCs可以改善肝功能(白蛋白、胆红素、凝血酶原时间), 显示出良好的临床疗效[7].

2 炎症性肠病

炎症性肠病作为一种病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其具有终身复发倾向, 且重症患者迁延不愈, 预后不良. 现有的临床治疗方法主要针对于控制活动性炎症和调节免疫紊乱, 常用药物有5-氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 对危重及难治性病例疗效有限, 且存在不良反应. MSCs用于治疗炎症性肠病的分子机制主要包括迁移归巢、免疫调节及损伤组织修复[20]. 前期的动物研究表明, MSCs可以明显降低促炎因子水平、改善肠道组织病理[21].

目前, MSCs用于治疗炎症性肠病的临床研究报道逐年增加. García-Olmo等[22]最早对5例克罗恩病合并瘘管患者行MSCs试验治疗, 除1例因细胞培养过程中细菌污染退出试验, 其余4例共8处瘘管均行自体MSCs局部注射, 随访12-30 mo(平均22 mo), 发现6处瘘管完全愈合(愈合率75%), 另2处瘘管部分闭合, 未有不良

反应, 显示了MSCs对克罗恩病合并瘘管有良好的治疗作用. Ciccocioppo等[23]同样对10例克罗恩病合并瘘管患者行自体MSCs局部注射, 最终7例达到完全愈合. Lee等[24]在Ⅱ期的临床试验中证实MSCs局部注射可以使克罗恩病合并瘘管患者的临床缓解率达到82%(27/33). 对于难治性克罗恩病患者, Duijvestein等[25]将9例患者静脉注射自体MSCs(1×10^6-2×10^6个细胞/kg体质量), 间隔7 d, 最终3例患者达到临床缓解(33%). 新近的研究[26]对15例难治性克罗恩病患者行连续自体MSCs(2×10^6个细胞/kg体质量)静脉注射4 wk, 将临床缓解率提升至47%. MSCs用于治疗溃疡性结肠炎的研究多来自俄罗斯研究团队, 在长达两年的随访期间, 他们发现MSCs可以降低72.7%的溃疡性结肠炎患者的炎症反应, 从而减少5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素的使用[27]. 尽管目前MSCs用于治疗炎症性肠病显示了良好的疗效及临床运用前景, 但其标准的治疗剂量、治疗周期尚未达成共识, 且治愈率仍有待提高. 另外, 还未见到较大规模的多中心研究结果.

3 胰腺炎

急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 在其病理生理过程中, 过度激活的白细胞及瀑布样反应的炎性因子释放加速了病情的恶化, 增加了治疗的难度. 其中10%-20%的患者可发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP病情凶险, 预后差, 临床病死率高[28]. 目前, 临床上对SAP的治疗仍以抑制胰酶的合成与分泌, 预防性应用抗生素, 营养支持等保守治疗为主, 缺乏特异有效的治疗方法. 近年的研究提示MSCs在胰腺组织修复中有重要价值, 其自我更新、多向分化潜能、独特的低免疫原性和免疫调节及促进新生血管形成等作用可能为SAP提供一种全新的治疗方法. 动物模型研究显示, 用人来源的MSCs移植入大鼠SAP模型可以显著改善胰腺组织病理、降低血清淀粉酶和脂肪酶水平、降低血清促炎因子水平、升高血清抗炎因子水平, 并发现MSCs移植可以显著增加胰腺组织Foxp3$^+$调节性T细胞数量[29-32]. Tu等[33,34]同样证实MSCs可以改善大鼠SAP模型的胰腺组织病理和血清酶学指标, 并发现MSCs移植后, SAP相关的肠道黏膜损伤好转. 我们的前期研究[35,36]则证实基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4轴(stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor type 4, SDF-1/CXCR4)在MSCs的迁移归巢中起了重要作用, 阻断这一轴, 则MSCs无法起到治疗SAP的作用. 新近的研究[37]发现, 血管生成素-1基因修饰的MSCs增加了胰腺微血管形成的同时, 更进一步改善胰腺组织病理及血清酶学指标, 表明胰腺组织修复过程中胰腺微血管再生亦起到重要作用. 此外, 在SAP相关的肺损伤模型中, 移植MSCs可以提高水通道蛋白1和5水平、减轻肺水肿、降低肺部炎症以减轻肺损伤[38]. MSCs亦可以减轻SAP相关肾损伤时对肾间质毛细血管内皮屏障的破坏从而减轻肾损伤[39]. 这些研究对临床SAP可能出现的呼吸窘迫综合症及肾功能不全等多脏器功能不全进行模拟, 说明了MSCs治疗重症胰腺炎的可能性, 但临床研究尚未见报道.

慢性胰腺炎是由于各种不同病因引起的胰腺组织和功能持续性损害, 最终导致胰腺内外分泌功能永久性丧失. 目前治疗上仍采取止痛、内外分泌不足的替代、手术等治疗措施[40]. Marrache等[41]将标记的MSCs静脉注射移植入小鼠慢性胰腺炎模型并进行示踪, 发现MSCs参与构成5.12%的胰腺星状细胞并对胰腺组织的修复起作用. 为进一步研究MSCs在治疗慢性胰腺炎中的作用, Qin等[42]将抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)转录因子的基因*IκBαM*转染MSCs后移植入大鼠慢性胰腺炎模型, 他们发现IκBαM-MSCs不仅可以抑制促炎因子, 还通过抑制胰腺星状细胞激活、促进其凋亡来减轻胰腺纤维化. 新近的研究也表明, 脐带华通氏胶来源的MSCs可以向纤维化的胰腺“归巢”, 抑制胰腺星状细胞激活并减轻胰腺纤维化[43]. 虽然目前MSCs抑制胰腺星状细胞激活的具体机制尚不明确, 但为今后MSCs用于治疗慢性胰腺炎提供了研究方向.

4 消化系肿瘤

目前, 手术仍是根治消化系恶性肿瘤的唯一方法. 虽然对于失去手术机会的肿瘤患者, 有化疗、放疗或同步化放疗等治疗方式, 但总体疗效仍不令人满意, 且有一定不良反应. 近年, MSCs用于治疗消化系肿瘤越来越成为研究热

创新盘点

本文详细综述了与间充质干细胞移植治疗消化系统疾病相关的文献, 对相应文献的机制和临床数据进行提炼、比较, 对此领域的研究进展及不足进行了点评.

应用要点
本文对今后间充质干细胞治疗消化系统疾病的研究方向及应用前景提供理论基础.

点. 将抗肿瘤基因修饰MSCs并利用其无免疫原性及归巢的特性, 在肿瘤局部发挥抗肿瘤作用[44]. Cousin等[45]研究发现MSCs在体外及体内试验通过影响细胞周期抑制胰腺肿瘤细胞增殖及诱导细胞凋亡. Zischek等[46]将胸苷激酶基因修饰的MSCs移植于小鼠Pan02原位胰腺癌模型中发现其可以抑制胰腺肿瘤的生长, 减少转移的发生. Kidd等[47]将干扰素-β(interferon β, IFN-β)修饰的MSCs移植入小鼠原位PANC-1移植瘤模型, 发现MSCs同样明显抑制肿瘤细胞的生长. 在胃癌方面, Wang等[48]在小鼠模型上移植MSCs发现可以降低胃异型增生, 延缓胃癌的进展. 然而, Song等[49]则发现MSCs会促进人胃癌细胞的增殖和转移. 在MSCs治疗肝癌研究中, 同样存在相互矛盾的结论[50]. 这主要是由于抗肿瘤基因(包括*TRAIL*、*HSV-Tk*、*IFN-β*等)修饰的MSCs具有抗肿瘤作用, 而单纯未用基因修饰的MSCs有致瘤潜能[44]. 因此, 在开展临床试验之前, 利用基因修饰的MSCs治疗消化系肿瘤尚需进一步探索.

5 结论

经过10余年的研究, MSCs在治疗肝硬化、炎症性肠病方面均取得了很大的成果, 但其相关的机制仍未完全阐明. 在治疗急慢性胰腺炎方面, 动物实验均证实了MSCs的治疗效果, 尚需进一步临床试验的验证与推广. MSCs在消化系肿瘤方面的应用尚存争议, 目前主要的机制是利用MSCs作为抗肿瘤基因的载体而发挥肿瘤局部靶向治疗效应, 其生物学特性及相应的靶向基因需进一步探索. 相信随着对MSCs研究的不断深入, MSCs用于消化系统疾病会有明显进展.

6 参考文献

1 Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 11-15 [PMID: 21726829 DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.008]
2 English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010; 7: 431-442 [PMID: 20887949 DOI: 10.1016/j.stem.2010.09.009]
3 Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 709-716 [PMID: 22704511 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.015]
4 He Q, Wan C, Li G. Concise review: multipotent mesenchymal stromal cells in blood. *Stem Cells* 2007; 25: 69-77 [PMID: 16973831 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0335]
5 Barnabé-Heider F, Frisén J. Stem cells for spinal cord repair. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 16-24 [PMID: 18593555 DOI: 10.1016/j.stem.2008.06.011]
6 Nombela-Arrieta C, Ritz J, Silberstein LE. The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 126-131 [PMID: 21253000 DOI: 10.1038/nrm3049]
7 Meier RP, Müller YD, Morel P, Gonelle-Gispert C, Bühler LH. Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? *Stem Cell Res* 2013; 11: 1348-1364 [PMID: 24090934 DOI: 10.1016/j.scr.2013.08.011]
8 Piryaei A, Valojerdi MR, Shahsavani M, Baharvand H. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells on nanofibers and their transplantation into a carbon tetrachloride-induced liver fibrosis model. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 103-118 [PMID: 20182823 DOI: 10.1007/s12015-010-9126-5]
9 Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 2005; 106: 756-763 [PMID: 15817682 DOI: 10.1182/blood-2005-02-0572]
10 Kisseleva T, Brenner DA. The phenotypic fate and functional role for bone marrow-derived stem cells in liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 965-972 [PMID: 22173163 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.021]
11 Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 726-736 [PMID: 19172693 DOI: 10.1038/nri2395]
12 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559]
13 Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, Phinney DG. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 11002-11007 [PMID: 17569781 DOI: 10.1073/pnas.0704421104]
14 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-3843 [PMID: 11986244 DOI: 10.1182/blood.V99.10.3838]
15 Zhen G, Xue Z, Zhao J, Gu N, Tang Z, Xu Y, Zhang Z. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy* 2010; 12: 605-614 [PMID: 20429787 DOI: 10.3109/14653241003745888]
16 Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007;

2: e941 [PMID: 17895982 DOI: 10.1371/journal.pone.0000941]
17 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
18 Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci* 2009; 85: 291-295 [PMID: 19559033 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.06.007]
19 Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, Kushida M, Nakao S, Niioka M, Watanabe T, Okano H, Matsuzaki Y, Shiota G, Okazaki I. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2007; 45: 213-222 [PMID: 17187438 DOI: 10.1002/hep.21477]
20 Flores AI, Gómez-Gómez GJ, Masedo-González Á, Martínez-Montiel MP. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: A promising therapeutic strategy? *World J Stem Cells* 2015; 7: 343-351 [PMID: 25815119 DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.343]
21 Abdel Salam AG, Ata HM, Salman TM, Rashed LA, Sabry D, Schaalan MF. Potential therapeutic utility of mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 515-521 [PMID: 25133649 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.030]
22 García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1416-1423 [PMID: 15933795 DOI: 10.1007/s10350-005-0052-6]
23 Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R, Avanzini MA, Ubezio C, Minelli A, Alvisi C, Vanoli A, Calliada F, Dionigi P, Perotti C, Locatelli F, Corazza GR. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 788-798 [PMID: 21257987 DOI: 10.1136/gut.2010.214841]
24 Lee WY, Park KJ, Cho YB, Yoon SN, Song KH, Kim do S, Jung SH, Kim M, Yoo HW, Kim I, Ha H, Yu CS. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells* 2013; 31: 2575-2581 [PMID: 23404825 DOI: 10.1002/stem.1357]
25 Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, Kooy-Winkelaar EM, Koning F, Zwaginga JJ, Fidder HH, Verhaar AP, Fibbe WE, van den Brink GR, Hommes DW. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010; 59: 1662-1669 [PMID: 20921206 DOI: 10.1136/gut.2010.215152]
26 Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D, Cummins AG, Phillips M, Herrmann RP. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 64-71 [PMID: 23872668 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.021]
27 Lazebnik LB, Kniazev OV, Konopliannikov AG, Parfenov AI, Ruchkina IN, Mikhaĭlova ZF, Tsaregorodtseva TM, Khomeriki SG, Rogozina VA, Gudkova RB, Shcherbakov PL, Konopliannikova OA. [Allogeneic mesenchymal stromal cells in patients with ulcerative colitis: two years of observation]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; (11): 3-15 [PMID: 21485508]
28 McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004; 91: 1243-1244 [PMID: 15382103 DOI: 10.1002/bjs.4750]
29 Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
30 Meng HB, Gong J, Zhou B, Hua J, Yao L, Song ZS. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2703-2712 [PMID: 24294357]
31 Yang B, Bai B, Liu CX, Wang SQ, Jiang X, Zhu CL, Zhao QC. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on treatment of severe acute pancreatitis in rats. *Cytotherapy* 2013; 15: 154-162 [PMID: 23321327 DOI: 10.1016/j.jcyt.2012.11.007]
32 Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751 [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]
33 Tu XH, Song JX, Xue XJ, Guo XW, Ma YX, Chen ZY, Zou ZD, Wang L. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2270-2279 [PMID: 22611322 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2270]
34 Tu XH, Huang SX, Li WS, Song JX, Yang XL. Mesenchymal stem cells improve intestinal integrity during severe acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1813-1820 [PMID: 25109509 DOI: 10.3892/mmr.2014.2453]
35 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]
36 Qian D, Gong J, He Z, Hua J, Lin S, Xu C, Meng H, Song Z. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Necrotic Pancreatic Tissue and Promote Angiogenesis by Secreting Cellular Growth Factors Involved in the SDF-1 α /CXCR4 Axis in Rats. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 306836 [PMID: 25810724 DOI: 10.1155/2015/306836]
37 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng

名词解释

基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4轴: 趋化因子受体CXCR4是趋化因子SDF-1的唯一受体, SDF-1/CXCR4这一生物学轴的功能主要为介导免疫及炎症反应、调控干细胞迁移及归巢、参与恶性肿瘤的浸润和转移等.

同行评价

该文从间充质干细胞移植治疗肝硬化、炎性肠病、急慢性胰腺炎、消化系肿瘤等方面的研究进展进行了详细评述, 展望了其在这四个领域的潜在治疗优势, 为间充质干细胞移植治疗这一新的治疗方法进一步深化研究奠定了一定基础. 该文具有一定前瞻性、新颖性.

HB, Yang TS, Sun W, Xu B, Zhou B, Song ZS. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3580-3595 [PMID: 25120736]

38 Wu Q, Wang F, Hou Y, Chen S, Wang B, Lu F, Huang H, Chen Y. The effect of allogenetic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on lung aquaporin-1 and -5 in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 965-976 [PMID: 22456279 DOI: 10.5754/hge12094]

39 Wang L, Tu XH, Zhao P, Song JX, Zou ZD. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats. *Mol Med Rep* 2012; 6: 287-292 [PMID: 22613963 DOI: 10.3892/mmr.2012.922]

40 Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852 [PMID: 12427788 DOI: 10.1136/gut.51.6.849]

41 Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1113-1120 [PMID: 18367560 DOI: 10.1136/gut.2007.143271]

42 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkBα mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]

43 Zhou CH, Li ML, Qin AL, Lv SX, Wen-Tang XY, Li LY, Dong Y, Hu CY, Hu DM, Wang SF. Reduction of fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis using rat umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly. *Pancreas* 2013; 42: 1291-1302 [PMID: 24152954 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318296924e]

44 Bao Q, Zhao Y, Niess H, Conrad C, Schwarz B, Jauch KW, Huss R, Nelson PJ, Bruns CJ. Mesenchymal stem cell-based tumor-targeted gene therapy in gastrointestinal cancer. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 2355-2363 [PMID: 22530882 DOI: 10.1089/scd.2012.0060]

45 Cousin B, Ravet E, Poglio S, De Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, Touil I, André M, Grolleau JL, Péron JM, Chavoin JP, Bourin P, Pénicaud L, Casteilla L, Buscail L, Cordelier P. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both in vitro and in vivo. *PLoS One* 2009; 4: e6278 [PMID: 19609435 DOI: 10.1371/journal.pone.0006278]

46 Zischek C, Niess H, Ischenko I, Conrad C, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns C. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 747-753 [PMID: 19826249 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bd62d0]

47 Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, Samudio I, Spaeth EL, Watson K, Shi Y, Abbruzzese J, Konopleva M, Andreeff M, Marini FC. Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors in vivo, an effect countered by anti-inflammatory treatment. *Cytotherapy* 2010; 12: 615-625 [PMID: 20230221 DOI: 10.3109/14653241003631815]

48 Wang SS, Asfaha S, Okumura T, Betz KS, Muthupalani S, Rogers AB, Tu S, Takaishi S, Jin G, Yang X, Wu DC, Fox JG, Wang TC. Fibroblastic colony-forming unit bone marrow cells delay progression to gastric dysplasia in a helicobacter model of gastric tumorigenesis. *Stem Cells* 2009; 27: 2301-2311 [PMID: 19591219 DOI: 10.1002/stem.165]

49 Song B, Kim B, Choi SH, Song KY, Chung YG, Lee YS, Park G. Mesenchymal stromal cells promote tumor progression in fibrosarcoma and gastric cancer cells. *Korean J Pathol* 2014; 48: 217-224 [PMID: 25013420 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.217]

50 Niess H, Bao Q, Conrad C, Zischek C, Notohamiprodjo M, Schwab F, Schwarz B, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. Selective targeting of genetically engineered mesenchymal stem cells to tumor stroma microenvironments using tissue-specific suicide gene expression suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 767-774; discussion 774-775 [PMID: 22042469 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182368c4f]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5269

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5269-5274
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

循证护理在消化性溃疡中的应用进展

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春, 大连医科大学附属第一医院护理部 辽宁省大连市 116011

李连红, 主任护师, 科护士长, 主要从事临床护理的基础和临床研究.

作者贡献分布: 此文由李连红、苏丽萍、孙翠芳及尹安春设计; 文献查阅与整理由李连红、苏丽萍、孙翠芳及尹安春共同完成; 本论文写作由李连红完成.

通讯作者: 尹安春, 教授, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部. yac800@163.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-06-05
修回日期: 2015-07-09
接受日期: 2015-07-14
在线出版日期: 2015-11-28

Application of evidence-based nursing in peptic ulcer

Lian-Hong Li, Li-Ping Su, Cui-Fang Sun, An-Chun Yin

Lian-Hong Li, Li-Ping Su, Cui-Fang Sun, An-Chun Yin, Department of Nursing, Affiliated First Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: An-Chun Yin, Professor, Chief Physician, Department of Nursing, Affiliated First Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. yac800@163.com

Received: 2015-06-05
Revised: 2015-07-09
Accepted: 2015-07-14
Published online: 2015-11-28

Abstract

Evidence-based nursing has become a focus of attention in the research of nursing worldwide. Here we review the general steps of evidence-based nursing, common evidence-based questions in peptic ulcer (including lack of knowledge, abdominal pain, malnutrition and psychological nursing), corresponding evidence-based nursing practice guidance, and role of evidence-based nursing in improving health knowledge awareness, compliance, therapeutic effects, self-care ability and quality of life, with an aim to promote the application of evidence-based nursing in digestive system diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Evidence-based nursing; Progress

Li LH, Su LP, Sun CF, Yin AC. Application of evidence-based nursing in peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5269-5274 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5269.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5269

摘要

循证护理已成为目前国内外护理学发展关注的热点, 其成为推动护理专业化发展的必经之路. 本文系统阐述循证护理的一般步骤, 消化性溃疡的常见循证问题如: 知识缺乏、腹痛、营养失调与心理护理等, 相应的循证护理实践指导, 循证护理在提高患者健康知识知晓率、遵医行为、治疗效果、自我护理能力以及生活质量中的作用. 旨在促进循证护理在消化系统疾病领域的发展, 深化循证护理实践, 推动护理学科发展.

背景资料

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)作为全球最常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病之一, 其发病率高达10%, 患者主要表现为周期性上腹疼痛、泛酸、嗳气等症状, 极易反复. 目前药物治疗是其主要治疗手段, 护理在其发生发展过程中扮演着至关重要的角色, 通过循证护理(evidence-based nursing, EBN)实践可以帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量. 同时, EBN实践为PU专业化护理实践提供了新思路.

同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化性溃疡; 循证护理; 进展

核心提示: 本文探讨了循证护理(evidence-based nursing, EBN)的一般步骤、消化性溃疡(peptic ulcer, PU)的常见循证问题、相应的实践指导以及EBN在PU患者中应用的效果评价, 为EBN在消化系统疾病领域的进一步应用提供科学参考依据.

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春. 循证护理在消化性溃疡中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5269-5274 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5269.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5269

研发前沿

EBN是指护理人员在计划其护理活动过程中, 审慎地、明确地、明智地将科研结论与其临床经验以及患者愿望相结合, 获取证据, 作出临床护理决策的过程. EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对推动护理专业化发展有着重要的意义, 可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型.

相关报道

有研究报道, EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对全球医疗卫生保健的进步和护理的专业化发展有着重要的意义; 尤其在当今强调转化医学的时代, EBN实践可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型.

0 引言

任何专业决策都应源于科学证据, 护理亦不例外, 循证护理(evidence-based nursing, EBN)已成为目前国内外护理学发展关注的热点, 其成为推动护理专业化发展的必经之路. EBN是指护理人员在计划其护理活动过程中, 审慎地、明确地、明智地将科研结论与其临床经验以及患者愿望相结合, 获取证据, 作出临床护理决策的过程[1,2]. EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对全球医疗卫生保健的进步和护理的专业化发展有着重要的意义; 尤其是在当今强调转化医学的时代, EBN实践可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型[3]. 2011年护理学成为我国一级学科, 发展护理研究, 建设专科护理, 从而推动护理学科发展, 这就要求我们不得不在护理领域大力发展EBN实践. 2012年国际护士节, 国际护士协会(International Council of Nurses, ICN)发布了题名为"循证护理实践: 缩短证据与实践之间差距(closing the gap: from evidence to action)"的白皮书[4]. 消化性溃疡(peptic ulcer, PU)为胃溃疡和十二指肠溃疡的总称, 是全球最常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病之一, 其发病率高达10%[5], 患者主要表现为周期性上腹疼痛、泛酸、嗳气等症状, 极易反复. PU的发病机制普遍认为与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、胃酸与胃蛋白酶等损伤因子和黏膜自身保护能力下降有关[6,7]. 目前药物治疗是其主要治疗手段, 护理在其发生发展过程中扮演着至关重要的角色, 通过护理实践可以帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量[8-14]. 但如何对PU患者进行专业护理成为研究者探寻的焦点, EBN实践为PU专业化护理实践提供了新思路.

1 EBN步骤

EBN实践需遵循以下步骤[1,15,16]: (1)明确循证问题, 使之结构化: 循证问题是对临床问题的结构化整理与分析, 其遵循PICO原则, 即研究对象(population)、干预措施/暴露因素(intervention/exposure)、对照措施(control)和结局指标(outcome). 例如: 对于PU患者, 如何缓解腹痛是需要解决的问题, 因而按照PICO原则提出以下循证问题: 对PU腹痛患者(P)、音乐疗法(I)是否较非音乐疗法(C)能有效缓解PU患者疼痛评分(O)? (2)系统检索护理证据: 证据的检索包括临床护理实践指南以及原始研究(量性研究或质性研究)等. 首先根据PICO确定明确的检索词, 制定检索策略, 然后先从循证资源库中查找证据, 若没有, 则查找原始研究数据库. 护理循证资源库一般包括: Cochrane图书馆/OVID数据库中All EBM Review模块、美国指南网(National Guideline Clearinghouse, NGC)、澳大利亚JBI循证卫生保健中心网站(Joanna Briggs Institute, JBI)以及加拿大安大略注册护士协会(Registered Nurses Association of Ontario, RNAO)等. 如果以上二次研究资源的检索结果不能回答所提的临床护理问题, 则需检索以收录原始研究资源为主的数据库, 如Medline、中国生物医学文献数据库相关专业杂志会议录等. 该检索则应注意全面系统、方法公开透明. 所有的过程均清晰地标引文献出处; (3)严格评价文献质量: 所检索的原始研究是否应纳入, 需进行论文内部和外部真实性的严格评价. EBN遵循循证医学中心的文献质量评价原则: Cochrane协作网关于干预性研究系统评价手册5.1.0版、澳大利亚JBI循证卫生保健中心评价者手册与英国牛津大学循证医学中心文献质量评价项目, 对随机对照试验、队列研究/病例对照研究、系统评价、类实验性研

究、描述性研究、个案报告/专家意见、质性研究等不同类型的研究论文进行质量评价的原则和工具; (4)应用系统评价进行汇总、整合文献: 护理系统评价包括对量性和质性研究的系统评价. 对量性研究的系统评价遵循Cochrane的系统评价原则, 对质性研究的Meta整合则强调在理解各质性研究哲学思想和方法论的前提下, 反复阅读理解分析和解释其各研究结果的含义, 将相似结果组合归纳在一起, 形成新的类别, 然后将类别归纳为整合结果, 形成新的概念或解释; (5)传播证据: 应用证据和评价效果. 指通过发布临床实践指南最佳实践信息册等形式, 由专业期刊专业网站教育和培训等将证据传递到护理管理者或实践者中, 证据的传播不仅是简单的信息发布, 而是通过周密的规划, 明确目标人群, 而后设计专门的途径, 精心组织证据和信息传播的内容形式和方式, 以容易理解接受的方式将证据和信息传递给实践者, 使之应用于决策过程中.

2 EBN在PU中的应用

2.1 PU的常见EBN问题 通过回顾相关研究发现, PU的常见EBN问题有: (1)知识缺乏: PU患者缺乏PU病因、预防以及药物等相关知识是导致自我护理能力差和治疗依从性差的主要因素之一; (2)腹痛: 胃酸刺激溃疡面引发的疼痛, 常为钝痛、灼痛、胀痛甚至剧痛, 或饥饿样不适感, 是患者最常见的问题. 患者疼痛多数有典型的节律, 与进食有关, 十二指肠溃疡的疼痛常在餐后3-4 h出现(疼痛-进餐-缓解), 故又称空腹痛. 约半数患者于午夜出现疼痛, 称午夜痛. 胃溃疡的疼痛多在餐后30-60 min出现, (进餐-疼痛-缓解)午夜痛也可发生, 但少见. 也可因并发症而发生疼痛性质及节律的改变[13]; (3)营养失调: 与疼痛导致摄入量减少及消化吸收障碍有关[13,17]; (4)心理护理: 患者对PU缺乏认识, 易产生焦虑紧张烦躁情绪. 随着疾病迁延不愈、反复发作, 患者会出现不同程度的心理适应不良. 不良的情绪体验常造成患者的睡眠障碍, 可引起胃肠周期性的运动出现异常, 导致胃肠功能紊乱, 促进PU的发病[18]; (5)并发症: PU患者易出血上消化道出血、穿孔、幽门梗阻和癌变等并发症.

2.2 PU的EBN实践

2.2.1 知识缺乏: 介绍PU的发病病因以及诱发因素, 讲解疾病与*H. pylori*感染的关系以及某些药物(非甾体抗炎药)的使用、不当饮食方式、精神紧张和吸烟等因素对溃疡病的影响, 阐述健康的生活方式, 使患者自觉采取有利于健康的行为[10,19]. 告知患者其常用治疗药物(质子泵抑制剂、H2受体阻滞剂、黏膜保护剂和抗菌剂), 讲解药物的作用、用量、用法、注意事项等, 强调遵医嘱服药的重要性[11,12]. 根据医嘱给予药物治疗, 观察药效及不良反应, 抗酸药应在饭后1 h或睡前服用, 避免与奶制品、酸性食物及饮料同时服用; H2受体拮抗剂应在餐中或餐后即刻服用, 如需同时服用抑酸药, 两药间隔1 h以上; 质子泵抑制剂可引发头晕, 特别是用药初期嘱其避免开车或其他高度集中注意力的工作; 服用果胶铋剂可能出现便秘或黑便, 不必惊慌, 停药后会自行消失; 服用药物期间不可自行停药和增减药物, 如出现不良反应, 应回院就诊, 根据医生指导调整药物[13,20].

2.2.2 腹痛: PU患者腹痛的主要EBN措施: (1)帮助患者认识和去除病因. 对服用非甾体类抗炎药者, 若病情允许应停药或换用对胃黏膜损伤轻的非甾体类抗炎药; 避免暴饮暴食和进食刺激性饮食, 以免加重对胃黏膜的损伤; 戒烟戒酒; (2)指导缓解疼痛. 注意观察和详细了解患者疼痛的规律和特点, 给予指导相应缓解疼痛的方法, 如十二指肠溃疡表现为空腹痛或午夜痛, 可指导其在疼痛前或疼痛时进食碱性食物, 或服用抑酸剂, 也可局部热敷或针灸止痛. 密切观察病情变化, 对突发的腹部剧痛注意有无穿孔等并发症的发生; (3)溃疡活动期且症状较重者, 卧床休息, 可使疼痛等症状缓解; 病情较轻者则应鼓励其适当活动, 以分散注意力[13].

2.2.3 营养失调: 评估患者病情, 了解其平时饮食习惯, 告知*H. pylori*可通过消化系传播, 注意个人卫生[14]. 指导患者调节好情绪进餐, 创造安静舒适轻松的进餐环境[20]. 首先, 指导患者有规律进食, 以少食多餐为宜, 避免餐间零食和睡前进食; 饮食不宜过饱, 细嚼慢咽, 避免急食; 其次, 选择营养丰富易消化的食物, 症状较重的患者以面食为主, 可在两餐之间适量饮用脱脂牛奶, 避免食用生冷、硬、辣、咖啡以及

创新盘点

本研究全面描述PU的EBN问题、护理措施以及护理效果评价指标, 推动其专业化、规范化与科学化发展.

应用要点
本研究详细阐述了EBN在PU中应用的实践步骤、常见护理诊断以及措施等, 帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量.

浓茶等刺激性强的食物及粗纤维多的蔬菜; 最后, 应定期进行营养评估, 根据情况选择合适的应对策略[12,13].

2.2.4 心理护理: 为患者创造安静舒适的环境, 通过与患者交流, 建立良好的护患关系, 使患者了解本病的诱发因素、疾病过程和治疗效果, 进行心理疏导, 使其克服焦虑紧张心理, 减少负性情绪, 增强治疗信心[13,14]. 告知患者不良情绪对溃疡以及复发率的影响, 教会患者情绪转移法、倾诉法以及呼吸控制训练等心理调节法, 帮助患者树立乐观向上的人生态度, 控制自己的行为, 使得患者在日常生活中尽量保持愉快的心情[10]. 病情轻者适当运动转移注意力, 过度关注自己容易导致功能性胃肠病[20]. 每天早晚做匀、深、细呼吸每次10 min, 还可根据个人喜好选择合适的音乐欣赏, 进行放松疗法[21]. 多与患者及其家属沟通, 建立良好护患关系, 讲解良好心理对疾病康复的积极作用, 必要时可协调患者家属进行安慰及开解[22].

2.2.5 并发症: 并发症一旦出现就会十分凶险, 病情严重会导致患者休克或死亡. 因而, 护理人员需依照患者的个体情况予以初步判断, 并观察治疗期间患者的生命体征, 一旦发现情况异常需及时上报医生, 为患者的治疗和抢救赢得时间. 此外, 应积极预防并发症的发生, 了解其产生时的特点, 尽早处理[23]. 上消化道出血时, 上腹痛则相对减轻或消失; 血液在胃内滞留时间长短可通过呕吐物颜色如咖啡色或红色, 大便为深褐色或柏油样来判断; 出血量多时, 可出现头晕、心悸、面色苍白、大汗、休克等[24], 应密切观察病情变化, 监测脉搏、血压、出血量, 做好输液护理、口腔护理, 及时应用止血和黏膜保护药物, 严重者配合行内窥镜下止血或做好术前准备; 出血量小可按时服用止血药物, 流质半流质饮食. 溃疡穿孔早起仅限于黏膜下层, 随病情发展, 溃疡渐达肌层, 形成穿孔产生急性弥漫性腹膜炎, 可出现突然上腹痛剧烈发作, 伴恶心呕吐脸色苍白血压下降等, 应及时抢救, 立即禁食, 补液输血, 做手术准备, 同时做好心理护理, 消除紧张恐惧情绪. 合并幽门梗阻者, 有上腹饱胀、嗳气、反酸、恶心及呕吐隔餐或隔夜食物, 并有酸臭气味, 应予以禁食, 补液, 纠正水电解质紊乱, 维持酸碱平衡, 准确记录出入量和呕吐物量色, 每晚洗胃1次, 必要时行胃肠减压[12].

2.3 PU的EBN效果

2.3.1 健康知识知晓率: PU患者疾病相关知识掌握情况, 常应用自行设计的健康知识调查问卷进行评价[10,14,21,25]. 内容基本包括疾病发病原因、危险因素、饮食注意事项、用药知识以及自我保健知识等. 且研究已证实EBN明显提高患者疾病相关知识的知晓率和覆盖率[25].

2.3.2 遵医行为: 遵医行为主要体现为患者对治疗和护理的依从性, 概括为[8,10,12,22,25,26]: (1)完全依从: 完全了解不遵医嘱的危害和药物作用原理, 主动配合医疗护理操作, 身体恢复较好; (2)部分依从: 对治疗重要性的认识不够, 部分按照医嘱, 完成部分治疗, 被动配合医护操作, 身体恢复较慢; (3)不依从: 不配合医疗护理工作, 仅偶尔或在病情加重时遵医嘱治疗. 3种类型中完全依从和部分依从计入依从率, 研究证实EBN可明显改善PU患者的遵医行为[23].

2.3.3 治疗效果: 治疗效果笼统的评价为显效、有效/好转和无效[10,22]; 治疗效果还体现在症状体征上如: (1)对疼痛进行分级/评分; (2)利用胃镜判断溃疡面情况确定疗效: 疤痕形成愈合; 溃疡缩小50%或以上为有效; 溃疡缩小在50%以下或无变化为无效; (3)*H. pylori*检测等[12,25]. 复发率也作为治疗效果的指标之一, 通过EBN可降低复发率[20,22].

2.3.4 自我护理能力: 采用自我护理能力测量量表(ESEA)进行评价, 该量表共包括自我概念、自我护理技能、自护责任感和健康知识水平4个纬度, 总分0-172, 分数越高表明自护能力越好, EBN组有明显改善[10].

2.3.5 生活质量: 生活质量应用生活质量综合评定问卷评价, 包括生活状态、躯体功能、心理功能和社会功能4个纬度, 得分越高, 生活质量越好, EBN组有明显改善[8,10]. 且有研究对患者的精神状况、日常活动、自身疾病认知、睡眠和食欲进行评价, 每项1-5分, 得分越高, 说明生活质量越好[25]. 亦有研究[22,27]采用GQOLI-74综合评定问卷进行调查. 采用McMaster问卷进行生活质量评价, 问卷包括

PU症状心理情感和社交, 分数越高, 生活质量越好[26].

2.3.6 其他: 采用非常满意、满意、一般、不满意评价护理服务满意度, 非常满意和满意计算满意度, 结果显示满意度明显改善[14,26]. 采用焦虑/抑郁自评量表评价患者焦虑/抑郁情况[21,23].

3 结论

生活节奏的加快, 生活和工作压力增大, 饮食不规律, 使得PU的发病率逐年升高. 随着新药和内镜的不断发展, PU早期治疗效果好, 但易复发, 主要和不良生活方式有关, 因而护理在疾病发生发展过程中扮演着至关重要的角色. 传统护理理念是以疾病为中心, 护理质量完全取决于护士的个人素质, 护理具有很大的盲目性[27]. 相对于传统护理, EBN实践证明了护理人员自身价值, 使护理实践更加专业化、科学化, 是解决患者健康问题的有效方式, 是医疗护理和循证实践的有机结合[28]. EBN在PU患者护理实践中的应用无疑对提高患者遵医行为、生活质量以及自护能力等等产生重要的作用, 但在临床实践过程中, 仍需根据患者的个体差异制定EBN方案, 因而要求护理人员应提高独立思考、分析判断和应对护理问题的能力. 目前认为, 关于EBN实践在PU疾病应用仍存在一些问题, 如循证问题过大、过泛; 简单化报道文献检索过程; 缺乏对文献质量筛选与评价过程的报道; 应用循证证据时不标注证据来源与证据等级等. 因此, 在PU的EBN实践过程中, 仍需借鉴国外先进经验, 克服上述问题, 从而促进EBN在消化系统疾病领域的发展, 深化EBN实践, 推动护理学科发展.

4 参考文献

1 胡雁, 邢唯杰. 循证护理的概念与步骤. 上海护理 2015; 15: 89-91

2 Bonell C. Evidence-based nursing: a stereotyped view of quantitative and experimental research could work against professional autonomy and authority. *J Adv Nurs* 1999; 30: 18-23 [PMID: 10403976 DOI: 10.1046/j.1365-2648.1999.01044.x]

3 胡雁. 循证护理实践: 护理学科发展的必然趋势. 中国护理管理 2013; 13: 3-5

4 International Council of Nurses. Closing the gap: from evidence to action. [2012-12-15] http://www.icn.ch/publications/2012-closing-the-gap-from-evidence-to-action/

5 Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941 [PMID: 12354485 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11030-0]

6 Bao Y, Spiegelman D, Li R, Giovannucci E, Fuchs CS, Michaud DS. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-549 [PMID: 19818786 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.059]

7 Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, Laxminarayan R, Amol B, Santosh W, Boo K. Assessment of risk factors of helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. *J Glob Infect Dis* 2013; 5: 60-67 [PMID: 23853433 DOI: 10.4103/0974-777X.112288]

8 陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2180-2184

9 俞惠敏, 诸景辉. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的治疗及护理效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2217-2220

10 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30

11 沈妲, 章静, 冯敏萍. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2012; 50: 130

12 郭士华. 消化性溃疡126例循证护理. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 39-40

13 张红, 徐丽萍, 王文玲. 消化性溃疡患者的循证护理体会. 中国实用医药 2010; 5: 210-211

14 黄颖梅, 杨建英, 李群辉. 循证护理对消化性溃疡患者的影响. 南昌大学学报医学版 2014; 54: 75-77

15 Pearson A, Field J, Jordan Z. Evidence-based clinical practice in nursing and health care: assimilating research, experience and expertise. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2007: 10-16

16 Pearson A. Evidence-based nursing: synthesizing the best available evidence to translate into action in policy and practice. *Nurs Clin North Am* 2014; 49: xiii-xixv [PMID: 25458141 DOI: 10.1016/j.cnur.2014.09.001]

17 Vomero ND, Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 298-302 [PMID: 25626944 DOI: 10.1590/S0102-672020140004000017]

18 Churin BV, Putilov AA, Pal'chikov VE, Timchenko AV. [Gastric and small intestine motility in patients with duodenal ulcer and sleep disorders]. *Klin Med* (Mosk) 1997; 75: 46-49 [PMID: 9490340]

19 Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Characteristics of gastric cancer in peptic ulcer patients with Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4954-4960 [PMID: 25945009 DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.4954]

20 肖春香, 钟小兰. 循证护理对消化性溃疡疗效的影响. 基层医学论坛 2011; 15: 689-690

21 赵阿红. 循证护理对消化性溃疡患者复发率和心理状态的影响. 现代医药卫生 2012; 28: 2260-2261

22 张焕云. 循证护理在提高消化性溃疡患者治疗效果中的应用. 中国现代药物应用 2014; 8: 210-211

23 魏淑琴. 循证护理与传统护理在消化性溃疡治疗中的作用比较. 当代医学 2012; 18: 114

名词解释

生活质量: 指个体在其所处的文化和风俗习惯的背景下, 由生存的标准、理想、追求的目标所决定的对目前社会地位及生存状况的认识和满意程度.

同行评价
本文选题较新颖, 具有一定的临床应用价值.

24 Kim JS, Park SM, Kim BW. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Clin Endosc* 2015; 48: 106-111 [PMID: 25844337 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.106]
25 吴岩. 循证护理在老年消化性溃疡患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 44-45
26 陈帆, 辜莹. 循证护理在消化性溃疡老年患者中的应用. 护理实践与研究 2011; 8: 28-30
27 吕春梅, 师海霞. 循证护理对胃溃疡患者生活质量及并发症的影响. 河北医药 2013; 35: 2395-2396
28 薛敏琦, 高艳红, 康杰. 循证护理在临床护理中的应用. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 52

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5275

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5275-5281
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用

马 丹, 杨 帆, 方 军, 王树玲, 李兆申, 柏 愚

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚, 上海第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

柏愚, 副教授, 研究生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系肿瘤的基础与临床研究.

第二军医大学优秀青年学者基金资助项目
2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目, No. 14QA1404800

作者贡献分布: 本文写作由马丹、杨帆、方军及王树玲完成; 审校由柏愚与李兆申完成.

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海第二军医大学长海医院消化内科.
baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2015-04-30
修回日期: 2015-06-23
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800

Correspondence to: Yu Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. baiyu1998@hotmail.com

Received: 2015-04-30
Revised: 2015-06-23
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system. In recent years, the morbidity and mortality of colorectal cancer in China have been rising continuously, causing heavy medical burden; however, the exact etiology is still unknown. Therefore, there is an urgent need to elucidate the etiology and pathogenesis of colorectal cancer to promote early prevention, effective screening and targeted therapy. At present, the research on the correlation between intestinal flora and colorectal cancer is being deepened constantly. Defensins, mediating interaction between intestinal flora and the intestinal mucosa, have attracted more and more attention because of their potential role in the development of colorectal cancer. Here we briefly introduce human intestinal flora and defensins, review new advances in our understanding of their role in colorectal carcinogenesis and the possible mechanism, and preliminarily explore their mutual interaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Carcinogenesis; Intestinal flora; Defensin

Ma D, Yang F, Fang J, Wang SL, Li ZS, Bai Y. Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5275-5281 URL: http://www.wjgnet.

背景资料
近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 但其确切病因仍然未知. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群及防御素在结直肠癌的发生发展中的作用已逐渐成为研究热点之一.

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

研发前沿
肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视. 大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展相关, 但尚缺乏足够证据证实其直接效应关系. 另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究.

com/1009-3079/23/5275.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275

摘要
结直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一. 近年来, 我国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 造成沉重的医疗负担, 但其确切病因仍然未知. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制的相关研究, 进而开展早期预防, 有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群与结直肠癌的相关性研究不断深入, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注. 本文对人体肠道菌群及防御素进行了简要介绍, 并对二者在结直肠癌发病中的作用及其可能机制相关研究进展进行了回顾, 另外还初步探索了二者之间的相互影响作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 肿瘤发生; 肠道菌群; 防御素

核心提示: 结直肠癌的发生与饮食等因素所致的结肠内理化及微生态环境改变密切相关, 其中, 肠道菌群的作用已成为研究热点, 防御素作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌的发生发展中的也逐渐引起关注.

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚. 肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5275-5281 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5275.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275

0 引言

结直肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤. 虽然结直肠癌发生机制相关基础研究不断深入, 但其确切病因仍然未知. 近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 国民生活方式和饮食结构的逐渐西化可能是重要原因之一[1]. 随着内镜诊治技术的发展和推广, 结直肠癌的早诊早治取得较大进展, 但依然有部分患者确诊时已失去根治的机会[2], 而现有研究[3]提示大多数报警症状对结直肠癌的预测作用极其有限. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群失调在结直肠癌的发生发展中的作用已成为研究热点, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的产物, 其在结直肠癌的发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注.

1 人体肠道菌群的分类

人肠道菌群是一个极其庞大的生物种群, 在调节胃肠道免疫功能、产生人体必需营养物质、调控肠道上皮细胞增殖和分化及参与具有生物活性的食物及化学物质代谢等方面具有重要作用, 与人体健康息息相关. 健康成人肠道大约有10^{14}个细菌, 超过人体细胞总数的10倍[4], 可分布于肠道黏膜表面或黏膜内部, 是一个不断进行适应和更新的有机体. 正常情况下, 肠道菌群与宿主相互依存、相互制约, 形成动态的生态平衡[5], 饮食、药物、年龄等因素可引起肠道内环境发生改变[6-9], 打破这种平衡状态, 从而造成肠道菌群失调, 表现为肠道菌群的种类、数量、比例、定位和代谢特征的变化, 引起各种疾病包括结直肠肿瘤的发生[10-13].

依据对宿主的作用可将肠道菌群分为3类: (1)与宿主共生的生理性细菌, 为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群, 如双歧杆菌、类杆菌和乳杆菌等, 是肠道菌群的主要构成者, 占到肠道菌群99%以上; (2)与宿主共栖的条件致病菌, 以兼性需氧菌为主, 如肠球菌、肠杆菌等, 正常情况下是无害的, 特定条件下具有侵袭性, 对机体有害; (3)病原菌, 大多为过路菌, 长期定植的机会少, 如变形杆菌、假单胞菌和金黄色葡萄球菌等, 这些菌群的数量超出正常水平时可引起人体疾病发生[14,15].

2 大肠癌患者肠道菌群分布特征

研究[6,16,17]提示结直肠癌患者与健康人群肠道菌群的构成或活性可存在明显差异. 众多研究[18-20]发现益生菌的减少、梭菌属、拟杆菌属、普氏菌属等菌种增多及年龄相关的菌群改变对结直肠癌及其癌前病变腺瘤的发展具有重要作用, 但并未发现单一病原微生物可导致结直肠癌的发生[21,22]. Ohigashi等[12]报道, 与健康志愿者相比, 结肠癌患者粪便中专性厌氧菌及兼性厌氧菌数量明显降低.

Mira-Pascual等[6]对结直肠腺癌、管状腺瘤和健康对照的结肠黏膜及粪便进行菌群分析, 结果显示腺瘤和肿瘤黏膜的菌群结构与正常对照明显不同, 结直肠癌组织中存在较多的具核梭杆菌和肠杆菌, 提示结直肠癌发生与菌群失调有关, 另外, 该研究发现菌群异常程度与疾病进展和病情严重度相关. 动物实验亦证实肠道菌群在易感个体结直肠癌的发病过程中发挥重要作用. 普通的TCRbeta$^{-/-}$p53$^{-/-}$小鼠回盲部和盲肠腺瘤的发生率可达70%, 而结肠内无菌群存在的TCRbeta$^{-/-}$p53$^{-/-}$小鼠不会发生结肠腺瘤[23]. 采用悉生动物培养方法分别以来自健康个体或结直肠癌患者的粪便喂养健康无菌小鼠后, 后组小鼠结肠上皮细胞增生现象和畸形隐窝的数目明显增多.

3 肠道菌群在结直肠癌发病中的作用机制

肠道菌群在结直肠癌发病中的具体作用机制尚不完全明确, 但众多研究证实大肠癌发生是肠道菌群失调的结果, 其中一些有害菌种比例升高, 可产生细胞毒性和基因毒性物质(如硫酸盐还原细菌), 或通过诱导氧自由基(如活性氧中间体)的产生或局部免疫细胞(巨噬细胞)的异常活化造成DNA损失; 另外, 肠道菌群失调可导致机体免疫力下降及肿瘤细胞逃离免疫监控的机会增加, 而引起肠道肿瘤产生[24-26]. 肠道内异常增多的有害菌可产生增加结直肠癌发生风险的活性物质或相关酶类, 包括胆汁酸、葡萄糖醛酸酶、硫化氢发生酶、偶氮还原酶、硝基还原酶、乙醇脱氢酶、芳基硫酸酯酶类、活性氧中间体发生酶等[19,27,28]. 而益生菌数目下降可导致肠道黏膜固有免疫功能及获得性免疫功能的下降, 肠道菌群抑制肿瘤细胞增殖和抗氧化作用亦减弱, 进一步促进结直肠癌的发生发展.

研究报道脆弱拟杆菌和牛链球菌可以通过激活免疫细胞参与结直肠癌的发生发展. Sobhani等[29]发现结直肠癌患者粪便中的拟杆菌和普氏菌丰度明显高于正常对照组和癌旁组织, 同时伴有IL17阳性细胞的增多, 提示结直肠癌患者菌群结构的改变可能影响到黏膜免疫反应. Kim等[28]通过研究发现结直肠癌患者肠道内的一些优势菌具有β2葡萄糖苷酶和偶氮还原酶活性, 并可促进致癌物质(如二甲基肼和亚硝酸盐)的形成, 从而诱导肠道肿瘤的发生有关.

4 肠道菌群在饮食因素与结直肠癌相关性中的介导作用

流行病学研究发现大多数散发性结直肠癌的发生与饮食密切相关. 现有研究[6,21]提示食物对结直肠癌的影响作用是通过食物与肠道菌群的相互作用实现的, 食物与肠道菌群的相互作用对结直肠癌的发生至关重要. 饮食是肠道菌群最重要的改造者. 饮食因素可影响肠道内菌群的动态变化, 食物所引起的菌群异常改变可进一步促发饮食对结直肠癌的诱导作用.

Chen等[30]发现与正常人群相比, 进展期结直肠腺瘤患者肠道梭菌、罗氏菌和真细菌明显减少, 而肠球菌和链球菌增多, 这种改变可能与膳食纤维摄入量有关, 提示饮食所引起的肠道菌群改变与结直肠癌癌前病变的发生有关. 另外, 富含红肉和动物脂肪的饮食可诱导肠道菌群代谢异常, 产生更多的二级胆汁酸, 对结肠上皮细胞产生细胞毒性, 并且具有诱突变作用及抗凋亡活性[21]. 而富含纤维素的饮食则可以促进机体产生具有抗炎和抗增殖活性的短链脂肪酸. 非裔美国人的结直肠癌发生风险高于非洲土著人, 可能与其膳食缺乏纤维素和淀粉及富含脂肪有关, 两种人群的肠道菌群结构也明显不同, 前者以拟杆菌为主, 粪便中二级脂肪酸含量较高, 而后者以普氏菌为优势菌, 粪便中短链脂肪酸含量较高[31].

5 人体防御素的作用和分类

防御素是近年来发现的一类富含精氨酸和半胱氨酸残基的阳离子抗菌肽, 是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可取代的作用[32,33]. 炎症和感染情况下, 肠道微生物及炎症因子可诱导相关肠黏膜细胞分泌防御素, 而防御素对肠道细菌具有杀伤作用, 因此, 防御素是肠道菌群与肠黏膜相互作用的产物[34-36].

人体内所存在的防御素为α-防御素和β-防御素(human β-defensin, HBD). 人α-防御素主要分布于中性粒细胞以及小肠潘氏细胞中[37]; HBD分布更加广泛, 在人皮肤、呼吸道、消化道及泌尿生殖道黏膜均有表达, 是

相关报道

肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体, 肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路, 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌, 这一过程对维持机体健康至关重要.

应用要点

本文对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病过程中潜在的相互介导作用进行了探索, 为结直肠癌发病机制研究提供了新的思路.

这些器官黏膜免疫的重要组成成分, 参与其先天免疫屏障的构成, 还可以作为趋化因子诱导获得性免疫应答, 在人体多种疾病中发挥重要作用[38,39].

人α-防御素共有6种: α-防御素1-4最初由中性粒细胞嗜天青颗粒中提取而来, 故又名人中性粒细胞肽1-4(human neutrophil peptides 1-4, HNP1-4); α-防御素5-6(α-human defensin 5-6, HD5-6)为诱导型表达, 特异性表达于人小肠潘氏细胞[34]. HBD均表达于人体与外界环境直接和间接接触的部位, 研究较成熟的为HBD1-4, HBD1为固有型表达, HBD2-4为诱导型表达.

6 防御素与结直肠癌的相关性研究

肿瘤对现有抗癌药物的耐药性问题迫使研究者致力于寻找一种不易产生耐药性且对正常细胞毒性较小的抗癌物质. 作为抗菌肽的一种类型, 防御素逐渐引起人们的关注. 目前已有研究报道的与结直肠癌发病相关的防御素包括: HNP1-3、HBD1-3等[40]. 防御素的抗癌机制可能包括膜裂解作用、DNA毒性或免疫调节等[40]. 另外, 研究报道多种防御素在外周血及结直肠癌组织中的表达水平改变可能对结直肠癌的发生和进展具有预测作用.

Albrethsen等[41]利用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术对结肠癌患者血清及癌组织进行蛋白质组学分析, 发现HNP1-3在结肠癌患者血清及癌组织蛋白提取物中的浓度明显高于对照人群, 且血清中的HNP1-3分子与未知的高密度血浆蛋白相结合, 而由结肠癌组织提取和纯化的HNP1-3分子可诱导犬肾脏细胞(MDCK细胞)的凋亡, 提示HNP1-3有望作为结肠癌的外周血标志物, 且适当浓度的HNP1-3可能会对肿瘤生长产生抑制作用. 后续研究[42]发现Dukes' A-D期结直肠癌组织中HNP1-3的表达均高于正常组织, 但只有Dukes' C-D期结直肠癌患者外周血中HNP1-3的浓度高于正常对照, 提示外周血HNP1-3升高可能对结直肠癌转移有一定的预测作用, 外周血HNP1-3的检测可为选择治疗方案、评估预后及病情监测提供参考. Melle等[43]采用显微切割技术获得结直肠癌组织, 发现其中HNP1-3的表达水平明显高于正常上皮, 且结直肠癌患者血清HNP1-3含量亦高于正常人群. 进一步研究发现结直肠癌和腺瘤组织中均有HNP1-3表达升高, 且升高的HNP1-3是由癌细胞而非中性粒细胞等肿瘤间质浸润细胞分泌的, 但HNP升高与肿瘤分期分级及血清肿瘤标志物水平无相关性. Kemik等[44]报道结直肠癌患者血清HNP1-3水平高于正常人, 但与肿瘤TNM分期呈负相关; 另外, 血清HNP浓度与淋巴结转移及远处转移(包括肝转移)相关.

研究[45]报道结直肠癌组织并不表达HBD3, 但肿瘤浸润的单核细胞可分泌HBD3, HBD3可能抑制转移相关基因2的表达, 进而通过剂量依赖的方式影响结肠癌细胞的迁移, 这一研究说明HBD3通过旁分泌的方式抑制结肠癌的进展, 可作为结肠癌靶向治疗的潜在位点. HD6在结直肠癌组织及细胞株中均有高表达, 结直肠癌患者血清HD6浓度亦高于正常人[46]. Radeva等[47]报道与结直肠癌组织相比, HD6在腺瘤组织的表达升高更为明显, 提示HD6参与了结直肠癌发生发展的早期阶段, 可能更适合作为结直肠腺瘤的标志物.

7 肠道菌群、防御素与结直肠癌

肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体(pattern recognition receptors, PRR), 包括视黄酸诱导基因-Ⅰ样RNA解螺旋酶、C-型血凝素受体(C-type lectin receptors, CLR)、富有亮氨酸的核苷酸结合域蛋白/Nod样受体(Nod-like receptors, NLR)和Toll样受体(Toll-like receptors, TLR). 肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路[48], 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌过程.

大量研究证实肠道菌群与黏膜的相互作用对维持机体健康至关重要[49], 二者之间的动态平衡发生紊乱可能是导致肠道恶性病变的因素之一[50]. Pagnini等[51]发现腺瘤部位组织中菌群数量明显减少, 伴随着HNP-1/HD5/HD6表达的升高, 腺瘤表面黏膜的抗菌活性增强, 提示腺瘤局部黏膜分泌防御素水平的异常, 造成相应部位菌群失调, 打破了肠道局部微生态平衡, 是导致黏膜细胞异常增生和结直肠癌发生

的潜在因素, 可能在结肠肿瘤发生的早期阶段具有重要作用.

8 结论

肠道黏膜与肠道菌群之间动态的相互作用对维持机体健康至关重要. 近年来, 肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视. 大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实肠道菌群与结直肠癌的直接效应关系. 另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究. 上述问题的阐明有望为高危人群筛查及结直肠癌的预防、早期诊断和治疗提供新的策略.

9 参考文献

1 辛磊, 柏愚, 李兆申. 结直肠癌危险因素研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 1214-1216

2 杨帆, 马丹, 李兆申. 早期大肠癌和癌前病变内镜下切除治疗的发展与现状. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 679-684

3 Bai Y, Xu C, Zou DW, Gao J, Li ZS. Diagnostic accuracy of features predicting lower gastrointestinal malignancy: a colonoscopy database review of 10,603 Chinese patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 658-662 [PMID: 20236151 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02251.x]

4 徐艳丽, 尹霞, 常英. 肠道菌群失衡在结直肠癌发病过程中的作用. 国际消化病杂志 2014; 34: 124-127

5 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]

6 Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, Moris F, Rodrigo L, Mira A, Collado MC. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015; 50: 167-179 [PMID: 24811328 DOI: 10.1007/s00535-014-0963-x]

7 Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G351-G363 [PMID: 25540232 DOI: 10.1152/ajpgi.00360.2012]

8 Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 41-51 [PMID: 24567795 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i2.41]

9 Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 5-11 [PMID: 20224145]

10 Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015; 6: 20 [PMID: 25699023 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020]

11 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展. 医学综述 2014; 20: 468-471

12 Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi O, Takahashi T, Asahara T, Nomoto K, Onodera H. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1717-1726 [PMID: 23306850 DOI: 10.1007/s10620-012-2526-4]

13 陈慧敏, 姜泊, 房静远. 肠道菌群异常: 结直肠癌发生的重要环境因素. 中华医学杂志 2011; 91: 2883-2885

14 王爱丽, 武庆斌, 孙庆林. 肠道菌群与肠道黏膜免疫系统的相互作用机制. 中国微生态学杂志 2009; 21: 382-385

15 汪欢, 侯晓华. 肠黏膜屏障、肠道菌群与肠道稳态. 临床消化病杂志 2014; 26: 135-136

16 Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, Chen Y, Yang F, Lu N, Wang Z, Luan C, Liu Y, Wang B, Xiang C, Wang Y, Zhao F, Gao GF, Wang S, Li L, Zhang H, Zhu B. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol* 2013; 66: 462-470 [PMID: 23733170 DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9]

17 郭世奎, 包维民, 龚昆梅, 胡大春, 邵剑春, 陈弟, 王昆华. 实时荧光定量PCR法研究结直肠癌患者肠道拟杆菌属、梭杆菌属和梭菌属量的变化. 中国微生态学杂志 2010; 22: 24-28

18 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]

19 Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G401-G424 [PMID: 21700901 DOI: 10.1152/ajpgi.00110.2011]

20 Uccello M, Malaguarnera G, Basile F, D'agata V, Malaguarnera M, Bertino G, Vacante M, Drago F, Biondi A. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl 1: S35 [PMID: 23173670 DOI: 10.1186/1471-2482-12-s1-s35]

21 Akin H, Tözün N. Diet, microbiota, and colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S67-S69 [PMID: 25291132 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000252]

22 Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 661-672 [PMID: 25198138 DOI: 10.1038/nrmicro3344]

23 Kado S, Uchida K, Funabashi H, Iwata S, Nagata Y, Ando M, Onoue M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Morotomi M. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res* 2001;

名词解释

悉生动物: 是指采用与无菌动物相同的方法取得和饲养(剖腹取胎, 在隔离器内饲养), 但明确动物体内所给予的已知微生物的动物, 即含有已知的单菌、双菌、三菌或多菌的动物.

同行评价

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用一文紧扣当前发病率升高的结直肠癌, 提出肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视, 多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 另外, 防御素是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可取代的作用. 本研究论点明确, 参考文献较新, 值得广大医务工作者阅读学习.

61: 2395-2398 [PMID: 11289103]

24 叶桃. 肠道免疫及微环境改变与结直肠癌发生关系的研究进展. 医学综述 2010; 16: 2149-2152

25 Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18121-18130 [PMID: 25561781 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18121]

26 Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 1285-1300 [PMID: 23397545 DOI: 10.1007/s13277-013-0684-4]

27 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]

28 Kim DH, Jin YH. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch Pharm Res* 2001; 24: 564-567 [PMID: 11794536 DOI: 10.1007/BF02975166]

29 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]

30 Chen HM, Yu YN, Wang JL, Lin YW, Kong X, Yang CQ, Yang L, Liu ZJ, Yuan YZ, Liu F, Wu JX, Zhong L, Fang DC, Zou W, Fang JY. Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1044-1052 [PMID: 23553152 DOI: 10.3945/ajcn.112.046607]

31 Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 111-120 [PMID: 23719549 DOI: 10.3945/ajcn.112.056689]

32 段婷婷, 李丕鹏, 陆宇燕. 脊椎动物β-防御素的研究进展. 沈阳师范大学学报: 自然科学版 2014; 32: 139-143

33 张晓艳, 司利钢. 人β-防御素3的研究新进展及其与疾病的关系. 医学综述 2014; 20: 4041-4043

34 Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals* (Basel) 2014; 7: 545-594 [PMID: 24828484 DOI: 10.3390/ph7050545]

35 唐丽群, 刘志锋, 苏磊. 肠源性α-防御素在炎症性肠病发病机制中作用的研究进展. 中国危重病急救医学 2011; 23: 318-320

36 Ayala-Sumuano JT, Téllez-López VM, Domínguez-Robles Mdel C, Shibayama-Salas M, Meza I. Toll-like receptor signaling activation by Entamoeba histolytica induces beta defensin 2 in human colonic epithelial cells: its possible role as an element of the innate immune response. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2083 [PMID: 23469306 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002083]

37 Bevins CL. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. V. Paneth cell alpha-defensins in intestinal host defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G173-G176 [PMID: 16014978 DOI: 10.1152/ajpgi.00079.2005]

38 Gedik AH, Cakir E, Gokdemir Y, Uyan ZS, Kocyigit A, Torun E, Karadag B, Ersu R, Karakoc F. Cathelicidin (LL-37) and human β2 defensin levels of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J* 2015 Jun 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26073571 DOI: 10.1111/crj.12331]

39 黎观红, 洪智敏, 贾永杰, 瞿明仁. 抗菌肽的抗菌作用及其机制. 动物营养学报 2011; 23: 546-555

40 Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, Solary E. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J Proteomics* 2009; 72: 918-927 [PMID: 19186224 DOI: 10.1016/j.jprot.2009.01.002]

41 Albrethsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 2005; 5: 8 [PMID: 15656915 DOI: 10.1186/1471-2407-5-8]

42 Albrethsen J, Møller CH, Olsen J, Raskov H, Gammeltoft S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3057-3064 [PMID: 17015013 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.039]

43 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhuber KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 66-73 [PMID: 16012935 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.014]

44 Kemik O, Kemik AS, Sumer A, Begenik H, Purisa S, Tuzun S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3): elevated serum levels in colorectal cancer and novel marker of lymphatic and hepatic metastasis. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 167-171 [PMID: 21669914 DOI: 10.1177/0960327111412802]

45 Uraki S, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Nojiri K, Yoneda M, Yamamoto N, Takei Y, Nobori T, Ito M. Human β-defensin-3 inhibits migration of colon cancer cells via downregulation of metastasis-associated 1 family, member 2 expression. *Int J Oncol* 2014; 45: 1059-1064 [PMID: 24969834 DOI: 10.3892/ijo.2014.2507]

46 Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem* 2005; 280: 8260-8265 [PMID: 15613481 DOI: 10.1074/jbc.M410054200]

47 Radeva MY, Jahns F, Wilhelm A, Glei M, Settmacher U, Greulich KO, Mothes H. Defensin alpha 6 (DEFA 6) overexpression threshold of over 60 fold can distinguish between adenoma and fully blown colon carcinoma in individual patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 588 [PMID: 20979654 DOI: 10.1186/1471-2407-10-588]

48 Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA. The fire within: microbes inflame tumors. *Cell*

2014; 157: 776-783 [PMID: 24813605 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.006]
49 Nuding S, Antoni L, Stange EF. The host and the flora. *Dig Dis* 2013; 31: 286-292 [PMID: 24246976 DOI: 10.1159/000354680]
50 Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 2007; 19: 70-83 [PMID: 17485224 DOI: 10.1016/j.smim.2007.04.002]
51 Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML, Pilozzi E, Torre MS, Marchese R, Carnuccio A, Giulio ED, Delle Fave G. Alteration of local microflora and α-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 602-610 [PMID: 21346603 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820abf29]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5282

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5282-5289
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性

石 干, 吴 杰, 王 萍, 宋 敏, 孙 亮, 涂玉洁, 黄晓东

背景资料

RhoGTP酶解离抑制蛋白2(*RhoGDI2*)是近年来发现的一种肿瘤转移抑制基因. 在不同类型的肿瘤中, RhoGDI2表达水平不同, 也发挥着促进或抑制肿瘤侵袭和转移的不同功用. 本文作者之前的几项研究均检测到RhoGDI2在胃癌中蛋白表达水平升高, 而国内外目前还没有联合检测RhoGDI2和14-3-3σ在胃癌组织中蛋白表达状况及*RhoGDI2*和*14-3-3σ*两种基因间相关性的报道.

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东, 武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430014

石干, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的早期诊治.

武汉市卫计委临床医学科研基金资助项目, No. WX15D63
武汉市中心医院院内青年科研基金资助项目, No. YQ14B04

作者贡献分布: 本课题由石干设计; 研究过程由石干、孙亮、涂玉洁及黄晓东完成; 统计数据由石干、吴杰、王萍及宋敏提供; 本论文写作由石干与黄晓东完成.

通讯作者: 黄晓东, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科. 13986112123@163.com

收稿日期: 2015-07-02
修回日期: 2015-10-14
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma

Gan Shi, Jie Wu, Ping Wang, Min Song, Liang Sun, Yu-Jie Tu, Xiao-Dong Huang

Gan Shi, Jie Wu, Ping Wang, Min Song, Liang Sun, Yu-Jie Tu, Xiao-Dong Huang, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Supported by: Clinical Medicine Research Foundation of the Health Bureau of Wuhan City, No. WX15D63; Young Scientific Research Fund of Wuhan Central Hospital, No. YQ14B04

Correspondence to: Xiao-Dong Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, 26 Shengli Street, Jiang'an District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. 13986112123@163.com

Received: 2015-07-02
Revised: 2015-10-14
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To detect the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer, analyze their correlation with clinicopathological characteristics of gastric cancer, and assess their correlation.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in 152 gastric cancer specimens.

RESULTS: The positive rates of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer were 76.97% and 27.63%, respectively. The expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ was related with tumor differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage in gastric cancer. There was a negative correlation between the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer.

CONCLUSION: There is a correlation between the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer. 14-3-3σ is very likely regulated by RhoGDI2 and functions as a downstream target gene of RhoGDI2 in tumor invasion and metastasis. They may be both involved in regulating the invasion and metastasis of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

徐灿, 副教授, 副主任医师, 上海市长海医院; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

Key Words: Gastric cancer; RhoGDI2; 14-3-3σ; Clinicopathological characteristics; Immunohistochemistry

Shi G, Wu J, Wang P, Song M, Sun L, Tu YJ, Huang XD. Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5282-5289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5282.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5282

摘要

目的: 观察RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)、14-3-3σ在胃癌患者组织中的表达状况, 并评价其与胃癌临床病理特征的相关性, 分析两者表达相关性.

方法: 采用免疫组织化学技术检测152例胃癌组织中RhoGDI2与14-3-3σ的表达状况, 并分析两者表达相关性.

结果: 胃癌组织中RhoGDI2和14-3-3σ蛋白表达阳性率分别为76.97%、27.63%; 胃癌中RhoGDI2和14-3-3σ的蛋白表达与下列因素密切相关: 胃癌分化程度、胃癌浸润深度、淋巴结转移数、是否存在远处转移和TNM分期; 胃癌组织RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达水平呈负相关.

结论: 14-3-3σ极可能受到RhoGDI2的调控, 也许是RhoGDI2在胃癌浸润转移过程中的下游靶点基因之一, 两种基因很可能共同参与调控胃癌侵袭转移的过程.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; RhoGDI2; 14–3–3σ; 临床病理特征; 免疫组织化学

核心提示: RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)在大多数胃癌组织中的蛋白表达状况均较在胃正常黏膜组织中升高, 且与各项临床病理特征(胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期)密切相关; 其疑似下游靶点基因*14-3-3σ*表达状况则与之相反. RhoGDI2与14-3-3σ的表达负相关. 通过此项研究, 初步揭示胃癌组织RhoGDI2和14-3-3σ的表达与肿瘤发生侵袭转移相关, *14-3-3σ*很可能是RhoGDI2在肿瘤发生浸润、转移时直接的下游调控靶基因.

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东. 胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5282-5289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5282.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5282

0 引言

近年来, 我国罹患癌症的患者人数逐年上升, 这其中胃癌的致死率最高, 位列恶性肿瘤第一, 其5年生存率极低. 胃癌患者死亡的主要诱因是肿瘤转移. 若能明确胃癌的发生和转移相关机制, 则能够挽救大多数患者的生命. RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, *RhoGDI2*)是一种肿瘤转移抑制基因, 他能够使Rho家族GTP酶在活化状态下活性下调. RhoGDI2在不同部位肿瘤的表达水平各不相同[1]. 肿瘤类型不同, RhoGDI2的表达水平和功能也不同[2]. 有据可查的文献资料显示, 国际上RhoGDI2和胃癌相关的报道甚少. 我们近2年的研究[3]显示在胃癌组织中, RhoGDI2表达升高. *14-3-3σ*是一种肿瘤抑制基因, 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大[4]. 2013年国外研究[5]报道, 在RhoGDI2过表达的高转移性SNU-484胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达下调, 而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达上调, 首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因, RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调. 若能够检测RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌组织中蛋白水平的表达状况以及进一步检测两种基因的相关性, 应该对揭示两者在胃癌浸润转移过程所起的作用有较大帮助. 经查询文献, 国际上没有相似的文献报道. 本研究主要采取免疫组织化学的检测手段, 对152例胃癌病例组织中RhoGDI2与14-3-3σ蛋白表达水平进行检测, 统计分析RhoGDI2与14-3-3σ是否具有表达相关性, 并将各项临床病理特征与两者之间的关系进行比对.

1 材料和方法

1.1 材料 报武汉市中心医院伦理委员会批准本实验, 履行告知义务并获患者知情同意. 选择2013-01/2015-01在武汉市中心医院住院的胃癌患者152例, 首先在消化内镜中心行胃镜检

研发前沿

通过基因芯片技术对转染RhoGDI2前后胃癌细胞的差异表达基因展开分析, 进一步研究RhoGDI2调控14-3-3σ的分子机制, 亦可发现RhoGDI2在调节胃癌细胞侵袭转移过程中相关的其他上下游调控基因靶点.

相关报道 2013年底Kim等发现在RhoGDI2过表达的高转移性SNU-484胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达下调, 而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达上调, 首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因, RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调. 但该研究未进一步在组织及蛋白水平对RhoGDI2与14-3-3σ的表达状况展开比较研究.

查, 活检取组织标本(活检前所有患者均未行放化疗); 再记录患者的一般病例资料数据, 如患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶直径、组织学分级等, 记录其实验室及影像学检查结果、胃癌手术情况、临床分期(胃癌浸润深度、是否存在淋巴结转移和远处转移)并进行统计分析. 入组病例各项分类资料及数据如表1. 对照组选取41例, 为非胃癌组织标本(手术切除胃癌组织癌旁5 cm组织), 病检报告"黏膜呈轻度慢性炎症改变"或"正常胃黏膜表现". 胃癌TNM分期采用2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准. 武汉谷歌生物技术公司提供一抗兔抗人多克隆抗体RhoGDI2(#ab15198)、兔抗人多克隆抗体14-3-3σ(#S7323)、DAB显色试剂盒(#ARI022).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法(LP法)操作步骤: 切片常规脱蜡至水; 缓冲液洗3 min×2次; 为了降低内源性过氧化物酶造成的非特异性背景染色, 将切片放在Hydrogen Peroxide Block中孵育15 min; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加Ultra V Block, 在室温下孵育5 min以封闭非特异性的背景染色; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加一抗工作液37 ℃孵育2 h; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加Primary Antibody Enhancer(增强子), 在室温下孵育20 min; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加HRP Polymer(酶标二抗), 在室温下孵育30 min; 缓冲液洗5 min×2次; 向1 mL DAB Plus Substrate中滴加2滴DAB Plus Chromogen, 混匀后滴加到切片上, 孵育5 min; 自来水充分冲洗, 复染、脱水、透明、封片. 将已知的阳性切片作为阳性对照, 以PBS代替一抗作阴性对照. RhoGDI2阳性细胞为棕黄色, 阳性颗粒物多在细胞浆或细胞核定位. 14-3-3σ阳性细胞也为棕黄色, 阳性颗粒物多在细胞浆定位.

1.2.2 免疫组织化学染色结果评定: 采用Remmele和Stegner的"免疫反应积分"(IRS)评分方法[6], 采用双盲法, 每张切片观察5个视野(×200), 取其平均值即为每张切片的观察结果. 对染色强度进行评分: 不着色为阴性(-)即0分; 浅黄色为弱阳性(+)即1分; 黄色为阳性(++)即2分; 棕黄色为强阳性(+++)即3分. 其中阴性、弱阳性、阳性和强阳性分别表示不表达、弱表达、中度表达和强表达.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行χ^2检验, $P<0.05$认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织中RhoGDI2的表达 RhoGDI2阳性表达于肿瘤细胞, 多半位于细胞浆或细胞核. 胃癌组织中RhoGDI2表达率为76.97%(117/152), 在对照组(标本病检提示"黏膜呈轻度慢性炎症改变"或"正常胃黏膜表现")中的表达率为14.63%(6/41), 具有统计学差异(χ^2 = 54.29, $P<0.01$); 低分化型胃癌组显著比高-中分化型胃癌组高(χ^2 = 16.15, $P<0.05$); 随浸润深度(分别浸润至黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)的增加, RhoGDI2表达率上升(χ^2 = 5.97, $P<0.05$); 淋巴结转移组显著高于无转移组(χ^2 = 32.17, $P<0.05$); 胃癌无转移组明显低于远处转移组(χ^2 = 11.35, $P<0.05$); 临床分期Ⅰ+Ⅱ期组明显比Ⅲ+Ⅳ期组低(χ^2 = 12.14, $P<0.05$). RhoGDI2表达与患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶大小没有相关性($P>0.05$)(表1, 图1).

2.2 胃癌组织中14-3-3σ的表达 14-3-3σ阳性表达于肿瘤细胞, 多半位于细胞浆. 胃癌组织中14-3-3σ表达率为27.63%(42/152), 在对照组(标本病检提示"黏膜呈轻度慢性炎症改变"或"正常胃黏膜表现")中表达率为75.61%(31/41), 具有统计学差异(χ^2 = 31.61, $P<0.05$); 低分化型胃癌组明显比高-中分化型胃癌组低(χ^2 = 44.22, $P<0.05$); 随浸润深度(分别浸润至黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)的增加, 14-3-3σ的表达率降低(χ^2 = 23.93, $P<0.05$); 淋巴结转移组显著比无转移组低(χ^2 = 54.73, $P<0.05$); 胃癌无转移组明显高于远处转移组(χ^2 = 37.34, $P<0.05$); 临床分期Ⅰ+Ⅱ期组明显比Ⅲ+Ⅳ期组高(χ^2 = 11.75, $P<0.05$). 14-3-3σ的表达与患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶大小没有相关性($P>0.05$)(表1, 图1).

2.3 RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌中表达的相关性 在胃癌组织中, RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达水平呈负相关(χ^2 = 20.21, $P<0.05$)(表2).

3 讨论

近年来我国罹患癌症的人口数逐年上升, 而死亡人数也成比例提高, 其中胃癌的发病率和肿瘤转移率、致死率均很高. 多项研究显示, 在

表 1　RhoGDI2与14-3-3σ表达与胃癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	*n*	14-3-3σ蛋白				RhoGDI2蛋白			
		阳性	阳性率(%)	χ^2值	*P*值	阳性	阳性率(%)	χ^2值	*P*值
性别				0.52	>0.05			0.03	>0.05
男	98	27	27.55			75	76.53		
女	54	12	22.22			42	77.78		
年龄(岁)				0.82	>0.05			0.03	>0.05
<60	46	15	32.61			35	76.09		
≥60	106	27	25.47			82	77.36		
肿瘤位置				1.07	>0.05			0.51	>0.05
贲门胃底	34	10	29.42			25	73.53		
胃体	28	8	28.57			21	75.00		
胃角	41	13	31.71			32	78.05		
胃窦	49	11	22.45			39	79.59		
原发灶直径(cm)				1.10	>0.05			0.31	>0.05
<5	114	29	25.44			89	78.07		
≥5	38	13	34.21			28	73.68		
组织学分级				44.22	<0.05			16.15	<0.05
高-中分化	42	28	66.67			23	54.76		
低分化	110	14	12.73			94	85.45		
原发灶分期				23.93	<0.05			5.97	<0.05
T1, T2	64	31	48.44			43	67.19		
T3, T4	88	11	12.50			74	84.09		
淋巴结转移				54.73	<0.05			32.17	<0.05
N0	31	25	80.65			12	38.71		
N1-N3	121	17	14.05			105	86.78		
远处转移				37.34	<0.05			11.35	<0.05
M0	51	30	58.82			31	60.78		
M1	101	12	11.88			86	85.15		
临床分期				11.75	<0.05			12.14	<0.05
Ⅰ+Ⅱ	78	31	39.74			51	65.38		
Ⅲ+Ⅳ	74	11	14.86			66	89.19		

创新盘点

本文作者在之前研究基础上，通过本实验首次联合检测胃癌RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达状况，并分析其表达相关性．研究揭示，RhoGDI2在大多数胃癌组织中的蛋白表达水平均较在胃正常黏膜组织中升高，且与胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期密切相关；14-3-3σ蛋白表达水平则与之相反．RhoGDI2与14-3-3σ表达呈负相关．

胃癌发生侵袭转移时会涉及众多特殊类型基因，如胃癌转移基因、胃癌转移抑制基因等．现在还不清楚胃癌发生侵袭、转移的原因，若能够明确相关机制，则意义重大：可帮助我们更好地理解胃癌侵袭、转移相关调控因子，也将为未来临床研究开发胃癌靶向干预生物药物提供巨大帮助．

*RhoGDI2*已经被明确定义为肿瘤转移抑制基因，但他同时也是一种抑制肿瘤发生转移的“非主流”基因，近年来不少研究[7]报道：在不同种类肿瘤中，RhoGDI2发挥作用不同：促进或抑制肿瘤发生侵袭、转移，RhoGDI2在不同肿瘤类型中具有不同的表达水平和作用．已经有研究发现，在膀胱癌[8]、肺癌[9]、霍奇金淋巴瘤[10]中RhoGDI2低表达，在卵巢癌[11,12]、白血病[13]、胃癌[14]高表达．目前国内外很少有关于RhoGDI2与胃癌相关研究的报道．有研究[14]检测20例胃癌组织RhoGDI2的表达状况，揭示正常胃黏膜组织中的RhoGDI2表达呈阴性或表达微弱，而在中晚期胃癌组织中表达明显上升，同时与是否存在淋巴结转移明显相关．我们前年的研究报道[3]更进一步，通过大样本量实验数据，证实了胃癌中RhoGDI2为高表达状态．

2013年Kim等[5]的研究揭示，高转移性SNU-484胃癌细胞株中，若过表达RhoGDI2，则会导致14-3-3σ在mRNA水平表达下调，而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中14-3-3σ mRNA表达上调，首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因，RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调．但该研究未从蛋白水平及mRNA水平将RhoGDI2与14-3-3σ的

应用要点

进一步对RhoGDI2的疑似上、下游靶点基因(如*14-3-3σ*等)及其在肿瘤发生发展过程中的调控机制进行追踪研究,有望发掘出更多靶点基因,最终可通过干预、抑制肿瘤侵袭转移过程中的相关靶基因,为开发防治肿瘤生物性药品提供新的思路方法.

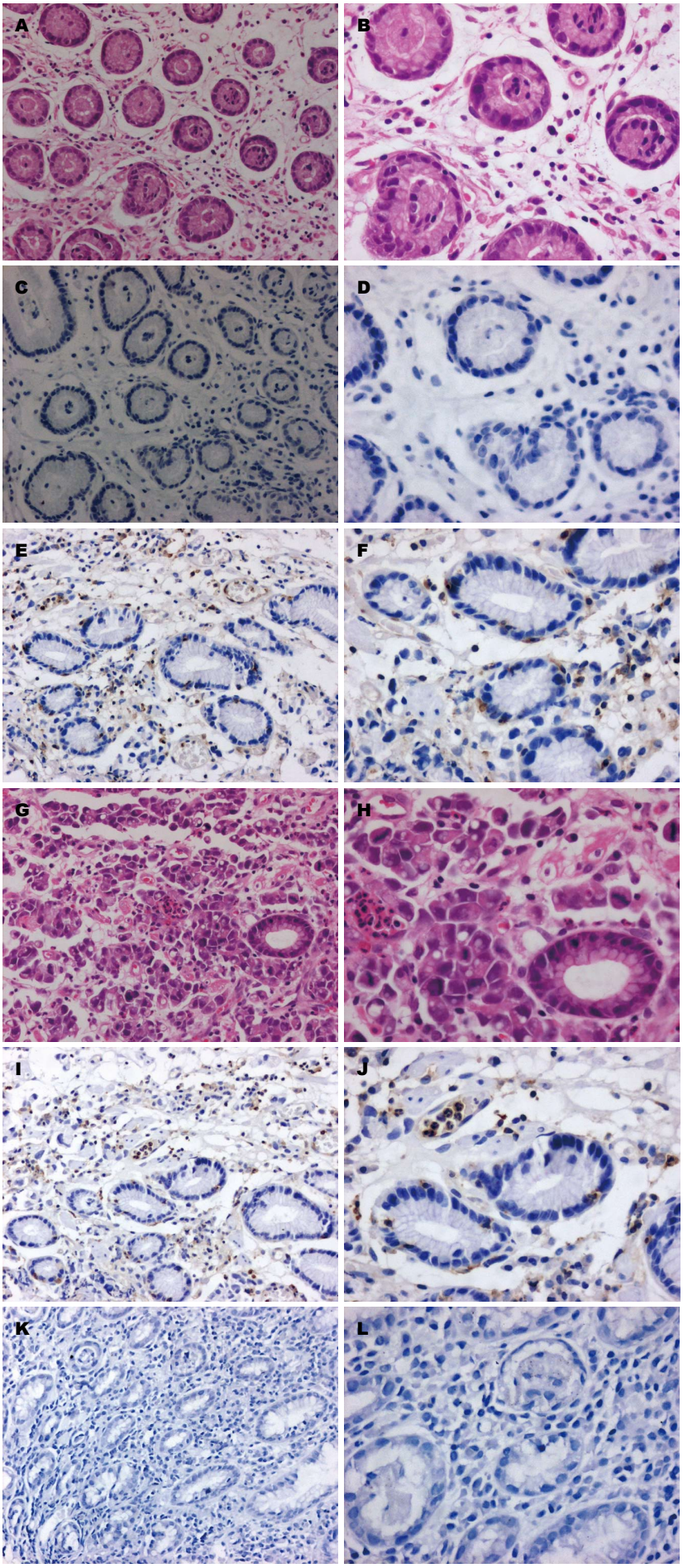


图 1 RhoGDI2与14-3-3σ在胃(癌)组织的表达. A, B: 胃组织慢性炎症改变HE染色(A×200, B×400); C, D: 胃组织慢性炎症改变RhoGDI2表达阴性(C×200, D×400); E, F: 胃组织慢性炎症改变14-3-3σ表达阳性(E×200, F×400); G, H: 中分化胃癌组织HE染色(G×200, H×400); I, J: 中分化胃癌组织RhoGDI2表达阳性(I×200, J×400); K, L: 中分化胃癌组织14-3-3σ表达阴性(K×200, L×400).

表 2　RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌组织表达的相关性分析

RhoGDI2蛋白	14-3-3σ蛋白		合计
	阳性	阴性	
阳性	20	33	53
阴性	81	18	99
合计	101	51	152

表达进行比较研究, 验证两个基因之间是否存在负相关性. 从中我们将能够大胆假设两个因子在胃癌浸润转移过程中的确存在着上下游关联: *14-3-3σ*是一种与胃癌侵袭转移相关的基因, 在RhoGDI2介导胃癌细胞浸润转移时可能具有功能, 也可能是与RhoGDI2胃癌侵袭转移时相关的下游靶基因之一. 目前的研究[15]表明, 肿瘤从本质上来说是基因病. 其中, 抑癌基因的基因调控失活很大程度会导致肿瘤发展, 在许多癌组织中发现, 由于启动子的DNA高度甲基化而致抑癌基因沉默. 其中就包括*14-3-3σ*基因[16]. 14-3-3蛋白是一组广泛存在于真核细胞中高度保守的酸性蛋白家族, 由Moore等在1967年分离发现. 在哺乳动物中14-3-3蛋白含有7种亚型, 其中14-3-3σ蛋白与癌关系最密切[17], 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大. 目前研究[18]表明, *14-3-3R*基因被认为是抑癌基因*p53*可诱导的基因, 能够在DNA损伤时迅速做出反应, 阻止有丝分裂的启动[19], 也能够与CDK2-CDK4结合阻止真核细胞的转录[20]. CPG甲基化致*14-3-3R*基因沉默和他的畸变表达可在一些癌前病变中见到, 有学者报道在60%外阴上皮瘤样病变, 95%前列腺上皮瘤样病变, 83%乳腺导管原位癌, 甚至癌旁正常的组织中观察到该现象[21-23]. 肿瘤中导致*14-3-3σ*基因出现表达下降或缺失的根本诱因是在其发生基因突变、缺失、启动子异常甲基化之后, 后果则导致肿瘤细胞的负调控作用受到抑制, 从而促进了细胞的无约束生长. 目前研究显示, 在人类多种恶性肿瘤细胞中, *14-3-3σ*基因均有表达. 随着肿瘤种类不同, 14-3-3σ则在某些肿瘤细胞中表达升高, 某些肿瘤细胞中表达降低, 其表达水平不一[24]. 例如, 有研究者在宫颈癌[25]、胰腺癌[26]肿瘤细胞中检测到14-3-3σ高表达; 而在前列腺癌[27]、黑色素瘤[28]、肾癌[29]、小细胞肺癌等[30]肿瘤细胞中则检测到14-3-3σ低表达. 另有少量研究报道显示*14-3-3σ*基因在胃癌中的表达状况尚不明了, 其表达水平也存在争议. 2000年, Suzuki等[31]在胃低分化腺癌中检测显示14-3-3σ甲基化失活, 推断14-3-3σ的表达降低也许与胃癌的分化程度降低相关, 14-3-3σ超甲基化失活, 即14-3-3σ表达缺失存在于25例胃癌组织样本(总共60例), 占43%; 而Tanaka等[32]发现, 至少67%的胃肠道肿瘤患者中存在14-3-3σ蛋白及其mRNA表达上调, 认为14-3-3σ可表达于大多数胃肠道恶性肿瘤中. 而通过分析34例胃癌患者14-3-3σ与临床病理特征相关性发现, 胃癌Borrmann分型为1、2型的组织中14-3-3σ的表达程度比Borrmann分型为3、4型的更高.

搜索文献显示, 国际上极少有14-3-3σ与胃癌相关的研究. 通过近年来各个研究团队的多项试验显示, RhoGDI2在各种类肿瘤中的表达状况各异, 有趣的是, 在各个类型的肿瘤组织中, 14-3-3σ表达高低程度也各不相同. 迄今为止国际上尚没有RhoGDI2和14-3-3σ在胃癌组织中蛋白水平的表达状况及两个蛋白之间相关性的研究报道, 我们近两年的2项研究[3,33]证实, 胃癌RhoGDI2蛋白表达程度升高, 但其下游蛋白及靶向原理还不清楚, 本实验通过免疫组织化学方法, 分别对152例胃癌组织中RhoGDI2和14-3-3σ的蛋白表达程度进行检测后, 观测到RhoGDI2蛋白在许多胃癌组织的表达程度均较正常黏膜组织中的表达程度高, 而14-3-3σ蛋白则相反, 他的表达程度均较正常黏膜组织中低, 也与胃癌的分化程度、浸润深度、淋巴结是否存在转移、远处转移、TNM分期等因素密切相关. 研究发现, 若胃癌患者符合如下条件: 组织分化程度较高、肿瘤浸润较浅、未发生淋巴结转移或未发生远处转移、临床分期较早, 则一般来说14-3-3σ蛋白的表达程度较高; 若是胃癌患者的组织分化程度较低、肿瘤浸润较深、发生淋巴结转移或远处转移、临床分期较晚, 则14-3-3σ蛋白表达程度相应较低; RhoGDI2与14-3-3σ表达水平呈负相关. 我们的研究揭示RhoGDI2和14-3-3σ蛋白的表达程度具有相关性, 14-3-3σ很有可能扮演者RhoGDI2在调控胃癌发生发展过程时下游靶蛋白的重要角色.

名词解释

RhoGDI2: 属于RhoGDI家族成员, 能使Rho家族GTP酶的活性下调, 是近年来发现的一种肿瘤转移抑制基因. 在不同类型的肿瘤RhoGDI2表达水平不同, 功能也不同;

14-3-3σ: 是一种肿瘤抑制基因, 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大. 肿瘤中*14-3-3σ*基因发生突变、丢失、启动子异常甲基化后, 可导致其表达降低或缺失, 从而抑制肿瘤细胞的负调控作用, 促进了细胞的无约束生长.

同行评价

当今肿瘤转移抑制基因的研究是个新兴热门话题. 目前国内外鲜见关于肿瘤转移抑制基因*RhoGDI2*及其上下游调控基因的研究报道, 而有关联合检测RhoGDI2及其上、下游基因在胃癌组织中的表达及其相关性的研究报道也甚少. 本作在前期对肿瘤转移抑制基因*RhoGDI2*胃癌表达的研究基础上, 进一步拓展思路, 联合检测胃癌组织中RhoGDI2及其疑似下游靶点蛋白14-3-3σ的表达状况, 揭示两者表达状况与肿瘤侵袭转移相关, 验证两个基因具有表达相关性, 进一步为后续研究RhoGDI2的其他上、下游基因及其调控机制打下了基础, 也为未来临床开发防治肿瘤药物提供了新的理论支持.

总之, 胃癌组织中RhoGDI2与14-3-3σ表达状况与胃癌发生侵袭转移的程度相互关联; RhoGDI2能够调控14-3-3σ的表达程度, 在胃癌侵袭转移过程中, 14-3-3σ很可能发挥着RhoGDI2下游靶点的关键作用. 目前的研究显示, 针对胃癌RhoGDI2功能所开展的研究方兴未艾, 若能够通过各项实验技术手段对RhoGDI2相关的上、下游靶蛋白进行功能检测, 则对找寻那些在胃癌侵袭、转移过程中发挥着抑制作用的干预因子大有帮助, 今后的胃癌靶向生物治疗技术也有望获得全新进展.

4 参考文献

1 Smith SC, Theodorescu D. Learning therapeutic lessons from metastasis suppressor proteins. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 253-264 [PMID: 19242414 DOI: 10.1038/nrc2594]

2 Griner EM, Theodorescu D. The faces and friends of RhoGDI2. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31: 519-528 [PMID: 22718398 DOI: 10.1007/s10555-012-9376-6]

3 石干, 田德安, 何星星, 廖家智. RhoGDI2在胃癌中的原位表达及与临床病理特征的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2832-2837

4 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]

5 Kim IK, Park SM, Cho HJ, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Ryu J, Choi J, Hong SC, Kim JW, Lee CW, Kang SS, Yoo J. 14-3-3σ attenuates RhoGDI2-induced cisplatin resistance through activation of Erk and p38 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2013; 4: 2045-2056 [PMID: 24185104 DOI: 10.18632/oncotarget.1334]

6 Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, Iwase H. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R24-R30 [PMID: 14680497 DOI: 10.1186/bcr738]

7 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]

8 Theodorescu D, Sapinoso LM, Conaway MR, Oxford G, Hampton GM, Frierson HF. Reduced expression of metastasis suppressor RhoGDI2 is associated with decreased survival for patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3800-3806 [PMID: 15173088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0653]

9 Niu H, Li H, Xu C, He P. Expression profile of RhoGDI2 in lung cancers and role of RhoGDI2 in lung cancer metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 465-471 [PMID: 20596634]

10 Ma L, Xu G, Sotnikova A, Szczepanowski M, Giefing M, Krause K, Krams M, Siebert R, Jin J, Klapper W. Loss of expression of LyGDI (ARHGDIB), a rho GDP-dissociation inhibitor, in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139: 217-223 [PMID: 17897297 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06782.x]

11 Zhou JW, Gan NY, Zhang WJ. [The expression of MKP-1 and p-ERK(1/2) in primary ovarian epithelial tumor tissues]. *Fenzi Xibao Shengwu Xuebao* 2009; 42: 224-230 [PMID: 19697705]

12 Stevens EV, Banet N, Onesto C, Plachco A, Alan JK, Nikolaishvili-Feinberg N, Midkiff BR, Kuan PF, Liu J, Miller CR, Vigil D, Graves LM, Der CJ. RhoGDI2 antagonizes ovarian carcinoma growth, invasion and metastasis. *Small GTPases* 2011; 2: 202-210 [PMID: 22145092 DOI: 10.4161/sgtp.2.4.17795]

13 Cui JW, Li WH, Wang J, Li AL, Li HY, Wang HX, He K, Li W, Kang LH, Yu M, Shen BF, Wang GJ, Zhang XM. Proteomics-based identification of human acute leukemia antigens that induce humoral immune response. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4: 1718-1724 [PMID: 16081408 DOI: 10.1074/mcp.M400165-MCP200]

14 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432]

15 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769]

16 Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Harada K, Virmani AK, Zöchbauer-Müller S, Farinas AJ, Vakar-Lopez F, Minna JD, Sagalowsky A, Czerniak B, Gazdar AF. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001; 61: 8659-8663 [PMID: 11751381]

17 Ferl RJ, Manak MS, Reyes MF. The 14-3-3s. *Genome Biol* 2002; 3: REVIEWS3010 [PMID: 12184815]

18 Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, He TC, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3 sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11 [PMID: 9659898 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80002-7]

19 Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-620 [PMID: 10524633 DOI: 10.1038/44188]

20 Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-23112 [PMID: 10767298 DOI: 10.1074/jbc.M905616199]

21 Wellenhofer A, Brustmann H. Expression of human telomerase reverse transcriptase in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study with survivin and p53. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1359-1365 [PMID: 23106581 DOI: 10.5858/

arpa.2011-0440-OA]
22 Henao SP, Kusy RP. Evaluation of the frictional resistance of conventional and self-ligating bracket designs using standardized archwires and dental typodonts. *Angle Orthod* 2004; 74: 202-211 [PMID: 15132446]
23 Cheng L, Pan CX, Zhang JT, Zhang S, Kinch MS, Li L, Baldridge LA, Wade C, Hu Z, Koch MO, Ulbright TM, Eble JN. Loss of 14-3-3sigma in prostate cancer and its precursors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3064-3068 [PMID: 15131044 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0652]
24 Li Z, Liu JY, Zhang JT. 14-3-3sigma, the double-edged sword of human cancers. *Am J Transl Res* 2009; 1: 326-340 [PMID: 19956445]
25 Sano T, Shimooka H, Weixa P, Segawa A, Jian Z, Motegi A, Nakayama H, Oyama T, Nakajima T. Immunohistochemical expression of 14-3-3 sigma protein in various histological subtypes of uterine cervical cancers. *Pathol Int* 2004; 54: 743-750 [PMID: 15482563 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01747.x]
26 Guweidhi A, Kleeff J, Giese N, El Fitori J, Ketterer K, Giese T, Büchler MW, Korc M, Friess H. Enhanced expression of 14-3-3sigma in pancreatic cancer and its role in cell cycle regulation and apoptosis. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1575-1585 [PMID: 15073049 DOI: 10.1093/carcin/bgh159]
27 Lodygin D, Diebold J, Hermeking H. Prostate cancer is characterized by epigenetic silencing of 14-3-3sigma expression. *Oncogene* 2004; 23: 9034-9041 [PMID: 15489902 DOI: 10.1038/sj.onc.1208004]
28 Schultz J, Ibrahim SM, Vera J, Kunz M. 14-3-3sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence. *Mol Cancer* 2009; 8: 53 [PMID: 19642975 DOI: 10.1186/1476-4598-8-53]
29 Liang S, Xu Y, Shen G, Zhao X, Zhou J, Li X, Gong F, Ling B, Fang L, Huang C, Wei Y. Gene expression and methylation status of 14-3-3sigma in human renal carcinoma tissues. *IUBMB Life* 2008; 60: 534-540 [PMID: 18548556 DOI: 10.1002/iub.75]
30 Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Konishi H, Harano T, Tezel E, Takada M, Takahashi T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3sigma in human lung cancers. *Oncogene* 2002; 21: 2418-2424 [PMID: 11948426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205303]
31 Suzuki H, Itoh F, Toyota M, Kikuchi T, Kakiuchi H, Imai K. Inactivation of the 14-3-3 sigma gene is associated with 5' CpG island hypermethylation in human cancers. *Cancer Res* 2000; 60: 4353-4357 [PMID: 10969776]
32 Tanaka K, Hatada T, Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nobori T, Kusunoki M. The clinical implication of 14-3-3 sigma expression in primary gastrointestinal malignancy. *Int J Oncol* 2004; 25: 1591-1597 [PMID: 15547695 DOI: 10.3892/ijo.25.6.1591]
33 石干, 廖家智, 何星星, 孙圣斌, 黄曼玲, 杨静, 吴杰. 胃癌中RhoGDI2、CIAPIN1的原位表达及其相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3106-3112

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5290

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5290-5295
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘 卫, 唐 郡

背景资料
近年来的研究表明组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)在胰腺癌、结肠癌、肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 并与肿瘤的发生发展和侵袭转移紧密相关, 已成为目前肿瘤研究的热点. 然而, HDAC1在胃癌中的表达尚鲜有报道, 因此本研究意在检测HDAC1蛋白在人胃癌组织及其相对应的癌旁组织中的表达差异, 并初步探究HDAC1蛋白与胃癌患者临床特征之间的关系.

同行评议者
陈洪, 主任医师, 教授, 东南大学附属中大医院消化科; 郑丽端, 副教授, 副主任医师, 华中科技大学同济医学附属协和医院

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡, 中国人民解放军第105医院消化内科 安徽省合肥市 230031

余森源, 住院医师, 主要从事胃癌与急性胰腺炎发病机制的研究.

南京军区面上A类基金资助项目, No. 1MA041

作者贡献分布: 余森源与唐郡对此文作贡献均等; 课题设计由唐郡完成; 研究过程及论文书写由余森源完成; 段晓伟、侯曦露及严和中参与了数据分析; 刘卫与唐郡负责实验及论文写作过程中的指导.

通讯作者: 唐郡, 副主任医师, 230031, 安徽省合肥市蜀山区长江西路424号, 中国人民解放军第105医院消化内科. tangjun105yy@163.com

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer

Sen-Yuan Yu, Xi-Lu Hou, Xiao-Wei Duan, He-Zhong Yan, Wei Liu, Jun Tang

Sen-Yuan Yu, Xi-Lu Hou, Xiao-Wei Duan, He-Zhong Yan, Wei Liu, Jun Tang, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230031, Anhui Province, China

Supported by: the Class A Funded Project of Nanjing Military Region, No. 1MA041

Correspondence to: Jun Tang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, 424 Changjiang West Road, Shushan District, Hefei 230031, Anhui Province, China. tangjun105yy@163.com

Received: 2015-09-01
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of histone deacetylase 1 (HDAC1) protein in gastric cancer (GC) and to analyze its clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of HDAC1 in 80 gastric cancer (GC) tissues and matched tumor adjacent tissues. The correlation between HDAC1 expression and clinicopathological features of GC was then analyzed.

RESULTS: The expression of HDAC1 was significantly higher in GC tissues than in tumor adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of HDAC1 was correlated with tumor differentiation, tumor lymph metastasis and survival in GC ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HDAC1 is highly expressed in gastric cancer. Detection of HDAC1 expression may be helpful in early diagnosis and prognosis prediction in GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Histone deacetylase 1; Gastric cancer; Prognosis

Yu SY, Hou XL, Duan XW, Yan HZ, Liu W, Tang J. Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5290-5295 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5290

摘要

目的: 探讨组蛋白去乙酰化酶1(histone

deacetylase 1, HDAC1)在胃癌组织中的表达及临床意义.

方法: 采用免疫组织化学方法检测80例胃癌组织及其癌旁组织标本中的HDAC1表达水平, 并结合患者的临床病例资料进行分析.

结果: HDAC1在胃癌组织中的表达总体阳性率达93.75%, 显著高于癌旁组织的表达阳性率8.75%(P<0.05), 并且HDAC1的表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤淋巴结转移及患者的生存预后密切相关(P<0.05).

结论: HDAC1在胃癌中异常高表达, 检测其表达水平对胃癌的早期诊断及预后的判断具有一定的意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 组蛋白去乙酰化酶1; 胃癌; 预后

核心提示: 该文通过免疫组织化学方法检测了组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)在80例癌旁组织、80例胃癌组织标本中的表达, 并探讨了与临床病理特征、患者生存间的关系. 证实了HDAC1在胃癌中异常高表达, 并且HDAC1的表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤淋巴结转移及患者的生存预后密切相关.

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡. HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5290-5295 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5290

0 引言

胃恶性肿瘤是当前最为常见的恶性肿瘤之一, 在人类的所有癌症中, 其发病率位居世界第5位[1], 而在我国胃癌的发病率更是高居各类肿瘤的第1位[2]. 然而到目前为止, 尚没有有效的胃癌治疗方案, 而早期发现并积极切除病灶能够明显提高胃癌患者的5年生存率[3]. 因此深入研究胃癌的早期诊断并及早治疗, 是当前胃癌治疗中最为迫切的需求. 组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)是20世纪90年代由美国科学家Taunten率先于哺乳动物中发现的组蛋白去乙酰化酶, 他广泛参与各种蛋白质复合物的催化过程, 包括非组蛋白及组蛋白的去乙酰化[4].

近年来的研究[5]表明HDAC1在胰腺癌, 结肠癌, 肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 并与肿瘤的发生发展和侵袭转移紧密相关, 已成为目前肿瘤研究的热点[6]. 然而, HDAC1在胃癌中的表达尚鲜有报道, 因此本研究意在检测HDAC1蛋白在人胃癌组织及其相对应的癌旁组织中的表达差异, 并初步探究HDAC1蛋白与胃癌患者临床特征之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军第105医院2007-01/2009-12经手术切除的胃癌组织及其相应的癌旁组织, 所有胃癌患者术前均没有进行相应的放疗及化疗. 共80例标本, 其中男性58例, 女性22例, 年龄为35-80岁, 平均54.4岁±13.9岁. 免疫组织化学SP试剂盒均购自中国中杉生物科技有限公司. HDAC1鼠抗人单克隆抗体购自美国ORIGENE公司, HDAC1工作液浓度为1∶100, 二抗均购自北京中杉生物科技有限公司.

1.2 方法 所有胃癌组织及癌旁组织标本均首先经40 g/L甲醛固定, 常规脱水后使用石蜡包埋, 按照4 μm厚度切片备用. 免疫组织化学方法均采用SP法[7], 免疫组织化学方法全部过程均按照试剂盒说明书操作完成. 在200倍高倍显微镜下每张切片随机选择6个视野, 使用Image-Pro Plus 6.0软件测定各标本免疫组织化学染色切片中HDAC1表达的平均光密度值[8,9], 用以衡定其HDAC1蛋白表达的强弱.

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验或非参数秩和检验, 多组间比较采用单因素方差分析; Kaplan-Meier与Log-rank检验进行生存曲线估计及分析, 并通过Cox回归分析胃癌的独立危险预后因素.

2 结果

2.1 HDAC1蛋白在胃癌组织和胃癌癌旁组织中的表达 HDAC1蛋白的表达主要定位于细胞核中, 在光镜下, 表现为深棕色或深黄色着色. 我们发现80例胃癌组织中有75例阳性表达, 总体阳性率达93.75%; 而HDAC1蛋白在胃癌癌旁组织中表达降低或无表达; 在80例胃癌的癌旁组织标本中, 仅有7例阳性表达, 总体阳性率仅为8.75%. 提示HDAC1在胃癌组织中表达显著

研发前沿
HDAC1在胰腺癌、结肠癌、肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 已成为目前肿瘤研究的热点. 包含组蛋白去乙酰化在内的表观遗传学修饰作用关系错综复杂, 其具体分子机制至今仍需进一步阐明.

相关报道
研究表明, RNA干扰沉默HDAC1基因可通过细胞周期阻滞、诱导分化和凋亡等机制对血液系统肿瘤及一些实体肿瘤有明显抑制作用. 既往有国外文献报道, HDAC1可能通过介导核小体改变及调节基因的表达, 参与细胞周期及细胞分化的相关进程, 已经有学者发现HDAC1可以通过介导位点特异DNA结合的转录抑制子的相应转录抑制作用.

创新盘点

本研究结果提示HDAC1在胃癌组织中表达增高, HDAC1的表达水平与胃癌的分化程度、淋巴结转移密切相关; 而与患者的年龄, 性别, 肿瘤的浸润程度, 临床分期及远处转移无明显相关性; 同时还发现HDAC1的表达水平与胃癌患者的预后成负相关.

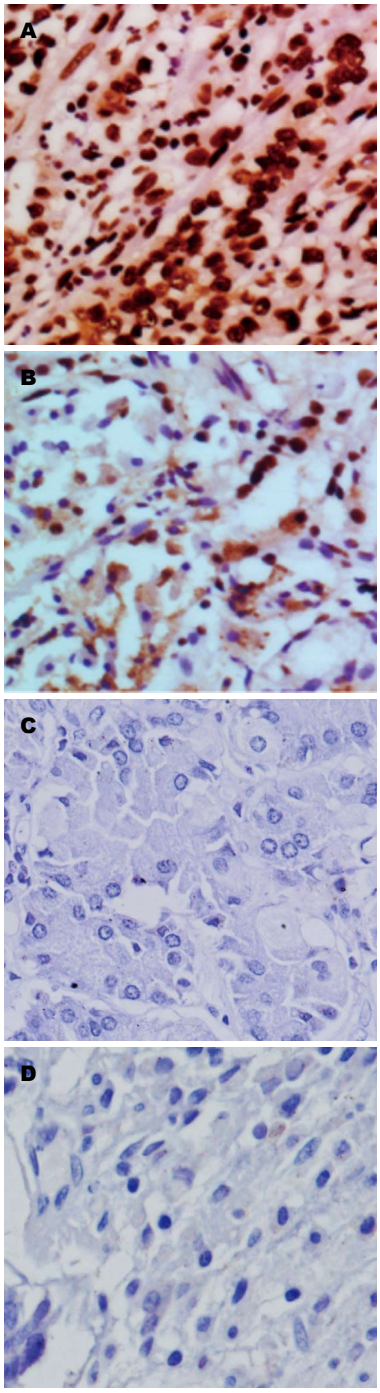


图 1 HDAC1蛋白免疫组织化学染色(×200). A: 在胃癌组织中高表达; B: 在癌旁组织中低表达; C, D: 阴性对照组. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

高于癌旁组织(P<0.05); 说明HDAC1蛋白在胃癌组织中表达水平上调(图1).

2.2 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与临床特征的关系 使用Image-Pro Plus 6.0软件测定各个胃癌组织切片中HDAC1表达的平均光密度值, 以此判定HDAC1的表达高低, 并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线得到HDAC1的最佳诊断界限值1.205[10], 根据最佳诊断值将80例胃癌标本分为HDAC1高表达组及低表达组; 进一步结合患者的临床病例资料分析, 我们发现在胃癌组织中的HDAC1蛋白表达水平在淋巴结转移组较无淋巴结转移组显著升高(P<0.05), 并且HDAC1蛋白的表达水平在高-中分化组明显低于低分化组(P<0.05), 而HDAC1蛋白的表达水平高低和患者的年龄、性别、临床分期、远处转移及肿瘤的浸润程度无相关性(P>0.05)(表1, 图2).

表 1 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与临床特征的关系

临床病理参数	n	HDAC1		P值
		低表达	高表达	
年龄(岁)				0.578
≤60	53	19	34	
>60	27	8	19	
性别				0.854
男	58	14	44	
女	22	6	16	
分化程度				0.039
高、中分化	27	15	12	
低分化	53	8	45	
有无淋巴结转移				0.044
无	34	24	10	
有	46	9	37	
有无浆膜浸润				0.104
无	26	12	14	
有	54	25	29	
临床分期				0.817
Ⅰ+Ⅱ	38	18	20	
Ⅲ+Ⅳ	42	20	22	

HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

2.3 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与生存预后的关系及胃癌的独立危险预后因素分析 根据患者ROC曲线得到的HDAC1最佳诊断界限值分组, 进一步进行术后生存时间分析[10], 我们发现, HDAC1蛋白高表达组患者的术后生存时间较低表达组患者明显减少(P<0.05)(图3).

同时我们通过Cox多因素回归模型分析证实了HDAC1蛋白是胃癌患者的危险预后因素[11] (P<0.05)(表2).

3 讨论

毫无疑问, 包括组蛋白去乙酰化在内的表观

表 2　胃癌患者的危险预后因素分析

多因素分析	危险因数	95%CI	*P*值
≤60岁 *vs* >60岁	0.738	0.355–1.524	0.295
女性 *vs* 男性	1.195	0.613–2.328	0.601
高分化+中分化 *vs* 低分化	0.956	0.487–1.878	0.896
不存在浆膜浸润 *vs* 浆膜浸润	0.591	0.275–1.271	0.178
无淋巴结转移 *vs* 淋巴结转移	0.592	0.230–1.522	0.277
Ⅲ期+Ⅳ期 *vs* Ⅰ期+Ⅱ期	1.961	0.763–5.039	0.016
HDAC1水平高 *vs* HDAC1水平低	4.893	2.070–11.569	0.001

HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

应用要点

本研究结果提示HDAC1在将来的临床实践中可能作为肿瘤治疗的预后判断指标, 同时, 鉴于其在肿瘤发生发展过程中的重要作用, HDAC1今后可能作为胃癌的治疗靶点. 本研究为胃癌基于HDAC1的预后判断及靶向治疗提供了理论基础.

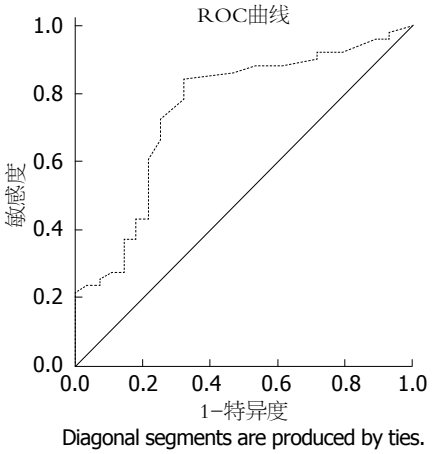


图 2　HDAC1的ROC曲线. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1; ROC: 受试者工作特征.

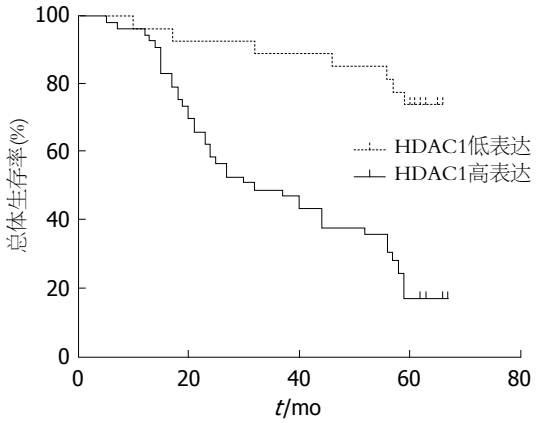


图 3　胃癌患者生存时间曲线. HDAC1蛋白高表达组患者的术后生存时间较低表达组患者减少. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

遗传学修饰在人类恶性肿瘤的发生、发展过程中起着至关重要的作用[12-15]. 既往有文献报道, 当HDACs异常结合到特定的启动子区时, 会诱发与肿瘤增殖、肿瘤转移、肿瘤血管生成、肿瘤分化、肿瘤浸润等有关的各种基因的转录进程被抑制[16,17], 从而导致了恶性肿瘤的发生、发展, 这极有可能是癌症发生的机制之一[18,19]. 目前已知的HDACs家族成员共有18个[20], 我们根据其结构及发挥的相关功能共将其划分为四大类[21], 第一类是HDACs家族中最具特征性的蛋白, 具体就包括HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8[22], 而其中HDAC1是20世纪90年代由美国科学家Taunten率先于哺乳动物中发现的HDACs, 也是目前为止发现的与肿瘤发生发展最为密切的HDACs; HDAC1广泛参与各种蛋白质复合物的催化过程, 包括非组蛋白及组蛋白的去乙酰化. 研究[23,24]表明, RNA干扰沉默HDAC1基因可通过细胞周期阻滞、诱导分化和凋亡等机制对血液系统肿瘤及一些实体肿瘤[25-27]有明显抑制作用. 既往有国外文献报道[28], HDAC1可能通过介导核小体改变及调节基因的表达, 参与细胞周期及细胞分化的相关进程, 已经有学者发现HDAC1可以通过介导位点特异DNA结合的转录抑制子的相应转录抑制作用. 此外, HDAC1还可以通过线粒体转位而促进相关癌基因的生成, 导致相关细胞凋亡抑制与分化障碍, 从而介导恶性肿瘤的发生发展[29]. 可见HDAC1在癌症的发生发展及其侵袭转移进程演变中扮演着及其重要的角色.

既然HDAC1在肿瘤发生发展中的作用如此重要, 那么在发病率居高不下的胃癌发生发展进程中, HDAC1扮演了什么样的角色? 在本研究中, 我们发现了HDAC1在胃癌组织中表达量要显著高于其相应癌旁组织, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$); 说明HDAC1蛋白在胃癌组织中表达水平异常上调. 此外,

名词解释
平均光密度值: 表示在视野内所有选定对象的平均反应强度. 一般用于对免疫组织化学或原位杂交法染色的组织切片, 定量的测定其特异性染色的水平.

我们发现HDAC1的表达水平随着肿瘤分化程度的升高及肿瘤淋巴结转移的发生而显著增高($P<0.05$), 并且我们进一步研究发现, HDAC1表达量与胃癌患者的生存预后密切相关, HDAC1蛋白高表达组患者的生存率明显低于其低表达组($P<0.05$), 通过Cox回归分析证实了HDAC1蛋白是胃癌的独立危险预后因素. 这就表明HDAC1可以通过促使组蛋白去乙酰化, 对胃癌的发生和发展起推动作用, 他可能是胃恶性肿瘤发生、发展进程中的一个非常关键“幕后推手”, 在正常胃黏膜组织向恶性肿瘤组织癌变的演进过程中发挥重要作用. 虽然当前生命科学在高速发展, 但在恶性肿瘤发生、发展和演进过程中, 包含组蛋白去乙酰化在内的表观遗传学修饰作用关系错综复杂[30,31], 其具体分子机制至今仍需进一步阐明, 有待今后广大同仁进一步探讨. 在后续实验中, 我们将扩大样本量进一步探究HDAC1与胃癌发生发展的相关具体机制及抑制HDAC1对肿瘤细胞生长、增殖、侵袭与凋亡的影响.

总之, 本研究结果提示HDAC1在胃癌组织中表达增高, HDAC1的表达水平与胃癌的分化程度、淋巴结转移密切相关; 而与患者的年龄、性别、肿瘤的浸润程度、临床分期及远处转移无明显相关性; 同时还发现HDAC1的表达水平与胃癌患者的预后成负相关. 本研究结果提示HDAC1在将来的临床实践中可能作为于肿瘤治疗的预后判断指标, 同时, 鉴于其在肿瘤发生发展过程中的重要作用, HDAC1今后可能作为胃癌的治疗靶点. 本研究为胃癌基于HDAC1的预后判断及靶向治疗提供了理论基础.

4 参考文献

1 McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 664-674 [PMID: 25134511 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143]
2 刘桂荣, 高潞, 游善喜. 奥沙利铂为主的联合化疗治疗晚期胃肠癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2007; 12: 458-459
3 秦新裕, 刘凤林. 努力提高胃癌的术后5年生存率. 外科理论与实践 2008; 13: 4-6
4 Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* 1996; 272: 408-411 [PMID: 8602529 DOI: 10.1126/science.272.5260.408]
5 Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, Aishima S, Yao T, Hosoi F, Basaki Y, Ono M, Kuwano M, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncol Rep* 2007; 18: 769-774 [PMID: 17786334]
6 李曾, 廖洪, 谭政. 组蛋白去乙酰化酶1在人肾癌、膀胱癌和前列腺癌组织中的表达及临床意义. 广东医学 2012; 33: 92-95
7 陈文敏. 川芎嗪对实验性溃疡性结肠炎NF-kB/COX-2信号通路的影响. 重庆: 重庆医科大学 2012; 1-53
8 张超, 顾华, 卿晋. 皮肤良、恶性增殖性疾病中△Np63的检测. 中国皮肤性病学杂志 2013; 27: 118-120
9 戚剑, 罗鹏, 刘小林. 基于图像分析的周围神经Karnovsky-Roots法染色规律的效果观察. 中国临床解剖学杂志 2011; 29: 436-441
10 魏青林, 张丹, 杨仕明. 端粒酶逆转录酶和Gli1、Gli2在胃癌中的表达及意义. 第三军医大学学报 2015; 37: 902-906
11 刘志彬, 文菁菁, 徐娟, 徐才刚. 30例MALL淋巴瘤的临床特征及生存预后分析. 四川大学学报 2013; 444: 507-510
12 Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37-50 [PMID: 16485345]
13 姜楠, 潘学峰. 表观遗传学及现代表观遗传生物医药技术的发展. 生物技术通报 2015; 31: 105-119
14 李光雷, 喻树迅, 范术丽, 宋美珍, 庞朝友. 表观遗传学研究进展. 生物技术通报 2011; 27: 46-55
15 管晓翔, 陈龙邦. 组蛋白乙酰化修饰在基因表达调控中的作用机制. 中国肿瘤防治杂志 2007; 14: 307-310
16 Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene* 2007; 26: 5541-5552 [PMID: 17694093]
17 Glozak MA, Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene* 2007; 26: 5420-5432 [PMID: 17694083]
18 李咏, 李电东, 何琪杨. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂调节肿瘤细胞多药耐药性的机制. 中国新药杂志 2008; 17: 1295-1298
19 腾丽娟, 李克. 营养与肿瘤表观遗传学关系的研究进展–组蛋白修饰机制. 癌症 2007; 26: 1034-1038
20 周萍, 石毓君. 组蛋白去乙酰化酶在肿瘤中的表达及其与预后的关系. 川北医学院学报 2011; 26: 361-365
21 张孟贤, 韩娜, 于世英. RNA干扰沉默HDAC1基因对大肠癌细胞增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1173-1178
22 Weichert W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies. *Cancer Lett* 2009; 280: 168-176 [PMID: 19103471 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.047]
23 Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007; 110: 943-954 [PMID: 17647267 DOI: 10.1002/cncr.22891]
24 Bug G, Schwarz K, Schoch C, Kampfmann M, Henschler R, Hoelzer D, Ottmann OG, Ruthardt M. Effect of histone deacetylase inhibitor valproic acid on progenitor cells of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 542-545 [PMID: 17488665 DOI: 10.3324/haematol.10758]
25 Ahn MY, Jung JH, Na YJ, Kim HS. A natural

histone deacetylase inhibitor, Psammaplin A, induces cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial cancer cells. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 27-33 [PMID: 17920664 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.098]

26 Mukhopadhyay NK, Weisberg E, Gilchrist D, Bueno R, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Effectiveness of trichostatin A as a potential candidate for anticancer therapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1034-1042 [PMID: 16488717 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.059]

27 Bluethner T, Niederhagen M, Caca K, Serr F, Witzigmann H, Moebius C, Mossner J, Wiedmann M. Inhibition of histone deacetylase for the treatment of biliary tract cancer: a new effective pharmacological approach. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4761-4770 [PMID: 17729398 DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4761]

28 Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 38-51 [PMID: 16397526 DOI: 10.1038/nrc1779]

29 Smith KT, Workman JL. Histone deacetylase inhibitors: anticancer compounds. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 21-25 [PMID: 18845268 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.09.008]

30 Fang JY, Chen YX, Lu J, Lu R, Yang L, Zhu HY, Gu WQ, Lu LG. Epigenetic modification regulates both expression of tumor-associated genes and cell cycle progressing in human colon cancer cell lines: Colo-320 and SW1116. *Cell Res* 2004; 14: 217-226 [PMID: 15225415 DOI: 10.1038/sj.cr.7290222]

31 Ocker M, Schneider-Stock R. Histone deacetylase inhibitors: signalling towards p21cip1/waf1. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1367-1374 [PMID: 17412634 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.03.001]

同行评价

本文通过免疫组织化学方法检测了HDAC1在癌旁组织和胃癌组织各80例标本中的表达，并探讨了其与临床病理特征、患者生存间的关系.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5296

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5296-5302
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

非酒精性脂肪肝中医病–体–证横断面调查

张良登, 魏 玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜 敏

背景资料
随着人们膳食结构和生活方式的改变以及保健意识的缺乏, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年增高而成为我国又一个新的重大的健康问题. 西医治疗NAFLD尚无特别有效的药物, 中医药防治NAFLD具有一定的特色与优势.

张良登, 冯兴中, 姜敏, 首都医科大学附属北京世纪坛医院中医科 北京市 100038

魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 中国中医科学院望京医院脾胃病科 北京市 100102

宋熠林, 北京中医药大学东直门医院 北京市 100700

张良登, 住院医师, 主要从事中医药防治脾胃病研究.

中医络病研究北京市重点实验室资助项目, No. 2015ZYLB05
首都医科大学附属北京世纪坛医院院级青年博士基金资助项目, No. 2015-qb18
首都医科大学附属北京世纪坛医院院级青年基金资助项目, No. 2014-q05

作者贡献分布: 魏玮负责课题设计; 张良登与宋熠林负责研究过程; 孙晓红负责数据整理与统计分析; 张良登负责论文撰写; 冯兴中与姜敏负责论文修改与审定.

通讯作者: 冯兴中, 主任医师, 100038, 北京市海淀区铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院中医科.
zldeng3@163.com
电话: 010-63926519

收稿日期: 2015-08-08
修回日期: 2015-09-10
接受日期: 2015-09-21
在线出版日期: 2015-11-28

Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease

Liang-Deng Zhang, Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Yi-Lin Song, Xing-Zhong Feng, Min Jiang

Liang-Deng Zhang, Xing-Zhong Feng, Min Jiang, Department of Chinese Medicine, Beijing Shijitan Hospital, China Capital Medical University, Beijing 100038, China

Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Yi-Lin Song, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Yi-Lin Song, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Supported by: Fund of Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Meridian, No. 2015ZYLB05; Young Doctoral Fund of Beijing Shijitan Hospital of China Capital Medical University, No. 2015-qb18; Young Fund of Beijing Shijitan Hospital of China Capital Medical University, No. 2014-q05

Correspondence to: Xing-Zhong Feng, Chief Physician, Department of Chinese Medicine, Beijing Shijitan Hospital, China Capital Medical University, 10 Tieyi Street, Beijing 100038, China. zldeng3@163.com

Received: 2015-08-08
Revised: 2015-09-10
Accepted: 2015-09-21
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To study the feature of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: The investigation was based on a cross-sectional epidemiological method. NAFLD subjects treated at Department of Gastroenterology, Acupuncture and Moxibustion, or Orthopaedics, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences were used to assess the Chinese medicine disease, constitution and syndrome of NAFLD.

RESULTS: A total of 98 NAFLD subjects were included for statistical analysis. Overall, microcosmic Chinese medicine information

同行评议者
毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科

including the liver function, blood fat, biochemistry, and blood routine examinations showed no significant abnormality in most of the subjects. Phlegmatic hygrosis was found in 34.7% of all NAFLD subjects, damp heat was found in 16.3%, blood stasis in 16.3%, depressed vital energy in 10.2%, yang asthenia in 6.1%, equilibration in 6.1%, vital energy deficiency in 3.1%, and damp heat with blood stasis in 3.1%. Syndrome differentiation showed retention of phlegmatic dampness in 31.6% of all NAFLD subjects, stagnation of damp heat in 23.5%, phlegm accumulation with stagnant blood in 20.4%, turbi damp obstruction in viscus in 13.3%, stagnation of vital energy due to depression of the liver in 8.2%, and stagnation of liver vital energy with deficiency of the spleen syndrome in 3.1%.

CONCLUSION: Syndrome elements of NAFLD mainly include dampness, heat, phlegm, and blood stasis. Phlegmatic hygrosis, damp heat, blood stasis and their combinations are the manifestations of NAFLD syndrome elements. Retention of phlegmatic dampness, stagnation of damp heat, phlegm accumulation with stagnant blood, and turbi damp obstruction in viscus are the main syndromes of NAFLD. There is no specific index for sufficient NAFLD evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Chinese medicine disease, constitution and syndrome; Chinese medicine treatment; Cross-sectional study

Zhang LD, Wei W, Sun XH, Song YL, Feng XZ, Jiang M. Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5296-5302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5296.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5296

摘要

目的: 调查非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中医病-体-证特点.

方法: 采用横断面流行病学方法, 选取中国中医科学院望京医院脾胃病科、针灸科、骨科等住院患者, 对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进行调查.

结果: 共有98例NAFLD患者的调查结果进入统计分析, 总体而言, 大部分NAFLD患者肝功、血脂、生化、血常规等中医微观病证信息大致未见显著异常; 体质为痰湿质占34.7%, 湿热质占16.3%, 血瘀质占16.3%, 气郁质占10.2%, 阳虚质占6.1%, 平和质占6.1%, 气虚质、湿热质+血瘀质各占3.1%; 辨证属于痰湿内阻证占31.6%, 湿热蕴结证占23.5%, 痰瘀互结证占20.4%, 湿浊内停证占13.3%, 肝郁气滞证占8.2%, 肝郁脾虚证占3.1%.

结论: NAFLD以湿、热、痰、瘀四大证素为主, 具体表现在痰湿质、湿热质、血瘀质三种体质及其兼夹体质以及痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证四类证型, 尚无特异性指标针对NAFLD患者进行充分评价.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 病-体-证; 中医论治; 横断面调查

核心提示: 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中医论治具有一定的疗效优势, NAFLD患者在病症、体质、证候上有其差异, 中医可以整合NAFLD患者的病症因素、体质类型、中医证型等特点, 从而采取多维度个体化的辨证施治.

张良登, 魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜敏. 非酒精性脂肪肝中医病-体-证横断面调查. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5296-5302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5296.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5296

研发前沿

NAFLD发病率逐年增高, 而与之相应的药物治疗却是显得缺乏. 中医对NAFLD的认识源远流长, 挖掘中医药防治NAFLD的意义重大. NAFLD患者中医病症、体质及证候三维一体研究为中医整体恒动论治本病提供客观依据.

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在普通人群发病率已高达20%, 随着人们生活方式、膳食结构改变、保健意识缺乏以及B超和计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像学检查普及, NAFLD发病率和检出率逐年增加, 并有明显的低龄化趋势, 故而NAFLD目前已经成为我国又一个新的重大健康问题[1-9]. 本研究通过对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进

相关报道
横断面研究科学性较强, 为进一步开展分析性研究与实验性研究打下基础, 因而在预防医学与临床医学上应用广泛, 尤其适用于中医传承研究. 北京中医药大学刘建平教授发表的中医药相关方法学研究对此有深入剖析.

行横断面调查, 旨在明确NAFLD主要体质类型和证型及其与相关病症特点, 为中医临证治疗本病提供参考, 以促进中医药对NAFLD的防治.

1 材料和方法

1.1 材料 运用横断面流行病学调查方法, 选取中国中医科学院望京医院脾胃病科、针灸科、骨科等住院患者进行调查. NAFLD患者男性54例, 女性44例; 年龄最小22岁, 最大89岁, 平均60.9岁±14.7岁; 籍贯为北京市57例, 籍贯为其他地区41例; 病程最短3 mo, 最长20年, 平均2.7年±3.0年.

1.2 方法 参考样本量估算方法[10], 计算结果提示调查所需最小样本量是96例受试者.

1.2.1 纳入标准和排除标准: 纳入标准: NAFLD诊断标准参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的相关标准, 即: 肝脏影像学明确有脂肪肝表现, 并除外酒精性肝病及导致脂肪肝的特定疾病[11]. NAFLD中医证候诊断与分类标准参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会[12]和中华中医药学会脾胃病分会相关标准, 包括肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证[13]. 中医体质判定标准参照王琦教授相关标准拟定, 包括平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质、特禀质[14]. 排除标准: (1)不符合纳入标准者; (2)妊娠期及哺乳期妇女; (3)合并其他系统严重疾病及精神病者; (4)不愿意参加调查或不配合者.

1.2.2 调查: 调查以横断面现场调查法实施. 调查问卷的填写由调查员逐条询问填写. 对受试者取得知情同意.

为确保调查数据的准确性, 对整个调查进行严格的质量控制, 具体措施包括统一制定流行病学调查方案, 调查员在调查前统一进行培训, 调查中统一标准、统一方法, 以减少调查过程中的偏倚; 监督、核查调查数据质量; 调查问卷回收后逐项核查, 剔除不合格的问卷.

调查内容为: (1)一般社会人口学情况调查, 包括姓名、性别、年龄、职业等; (2)NAFLD危险因素, 包括血脂异常、高血压、糖尿病、代谢综合征等; (3)肝脏B超严重度分级, 包括NAFLD轻度、中度、重度分级等; (4)体格检查, 包括血压、体质量指数(body mass index, BMI)等; (5)实验室检查, 包括肝功、血常规、生化、凝血等; (6)中医体质, 包括平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质九种体质; (7)中医证候, 包括肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结证及痰瘀互结证5种证型.

统计学处理 采用SPSS13.0进行数据录入与统计分析. 计量资料以mean±SD表示, 采用描述性分析或单因素t检验分析, 并行Spearman相关性分析. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

本研究共调查100例NAFLD患者, 其中2例因资料收集不全被剔除, 合计98例NAFLD患者的调查结果进入统计分析.

2.1 NAFLD相关危险因素分布与肝脏B超分级 NAFLD患者伴有血脂异常18例, 高血压43例, 糖尿病19例, 代谢综合征1例, 肥胖症3例, 冠心病22例, 脑血管病17例, 吸烟史22例, 少量饮酒史24例. NAFLD患者肝脏B超分级属于轻度78例, 属于中度14例, 属于重度6例. 此外, B超检查结果门脉及胆系病变(包括门脉增宽、胆结石、胆息肉等)共有15例.

2.2 体格检查与实验室检查 体格检查与实验室检查指标包括: NAFLD患者收缩压、舒张压、BMI、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、球蛋白、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖、白细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血沉、*D*-二聚体、凝血酶原时间、凝血酶原时间INR、凝血酶原时间活动度、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶凝结时间. 具体数值如表1.

2.3 体质分布与证候分布 NAFLD患者痰湿质34例, 湿热质16例, 血瘀质16例, 气郁质10例, 阳虚质6例, 平和质6例, 气虚质3例, 湿热质+血瘀质3例, 痰湿质+气郁质1例, 气虚质+血瘀质1例, 气虚质+阴虚质1例, 阴虚质1例, 特禀质0例. NAFLD患者痰湿内阻证31例, 湿热蕴结证23例, 痰瘀互结证20例, 湿浊内停证13例, 肝郁气滞证8例, 肝郁脾虚证3例.

表 1 NAFLD患者体格检查与实验室检查

分组	Min	Max	Mean ± SD
收缩压(mmHg)	90	180	128.8 ± 14.2
舒张压(mmHg)	55	108	78.6 ± 9.7
BMI(kg/m^2)	18	35	24.5 ± 3.5
谷丙转氨酶(U/L)	6.10	102.70	22.37 ± 15.49
谷草转氨酶(U/L)	11.40	174.60	25.34 ± 25.54
白蛋白(g/L)	28.40	52.60	41.13 ± 4.57
球蛋白(g/L)	16.00	35.00	23.72 ± 3.75
γ-谷氨酰转移酶(U/L)	8.90	695.60	39.67 ± 79.34
碱性磷酸酶(U/L)	33.20	304.70	93.28 ± 34.85
甘油三酯(mmol/L)	0.36	10.94	1.48 ± 1.28
总胆固醇(mmol/L)	2.49	7.36	4.60 ± 1.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.51	11.00	1.23 ± 1.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.02	12.74	2.70 ± 1.28
空腹血糖(mmol/L)	3.67	13.73	5.59 ± 1.49
白细胞(L)	2.97×10^9	13.45×10^9	$6.25 \times 10^9 \pm 2.06 \times 10^9$
血红蛋白(g/L)	55.20	169.00	130.37 ± 21.32
血小板(L)	24.80×10^9	396.00×10^9	$206.62 \times 10^9 \pm 62.57 \times 10^9$
中性粒细胞百分比(%)	37.34	93.94	59.30 ± 11.28
C-反应蛋白(mg/L)	0.50	86.6	9.23 ± 17.36
血沉(mm/h)	2	85	16.29 ± 11.98
D-二聚体(mg/L)	0.05	9.29	0.93 ± 1.45
凝血酶原时间(s)	8.20	25.40	10.53 ± 1.70
国际标准化凝血酶原比值	0.57	2.23	0.91 ± 0.15
凝血酶原时间活动度(%)	29.70	142.60	103.11 ± 12.98
活化部分凝血活酶时间(s)	15.90	41.30	26.76 ± 4.16
纤维蛋白原(g/L)	0.41	5.23	2.72 ± 0.85
凝血酶凝结时间(s)	15.60	32.00	19.62 ± 2.02

Min: 最小值; Max: 最大值; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

创新盘点

NAFLD患者发病特点中医研究较多, 但综合中医病症、体质及证候一体研究的尚缺乏. 本研究采用横断面流行病学方法, 对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进行调查, 为中医论治本病提供参考.

2.4 体质、证候与BMI的相关性 NAFLD患者体质类型与BMI的关系如表2所示, 其中湿热质+血瘀质BMI数值较非湿热质+血瘀质高, 差异有统计学意义(P<0.05). NAFLD患者体质与BMI相关系数如表3所示, 经检验差异无统计学意义(P>0.05). NAFLD患者证型与BMI的关系如表4所示, 其中湿浊内停证BMI数值较非湿浊内停证低, 差异有统计学意义(P<0.05). NAFLD患者证型与BMI相关系数如表5所示, 湿浊内停证与BMI呈正向直线相关(P<0.05).

2.5 证候与体质相关性 NAFLD患者体质类型与证型分布比较如表6所示, 提示体质类型与患者证型呈正相关, 即偏颇体质使NAFLD患者易于出现相应证候.

3 讨论

NAFLD患病率高、病程长, 引发机体代谢持久紊乱, 是肝功能异常与隐匿性肝硬化的常见原因, 目前尚缺乏针对性的西药治疗[15-20]. 本研究共纳入98例NAFLD患者的病症、证候及体质等内容进行统计分析, 全部NAFLD患者大部分属于轻度脂肪肝, 肝脏B超分级属于轻度占79.6%, 属于中度占14.3%, 属于重度占6.1%; 其中伴发高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常, 脑血管病等疾病的几率均比较高. 患者肝功方面整体水平基本属于正常范围内. 中医病证包含四诊合参所收集到的宏观信息以及四诊所无法收集的微观指标, 这些微观指标包括应用B超、CT、X线、核磁共振成像(magnetic resonance imaging)、血常规、血生化等各种现代科学方法对人体内在的生理病理等各方面客观征象检查分析所获取的信息[21-26]. 总体而言, 本研究大部分NAFLD患者肝功、血脂、生化、血常规等中医微观病证信息大致未见

应用要点

NAFLD患者体质以痰湿质、湿热质、血瘀质3种体质及其兼夹体质为主，痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证及湿浊内停证是NAFLD患者主要证型，中医临床宜整合NAFLD病症、体质及证候而施治.

表 2　NAFLD患者体质类型与BMI比较

分组	*n*(%)	BMI(mean ± SD, kg/m^2)
痰湿质	34(34.7)	24.5 ± 3.9
非痰湿质	64(65.3)	24.5 ± 3.3
湿热质	16(16.3)	23.7 ± 2.3
非湿热质	82(83.7)	24.6 ± 3.7
血瘀质	16(16.3)	26.0 ± 3.4
非血瘀质	82(83.7)	24.2 ± 3.5
气郁质	10(10.2)	23.6 ± 2.5
非气郁质	88(89.8)	24.6 ± 3.6
阳虚质	6(6.1)	22.8 ± 3.4
非阳虚质	82(93.9)	24.6 ± 3.6
平和质	6(6.1)	24.4 ± 3.3
非平和质	82(93.9)	24.5 ± 3.5
气虚质	3(3.1)	23.2 ± 5.5
非气虚质	95(96.9)	24.5 ± 3.4
湿热质+血瘀质	3(3.1)	32.0 ± 0.0[a]
非湿热质+血瘀质	95(96.9)	24.4 ± 3.4
痰湿质+气郁质	1(1.0)	26.0 ± 0.0
非痰湿质+气郁质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
气虚质+血瘀质	1(1.0)	22.0 ± 0.0
非气虚质+血瘀质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
气虚质+阴虚质	1(1.0)	19.0 ± 0.0
非气虚质+阴虚质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
阴虚质	1(1.0)	28.5 ± 0.0
非阴虚质	97(99.0)	24.4 ± 3.5

[a]*P*<0.05 *vs* 非湿热质+血瘀质. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 3　NAFLD患者体质类型与BMI相关性

分组	*n*(%)	BMI与体质相关系数	*P*值
痰湿质	34(34.7)	−0.001	0.991
湿热质	16(16.3)	0.094	0.355
血瘀质	16(16.3)	−0.195	0.054
气郁质	10(10.2)	0.063	0.536
阳虚质	6(6.1)	0.133	0.193
平和质	6(6.1)	0.001	0.994
气虚质	3(3.1)	0.066	0.518
湿热质+血瘀质	3(3.1)	−0.165	0.103
痰湿质+气郁质	1(1.0)	−0.070	0.492
气虚质+血瘀质	1(1.0)	0.099	0.332
气虚质+阴虚质	1(1.0)	0.156	0.124
阴虚质	1(1.0)	−0.130	0.204

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

显著异常，提示尚无特异性指标针对NAFLD患者进行充分评价，建议支持开展NAFLD转化医学领域研究，以提升基础研究向临床应用转化.

表 4　NAFLD患者证型与BMI比较

分组	*n*(%)	BMI(mean ± SD, kg/m^2)
痰湿内阻证	31(31.6)	24.5 ± 4.0
非痰湿内阻证	67(68.4)	24.5 ± 3.3
湿热蕴结证	23(23.5)	24.4 ± 2.9
非湿热蕴结证	75(76.5)	24.5 ± 3.7
痰瘀互结证	20(20.4)	25.5 ± 3.1
非痰瘀互结证	78(79.6)	24.2 ± 3.5
湿浊内停证	13(13.3)	22.6 ± 3.6[a]
非湿浊内停证	85(86.7)	24.8 ± 3.4
肝郁气滞证	8(8.2)	23.3 ± 1.6
非肝郁气滞证	90(91.8)	24.6 ± 3.6
肝郁脾虚证	3(3.1)	26.3 ± 2.5
非肝郁脾虚证	95(96.9)	24.4 ± 3.5

[a]*P*<0.05 *vs* 非湿浊内停证. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 5　NAFLD患者证型与BMI相关性

分组	*n*(%)	BMI与体质相关系数	*P*值
痰湿内阻证	31(31.6)	0.004	0.970
湿热蕴结证	23(23.5)	0.007	0.947
痰瘀互结证	20(20.4)	−0.176	0.082
湿浊内停证	13(13.3)	0.207	0.041
肝郁气滞证	8(8.2)	0.118	0.249
肝郁脾虚证	3(3.1)	−0.116	0.253

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 6　NAFLD患者证型与体质相关性

证候类型	*n*(%)	体质类型	*n*(%)
痰湿内阻证	31(31.6)	痰湿质	34(34.7)
湿热蕴结证	23(23.5)	湿热质	16(16.3)
痰瘀互结证	20(20.4)	血瘀质	16(16.3)
湿浊内停证	13(13.3)	湿热质+血瘀质	3(3.1)
肝郁气滞证	8(8.2)	气郁质	10(10.2)
肝郁脾虚证	3(3.1)	痰湿质+气郁质	1(1.0)

NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

所有NAFLD患者中体质判别属于痰湿质占34.7%，湿热质占16.3%，血瘀质占16.3%，气郁质占10.2%，阳虚质占6.1%，平和质占6.1%，气虚质、湿热质+血瘀质各占3.1%，痰湿质+

气郁质、气虚质+血瘀质、气虚质+阴虚质、阴虚质各占1.0%. 提示NAFLD患者体质以痰湿质、湿热质、血瘀质最为常见, 与NAFLD致病因素多为湿、热、痰、瘀等病理产物相一致, 可见患者的体质决定了对NAFLD病理过程状态的易患性. 全部患者中辨证属于痰湿内阻证占31.6%, 湿热蕴结证占23.5%, 痰瘀互结证占20.4%, 湿浊内停证占13.3%, 肝郁气滞证占8.2%, 肝郁脾虚证占3.1%. 提示NAFLD患者最常见的证型为痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证等, 并与患者常见体质相对应. 由此可见, 综合NAFLD患者体质、证候调查结果表明本病以湿、热、痰、瘀四大证素为主, 具体表现在痰湿质、湿热质、血瘀质3种体质及其兼夹体质, 以及痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证4类证型. 中医药治疗NAFLD具有整体、辨证、个体化的疗效优势, 根据NAFLD病-体-证特点, 构建基于辨病论治、辨症论治、辨体论治、辨证论治及其整合论治的多维度临证模式[4], 将促进发挥中医药防治NAFLD的疗效优势[27-31].

4 参考文献

1 孙晓红, 张良登, 魏玮, 姚魁武. 甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的系统评价与Meta分析. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 265-271

2 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152]

3 张良登, 魏玮, 孙晓红, 姚魁武. 茵陈蒿汤加减治疗非酒精性脂肪肝的随机对照试验系统评价与Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2327-2337

4 孙晓红, 张良登, 苏晓兰, 魏玮. 非酒精性脂肪肝的中医多维度辨治. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 888-892

5 张良登, 孙晓红, 魏玮, 姚魁武. 甘草有效组分治疗非酒精性脂肪肝的系统评价. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 565-569

6 张良登, 孙晓红, 魏玮, 姚魁武. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的系统评价与Meta分析. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 1004-1007

7 Sabath E, Báez-Ruiz A, Buijs RM. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Obes Rev* 2015 Jul 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26214605 DOI: 10.1111/obr.12308]

8 陈光榆, 范建高. 中国脂肪性肝病流行病学研究进展. 中国实用内科杂志 2013; 33: 738-741

9 张良登, 孙晓红, 魏玮, 张寅, 孙莹, 李贞玉. 肝纤维化中医理论源流. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 300-304

10 吴圣贤, 王成祥. 临床研究样本含量计算. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 79-80

11 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 4-11

12 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 155-158

13 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 276-279

14 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 28: 1-8

15 柴秀莲, 王立岩, 刘吉武. 城市正常人群非酒精性脂肪性肝病发生情况调查分析. 北京医学 2011; 33: 950-951

16 Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]

17 Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a US Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Aug 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26291667 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.010]

18 Baratta F, Pastori D, Del Ben M, Polimeni L, Labbadia G, Di Santo S, Piemonte F, Tozzi G, Violi F, Angelico F. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine* 2015; 2: 750-754 [PMID: 26288848 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.018]

19 Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 2015; 7: 2041-2052 [PMID: 26261693 DOI: 10.4254/wjh.v7.i16.2041]

20 Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2015; 10: e0134172 [PMID: 26252777 DOI: 10.1371/journal.pone.0134172]

21 刘安楠, 朱玲, 潘洁, 宋悦华, 张铁梅. 北京地区体检人群脂肪肝患病率及危险因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 357-359

22 吴秀杰. 健康体检资料12706例分析. 基层医学论坛 2015; 19: 2357-2358

23 马赞颂, 柳涛, 郑培永, 邢练军, 季光. 中药降脂颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏瘦素受体mRNA及P-JAKZ/p-STAT3的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3360-3366

24 杨晋翔, 彭继升, 江义墩, 韩海啸. 非酒精性脂肪肝中医药干预研究. 北京中医药大学学报 2011; 34: 639-641

25 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究述评. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1443-1451

26 陈剑明, 张声生, 郭前坤, 李琳, 吴震宇, 汪正芳, 高月, 马增春. 芍药苷对非酒精性脂肪肝大鼠模型的疗效与保护机制研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 1376-1381

27 胡义扬. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与

名词解释

体质: 是个体在先天遗传和后天获得的基础上, 表现出的形态结构、生理机能、心理状态及适应环境等方面具有的相对稳定的特质, 决定着人体疾病易感性.

同行评价

该研究小组采用横断面流行病学方法对NAFLD患者体质、中医证候等内容进行调查, 结果得出NAFLD患者的病症因素、体质类型、中医证型分布的规律, 对临床治疗具有较好的指导意义. 该论文研究目的性强, 具有较好的学术价值, 建议进一步扩大样本量, 进行多中心、跨地域的调查, 使结果更具代表性.

展望. 世界中医药 2015; 10: 149-152

28 赵文霞, 顾亚娇. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病述评. 河南中医 2013; 33: 1901-1903

29 谢萍, 周新喜, 张琴. 非酒精性脂肪肝的发病机制和治疗. 中西医结合学报 2010; 8: 201-209

30 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝的治疗研究进展. 辽宁中医杂志 2013; 40: 599-602

31 李立, 苏冬梅, 韩海啸, 李军祥. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 195-203

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5303

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5303-5310
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展

梁 红, 马岚青

梁红, 马岚青, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032

梁红, 在读硕士, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81160060

作者贡献分布: 本文综述由梁红完成; 马岚青审校.

通讯作者: 马岚青, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南省消化疾病研究所. malanqing@aliyun.com
电话: 0871-65316883

收稿日期: 2015-08-31
修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-18
在线出版日期: 2015-11-28

Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public and health care providers

Hong Liang, Lan-Qing Ma

Hong Liang, Lan-Qing Ma, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Diseases, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160060

Correspondence to: Lan-Qing Ma, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Diseases, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. malanqing@aliyun.com

Received: 2015-08-31
Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-18
Published online: 2015-11-28

Abstract

Because of the indolent asymptomatic nature of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it is often neglected. However, more and more evidence has suggested that NAFLD is not a benign disease and it can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Patients with NAFLD have higher mortality, mainly due to liver and cardiovascular diseases, compared with the overall population. Earlier recognition of NAFLD can slow its progression, prevent complications and reduce cardiovascular-related outcomes. However, current estimates of NAFLD awareness indicate that the level of awareness of NAFLD among both the general public and health care providers remains unacceptably low. Understanding the awareness of NAFLD and identifying the related factors could help guide the implementation of awareness efforts and result in more optimized disease prevention and management.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Awareness; Public; Health care provider; Major factors

Liang H, Ma LQ. Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确因素所致, 以肝实质细胞脂肪变性和肝小叶内炎症为特征的临床病理综合征. 由于其发病隐匿, 患者常无症状易被忽视. 但NAFLD具有较高的患病率高与较高的死亡率, 主要的死因是肝病和心血管疾病. 疾病认知可影响患者的最终康复, 认知干预对脂肪肝的发生发展与转归有着非常重要的意义. 管理NAFLD不能单纯依靠药物, 需综合考虑各方面因素, 应以预防为主. 专业的预防保健医生和积极的公众认知是成功有效的NAFLD预防及管理措施必不可少的条件.

同行评议者

张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿
本文主要综述国内外NAFLD的认知现状及其相关影响因素，以期更好的了解NAFLD的全球认知与管理现状，从而从相关维度来制定合理的疾病预防和管理方案，有助于更好的控制并优化NAFLD管理.

and health care providers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5303-5310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5303.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5303

摘要
非酒精性脂肪肝由于发病隐匿，患者常无症状易被忽视，但越来越多的证据表明其并非单纯的良性病变，最终可进展为肝纤维化甚至肝癌，该病具有较高的死亡率，其死亡的主要原因是肝病和心血管疾病. 对非酒精性脂肪肝的早期识别有助于延缓甚至逆转病情进展，防治并发症、减少心血管相关的并发症. 但是，当前非酒精性脂肪肝认知度的研究表明，无论是公众还是医务人员对该病的认知度均较低. 明确非酒精性肝病认知度现状及相关影响因素，有利于指导加强此病的学习宣教，而实施更优化的疾病预防和管理.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 认知度; 普通人群; 医务人员; 影响因素

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为代谢综合征在肝脏的反应，是最常见的慢性非传染性肝病，且具有较高的发病率和死亡率. 但由于发病隐匿，患者常无症状，易被忽视. 无论是NAFLD高危人群还是NAFLD患者，甚至临床医务人员对该病的认知均较低. 本文从非酒精性肝病认知度现状及相关影响因素进行综述，对提高这些人员对NAFLD的认知度、控制NAFLD发病率及优化NAFLD管理有很大帮助.

梁红，马岚青. 普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5303-5310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5303.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5303

0 引言
脂肪性肝病作为慢性非传染性疾病，已成为全球第一大肝病[1]. 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)全球患病率大致在6.3%-33.0%之间，平均为20%[2]，中国成人患病率大概为15%[3-7]，美国的患病率约为30%，且该患病率在某些潜在疾病因素影响下将会升高[8]. 由于发病隐匿，患者常无症状易被忽视，但越来越多的证据[9,10]表明NAFLD并非单纯的良性病变，最终可进展为肝纤维化甚至肝癌，肝病和心血管疾病是其主要死因[11]. NAFLD与一些常见的疾病包括肥胖症、高密度脂蛋白减少症和高脂血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病等关系密切[9]，控制NAFLD发病率不能单纯依靠药物，需综合考虑各方面因素，要以预防为主[12]. 任何一个成功有效的预防措施，专业的预防保健医生和积极的公众认知二者缺一不可. 疾病认知可影响患者的最终康复[13]，认知干预对脂肪肝的发生发展与转归有着非常重要的意义[14]. 本文就近年来关于NAFLD认知度的相关研究进行综述，以了解当前公众及医务人员对NAFLD的认知现状及相关影响因素，以期更好的指导NAFLD健康宣教和优化NAFLD管理.

1 NAFLD认知度研究现状
1.1 普通人群对NAFLD的认知 公众对NAFLD认知度较低. 韩国近1/4成人都认为NAFLD是随着年龄增长而出现的自然现象[15]. 香港83%的居民从未听说过NAFLD，而听说过该病的人群中，近半数不知道他的患病率[16]，甚至NAFLD患者中也只有18%曾听说过该病[17].

1.1.1 普通人群对生活习惯与NAFLD关系的认知: 脂肪肝属于生活习惯病[18]，脂肪肝患者中50%以上均伴有不良的生活习惯[19,20]. 脂肪肝患者通过改变生活方式，可显著降低体质指数(body mass index, BMI)和转氨酶水平，体质量降低越多，NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)改善越多[21]，脂肪肝改善越大[22]. 然而，无论是脂肪肝患者还是健康人群，绝大多数都不知道红酒、啤酒可引起肝脏损害，且脂肪肝患者中只有52.63%对中国饮食指南指出的宝塔型食物搭配有所了解，超过1/3都认为其发病与生活方式和饮食习惯无关[23].

1.1.2 普通人群对代谢综合征与NAFLD关系的认知: NAFLD作为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)在肝脏的体现[24]，与肥胖、糖尿病、高血压等关系十分密切，脂肪肝程度越重，MS各组分的比例越高[25]. 然而，无论是伴或不伴有MS的脂肪肝患者还是仍未确诊的高危人群，他们对NAFLD与MS之间关系的认知普遍缺乏. 脂肪肝患者中超过50%

不了解引起该病的常见危险因素、更不清楚MS与NAFLD之间的关系[26-28], 近2/3不知道什么是标准体质量, 甚至有1/4认为体胖是健康的表现[23]. Wieland等[17]的调查中, 门诊NAFLD患者超过50%伴有MS, 但知道MS是NAFLD危险因素的不到1/2, 能够正确认识自己体质量的仅占56.7%. 韩国近1/3成人不知道MS是NAFLD的危险因素, 并认为脂肪肝只发生于饮酒的人群中, 能够正确判断标准体质量的仅占31.5%[15]. 经过访谈后虽然绝大多数香港居民都知道MS是NAFLD的高危因素, 但也有近1/2错误的将吸烟、乙型病毒性肝炎携带、甲型病毒性肝炎感染史看成是NAFLD的危险因素[16].

1.1.3 普通人群对NAFLD临床特点及相关预防措施的认知: NAFLD患者多数无临床症状[29], 少部分可表现为右上腹不适、胀感、隐痛和全身乏力[30]. NAFLD的香港居民中47%对该病临床表现一无所知, 22%认为无症状或偶尔可出现肝功能检测异常, 11%认为可出现黄疸、腹痛, 19%认为可出现疲劳等, 绝大多数香港居民都认为NAFLD可引起肝损害、甚至肝纤维化[16]. 美国[17]、韩国[15]的最新调查结果与之相似. 超过50%的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者不知道该病会进展, 即使知道其中仍有40%对治疗方法一无所知, 78%认为血液学检测即可确诊NAFLD[16]. 在发现患有脂肪肝时, 只有23.4%会到医院进一步就诊[15], 虽然在王翠玉等[27]的调查中该比例达到55.2%, 但只有39.6%能够坚持定期复查. 健康体检人群中, 虽然63.9%对脂肪肝相关预防方法都有所了解, 但只有27.9%会主动实施相关预防措施[26]. 最后, 尽管脂肪肝发病已渐趋年轻化, 但30-40岁的患者中对该病危害的认知错误率高达50%[31].

1.2 医务人员对NAFLD的认知 慢性肝病流行病学的转变使临床医生对NAFLD的诊断和治疗也感到迷惑, 认知度同样不容乐观.

1.2.1 医务人员对NAFLD相关基础知识的认知: 医务人员NAFLD认知度低得令人担忧, 其中绝大多数不但低估了该病在人群中的患病率[32,33], 甚至低估了其在肥胖和糖尿病人群中的患病率[33,34]. 初级预防保健医生作为绝大多数NAFLD患者的首诊医生, 尽管80%以上都认为该病即是一种重要的公众健康问题也是一种重要的临床问题[34], 但其中近1/3对NAFLD的定义都不了解[35]. 代谢专科医师接诊的NASH高危患者相对较多, 虽然对NAFLD的认知相对较高, 但仍有45%未将其看成是一种重要的临床疾病, 34%对诊断该病没有信心[32].

1.2.2 医务人员对NAFLD相关危险因素的认知: NAFLD不仅与2型糖尿病发病率增加有关而且与心血管疾病关系密切[36], NAFLD、NASH发病率还与BMI增加直接相关[37]. 随着肥胖患病率的不断攀高, NAFLD患病率及随后的发病率、死亡率也将升高[38], 但肥胖患者在就诊时, 只有36.7%被主治医生会告知其患有肥胖, 缺乏对肥胖的筛查会导致NAFLD漏筛, 最终将引起长期且严重的健康问题[39]. 虽然初级预防保健医生中约90%都知道肥胖、高脂血症、糖尿病是NAFLD的危险因素[33,35]、胰岛素抵抗是NAFLD独立的危险预测因子[33]、睡眠呼吸暂停综合征与NAFLD有关, 但是他们几乎不会对MS患者进行NAFLD筛查[35,40], 且近40%不知道MS是NAFLD进展为肝纤维化的危险因素, 对可引起NAFLD的药物也不了解[34]. 全科医生更多的是关注MS与心血管疾病之间的关系, 很少会关注MS与NAFLD或NAFLD与心血管疾病之间的关系[41,42], 接受NAFLD知识培训前, 只有4.7%知道MS与不明原因的转氨酶升高有关[35]. 此外, 非消化科/非肝病科的专家中50%以上都不知道高血压与NAFLD相关[33].

1.2.3 医务人员对NAFLD相关指南及临床诊断的认知: NASH是病情转化的拐点和防治的重点, 容易发展成肝硬化, 因此早期诊断成为该病预后的关键因素. 临床上目前诊断NAFLD最常用的是影像学检查, 影像学的共同缺点是不能评估肝脏的炎症和坏死情况, 故无法鉴别NAFL和NASH. 肝活检是NAFLD诊断和分型的金标准. 尽管医务人员绝大多数都知道肝组织活检可用于肝纤维化分期和诊断NASH[33,40], 但非肝病科/非消化科专家中2/3仍支持影像学等检测方法可诊断NASH, 并认为持续6 mo的肝功能检测是评估患者病情进展最有效的方法, 只有22%认为持续5年肝活检是监测病情进展最有效的方法[33]. 胃肠科专家绝大多数会对转氨酶持续异常或隐源性肝硬化患者进行NAFLD筛

相关报道

通过相关研究报道发现, 无论是NAFLD高危人群还是NAFLD患者, 甚至临床医务人员对该病及其相关知识的认知程度均非常低. 鉴于NAFLD的高患病率与高死亡率, 提高公众及临床医务人员对NAFLD的认知并明确相关的影响因素仍需开展长期及更全面的调查研究.

创新盘点

关于NAFLD认知现状的研究报道大多以脂肪肝患者为主要研究对象, 并且国内尚无NAFLD认知现状的相关综述报道. 本文不仅综述了NAFLD患者认知现状的研究报道, 而且加入了NAFLD高危人群、国外医务人员NAFLD认知现状及其影响因素的相关研究进展, 全面地反映了NAFLD的认知现状及其相关影响因素的研究进展.

查, 但40%不会对转氨酶正常的MS患者进行筛查[40]. 此外, 正常的转氨酶水平阈值目前仍无明确的界定[43], NAFLD(甚至NASH)患者转氨酶也可在正常范围内[44], 但临床医务人员过分依赖转氨酶水平筛查NAFLD的现象非常普遍[32,45], Blais等[45]的研究也指出医务人员重点对谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高的患者进行NAFLD筛查是错误的诊疗思路.

年龄、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病是NAFLD进展为肝纤维化的预测因子, 但Blais等[45]的调查并没有发现这些因素与初级预防保健医生对NAFLD的诊疗过程相关. Said等[34]的调查也显示初级预防保健医生中只有46%会对MS患者予以NAFLD筛查, 且其中27%对MS患者进行筛查的比例不到1/2.

全球众多的指南中均未对NAFLD的筛查给出任何参考[9], 但共识指南对指导医务人员评估和管理复杂的疾病如NAFLD发挥着重要作用[46], 意大利、美国和中国的医学协会均推出了相关的共识指南和意见[9,41,47,48], 这些指南和相关文件均支持多学科合作对NAFLD的管理. 但临床医务人员仍经常不知道这些指南的存在[49], Kallman等[50]第一次报道了初级预防保健医生筛查慢性肝病的态度(包括对NAFLD的筛查态度), 研究发现其中超过40%对指南都不熟悉. Wieland等[32]及Blais等[45]的研究也发现初级预防保健医生在诊断和管理NAFLD过程中存在认知和临床实践的差距. 时间限制、经济花费、对当前治疗方法缺乏自我认知、缺乏结果期望和以往通用的实践惯性都是影响医务人员掌握指南的主要困难[49], 将会引起NAFLD患者漏诊、误诊可能, 严重危害公众健康.

1.2.4 医务人员对NAFLD临床预后及治疗的认知: 关于NAFLD的自然进程, 至今全球没有统一的评估指标, 但越来越多的证据表明NAFLD并非单纯的良性病变, 最终可进展为肝纤维化甚至肝癌[9,10]. 38%-45%的成年NASH患者在7-10年内可进展为肝衰竭, 控制性别、年龄后死亡率可达35%-85%[51]. 据报道, NAFLD儿童相比非NAFLD儿童寿命时间缩短, NAFLD儿童的死亡风险是非NAFLD儿童的13.8倍[52]. 虽然非肝病科/非消化科专家普遍认为NASH可增加肝硬化死亡率, 但也有50%认为NAFL亦可引起肝硬化甚至死亡, 且只有1/3能够正确说出引起NASH肝纤维化或肝硬化死亡的危险因素[33].

国内外目前推荐的NAFLD一线治疗方案是改善饮食和生活方式[53-54]. 短期内一定程度的体质量下降有益于包括NAFLD在内的MS组分康复, NAFLD患者的血清生化异常及肝组织脂肪变、炎症和纤维化程度通常伴随体质量下降而显著改善甚至恢复正常[55]. 绝大多数初级预防保健医生以及非消化科/非肝病科专家都知道饮食调整是NAFLD的一线治疗方案[32-34]、减肥是NAFLD的首要治疗任务[33,34]、并会建议患者加强体育锻炼[33], 但初级预防保健医生接诊的NAFLD患者中只有14.7%曾被医生建议进行饮食改善和加强锻炼[45]. 目前NAFLD传统的管理主要是治疗潜在的并发症, 因为尚无针对NAFLD的特效治疗药物[56-58]. 尽管医务人员绝大多数都很重视NAFLD患者的代谢和心血管问题, 并了解其多学科性质, 强调建立多学科的合作网络优化NAFLD管理[33,40], 但多项调查结果均表明初级预防保健医生及非消化科/非肝病科专家在管理NAFLD时转诊率很低[32-34,45]. 胃肠科就诊的NAFLD患者只有20%来自代谢性疾病科室[40], 肥胖作为脂肪肝的危险因素早已被公认[59], 但其中69%并未将超重列为干预治疗的目标[40]. 另外, 尽管美国指南[60]强力推荐维生素E用于治疗无糖尿病的NASH成人的肝损伤, 但美国80%的初级预防保健医生并不知道维生素E对改善NAFLD肝组织学的意义, 并对指南推荐的其他NASH治疗药物认知不足[34].

总之, 初级预防保健医生对NAFLD的管理缺乏一致性且忽略了患者很多重要的信息. NAFLD的有效管理需要加强初级预防保健医生、二级、三级医务人员之间的沟通合作. 全科医生、专家、患者之间的良好沟通可降低NAFLD发病率[61]. NAFLD不仅是糖尿病、肝病专家, 而且需要初级预防保健医生、心脏病专科、肾病科医师及流行病学、病理学专家的重视. 最后, 学术中心和科学协会应更多的重视初级保健教育, 且需要对其进行更多的研究[62].

2 影响NAFLD认知度的主要因素

国内外关于NAFLD认知度影响因素的研究并不多见. 现已完成的研究中被证实存在的影响因素如下所述.

2.1 影响普通人群NAFLD认知度的主要因素

2.1.1 年龄: 有调查发现, 中年人对NAFLD认知的比例较30岁以下的青年及50岁以上的老年高, 青年组最低[16]. 可是, Wieland等[17]的调查却显示年龄与NAFLD认知度无明显相关性. 因此, 年龄对公众NAFLD认知度的影响有待后续研究进一步验证.

2.1.2 学历: Leung等[16]的研究发现学历越高, 脂肪肝认知度越高, 大学及以上对NAFLD的认知度明显较其他学历高. 可是, 王翠玉等[27]却发现文化水平与健康知识的了解程度并非成比例, 文化程度较高的患者对疾病可预防性的认知亦很低; Wieland等[17]也发现患者文化程度与其NAFLD认知度不相关. 为此, 学历对公众NAFLD认知度的影响仍有待大规模的深层次研究加以验证.

2.1.3 职业: Leung等[16]发现, 公众NAFLD认知度与其职业关系密切, 对NAFLD表示了解的受访者中, 管理人员及专业人士、家庭主妇、文职及服务人员、生产工人、学生、其他等的比例分别是32.4%、15.8%、3.6%、4.8%、21.6%、21.8%. 但是此类研究采用的是单因素分析, 尚缺乏多因素分析进行验证, 因而职业是否对公众NAFLD认知存在影响还有待进一步证实.

2.1.4 其他: 据报道, 既往有肝病病史或进行过肝功能检测的人群对NAFLD认知相对较高, 而性别、是否肥胖、BMI与疾病认知无明显相关[16], 种族、经济收入、是否伴有胰岛素抵抗、是否伴有代谢性疾病对患者的NAFLD认知程度亦无影响[17]. 上述因素对公众NAFLD认知度的影响仍有待深入研究证实.

2.2 影响医务人员NAFLD认知度的主要因素

2.2.1 医务人员专业: 研究显示, 代谢专科医师接诊的NASH高危患者相对较多, 且对NAFLD认知度相对较高[32]; 相比肝病科和消化科医生, 初级预防保健医生对NAFLD作为慢性肝病常见原因及其治疗方法的认知明显不足, 更容易忽略患者潜在的危险因素[50]、更可能对患者做出不恰当的筛查[45,50]. 由于目前关于医务人员NAFLD认知度影响因素的研究较罕见, 科室对医务人员NAFLD认知度的影响还有待深入研究证实.

2.2.2 NAFLD知识培训经历: 据报道, 全科医生接受NAFLD知识培训前, 只有4.7%认为MS可引起转氨酶升高、近1/3不了解NAFLD的定义、2/3以上认为NAFLD人群患病率为5%-10%、只有39.5%对诊断措施有正确的认知, 培训后, 上述问题的正确回答率超过80%. 尤其当知道了胰岛素抵抗是NAFLD的重要发病机制后, 超过50%会对肥胖和糖尿病患者进行NAFLD筛查. 其次, 对肝毒性药物的了解也有所提高[35]. 同样, NAFLD知识培训经历对医务人员NAFLD认知的影响亦有待深入研究.

应用要点

明确公众及医务人员对NAFLD的认知现状及相关影响因素, 以便制定合理、经济、行之有效的疾病预防和管理方案, 对于今后如何加强NAFLD的规范化管理, 怎么开展健康教育, 提高患者疾病预防能力, 如何提供更有效的途径和措施提高NAFLD认知程度等方面来控制和管理NAFLD.

3 结论

由于NAFLD的越来越高的发病率和死亡率, 将给患者带来严重的心理、行为学压力和巨额的医疗费用[63], 控制NAFLD发病率不能单纯依靠药物, 需综合考虑各方面因素, 应以预防为主[12]. NAFLD的成功管理离不开积极的公众、有能力的基层医务人员、专业人员及多学科合作网络的建立[64]. 健康宣教是公众了解NAFLD的主要途径[16,26,28], 公众绝大多数都希望深层次的了解NAFLD相关知识, 但医护健康宣教薄弱是全球普遍存在的问题[16,17,27]. 医务人员对NAFLD及其相关并发症的认知不全可能会导致某些方面的漏诊和管理欠缺[35,50,65,33,39,40], 诊疗过程中过分依赖转氨酶, 可能低估NAFLD患者的病情[40]. 大量的研究[16,33,35,39,50,65]结果提示需要更多的关注NAFLD医疗教育并把重点放在NAFLD的综合管理上. 对指南的良好的认知以及教育培训计划可改善临床医务人员管理NAFLD的能力[35,50], 不同医疗机构推出的指南一致性最终可提高NAFLD的临床管理[50]. 加强对公众及医务人员NAFLD的健康宣教, 提高其对NAFLD的认知度是控制NAFLD发病率、优化NAFLD管理的关键.

4 参考文献

1 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 宓余强, 施军平, 范建高. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 652-655

2 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic

名词解释

疾病认知: 是一个心理学范畴的概念, 又被称为疾病感知, 是指个体在疾病状态或健康受到威胁情况下, 通过个体的认知评价及对疾病的情绪表述, 唤起自身的心理应对反应, 从而对疾病的认知评价起重新修正和调节的作用, 进而影响患者的最终康复.

steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]

3 Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005; 43: 508-514 [PMID: 16006003]

4 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233 DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419]

5 Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, Zhou TY, Chen EQ, Tang H. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 377-382 [PMID: 19666406]

6 石晓东, 魏琪, 何淑梅, 陶育纯, 孙捷, 牛俊奇. 中国东北地区成人非传染性疾病的流行病学调查及影响因素分析. 吉林大学学报(医学版) 2011; 37: 379-484

7 Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, Yeung DK, Yiu KK, Chu SH, Woo J, Chan FK, Chan HL. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61: 409-415 [PMID: 21846782 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300342]

8 Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891 [PMID: 22102439 DOI: 10.1136/bmj.d6891]

9 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]

10 Duan XY, Qiao L, Fan JG. Clinical features of nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 18-27 [PMID: 22251466 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60120-3]

11 Bouziana SD, Tziomalos K. Inhibition of apoptosis in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 4-8 [PMID: 23516172 DOI: 10.4292/wjgpt.v4.i1.4]

12 董申琴, 陈莉, 邵小青, 靳春艳. 社区强化干预对改善高脂血症居民生活方式的作用. 中华现代护理杂志 2010; 16: 1756-1759

13 曹召伦. 慢性乙型肝炎病毒感染者疾病认知与神经心理学研究. 合肥: 安徽医科大学, 2007: 12

14 尹心红, 李乐之. 综合干预对单纯性脂肪肝患者治疗效果的影响. 现代护理 2008; 13: 2654-2656

15 Jun DW, Cho YK, Sohn JH, Lee CH, Kim SH, Eun JR. A study of the awareness of chronic liver diseases among Korean adults. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 99-105 [PMID: 21757980 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.2.99]

16 Leung CM, Lai LS, Wong WH, Chan KH, Luk YW, Lai JY, Yeung YW, Hui WM. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanding problem with low levels of awareness in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1786-1790 [PMID: 19686415 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05914.x]

17 Wieland AC, Mettler P, McDermott MT, Crane LA, Cicutto LC, Bambha KM. Low awareness of nonalcoholic fatty liver disease among patients at high metabolic risk. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: e6-e10 [PMID: 24440943 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000075]

18 松崎松平. 脂肪肝作为生活习惯北京的现状和问题. 日本医学介绍 2001; 22: 226

19 唐芳. 超声诊断脂肪肝与不良生活习惯的调查研究. 中国保健营养 2012; 7: 2326-2327

20 曾民德, 王炳元, 陈成伟, 施瑞华, 厉有名, 侯晓华, 宣世英, 邹晓平, 李瑜元, 江家骥, 宋震亚, 范建高, 茅益民. 非酒精性脂肪性肝病患者基本特征及诊疗规范的调查研究. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 362-366

21 Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129 [PMID: 19827166 DOI: 10.1002/hep.23276]

22 Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn SE, Clark JM. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2156-2163 [PMID: 20664019 DOI: 10.2337/dc10-0856]

23 夏培君, 郭玉婷, 杨永红, 欧阳健东, 王岷, 赵广香. 脂肪肝患者与相关知识认知程度的调查. 临床荟萃 2006; 21: 89-91

24 Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-330 [PMID: 20207596 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.016]

25 Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, Chiu CC, Chuang WL, Tsai TR, Yu ML. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118-2123 [PMID: 18031368 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x]

26 陈宜香. 健康体检人群脂肪肝相关知识的调查分析. 临床护理杂志 2008; 7: 7-8

27 王翠玉, 郑瑞丹, 周莹, 蔡榕华. 非酒精性脂肪肝性肝炎患者自我保健状况调查分析. 护理学报 2007; 14: 22-24

28 王淑梅, 林焙静, 张友娟. 社区脂肪肝患者健康教育需求的相关调查. 西南军医 2012; 14: 838-839

29 Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1712-1723 [PMID: 24587650 DOI: 10.3478/wjg.v20.i7.1712]

30 姜慧卿. 非酒精性脂肪肝的临床表现和病理学特点. 中国全科医学 2007; 10: 2030-2031

31 滕云, 罗友昌. 脂肪肝患者相关知识知晓率调查. 上

海预防医学杂志 2007; 19: 221-222
32 Wieland AC, Quallick M, Truesdale A, Mettler P, Bambha KM. Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2809-2816 [PMID: 23843097 DOI: 10.1007/s10620-013-2740-8]
33 Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J* 2013; 43: 247-253 [PMID: 22646061 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02848.x]
34 Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 758-765 [PMID: 24018493]
35 Grattagliano I, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Moschetta A, Palasciano G, Portincasa P. Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17: 389-394 [PMID: 19104698]
36 Packard CJ. Theyear in lipid disorders. Oxford: Clinical Publishing, 2007: 3-26
37 Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 1-18 [PMID: 24274861 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.019]
38 Yilmaz Y, Younossi ZM. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 19-31 [PMID: 24274862 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.018]
39 Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005; 147: 839-842 [PMID: 16356443 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.07.020]
40 Ratziu V, Cadranel JF, Serfaty L, Denis J, Renou C, Delassalle P, Bernhardt C, Perlemuter G. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. *J Hepatol* 2012; 57: 376-383 [PMID: 22521354 DOI: 10.1061/j.jhep.2012.03.019]
41 Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 272-282 [PMID: 20171943 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.021]
42 Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935-1944, 1944.e1 [PMID: 19010326 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.018]
43 Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454 [PMID: 21987480 DOI: 10.1002/hep.24725]
44 Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292 [PMID: 12774006 DOI: 10.1053/jhep.2003.50229]
45 Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 10-14 [PMID: 24890441 DOI: 10.1038/ajg.2014.134]
46 Johnston KN, Young M, Grimmer-Somers KA, Antic R, Frith PA. Why are some evidence-based care recommendations in chronic obstructive pulmonary disease better implemented than others? Perspectives of medical practitioners. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 659-667 [PMID: 22259242 DOI: 10.2147/COPD.S26581]
47 Fan JG, Jia JD, Li YM, Wang BY, Lu LG, Shi JP, Chan LY. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18: 163-166). *J Dig Dis* 2011; 12: 38-44 [PMID: 21276207 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00476.x]
48 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 207-209
49 Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-1465 [PMID: 10535437 DOI: 10.1001/jama.282.15.1458]
50 Kallman JB, Arsalla A, Park V, Dhungel S, Bhatia P, Haddad D, Wheeler A, Younossi ZM. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1019-1024 [PMID: 19220207 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03961.x]
51 Afdhal NH. Management of nonalcoholic fatty liver disease: a 60-year-old man with probable nonalcoholic fatty liver disease: weight reduction, liver biopsy, or both? *JAMA* 2012; 308: 608-616 [PMID: 22760235 DOI: 10.1001/jama.2012.8402]
52 Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544 [PMID: 19625277 DOI: 10.1136/gut.2008.171280]
53 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066 [PMID: 16140415 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.008]
54 Chan HL, de Silva HJ, Leung NW, Lim SG, Farrell GC. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 801-808 [PMID: 17565632 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04977.x]
55 范建高. 国内外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的异

同行评价
本文提供了较充足而且有意义的信息.

同. 临床肝胆杂志 2012; 28: 493-495
56 Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 211-225 [PMID: 23148186 DOI: 10.1177/2042018811419157]
57 Finelli C, Tarantino G. Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6790-6800 [PMID: 23239917 DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6790]
58 Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5839-5847 [PMID: 23139599 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5839]
59 Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, Massip J, Caballería L, Bru C, Caballería J, Vidal J, Salleras L, Rodés J. [Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in apparently healthy adult men]. *Med Clin* (Barc) 2000; 114: 561-565 [PMID: 10846673]
60 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
61 Bradley KA, Epler AJ, Bush KR, Sporleder JL, Dunn CW, Cochran NE, Braddock CH, McDonell MB, Fihn SD. Alcohol-related discussions during general medicine appointments of male VA patients who screen positive for at-risk drinking. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 315-326 [PMID: 12047727 DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.10618.x]
62 Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007; 53: 857-863 [PMID: 17872748]
63 Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012; 129: 557-570 [PMID: 22351884 DOI: 10.1542/peds.2011-2912]
64 de Silva HJ, Dassanayake AS. Non-alcoholic fatty liver disease: confronting the global epidemic requires better awareness. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1705-1707 [PMID: 20136955 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06026.x]
65 Loguercio C, Tiso A, Cotticelli G, Blanco Cdel V, Arpino G, Laringe M, Napoli L, Piccinocchi G, Bonfrate L, Grattagliano I, Ubaldi E, Portincasa P. Management of chronic liver disease by general practitioners in southern Italy: unmet educational needs. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 736-741 [PMID: 21616733 DOI: 10.1016/j.dld.2011.04.013]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5311

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5311-5317
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状

张建龙, 李迎春, 李松蔚

张建龙, 昆明医科大学第二附属医院影像医学与核医学 云南省昆明市 650101

李迎春, 李松蔚, 昆明医科大学第二附属医院放射科 云南省昆明市 650101

张建龙, 昆明医科大学影像医学与核医学专业在读研究生, 主要从事介入治疗、CT诊断方面的研究.

云南省卫生科技计划资助项目, Nos. 2012WS0107, 2014NS112

作者贡献分布: 本文综述由张建龙完成; 李迎春与李松蔚审校.

通讯作者: 李迎春, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆明滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院放射科. yc303@vip.sina.com
电话: 0871-5351281-2241

收稿日期: 2015-09-22
修回日期: 2015-10-20
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Jian-Long Zhang, Ying-Chun Li, Song-Wei Li

Jian-Long Zhang, Department of Imaging and Nuclear Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Ying-Chun Li, Song-Wei Li, Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Health Science and Technology Program of Yunnan Province, Nos. 2012WS0107 and 2014NS112

Correspondence to: Ying-Chun Li, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. yc303@vip.sina.com

Received: 2015-09-22
Revised: 2015-10-20
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) has been extensively used to treat the complications of portal hypertension and should be considered the first-line treatment for hemorrhage of acute esophagogastric varices caused by portal hypertension. However, stent stenosis or occlusion after TIPS is the main cause of shunt dysfunction and surgical failure. This paper aims to make a comprehensive review of stents, with the focus being on the development of stents and stent coat material, the reason of shunt stenosis or occlusion, and the revision of shunt.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Bare stents; Covered stents; Stent coat material; Fluency stent; Viatorr stent; Shunt; Shunt dysfunction; Restenosis; Revision

Zhang JL, Li YC, Li SW. Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5311-5317
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5311.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5311

摘要

经颈静脉肝内门腔分流术, 目前已广泛应用于肝硬化门脉高压并发症的治疗, 尤其是门脉高压引起的胃底食管静脉曲张破裂出血,

背景资料
经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), 作为治疗门脉高压症伴食管胃底静脉曲张破裂出血的重要方法, 他止血快, 疗效明显, 被选患者范围广, 微创等特点, 使其越来越受临床医生的青睐. 但术后支架的狭窄或闭塞是导致分流道功能障碍, 患者症状复发的主要原因. 所以针对支架狭窄和闭塞的形成原因、预防、再治疗等显得尤为重要.

同行评议者
龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院

研发前沿
术前多层螺旋CT及多层螺旋CT门静脉造影检查, 采用最大密度投影、多平面重建等技术, 建立肝静脉到门静脉的空间解剖关系, 明确肝静脉穿刺点和门静脉靶点的空间对应关系, 可明显减少肝内的穿刺次数, 减少对肝脏的损伤.

经颈静脉肝内门腔分流术更应作为一线治疗方案. 然而, 术后支架的狭窄或闭塞是引起分流道功能障碍导致手术失效的主要原因. 本文着重回顾支架、覆膜材料的发展, 分流道狭窄或闭塞的原因以及分流道的再次修复.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经颈静脉肝内门腔分流术; 裸支架; 覆膜支架; 覆膜材料; Fluency支架; Viatorr支架; 分流道; 分流道功能障碍; 再狭窄; 分流道修复

核心提示: 回顾了支架和覆膜的材料探索简史, 阐述了不同类型支架狭窄或阻塞的多发部位、形成原因, 归纳了预防支架狭窄或闭塞的不同方法, 总结了支架狭窄或闭塞后的治疗方法.

张建龙, 李迎春, 李松蔚. TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5311-5317 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5311.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5311

0 引言

经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是指利用支架在肝内建立门静脉分支到肝静脉分支的门静脉-腔静脉人工血流通路, 同时栓塞食管胃底曲张静脉, 起到外科分流加断流术的双重作用, 治疗和预防曲张静脉破裂出血、顽固性腹水等肝硬化并发症. TIPS与传统外科手术相比, 具有操作简单、并发症少、死亡率低、适应症更广泛的特点. 但TIPS术后, 肝性脑病和支架的狭窄或闭塞是影响其远期疗效的主要原因. 本文就TIPS术后支架狭窄或闭塞的原因作一综述, 希望对不同类型支架的使用有更加科学全面的认识.

1 TIPS支架简史及类型

从1969年Rosch等第一次提出在肝内建立门-腔静脉分流的概念, 到1989年Richter等[1]首次将TIPS应用于临床, 再到现如今的一片繁荣景象, 期间不同材料、不同类型的支架使用是推动这项技术发展的可靠保证之一.

1.1 裸支架 TIPS技术早期使用的球囊扩张式支架, 是以金属钽丝为材料编制而成的Strecker stent支架. 该支架的优点是: 表面带有负电荷氧化层, 可以减少血栓形成; 密度高, 在X线下显影清晰, 有利于准确定位; 有良好的核磁共振兼容性, 可行磁共振成像检查. 缺点是: 钽丝太过柔软, 径向支撑力不够, 难以抵抗和支撑肝组织的压缩, 易出现成角和早期分流道闭塞; 该支架与肝实质间摩擦系数低, 释放时易漂浮; 已被弃用[2,3]. 20世纪90年代初有学者使用316L不锈钢为材料的Z型或改良螺旋形Z型支架, 其优点是: 可视性好. 缺点: 形态恢复力较强, 使支架两端易嵌入肝静脉或门静脉内造成支架闭塞, 已弃用[3]. 之后, Wallstent自膨式支架被用于TIPS, 其优点是: 具有较高的支撑强度和硬度; 膨胀性、顺应性较好;有良好的生物相容性和抗腐蚀性; 可视性好, 定位准确, 当释放<55%, 释放不满意扔可回收重新定位释放. 缺点: 释放后易出现支架大幅度缩短以及强大的金属弹性使支架短时间内变回设计形态, 使支架两端易嵌入肝静脉上壁或门静脉下壁内, 导致支架“盖帽”现象发生, 造成支架早期闭塞[2-4]. 目前使用最多的是镍钛形状记忆合金自膨式支架, 他有激光镂刻和编织2种制作方式, 前者是使用的主流; 其优点是: 有优良的形状记忆和超弹性, 有足够的韧度和支撑力, 有优良的耐疲劳性能; 有良好核磁共振兼容性; 有良好的生物相容性和抗腐蚀性. 缺点是: 密度相对较低, X光线下可视性差, 需要做marks标记; 过长的分流道或者角度较大的分流道, 支架内可出现折曲[2,3,5]. Dotter等[6]1983年报道镍钛合金支架应用于血管和胆管内. Rossi等[7]1996年报道使用镍钛合金Strecker支架应用于TIPS手术, 之后镍钛形状记忆合金自膨式支架应用于TIPS手术[8], 他们认为: 镍钛合金支架行TIPS是安全可行的, 短期通畅率值得肯定.

1.2 覆膜支架 覆膜支架是由金属支架的表面涂覆一层生物性聚合物或支架内衬托移植物构成, 不但具有普通支架的支撑作用, 还通过膜的机械性阻隔和膜表面的特殊物质起到防治血栓形成和内膜过度增生的作用[9]. 自1995年起, 至今已有聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)、聚对苯二甲酸乙二酯(polyethylene glycol terephthalate, PET)、聚氨酯复合物(PUs)、硅酮、小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)等为材料的覆膜支架应用于TIPS的实验和临床治疗.

1.2.1 PET: 俗称涤纶, 具有耐热、耐腐蚀性, 强

韧性等特点[10]. PET覆膜支架在临床上广泛应用于主动脉重建术及胸腹主动脉瘤的治疗, 但在TIPS中, 其应用并不多见[11]. Otal等[12]和Haskal等[13]的动物实验提示: PET移植物的支架致炎性强, 支架早期闭塞率高, 并不能显著延长TIPS分流道的通畅时间. Krajina等[14]和Lau等[15]的小样本临床实验提示: PET作为覆膜材料可限制支架内内膜生长, 但有较高的致炎和致血栓性阻碍了他在TIPS中的应用.

1.2.2 聚氨酯复合物: 覆膜具有强度高、耐腐蚀性、不易老化, 展开充分, 展开不回缩, 支撑力强, 稳定性好等特点[16]. Haskal等[17]和张曦彤等[18]使用聚氨酯复合物覆膜支架行TIPS动物实验, 他们的研究结果表明: 聚氨酯复合物作为覆膜材料可有效防止增生组织向分流道内生长, 但其有较高的致血栓性, 易发生支架的狭窄或闭塞.

1.2.3 硅酮: 硅酮材料有良好的延展性和牢固性, 硅酮覆膜支架较多使用于非血管腔[19]. 早期Tanihata等[20]将外覆硅酮材料的Wallstent支架用于TIPS的动物实验研究, 他们认为硅酮有很强的致血栓性以及异物反应导致支架早期闭塞. 李文涛等[21]也做了类似的动物实验研究并认为: 国产硅酮膜支架的血液相容性不优于裸支架. 硅酮材料的血液相容性差、致血栓性强使其并不适合作为TIPS支架的覆膜材料.

1.2.4 SIS: 是一种天然的细胞外基质, 他没有血管, 不含细胞, 没有免疫原性. 其在临床异体移植中, 被用作血管壁、膀胱壁、骨、肌腱、泌尿道、胰岛、神经等组织缺损的代用品[22,23]. Hiraki等[24]和王晓白等[25]均采用SIS作为覆膜材料制备覆膜支架行TIPS动物实验. 他们的结果表明SIS覆膜支架短期狭窄率高, 不能明显提高TIPS术后分流道的通畅率, 但可有效防止增生的纤维组织向分流道内生长, 减轻血栓形成、炎性反应、新生胆管增生及异物反应等.

1.2.5 膨体聚四氟乙烯: 膨体聚四氟乙烯(expended PTFE, ePTFE)由PTFE经双向拉伸工艺制备而成, 可形成约0.1-1.5 μm级别的微小孔道结构[26]. 其特点: 首先, ePTFE膜继承了PTFE摩擦系数低、耐腐蚀、抗老化、低表面能的优点, 具有良好的生物相容性及其特有的微孔结构, 人体组织细胞及血管组织可长在其微孔中, 形成组织连接, 如同自体组织一样. 其次, 他质地柔软, 弹性和硬度与软组织相似, 有较好的抗张强度. 再次, 经过近30年的临床观察, ePTFE没有发生免疫变态反应, 无毒性、无致癌、无致敏等不良反应, 且很少发生排异反应. ePTFE的这些特点使其很快成为首选的支架覆膜材料[15]. 在TIPS的使用上Nishimine等[27]、Haskal等[28]较早使用ePTFE的覆膜支架在家猪体内建立TIPS分流道模型, 他们的结论是: ePTFE覆膜支架在延长分流道通畅率上要优于裸支架. Saxon等[29]、Haskal等[30]、Rose等[31]较早使用ePTFE覆膜支架应用于临床, 他们的结果也是: ePTFE覆膜支架可以显著的延长分流道通畅时间. 目前比较成熟的2种用于TIPS的ePTFE覆膜支架是: Viatorr覆膜支架和Fluency覆膜支架.

Viatorr覆膜支架, 是以镍钛合金为径向力支撑, 包绕3层ePTFE覆膜材料. 他由两部分组成, 伸入门脉端的2 cm裸支架区以及链接后面5-8 cm的覆膜区, 两部分之间用金属环分隔并有黄金标志物作为marker, 目前有直径8、10、12 mm 3种类型, 是专用于TIPS的覆膜支架, 目前在欧美国家使用较多.

Fluency覆膜支架, 也是以镍钛合金为径向支撑力, 2层全段ePTFE覆膜材料包绕, 内含碳涂层, 两端只有2 mm的裸区, 主要用于外周血管. 由于Viatorr覆膜支架未进入中国市场, 目前Fluency覆膜支架作为替代品应用于国内TIPS手术.

2 支架狭窄或闭塞的原因

2.1 裸支架狭窄或闭塞的原因 裸支架的狭窄或闭塞以发生在分流道的肝实质内和肝静脉端最为多见. 造成肝实质分流道内狭窄或闭塞的原因如下: (1)支架内血栓形成: 分流道内大量胆汁漏出, 引起炎症反应, 抑制内皮细胞的生长及功能, 促进血栓的形成, 导致分流道的早期狭窄或闭塞; 穿刺过程中对肝实质细胞的损伤, 会启动凝血系统, 使血小板聚集, 纤维素沉积, 和红细胞吸附, 进而导致血栓形成; 支架置入后血液直接与肝实质和金属支架接触, 激发凝血系统, 导致血栓的形成; (2)假性内膜的增生: 分流道内胆汁漏出, 引起炎症反应, 导致假性内膜过度增生; 术中穿刺及球囊扩张时对周围肝实质细胞造成损伤, 引发炎症反应和纤维修复反应, 进而刺激假性内膜过度增生; 肝实质细胞对金属支架的排异反应, 引发炎症反

创新盘点

本文对Fluency支架和Viatorr支架这两种国内外主流使用支架, 从支架的构造形态、支架狭窄或闭塞的好发部位、形成原因等方面进行了阐述.

应用要点

本文从支架材料、覆膜材料着手, 阐述了裸支架、Fluency支架、Viatorr支架的狭窄或闭塞的形成原因、多发部位以及预防延长支架通畅率的不同方法和狭窄或闭塞后的治疗方法.

应, 刺激假性内膜的过度增生; (3)支架陷入肝组织中或分流道内局部肝细胞的过度生长, 经支架网孔进入分流道内造成狭窄; (4)支架的径向支撑力不够出现塌陷或支架未经球囊扩张, 在肝实质内成角过大造成支架内的狭窄或闭塞[32-39].

造成肝静脉端狭窄的原因: (1)支架的末端没有完全覆盖肝静脉, 分流道出口处局部血流量和压力增高, 导致局部血液涡流和湍流的形成, 加之血流对肝静脉壁的冲刷和支架对肝静脉壁的机械刺激, 这些因素叠加, 久之, 就会刺激肝静脉内膜的过度增生, 引起肝静脉端分流道狭窄[38,40,41]. Clark等[42]报道107例使用裸支架行TIPS分两组, A组47例支架肝静脉端位于肝静脉内, B组60例支架肝静脉端位于肝静脉和下腔静脉链接处, 结果显示B组术后12 mo支架通畅率优于A组. 表明支架完全覆盖肝静脉可延长支架的通畅率; (2)支架放置时定位不够准确, 支架术后的移位.

2.2 覆膜支架狭窄或闭塞的原因

2.2.1 Viatorr覆膜支架: (1)肝静脉端的狭窄或闭塞. Viatorr覆膜支架以肝静脉端狭窄或闭塞最为多见. Angeloni等[43]、Hausegger等[44]、Rossi等[45]分别报道32例、71例、53例患者使用Viatorr覆膜支架, 术后1年的随访情况, 分别有3例、3例、5例发生肝静脉端狭窄. 他们认为形成原因为: 支架不能够完全覆盖肝静脉端到达下腔静脉链接处. 造成支架肝静脉端不能完全覆盖到下腔静脉连接处的原因有3点: 选用支架长度不够; 支架长度足够的前提下, 由于操作者技术或经验问题导致支架释放位置过低[43,45]; 支架释放后本身的轴向弹性张力, 使支架逐渐变伸直, 分流道出口发生"盖帽"现象, 引起支架肝静脉端闭塞[46,47]; (2)门静脉端的狭窄或闭塞相对于肝静脉端要少. Angeloni等[43]、Hausegger等[44]、Rossi等[45]的报道分别有2例、1例、4例. 他们认为形成原因为: 支架释放的位置过高[44], 门静脉端裸支架区血栓的形成; 血栓形成多位于裸支架区或非覆膜与覆膜的连接处[44,45]; Viatorr支架在门脉端发生折叠导致狭窄[46]; (3)支架内狭窄或闭塞. 由于ePTFE覆膜材料的使用, Viatorr覆膜支架的支架内狭窄发生率很低. Angeloni等[43]、Rossi等[45]、Saad等[48]报道, 覆膜支架的覆膜部分没有发生支架内狭窄的情况. 但在Hausegger等[44]的报道中, 有1例发生支架内狭窄, 狭窄大约30%-40%. Vignali等[49]认为, 支架过长可能是造成支架内出现狭窄或闭塞的重要原因.

2.2.2 Fluency覆膜支架: (1)肝静脉端狭窄或闭塞. Fluency覆膜支架, 同样以肝静脉端的狭窄和"盖帽"最为多见[50]. 形成原因与Viatorr覆膜支架相似; (2)门脉端狭窄或闭塞. 由于Fluency覆膜支架结构不同, 他在门脉端的狭窄或闭塞的发生率要高于Viatorr覆膜支架[51]. 主要原因: 支架过长深入门静脉内, 支架壁可能阻塞门静脉分支开口导致局部血栓形成; 在满足肝静脉端充分覆盖情况下, 门脉端可能会出现伸入不足, 加上呼吸运动和肝硬化加重肝体积缩小的影响, 门脉端支架出口和门静脉壁贴近, 引起门脉端"盖帽"的发生[52]. 关于Fluency覆膜支架进入门脉端长度, 国内至今没有统一的标准. 如果进入过短, 覆膜部分不能覆盖门静脉穿刺入口; 如果进入过长可能会阻塞门静脉分支. 赵剑波等[50]建议将支架全覆膜部分进入门脉的长度控制在1 cm以内; (3)支架内狭窄. Fluency支架具有与Viatorr支架同样的覆膜结构, 所以Fluency支架内的狭窄发生率很低. 朱清亮等[53]报道, 80例患者使用Fluency覆膜支架的患者, 随访期间有6例出现支架内狭窄, 可能与血栓形成、纤维化等有关.

3 支架狭窄或闭塞的预防

3.1 术前影像学评估 随着影像技术和设备的快速发展, 术前多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)及多层螺旋CT门静脉造影(multi slice helical CT portography, MSCTP)检查, 采用最大密度投影、多平面重建、遮蔽表面显示和容积再现等后处理技术, 可明确肝静脉、下腔静脉、门静脉的空间位置解剖关系以及血管的直径大小, 了解肝内外组织的基本情况, 为选择最佳的穿刺位置、角度、方向、深度提供更多的信息支持, 减少支架折曲、打弯、成角的发生. 李松蔚等[54]认为: MSCT及MSCTP对TIPS联合胃冠状静脉栓塞术中准确引导门静脉穿刺及曲张静脉栓塞治疗具有重要指导意义. 汤善宏等[55]认为: TIPS术前肝-门静脉系统血管三维重建技术的使用, 可减少术中穿刺的次数. 因此, MSCT及MSCTP检查, 为TIPS术前评估提供了新方法, 对减少术后支架的狭窄

或闭塞提供了帮助.

3.2 术中分流道长度测量和支架长度选择 分流道长度的测量关系到支架长度的选择, 关系到支架能不能覆盖到肝静脉与下腔静脉的链接处, 更是关系到以后肝静脉端狭窄发生率的问题. Hausegger等[44]强调, 要认真测量门静脉壁到肝静脉与下腔静脉开口处之间的长度, 并选择合适支架覆盖分流道的全程. Rossi等[45]对于Viatorr覆膜支架, 给出的建议是选择比测量距离长1 cm的支架. Fulency支架的长度选择, 国内专家、学者没有给出明确建议. 因此, 在使用覆膜支架行TIPS手术时, 术中手术者的经验和对手术的熟练掌握至关重要[56].

3.3 双支架技术应用 由于Viatorr支架未在中国上市, 所以国内学者使用裸支架与Fluency支架联合, 模仿Viatorr支架门脉端结构, 应用于手术中, 效果较为理想[57]. 术中支架先从门脉端释放, 在优先满足门脉端需求的条件下, 如果支架不能够完全覆盖至肝静脉与下腔静脉的开口处, 多使用覆膜支架或者裸支架进行套接, 以延伸到肝静脉与下腔静脉开口处, 预防术后很快发生的肝静脉端支架狭窄或闭塞.

4 支架狭窄或闭塞的处理

TIPS术后支架狭窄或闭塞, 再次介入治疗是不可避免的, 国内外采用的修复方法大致相同.

4.1 分流道修复 分流道修复包括球囊扩张和再次支架置入.

球囊扩张多用于肝静脉端的狭窄. 对于选择使用球囊扩张的标准, 国内外没有太明确的定义, 大多数学者根据肝静脉端狭窄的程度以及扩张后门静脉压力梯度来判定. 一般为肝静脉端的狭窄程度较小, 球囊扩张后门静脉压力梯度≤12 mmHg, 2009年美国肝病研究协会在《TIPS在治疗门脉高压症中的作用实践指南》[58]中的推荐值为标准.

再次支架置入, 在应对支架狭窄或闭塞时是最为常用和有效的方法, 1年内再次通畅率可达100%[59]. 肝静脉端或支架内的狭窄, 多使用覆膜支架套叠于原支架内, 达到支架通畅的目的. Luo等[60]研究认为Fluency支架在修复支架功能障碍, 延长支架通畅率方面优于Wallgraft支架. 门脉端支架狭窄或闭塞多使用裸支架或Viatorr支架套叠于原支架内, 以达到分流道通畅和门脉血流灌注的目的[45,46,61].

4.2 平行TIPS 在再次介入治疗的过程中, 当导丝不能穿过分流道的闭塞处时, 很多专家提出可采用建立平行TIPS的方法, 在肝内重新建立一条门静脉至肝静脉的分流道, 达到继续降低门静脉压力的目的[44,45,62].

目前, 导致TIPS术后支架狭窄或闭塞的因素是多方面的, 诸如支架材料, 支架类型, 支架释放位置, 术者的技术、经验等都会影响到TIPS术后支架的通畅情况. 目前, 在国内无法引进Viatorr覆膜支架的前提下, 大量使用Fluency支架的背景下, 对于从事TIPS手术的医务工作者来说, 探索使用Fluency覆膜支架的使用经验显得尤为重要.

同行评价

该文较为系统地综述了TIPS支架及覆膜材料的发展, 术后支架或分流道狭窄闭塞的原因及其预防与再次修复方法, 对于进一步规范TIPS技术的临床应用有一定的作用.

5 参考文献

1 Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. [The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method]. *Radiologe* 1989; 29: 406-411 [PMID: 2798853]

2 赵振心, 刘道志, 张一. 血管支架材料及其临床研究进展. 中国医疗器械杂志 2005; 29: 391-395

3 褚建国, 黄鹤, 孙鹏, 孙晓丽. TIPS支架的选择与远期疗效. 当代医学 2010; 16: 619-620

4 褚建国. 我国经颈静脉肝内门体分流技术的发展现状及其规范化. 中华介入放射学电子杂志 2013; 1: 72-77

5 马嘉丽, 于振华, 朱明, 缪卫东. 镍钛合金血管支架性能研究综述. 金属功能材料 2015; 22: 56-59

6 Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983; 147: 259-260 [PMID: 6828741 DOI: 10.1148/radiology.147.1.6828741]

7 Rossi P, Bezzi M, Salvatori FM, Broglia L, Maccioni F, Pizzi G, Abbondanza S, Bonomo G. Self-expanding stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt: experience with nitinol Strecker stents. *Eur Radiol* 1996; 6: 741-747 [PMID: 8934143 DOI: 10.1007/BF00187682]

8 Yoon CJ, Chung JW, Kim HB, Lee JW, Park JH. A new nitinol monofilament stent: early experience with use for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 200-204 [PMID: 12058215 DOI: 10.1007/s00270-001-0036-4]

9 曹广邵, 王晓白. 覆膜支架防治TIPS分流道再狭窄的研究进展. 介入放射学杂志 2008; 17: 670-674

10 刘婧. PET/蛭石纳米复合材料的研制. 北京: 中国地质大学, 2007

11 罗剑钧, 颜志平. 支架-移植物在TIPS术中的应用. 中国临床医学 2002; 9: 197-200

12 Otal P, Rousseau H, Vinel JP, Ducoin H, Hassissene S, Joffre F. High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 183-188 [PMID: 10082107 DOI: 10.1016/S1051-0443(99)70463-X]

13 Haskal ZJ, Brennecke LH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts formed with polyethylene terephthalate-covered stents: experimental evaluation in pigs. *Radiology* 1999; 213: 853-859 [PMID: 10580966 DOI: 10.1148/radiology.213.3.r99dc24853]
14 Krajina A, Hulek P, Ferko A, Nozicka J. Extrahepatic portal venous laceration in TIPS treated with stent graft placement. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 667-670 [PMID: 9222668]
15 Lau CT, Scott M, Stavropoulos SW, Soulen MC, Solomon JA, Clark TW. Dacron-covered stent-grafts in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 725-729 [PMID: 16000648 DOI: 10.1148/radiol.2362040766]
16 刘道志, 奚廷斐. 微创介入医疗器械与材料产业的现状和发展趋势. 中国医疗器械信息 2006; 12: 1-14
17 Haskal ZJ, Brennecke LJ. Porous and nonporous polycarbonate urethane stent-grafts for TIPS formation: biologic responses. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 1255-1263 [PMID: 10527205 DOI: 10.1016/S1051-0443(99)70228-9]
18 张曦彤, 姜宏, 徐克等. 覆膜支架TIPS分流道狭窄病理基础的实验研究. 中国医学影像技术 2003; 16: 653-655
19 伍筱梅. 大气道狭窄的支架治疗. 介入放射学杂志 2002; 11: 278-280
20 Tanihata H, Saxon RR, Kubota Y, Pavcnik D, Uchida BT, Rosch J, Keller FS, Yamada R, Sato M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with silicone-covered Wallstents: results in a swine model. *Radiology* 1997; 205: 181-184 [PMID: 9314982 DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314982]
21 李文涛, 王建华, 刘清欣, 瞿旭东. 国产硅酮覆膜支架血液相容性的实验研究. 介入放射学杂志 2005; 14: 175-177
22 张凤兰, 李华, 徐力群, 张陈平. 小肠黏膜下层作为组织工程支架材料的性能研究. 口腔颌面外科杂志. 2006; 16: 219-221
23 张歌, 田伟. 小肠黏膜下层作为组织工程支架材料的研究进展. 沈阳医学院学报 2011; 13: 54-56
24 Hiraki T, Pavcnik D, Uchida BT, Timmermans HA, Wu RH, Niyyati M, Keller FS, Rösch J. Small intestinal submucosa sandwich Zilver stent-grafts for TIPS: experimental pilot study in swine. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2005; 14: 32-38 [PMID: 16754151 DOI: 10.1080/13645700510010818]
25 王晓白, 曹广劭, 张红, 张艳. 小肠黏膜下层覆膜支架预防家猪经颈静脉肝内门腔静脉分流术后分流道狭窄. 中国介入影像与治疗学 2010; 7: 571-575
26 丁建武, 卢辉. 膨体聚四氟乙烯(ePTFE)膜的应用与发展. 广东化工 2014; 9: 127-128
27 Nishimine K, Saxon RR, Kichikawa K, Mendel-Hartvig J, Timmermans HA, Shim HJ, Uchida BT, Barton RE, Keller FS, Rösch J. Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine. *Radiology* 1995; 196: 341-347 [PMID: 7617843 DOI: 10.1148/radiology.196.2.7617843]
28 Haskal ZJ, Davis A, McAllister A, Furth EE. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation. *Radiology* 1997; 205: 682-688 [PMID: 9393521 DOI: 10.1148/radiology.205.3.9393521]
29 Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, Petersen BD, Benner KG, Rabkin J, Keller FS. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 539-548 [PMID: 9232568 DOI: 10.1016/S1051-0443(97)70606-7]
30 Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999; 213: 759-766 [PMID: 10580950 DOI: 10.1148/radiology.213.3.r99dc28759]
31 Rose JD, Pimpalwar S, Jackson RW. A new stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Br J Radiol* 2001; 74: 908-912 [PMID: 11675307 DOI: 10.1259/bjr.74.886.740908]
32 LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Roberts JP, Ascher NL. Histopathologic study of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1991; 2: 549-556 [PMID: 1797223 DOI: 10.1016/S1051-0443(91)72241-0]
33 LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 779-786 [PMID: 8281000 DOI: 10.1016/S1051-0443(93)71972-7]
34 Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics* 1993; 13: 1185-1210 [PMID: 8290720 DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290720]
35 Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K, Keller FS. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 487-497 [PMID: 8855524 DOI: 10.1016/S1051-0443(96)70789-3]
36 Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, Rumeau JL, Pascal JP, Vinel JP, Joffre F. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997; 25: 1064-1069 [PMID: 9141418 DOI: 10.1002/hep.510250503]
37 Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portasystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998; 28: 22-32 [PMID: 9657092 DOI: 10.1002/hep.510280105]
38 Teng GJ, Bettmann MA, Hoopes PJ, Wagner RJ, Park BH, Yang L, Baxter BR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effect of bile leak on smooth muscle cell proliferation. *Radiology* 1998; 208: 799-805 [PMID: 9722863 DOI: 10.1148/radiology.208.3.9722863]
39 滕皋军, 徐克. TIPS再狭窄的研究现状和进展. 介入放射学杂志 2005; 14: 87-91
40 罗剑钧, 颜志平. 支架–移植物在TIPS术中的应用. 中国临床医学 2002; 9: 197-200
41 Tesdal IK, Jaschke W, Bühler M, Adamus R, Filser T, Holm E, Georgi M. Transjugular intrahepatic

portosystemic shunting (TIPS) with balloon-expandable and self-expanding stents: technical and clinical aspects after 3 1/2 years' experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 29-37 [PMID: 8994721 DOI: 10.1007/s002709900105]

42 Clark TW, Agarwal R, Haskal ZJ, Stavropoulos SW. The effect of initial shunt outflow position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 147-152 [PMID: 14963180 DOI: 10.1097/01.RVI.0000109401.52762.56]

43 Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 280-285 [PMID: 15046218 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04056.x]

44 Hausegger KA, Karnel F, Georgieva B, Tauss J, Portugaller H, Deutschmann H, Berghold A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 239-248 [PMID: 15028808 DOI: 10.1097/01.RVI.0000116194.44877.C1]

45 Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004; 231: 820-830 [PMID: 15118117 DOI: 10.1148/radiol.2313030349]

46 Cura M, Cura A, Suri R, El-Merhi F, Lopera J, Kroma G. Causes of TIPS dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1751-1757 [PMID: 19020247 DOI: 10.2214/AJR.07.3534]

47 褚建国, 孙晓丽, 徐晓明, 黄鹤, 朴龙松, 吕春燕, 孙鹏, 杨淑慧, 刘姝英. 经肝段下腔静脉入路经颈静脉肝内门体分流术的适应证及解剖基础. 介入放射学杂志 2004; 13: 15-18

48 Saad WE, Darwish WM, Davies MG, Waldman DL. Stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: specialized TIPS stent-graft versus generic stent-graft/bare stent combination. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1512-1520 [PMID: 20801686 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.06.009]

49 Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F, Filauri P, Niola R, Cioni R, Petruzzi P. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 472-480 [PMID: 16037523 DOI: 10.2214/ajr.185.2.01850472]

50 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈 静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-633

51 Qi XS, Bai M, Yang ZP, Fan DM. Selection of a TIPS stent for management of portal hypertension in liver cirrhosis: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6470-6480 [PMID: 24914368 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6470]

52 蒋天鹏, 王黎洲, 李兴, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 经颈静脉肝内门体分流术手术使用全覆膜支架. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3265-3269

53 朱清亮, 阎东, 袁曙光, 李迎春, 胥莹, 童玉云. 80例e-PTFE覆膜支架在Tipss术后发生狭窄的随访. 当代医学 2011; 17: 23-25

54 李松蔚, 张捷, 沿东, 王家平, 孙勇, 童玉云, 李琳, 谢雯钰, 李迎春. 多层螺旋CT及门静脉造影在TIPS联合胃冠状镜面栓塞术前的应用价值. 介入放射学杂志 2015; 24: 476-480

55 汤善宏, 秦建平, 束庆飞, 蒋明德. TIPS术中引导门静脉分支穿刺方法. 介入放射学杂志 2014; 23: 640-643

56 徐克, 钟红珊. 迎接TIPS发展的第二个春天. 放射学实践 2006; 21: 449- 450

57 李常青, 李洪璐, 郭江, 魏建, 赵冬, 蔡亮, 段又佳, 罗燕. 双支架技术在TIPS治疗中的临床应用研究. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 50-54

58 Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 306 [PMID: 19902484 DOI: 10.1002/hep.23383]

59 Saxon RR. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 217-219 [PMID: 15028804 DOI: 10.1097/01.RVI.0000116862.34422.A5]

60 Luo XF, Nie L, Wang Z, Tsauo J, Liu LJ, Yu Y, Zhou B, Tang CW, Li X. Stent-grafts for the treatment of TIPS dysfunction: fluency stent vs Wallgraft stent. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5000-5005 [PMID: 23946607 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.5000]

61 Tanaka T, Günther RW, Isfort P, Kichikawa K, Mahnken AH. Pull-through technique for recanalization of occluded portosystemic shunts (TIPS): technical note and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 406-412 [PMID: 20440498 DOI: 10.1007/s00270-010-9874-2]

62 Luo X, Nie L, Tsauo J, Wang Z, Tang C, Li X. Parallel shunt for the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction. *Korean J Radiol* 2013; 14: 423-429 [PMID: 23690708 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.3.423]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5318

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5318-5324
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

保留器官功能的胰腺切除术研究现状

林生荣, 肖卫东

背景资料
经典的胰腺切除术多需同时切除胰腺组织周围脏器, 其存在创伤大、疗程长和并发症较高的不足. 近年来, 对于胰腺良性或低度恶性肿瘤, 国内外学者提倡采取保留器官功能的胰腺切除术以及腹腔镜、机器人手术, 从而降低手术并发症, 改善患者术后的生活质量.

林生荣, 肖卫东, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

林生荣, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究.

江西省卫生和计划生育委员会科技计划基金资助项目, 20155171

作者贡献分布: 本文综述由林生荣完成; 肖卫东审校.

通讯作者: 肖卫东, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科.
frankxwd@126.com
电话: 0791-88694131

收稿日期: 2015-09-24
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Current research status of organ preserving pancreatectomy

Sheng-Rong Lin, Wei-Dong Xiao

Sheng-Rong Lin, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province, No. 20155171

Correspondence to: Wei-Dong Xiao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. frankxwd@126.com

Received: 2015-09-24
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

同行评议者
李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所

Abstract

Classic pancreatectomy procedures usually require resection of the pancreas and surrounding organs, having disadvantages of major trauma, long hospital stay and high morbidity. In order to preserve organ function as much as possible, many types of organ preserving pancreatectomy have been widely used in the treatment of benign pancreatic tumors and low-grade malignant lesions, including tumor enucleation, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, duodenum-preserving pancreatic head resection, middle segmental pancreatectomy, and spleen-preserving distal pancreatectomy. With the development of minimally invasive techniques in recent years, laparoscopic and robotic techniques have been also safely applied in organ preserving pancreatectomy. This article will review the current research status of organ preserving pancreatectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Organ-preserving; Pancreatectomy; Pancreatic neoplasms

Lin SR, Xiao WD. Current research status of organ preserving pancreatectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5318-5324 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5318.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5318

摘要

经典的胰腺切除术多需同时切除胰腺组织周围脏器, 其存在创伤大、疗程长和并发症

较高的不足. 为尽可能保留胰腺和胰周器官的功能, 各种保留器官功能的胰腺切除术已广泛应用于胰腺良性或低度恶性肿瘤的治疗. 保留器官功能的胰腺切除术主要包括肿瘤局部切除术、保留幽门的胰十二指肠切除术、保留十二指肠的胰头切除术、中段胰腺切除术、保留脾脏的胰体尾切除术等. 近年来, 随着微创技术的发展, 腹腔镜和机器人保留器官功能胰腺切除术也相继在临床开展. 本文就保留器官功能胰腺切除术式的研究现状作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 保留器官; 胰腺切除术; 胰腺肿瘤

核心提示: 保留器官功能的胰腺切除术能取得与经典胰腺切除术相同的治疗效果, 同时可以降低手术创伤、避免器官缺失以及缩短疾病疗程, 是治疗胰腺良性及低度恶性肿瘤的合理术式.

林生荣, 肖卫东. 保留器官功能的胰腺切除术研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5318-5324 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5318.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5318

0 引言

胰腺肿瘤(恶性疾病)经典的手术方式为: 肿瘤位于胰头部行胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD), 肿瘤位于胰体尾部行联合脾脏的远侧胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP), 肿瘤位于胰颈部时选择PD或DP. 然而对于胰腺良性或低度恶性肿瘤, 保留器官功能的胰腺切除术是更合理的术式. 保留器官功能的胰腺切除术主要包括肿瘤局部切除术(tumour enucleation, EN)、保留幽门的胰十二指肠切除术(pylorus preserving pancreatoduodenectomy, PPPD)、保留十二指肠的胰头切除术(duodenum-preserving pancreatic head resection, DPPHR)、中段胰腺切除术(middle segmental pancreatectomy, MSP)、保留脾脏的胰体尾切除术(spleen-preserving distal pancreatectomy, SPDP)等. 近年来, 随着微创技术的发展, 腹腔镜和机器人技术也广泛应用于保留器官功能的胰腺切除术, 并取得了良好的治疗效果.

1 EN

又称胰腺肿瘤摘除术或剜除术, 主要适合于肿瘤<3 cm、位于胰腺表面且与主胰管有一定距离的胰腺良性肿瘤. 此类肿瘤常见的有黏液性或浆液性囊腺瘤、有功能或者无功能的神经内分泌肿瘤[1,2]. 采用局部切除术, 既保证切除了病灶, 又能最大限度地保留了胰腺内外分泌功能. 手术关键是应精细结扎肿瘤的营养血管, 避免损伤胰腺实质和主胰管. 肿瘤切除后的胰腺创面往往会存在少量的胰液渗漏, 所以局部切除术的主要并发症是胰瘘[3]. Beger等[4]收集1991-2002年共709例施行胰腺肿瘤局部切除术的患者的临床资料, 结果显示术后胰瘘发生率为33%, 其认为该术式最大的优势在于术后早期并发症少、手术相关死亡率低, 但是在伴有主胰管扩张、重度不典型增生、可疑为癌、肿瘤>3 cm或靠近主胰管时不宜选择局部切除术. Faitot等[5]报道126例胰腺肿瘤剜除术, 总体死亡率和并发症发生率分别为0.8%和63.0%, 其中胰瘘发生率为57.0%, B/C级胰瘘占41.0%, 85.0%的胰瘘经保守治疗治愈, 术后新发糖尿病发生率为0.8%, 无1例出现胰腺外分泌功能不足.

2 PPPD

PPPD术的主要适应证有: 胰头及其周围的良性病变; 壶腹癌、胆总管中下段癌和十二指肠癌; 恶性程度较低的胰头部位的囊腺癌、胰岛细胞瘤; 尚未浸润幽门及十二指肠的胰头癌[6-8]. 与PD术式相比, PPPD手术切除范围要小, 手术时间缩短, 并能够完整保留胃生理功能, 有利于改善患者术后营养状况, 提高患者术后生活质量[9]. Hanna等[10]的一项Meta分析资料显示, PPPD术与PD术在住院时间、胰瘘发生率、腹腔脓肿发生率、总体并发症和死亡率等方面没有显著差异, 但PD术的胃排空延迟发生率较低, 同时术后留置胃管时间缩短. 国内学者Huang等[11]收集1978-01/2014-07有关PPPD术与PD术的对比文献进行Meta分析, 其中PPPD组294例, PD组356例, 结果显示PPPD组术中失血量较少, 两组的胰瘘、术后出血、腹腔脓肿、切口感染以及重插胃管发生率无显著差异, 手术时间以及住院时间也相当, 但PPPD组的胃排空延迟发生率高达

研发前沿
本文结合大量国内外新近文献资料, 介绍了各种保留器官功能的胰腺切除术的适应证、手术要点及临床效果以及腹腔镜和机器人技术在保留器官功能的胰腺切除术中的应用.

相关报道
德国学者Beger等总结报道了大量保留器官功能的胰腺切除术的病例, 尤其是保留十二指肠的胰头切除术, 取得了良好的临床疗效. 国内上海瑞金医院彭承宏教授团队开展的机器人辅助胰腺切除手术超过400例, 位居世界前列, 在保留器官的胰腺外科手术方面提供了大量的临床经验.

41.5%, 显著高于PD组的31.2%. 目前多数学者认为, 尽管PPPD与PD相比有较高的胃排空延迟发生率, 但总体上PPPD术是一种安全有效的手术方式[12].

3 DPPHR

DPPHR术式最早由Beger等[13]报道, 即Beger术, 其特点是切除门静脉右侧到十二指肠乳头、胆总管前方的部分胰腺, 保留胆总管和十二指肠之间的部分胰腺及距十二指肠内缘5-8 mm的胰腺组织, 以保证能够维持十二指肠的血供, 行胰腺断端与空肠Roux-en-Y吻合. 虽然Beger手术的复杂程度与PD及PPPD相仿, 但Beger手术在切除胰头部病变的同时保存了消化道的完整性, 保留了胰-肠轴, 从而保证了胰腺的生理胰岛素分泌能力, 降低了胰岛素依赖性糖尿病的发生率. 在这之后该术式也有许多改良术式, 如Frey术、Bern术和保留十二指肠胰头全切术等. DPPHR术式主要适用于慢性胰腺炎及部分胰头良性肿瘤、低度恶性肿瘤[14,15]. Beger等[16]收集并分析文献报道的416例胰头部肿瘤实施DPPHR术患者的临床资料, 结果显示胰瘘发生率为19.2%, 严重的术后并发症发生率为8.80%, 再手术率和死亡率分别为1.70%和0.48%; 与PD术相比, DPPHR术的胰瘘、胃排空延迟发生率和死亡率无明显差异, 但DPPHR术更好地保护了胰腺的外分泌和内分泌功能[17]. 因此, 在保证肿瘤彻底切除的前提下, DPPHR手术能减少手术创伤, 降低并发症的发生率, 缩短围手术期的发病率的时间, 缩短手术时间和术后住院时间, 与PD术相比, DPPHR术更有利于改善患者的生活质量[18,19].

4 MSP

中段胰腺切除是一种胰腺节段切除手术, 目的是尽可能保留正常的胰腺组织, 降低患者术后胰腺内外分泌不足的风险, 相对于PD术, MSP保留了胃肠道、胆道结构和功能; 与远端胰腺切除术相比保留了胰尾和/或胰体及脾脏, 避免了感染风险、免疫和凝血功能的异常[20,21]. 1988年Fagniez等[22]首次将中段胰腺切除术用于胰腺良性肿瘤的外科治疗, 之后, 国内外临床应用该手术方式的报道逐渐增多. 目前该术式的主要适应证包括: 中段胰腺即胰颈、体部的胰腺良性肿瘤和低度恶性肿瘤, 如胰腺神经内分泌肿瘤、胰腺实性假乳头肿瘤、浆液性囊腺瘤等[23-25]; 也应用于胰管结石或慢性局灶性炎症导致的胰管狭窄以及胰腺中段外伤[26]. MSP手术时最常用的残胰消化道重建方式主要有两种: 一是胰腺近切端缝合, 远端胰腺空肠Roux-en-Y吻合或胰胃吻合(单吻合); 二是胰腺近、远端分别与空肠行“Ω”式吻合(双吻合)[27].

与传统的胰十二指肠切除术和胰体尾切除术相比较, 由于中段胰腺切除术后形成两个断面, 术后发生胰瘘的风险增加. Goudard等[28]报道100例中段胰腺切除术, 结果显示总体并发症发生率为72%, Clavien-Dindo Ⅲ-Ⅴ级并发症为18%; 胰瘘发生率63%, 其中B或C级胰瘘占44%; 再手术率为6%, 死亡率为3%, 中位随访36个月, 新发的胰腺内分泌和外分泌功能不足发生率分别为2%和6%. Du等[29]报道106例胰腺良性或低度恶性肿瘤分别接受MSP术(n = 36)、PD术(n = 44)和EPD术(n = 26), 3种术式的临床资料比较结果显示: MSP组手术时间和术中出血量显著低于其他两组; MSP组胰瘘发生率显著高于PD组(42.0% *vs* 20.5%, P = 0.039), 但MSP组均为A或B级胰瘘, 经保守治疗治愈; 术后随访4-72 mo, MSP组新发糖尿病发生率显著低于EPD组(2.8% *vs* 21.7%, P = 0.029), PD组和EPD组需要胰酶替代发生率分别为33.3%和21.7%, 而MSP组为0. 尽管MSP术后胰瘘发生率较高, 但有学者通过对279例接受MSP术的患者进行回顾性分析显示: 89.6%为A级或B级胰瘘, 仅10.4%为C级, 而且绝大多数胰瘘可通过非手术治疗治愈[30].

5 SPDP

由于脾脏、脾血管与胰腺体尾部的解剖位置关系, 对于胰体尾肿瘤, 通常采用胰体尾联合脾切除术, 然而脾脏作为人体重要的免疫器官, 对机体起到了重要的作用, 因此保留脾脏的胰体尾切除术逐渐得到重视[31]. SPDP术式主要包括保留脾血管的远端胰腺切除术(Kimura法)和不保留脾血管的远端胰腺切除术(Warshaw法)[32]. Kimura法的优势在于保留了脾动、静脉, 避免术后脾脏血供障碍或区域性门静脉高压. Warshaw法则切断了脾动、静脉, 而保留胃短、胃网膜左动、静脉. SPDP术主要适用于胰腺远端的良性肿瘤、低度恶性肿瘤以及胰

腺真假性囊肿等[24,33,34]. 一份包括11项病例对照研究共897例患者的Meta分析结果显示, 其中SPDP术355例, 胰体尾联合脾切除术542例, 两组的手术时间、术中失血量、胰瘘、血栓形成、术后出血、切口感染和再手术的发生率均无统计学差异, 但SPDP组住院时间缩短, 腹腔脓肿发生率明显降低[35]. SPDP能避免脾切除后诸多并发症, 保留了脾脏的免疫功能, 同时可避免脾切除术后凶险性感染的可能, 尤其对于儿童的胰体尾肿瘤的切除有着更重要的意义[36].

6 腹腔镜和机器人技术在保留器官功能的胰腺切除术中的应用

随着腹腔镜技术和设备的不断发展以及医患双方对微创手术的认识, 经过20多年的发展, 腹腔镜手术广泛应用于胰腺外科领域[37]. 在保留器官功能的胰腺切除术方面, 主要包括腹腔镜中段胰腺切除术(laparoscopic central pancreatectomy, LCP)、腹腔镜保留脾脏的胰体尾切除术(laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy, LSPDP)和腹腔镜胰腺肿瘤剜除术(laparoscopic enucleation, LE)等. LCP是一种理想的治疗局限于胰颈或近端胰体良性和低度恶性肿瘤的手术方式[38]. Machado等[39]收集51例LCP患者的临床资料, 其中27例全腹腔镜、21例机器人辅助、1例手助、2例中转开腹; 18例胰肠Roux-en-Y吻合, 32例胰胃吻合, 1例吻合方式未报道; 仅1例需术中输血, 胰瘘发生率为46%, 无手术死亡, 平均住院时间为13.8 d, 术后平均随访19.6 mo, 无胰腺内、外分泌功能不足. Song等[40]分析26例LCP、14例开腹中段胰腺切除术(open central pancreatectomy, OCP)和96例腹腔镜远端胰切除术(laparoscopic distal pancreatectomy, E-LDP)的临床资料, 结果显示LCP组和OCP组的并发症发生率分别为38.5%和50.0%, 均高于E-LDP组的14.6%, LCP组的平均术后住院时间比OCP组缩短(13.8 d *vs* 22.4 d); LCP组新发糖尿病明显低于E-LDP组(11.5% *vs* 30.8%). Worhunsky等[41]报道55例腹腔镜远端胰腺切除术, 结果50例成功保脾, 其中19例保留脾血管, 31例不保留脾血管; 术后发生A级胰瘘8例, B级胰瘘2例; 不保留脾血管组7例发生轻度脾梗塞, 而保留脾血管组为2例, 总体临床疗效满意. Choi等[42]报道11例腹腔镜胰腺肿瘤剜除术, 无中转开腹, 1例发生胰瘘, 平均术后住院时间为5.5d, 平均随访44.3 mo, 无肿瘤复发和新发糖尿病.

达芬奇(da Vinci)机器人手术系统自2000年获得美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准后, 国内外已有大量医疗机构陆续开展机器人手术, 其安全性与疗效已得到肯定与共识[43]. 在保留器官功能的胰腺切除术方面, 临床应用较多的包括机器人辅助PPPD术、SPDP术、MSP术及胰腺肿瘤局部切除术[44]. Hwang等[45]尝试对22例患者施行机器人辅助SPDP术, 结果21例手术获得成功, 其中保留脾脏血管17例, 不保留脾脏血管4例; 平均手术时间为398.9 min±166.3 min, 术中失血361.3 mL±360.1 mL, 术后平均住院时间为7.0 d±2.4 d. Kang等[46]对25例腹腔镜胰体尾切除术和20例机器人辅助胰体尾切除术进行比较, 结果显示腹腔镜手术的保脾率为64%(16/25), 而机器人手术保脾率可达95%(19/20); 但机器人手术的手术时间延长, 费用更高. 国内上海瑞金医院的资料显示, 与腹腔镜胰体尾切除术相比, 机器人辅助远端胰体尾切除术显著提高了保脾率(65.2% *vs* 26.0%, $P<0.001$), 同时手术时间缩短, 术中失血量减少, 术后住院时间缩短, 而术后并发症、胰瘘发生率两种术式相当[47]. 2004年Giulianotti等[48]施行了世界上首例机器人辅助MSP手术, 随后该手术逐步在临床开展. 沈柏用等[49]报道10例机器人辅助MSP手术, 与同期的36例开腹MSP术相比, 机器人手术组术中出血量明显少于开腹组, 输血率及术后住院时间均优于开腹组, 两组胰瘘发生率及并发症发生率无统计学差异. 此外, 机器人辅助PPPD和DPPHR也有文献报道[50,51]. 相信随着机器人设备的普及、手术技术的不断进步和相关费用的降低, 机器人辅助保留器官功能的胰腺切除术将会有更广阔的前景.

7 结论

与经典的胰腺切除术相比, 保留器官功能的胰腺切除术能取得相同的治疗效果, 同时可以降低手术创伤、避免器官缺失和缩短疾病疗程. 临床应用时需严格掌握各种保留器官功能的胰腺切除术的手术适应证, 尽可能降低手术相关并发症. 腹腔镜和机器人辅助保留器官功能

创新盘点

本文总结了开腹和微创保留器官功能的胰腺切除术的临床应用现状, 有助于推动胰腺切除手术的多模式发展, 具有重要的临床实用价值.

应用要点
本文系统介绍了各种保留器官功能的胰腺切除术, 有助于临床胰腺外科医师针对患者病情选择合理的胰腺切除手术方式.

的胰腺切除术更具有微创的优势, 但其手术技术要求较高, 学习曲线较长, 同时机器人手术系统设备及维护费用昂贵, 目前只能在部分大型医院应用, 有待进一步临床推广. 总之, 保留器官功能的胰腺切除手术是治疗胰腺良性及低度恶性肿瘤的合理术式.

8 参考文献

1 王秀艳, 施宝民, 耿文茂, 刘方峰, 张振海. 胰腺良性肿瘤的局部切除术. 国际外科学杂志 2011; 38: 422-424

2 Bhandari R, Riddiough G, Lokan J, Weinberg L, Efthymiou M, Nikfarjam M. Somatostatinoma of the minor papilla treated by local excision in a patient with neurofibromatosis type 1. *JOP* 2015; 16: 81-84 [PMID: 25640791 DOI: 10.6092/1590-8577/2906]

3 Wroński M, Cebulski W, Krasnodębski IW, Słodkowski M. Parenchyma-Sparing Pancreatic Resections: With or Without a Pancreaticojejunostomy? *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1113-1117 [PMID: 26158173]

4 Beger HG, Poch B, Vasilescu C. Benign cystic neoplasm and endocrine tumours of the pancreas--when and how to operate--an overview. *Int J Surg* 2014; 12: 606-614 [PMID: 24742543 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.03.020]

5 Faitot F, Gaujoux S, Barbier L, Novaes M, Dokmak S, Aussilhou B, Couvelard A, Rebours V, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures. *Surgery* 2015; 158: 201-210 [PMID: 25956743 DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.023]

6 Taher MA, Khan ZR, Chowdhury MM, Nur-E-Elahi M, Chowdhury AK, Faruque MS, Wahiduzzaman M, Haque MA. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy vs. Standard Whipple's Procedure in Case of Carcinoma head of the Pancreas and Periampullary Carcinoma. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 319-325 [PMID: 26007260]

7 Kopchak VM, Pylypchuk VI, Andronik SV, Pererva LO. [Modern insights into the problem of surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Klin Khir* 2014; (9): 28-30 [PMID: 25509429]

8 Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, Knaebel HP, Büchler MW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD006053 [PMID: 25387229 DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub5]

9 范炜, 薛强, 陈圣开, 吴晓春. 保留幽门十二指肠胰头切除术的临床疗效分析. 重庆医学 2015; 2: 226-228

10 Hanna MM, Gadde R, Tamariz L, Allen CJ, Meizoso JP, Sleeman D, Livingstone AS, Yakoub D. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: Is Subtotal Stomach Preserving Better or Pylorus Preserving? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1542-1552 [PMID: 25862001 DOI: 10.1007/s11605-015-2816-1]

11 Huang W, Xiong JJ, Wan MH, Szatmary P, Bharucha S, Gomatos I, Nunes QM, Xia Q, Sutton R, Liu XB. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6361-6373 [PMID: 26034372 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6361]

12 Zhou Y, Lin L, Wu L, Xu D, Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 337-343 [PMID: 25388024 DOI: 10.1111/hpb.12358]

13 Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Limmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985; 97: 467-473 [PMID: 3983823]

14 Niedergethmann M, Nephuth O, Hasenberg T. [Chronic pancreatitis. Operation indications and procedures]. *Chirurg* 2014; 85: 1123-131; quiz 1123-131 [PMID: 25430848 DOI: 10.1007/s00104-014-2871-2]

15 Yuan CH, Tao M, Jia YM, Xiong JW, Zhang TL, Xiu DR. Duodenum-preserving resection and Roux-en-Y pancreatic jejunostomy in benign pancreatic head tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16786-16792 [PMID: 25469053 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16786]

16 Beger HG, Nakao A, Mayer B, Poch B. Duodenum-preserving total and partial pancreatic head resection for benign tumors--systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2015; 15: 167-178 [PMID: 25732271 DOI: 10.1016/j.pan.2015.01.009]

17 Beger HG, Siech M, Poch B, Mayer B, Schoenberg MH. Limited surgery for benign tumours of the pancreas: a systematic review. *World J Surg* 2015; 39: 1557-1566 [PMID: 25691214 DOI: 10.1007/s00268-015-2976-x]

18 蒋康怡, 吴柯, 廖玉平, 涂兵. 保留十二指肠的胰头切除术与胰十二指肠切除术治疗胰头肿块型胰腺炎的Meta分析. 中华外科杂志 2014; 9: 668-674

19 Riediger H, Adam U, Utzolino S, Neeff HP, Hopt UT, Makowiec F. Perioperative outcome after pancreatic head resection: a 10-year series of a specialized surgeon in a university hospital and a community hospital. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1434-1440 [PMID: 24898516 DOI: 10.1007/s11605-014-2555-8]

20 Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology* 2015; 15: 449-455 [PMID: 26145836 DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.003]

21 Manuballa V, Amin M, Cappell MS. Clinical presentation and comparison of surgical outcome for segmental resection vs. Whipple's procedure for solid pseudopapillary tumor: Report of six new cases & amp; literature review of 321 cases. *Pancreatology* 2014; 14: 71-80 [PMID: 24555981 DOI: 10.1016/j.pan.2013.11.007]

22 Fagniez PL, Kracht M, Rotman N. Limited conservative pancreatectomy for benign tumours: a new technical approach. *Br J Surg* 1988; 75: 719 [PMID: 3416130]

23 Limaiem F, Arfa N, Ben Hassen E, Lahmar A, Bouraoui S. Neuroendocrine tumours of the pancreas: a clinicopathological study of nine cases including six insulinomas. *Pathologica* 2014; 106: 51-57 [PMID: 25291867]

24 Ren Z, Zhang P, Zhang X, Liu B. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic features and surgical treatment of 19 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6889-6897 [PMID: 25400772]

25 Yu P, Cheng X, Du Y, Yang L, Xu Z, Yin W, Zhong Z, Wang X, Xu H, Hu C. Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: a 19-Year Multicenter Experience in China. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1433-1440 [PMID: 26001371 DOI: 10.1007/s11605-015-2862-8]

26 Mise Y, Tanaka N, Furuya T, Nomura Y, Nagai M, Yoshida Y, Ishii H, Seo A. The Feasibility of Central Pancreatectomy for Blunt Pancreatic Trauma: A Comparative Study of Central and Distal Pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1107-1112 [PMID: 26158172]

27 韩徐杰, 施宝民. 保留器官的胰腺手术临床应用进展. 外科研究与新技术 2014; 3: 46-49

28 Goudard Y, Gaujoux S, Dokmak S, Cros J, Couvelard A, Palazzo M, Ronot M, Vullierme MP, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg* 2014; 149: 356-363 [PMID: 24740703 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4146]

29 Du ZY, Chen S, Han BS, Shen BY, Liu YB, Peng CH. Middle segmental pancreatectomy: a safe and organ-preserving option for benign and low-grade malignant lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1458-1465 [PMID: 23539545 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1458]

30 Zhou YM, Zhang XF, Wu LP, Su X, Li B, Shi LH. Pancreatic fistula after central pancreatectomy: case series and review of the literature. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 203-208 [PMID: 24686549]

31 Tang CW, Feng WM, Bao Y, Fei MY, Tao YL. Spleen-preserving distal pancreatectomy or distal pancreatectomy with splenectomy?: Perioperative and patient-reported outcome analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: e62-e66 [PMID: 24231937 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000021]

32 李乐, 孙备, 姜洪池. 保留脾脏胰腺远端切除术专家共识. 中国实用外科杂志 2014; 34: 6-9

33 Dina I, Ginghina O, Iacobescu C, Vrabie C, Gidea C, Munteanu R, Iosifescu R, Iordache N. Spleen preservation in a caudal pancreatic serous cystadenoma - case report. *J Med Life* 2015; 8: 106-108 [PMID: 25914751]

34 Graziosi L, Marino E, Rivellini R, Ciaccio V, Cirocchi R, Sanguinetti A, Hirota M, Avenia N, Donini A. Retrospective analysis of short term outcomes after spleen-preserving distal pancreatectomy for sodid pseudopapillary tumours. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S26-S29 [PMID: 26118599 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.047]

35 He Z, Qian D, Hua J, Gong J, Lin S, Song Z. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e91593 [PMID: 24682038 DOI: 10.1371/journal.pone.0091593]

36 Yu X, Li H, Jin C, Fu D, Di Y, Hao S, Li J. Splenic vessel preservation versus Warshaw's technique during spleen-preserving distal pancreatectomy: a meta-analysis and systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 183-191 [PMID: 25613494 DOI: 10.1007/s00423-015-1273-3]

37 Damoli I, Butturini G, Ramera M, Paiella S, Marchegiani G, Bassi C. Minimally invasive pancreatic surgery - a review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10: 141-149 [PMID: 26240612 DOI: 10.5114/wiitm.2015.52705]

38 de Rooij T, Sitarz R, Busch OR, Besselink MG, Abu Hilal M. Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 472906 [PMID: 26240565 DOI: 10.1155/2015/472906]

39 Machado MA, Surjan RC, Epstein MG, Makdissi FF. Laparoscopic central pancreatectomy: a review of 51 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 486-490 [PMID: 24300922 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a4bf69]

40 Song KB, Kim SC, Park KM, Hwang DW, Lee JH, Lee DJ, Lee JW, Jun ES, Shin SH, Kim HE, Lee YJ. Laparoscopic central pancreatectomy for benign or low-grade malignant lesions in the pancreatic neck and proximal body. *Surg Endosc* 2015; 29: 937-946 [PMID: 25149632 DOI: 10.1007/s00464-014-3756-7]

41 Worhunsky DJ, Zak Y, Dua MM, Poultsides GA, Norton JA, Visser BC. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: the technique must suit the lesion. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1445-1451 [PMID: 24939598 DOI: 10.1007/s11605-014-2561-x]

42 Choi KS, Chung JC, Kim HC. Feasibility and outcomes of laparoscopic enucleation for pancreatic neoplasms. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87: 285-289 [PMID: 25485235 DOI: 10.4174/astr.2014.87.6.285]

43 Stafford AT, Walsh RM. Robotic surgery of the pancreas: The current state of the art. *J Surg Oncol* 2015; 112: 289-294 [PMID: 26220683 DOI: 10.1002/jso.23952]

44 Baker EH, Ross SW, Seshadri R, Swan RZ, Iannitti DA, Vrochides D, Martinie JB. Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: role in 2014 and beyond. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 396-405 [PMID: 26261726 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.027]

45 Hwang HK, Kang CM, Chung YE, Kim KA, Choi SH, Lee WJ. Robot-assisted spleen-preserving distal pancreatectomy: a single surgeon's experiences and proposal of clinical application. *Surg Endosc* 2013; 27: 774-781 [PMID: 23052527 DOI: 10.1007/s00464-012-2551-6]

46 Kang CM, Kim DH, Lee WJ, Chi HS. Conventional laparoscopic and robot-assisted spleen-preserving pancreatectomy: does da

名词解释

Clavien-Dindo并发症分级系统: Ⅰ级: 偏离术后正常恢复过程, 不需药物治疗和外科、内镜或介入干预. 允许的治疗有: 止吐剂、退热剂、止痛剂、利尿剂、电解质和理疗; 还包括床边感染切口的敞开. Ⅱ级: 需要除Ⅰ级所述之外的药物治疗, 包括输血和全胃肠外营养. Ⅲ级: 需要外科、内镜或介入干预, Ⅲa: 非全麻下干预; Ⅲb: 全麻下干预. Ⅳ级: 需要IC/ICU治疗的威胁生命的并发症(包括中枢神经系统性并发症), Ⅳa: 单一器官功能障碍(包括透析); Ⅳb: 多器官功能障碍. Ⅴ级: 死亡.

同行评价

本研究对保留器官功能的胰腺切除术式进行了综述, 阐述比较全面, 进展也涵盖了大多研究现状, 有一定的临床指导价值.

Vinci have clinical advantages? *Surg Endosc* 2011; 25: 2004-2009 [PMID: 21136089 DOI: 10.1007/s00464-010-1504-1]

47 Chen S, Zhan Q, Chen JZ, Jin JB, Deng XX, Chen H, Shen BY, Peng CH, Li HW. Robotic approach improves spleen-preserving rate and shortens postoperative hospital stay of laparoscopic distal pancreatectomy: a matched cohort study. *Surg Endosc* 2015 Mar 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25791063]

48 Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, Elli EF, Shah G, Addeo P, Caravaglios G, Coratti A. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc* 2010; 24: 1646-1657 [PMID: 20063016 DOI: 10.1007/s00464-009-0825-4]

49 沈柏用, 詹茜, 邓侠兴, 韩波, 刘钦, 温晨磊, 彭承宏, 李宏为. 机器人手术系统在胰腺中段切除术中的应用. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 481-484

50 Parisi A, Desiderio J, Trastulli S, Cirocchi R, Renzi C, Boselli C, De Santis F, Petrina A, Annecchiarico M, Di Marino M, Bencini L, Perna F, Pironi D, Santoro A, Coratti A. Robotic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Technical considerations. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S59-S63 [PMID: 26118615 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.061]

51 Peng CH, Shen BY, Deng XX, Zhan Q, Han B, Li HW. Early experience for the robotic duodenum-preserving pancreatic head resection. *World J Surg* 2012; 36: 1136-1141 [PMID: 22415757 DOI: 10.1007/s00268-012-1503-6]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5325

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5325-5332
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展

李伶俐, 朱 蓉, 陈小燕, 赵 逵

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

李伶俐, 在读硕士, 主要从事结肠癌的研究.

贵州省高层次人才科研条件特助基金资助项目, No. TZJF-2011-32

作者贡献分布: 本文综述由李伶俐撰写完成; 朱蓉与陈小燕协助; 赵逵审校.

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科.
kuizhao95868@msn.com

收稿日期: 2015-08-27
修回日期: 2015-10-20
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: the Guizhou Provincial Special Scientific Research Condition Fund for High-level Talents, No. TZJF-2011-32

Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2015-08-27
Revised: 2015-10-20
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), a member of the POU transcription factor family, is considered the key factor for maintaining self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. It is expressed not only in embryonic stem cells, germ cells and embryonic tumor cells but also in a variety of somatic cell tumors, and is closely related with the occurrence and development of malignant tumors. Recent studies have shown that Oct4 is the target gene of Wnt and transforming growth factor-β signaling pathways, and is involved in maintaining the survival of the colon cancer stem cells. The expression of Oct4 has a profound impact on the occurrence, recurrence, metastasis and prognosis of colorectal cancer. In this paper, we will review the relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octamer-binding transcription factor 4; Colorectal cancer; Cancer stem cells; Signaling pathways; Prognosis

Li LL, Zhu R, Chen XY, Zhao K. Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5325-5332 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5325

摘要

八聚体结合转录因子4(octamer-binding

背景资料

八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)是正常胚胎发育所必需的最关键的转录因子之一, 但同时也参与了多种恶性肿瘤的发生、发展, 大量研究显示, Oct4在结肠癌的发生及演进过程中扮演重要的角色, 其表达普遍高于结肠癌患者细胞中, 参与了结肠癌的复发、转移及耐药等, 影响了患者的预后.

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

研发前沿
许多研究表明Oct4能维持结肠癌干细胞的存活, 并参与多个信号通路的调控, 但其具体的分子生物学机制尚不清楚, 仍需进一步深入研究.

transcription factor 4, Oct4)属于POU转录因子家族, 是维持胚胎干细胞自我更新及多能性的关键因子. 其不仅表达于胚胎干细胞、原始生殖细胞以及胚胎性肿瘤细胞中, 也在多种体细胞肿瘤中高表达, 与恶性肿瘤的发生、发展密切相关. 新近研究表明*Oct4*是Wnt及转化生长因子β信号通路的靶基因, 参与维持结肠癌肿瘤干细胞的存活, 对结肠癌的发生、复发、转移以及预后等有着深远的影响, 本文将就Oct4与结肠癌发生、发展的关系作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 八聚体结合转录因子4; 结肠癌; 肿瘤干细胞; 信号通路; 预后

核心提示: 八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4), 是POU转录因子家族成员之一, 在维持胚胎干细胞自我更新和多能性方面发挥重要作用. 研究表明, Oct4大量表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移、耐药以及预后, 其机制可能是通过维持结肠癌干细胞活性以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用, 因此推测其可能成为今后治疗结肠癌的新的靶向标志物.

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵. Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5325-5332
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5325

0 引言

结肠癌是严重威胁全世界人类生存最常见的恶性肿瘤之一, 据统计其发病率在所有恶性肿瘤疾病中居于第3位[1]. 而在我国随着饮食结构和生活方式的改变, 结肠癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 但其具体发病机制仍不清楚. 随着研究的不断深入, 发现八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)不仅参与调控胚胎的发育, 也与包括结肠癌在内的多种肿瘤的发生、发展有关. 其在结肠癌肿瘤组织中大量表达, 增加了肿瘤的恶性程度, 为结肠癌的治疗带来极大的困难. 本文将从Oct4的结构、功能及其与结肠癌的发生、发展和预后的关系进行系统阐述.

1 Oct4的结构及其功能

1.1 Oct4的结构 Oct4, 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一[2], 并属于其中的第V亚族. *Pou5f1*为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33. *Oct4*基因能转录多种不同的mRNA亚型(Isoform)可编码多种不同的蛋白质, 转录的Oct4 Isoform1是目前研究的主要转录亚型之一[3]. 此外, 其编码的蛋白含有一个保守的DNA系列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连[4]. 人Oct4的POU结构域可与八聚体基序ATGCAAAT特异性结合[2], 从而启动及调控目标基因的转录, 其也因此而得名.

1.2 Oct4的功能 人胚胎干细胞不仅具有无限增殖和自我更新能力, 而且具有多能性, 可分化为身体各种类型的细胞, 其多能性的维持需要转录因子Oct4的参与[5], 胚胎干细胞、原始生殖细胞, 及一些胚胎性肿瘤细胞, 是Oct4的主要表达位置, 其参与早期胚胎的分化过程, 决定胚胎干细胞的分化命运, 是胚胎发育所必须和最关键的转录因子[6]. 有学者研究[7]发现, 正常水平的Oct4表达阈值在50%-150%既能维持胚胎干细胞的自我更新能力, 且在此阈值之间能促使胚胎干细胞分化为3种胚层的细胞, 既滋养外胚层细胞、胚外中胚层细胞以及内胚层细胞. 此外, 有报道[8]称在老鼠早期胚胎的发育过程中, 迅速下调Oct4蛋白的表达水平会导致细胞分化为滋养外胚层细胞, 且Oct4并不表达于其中, 而短暂上调, 则细胞会分化为原始内胚层细胞. 因此可见, 在胚胎细胞中, Oct4的表达受严密的调控以维持在正常范围, 高于或低于此范围胚胎干细胞虽能分化, 但不能精确分化为各种胚胎细胞, 从而不能维持胚胎的正常发育, 只有表达适量, 才能保证其自我更新状态和多能性. 而Babaie等[9]通过抑制小鼠胚胎干细胞*Oct4*基因的表达, 细胞不能分化内细胞团, 且胚胎在植入时死亡, 因为胚胎干细胞失去了维持自我更新和继续发育的能力. 同样Kehler等[10]发现沉默*Oct4*基因, 会导致小鼠的原始生殖细胞凋亡. 这些研究

表明*Oct4*是维持胚胎发育和存活必不可少的基因.

很多实验证实Oct4在维持胚胎干细胞多能性方面是和Sox2、Nanog一起完成的[11], 但Oct4具有更关键的作用. Masui等[12]发现Sox2能调节Oct4在胚胎干细胞中的表达, 敲除鼠*Sox2*基因后, 如保证Oct4的正常表达, 则鼠胚胎干细胞的多能性仍能维持. 然而, 若胚胎干细胞缺失Oct4后, 纵然维持*Nanog*基因的表达也不能使胚胎干细胞处于未分化状态[13]. 因此认为Oct4才是维持胚胎干细胞多能性必不可少的因子.

*Oct4*除了具有维持胚胎干细胞多潜能性的能力, 同时也被认为是维持成体干细胞多能性的重要调控基因. 2006年, Takahashi等[14]首次通过将Oct4、Sox2、c-myc以及klf4转染至小鼠体细胞(成纤维细胞), 致使体细胞重编程, 从而获得了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS cell). 此后, 很多研究也通过类似的方法得到了iPS细胞. 且Kim等[15]发现在Oct4、Sox2、c-myc以及klf4这些转录因子中, 只有*Oct4*才是最重要的维持干细胞多能性的基因. 但Lengner等[16]证明抑制Oct4的表达, 鼠成体干细胞仍能维持自我更新和多能性, 所以其功能还需要深入研究. Oct4为胚胎干细胞标志物, 不仅在胚胎干细胞, 原始生殖细胞及其肿瘤中表达, 而且在很多体细胞肿瘤中也有大量表达, 如鼻咽癌[17]、头颈部鳞状细胞癌[18]、肺癌[19]以及胃肠恶性肿瘤[20,21]等. 揭示了其与多种恶性肿瘤的发生、发展存在密切的联系.

2 Oct4与结肠癌

2.1 Oct4与结肠癌干细胞 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论的提出, 为肿瘤的发生、发展提供了新的诠释, 也为肿瘤的治疗提供了新的思路和靶标. 该理论说明肿瘤发生的根源是肿瘤组织中的一小部分细胞群, 这些细胞具有干细胞特性, 有自我更新、多向分化和无限增殖的功能, 与肿瘤的增殖、转移及耐药等密切相关[22]. 而基于这一理论分析结肠癌的生物学特性, 研究结肠癌干细胞产生的分子机制, 可能为结肠癌的再认识和治疗带来新突破. 有学者研究[23]认为Oct4是维持肿瘤干细胞样细胞(cancer stem cell-like cells, CSCLCs)存活关键的转录因子, 其在很多恶性肿瘤中都有表达. 文坤明等[24]利用RNA干扰技术沉默结肠癌细胞*Oct4*基因后, 再检测其mRNA和蛋白的表达, 结果发现与阴性对照组相比, 两者的表达量均明显降低, 且流式细胞仪检测Oct4$^+$及CD44$^+$细胞比例明显减少, 肿瘤细胞凋亡增加. Wen等[25]通过抑制结肠癌细胞的*Oct4*基因的表达, 发现肿瘤细胞凋亡增加, 肿瘤干细胞表面标记分子CD133、CD44的表达降低, 且致瘤性减弱, 并提示肿瘤干细胞表面标记分子的表达受到Oct4的调控. 因此推测, Oct4可能通过控制肿瘤干细胞转录, 维持其活性, 从而参与结肠癌的发生、发展.

2.2 Oct4与结肠癌的重要调节通路

2.2.1 Wnt/β-catenin信号通路: Wnt信号通路是一复杂的蛋白质网络系统, 与胚胎的发育和多种肿瘤的形成、发展密切相关[26]. 众所周知经典Wnt信号通路在无Wnt信号时, 降解复合体(Axin/β-catenin/APC/GSK3/CK1)与β-catenin结合并使其磷酸化, 随后被蛋白酶体降解, 因此胞浆中β-catenin始终保持低水平; 当有Wnt信号传入细胞内, 降解复合体分离, 导致β-catenin不能被磷酸化, 以至于在胞浆中积累并转入细胞核, 与转录因子TCF4/LEF1结合, 从而激活*c-myc*、*cyclin-D1*等Wnt靶基因的转录, 最终导致肿瘤的发生. Li等[27]研究报道称Oct4受到Wnt/β-catenin的调控, 他们通过启动子映射和核染色质免疫沉淀实验发现, *Oct4*是β-catenin/TCF的直接靶基因, 他们的结合位点是*Oct4*启动子的-875/-881, 该结合位点是β-catenin/TCF依赖表达调控的关键位置; 更进一步发现GSK-3特异抑制剂能维持Oct4在小鼠胚胎细胞中的表达, 而且在HepG2细胞中还能起到增强Oct4表达的作用, 因此认为在Wnt信号激活的细胞中, *Oct4*可能是β-catenin/TCF下游最新的靶基因. Dai等[28]发现沉默Oct4在结肠癌细胞中的表达, 会导致Wnt信号的活性降低, 推测Oct4可能参与Wnt/β-catenin依赖的结肠癌的发生和发展.

2.2.2 TGF-β信号调节通路: 转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一大类细胞因子构成的细胞因子超家族, 其功能复杂多样, 具有调控细胞增殖、分化以及凋亡等功能[29]. 然而, TGF-β对机体肿瘤发生的调控

相关报道

Wen等研究认为Oct4能调控结肠癌干细胞表面标记分子CD133、CD44等的表达, 推测, Oct4可能通过控制肿瘤干细胞转录, 维持其活性, 从而参与结肠癌的发生、发展.

创新盘点

本文总结了Oct4的结构、功能以及与结肠癌发生、发展的关系, 并叙述了其在结肠癌中所扮演的角色及其可能的机制, 对今后结肠癌的进一步研究以及治疗方面都有一定的参考作用.

却是正负两面性的. 在正常上皮细胞或肿瘤发生的早期阶段, 其可作为肿瘤抑制基因, 通过抑制细胞增殖以及诱导细胞凋亡达到抗癌的目的[29]. 但在肿瘤进展期或晚期阶段, 这些持续存在于肿瘤细胞中的TGF-β细胞因子, 随后转变为肿瘤促成因子, 导致肿瘤细胞去分化, 刺激肿瘤新生血管形成以及抑制免疫系统监视, 从而促进肿瘤恶性转化[30]. 有学者研究[31]发现TGF-β1与进展期结肠癌相关. 而Sun等[32]研究表明TGF-β作为肿瘤促进因子提高了结肠癌细胞的增殖能力, 认为其可能成为治疗结肠癌的有效靶点. *Oct4*不仅是Wnt信号通路的靶基因[27], 也被认为是TGF-β信号通路下游的靶基因之一, 通过抑制TGF-β/activin信号通路的激活, 其表达量显著减少[33]. Yuan等[34]发现在肝癌细胞及其组织中, Oct4及Wnt/β-catenin、TGF-β信号通路中的相关基因有大量表达; 通过抑制Oct4的表达, 肿瘤细胞克隆及转移能力降低, 且Wnt/β-catenin及TGF-β信号通路家族基因的表达减少, 但他们发现TCF3的表达却是增加的; 而反之抑制TCF3表达后, 会导致Oct4以及TGF-β信号家族基因的表达增加; 因此推测Oct4可能与Wnt、TGF-β信号通路密切相关, 三者相互调控, 共同参与肿瘤的发生、发展.

2.2.3 信号转导与转录激活因子3/Survivin通路: 信号转导与转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription, STAT3)不仅在胚胎的正常发育过程中发挥重要的生物学功能, 而且在肿瘤的发生、发展中也有关键性的作用. Tai等[35]研究认为STAT3能调节鼠胚胎干细胞的自我更新, 掌控干细胞命运, 在胚胎的发育过程中扮演“开关”的角色. 而Guo等[36]发现Oct4维持胚胎干细胞的存活受STAT3/Survivin信号通路的调控. 此外, 尚有研究[37]表明STAT3可通过直接与Oct4和Nanog的远端增强子结合并调控他们的表达, 从而维持鼠胚胎干细胞的多能性. 因此可见STAT3信号通路在胚胎的发育中有不可或缺的作用, 且和Oct4在维持胚胎干细胞存活及其多能性方面存在调控关系. 除此之外, STAT3及Survivin也是肿瘤细胞存活和凋亡的关键调节器[38]. *STAT3*作为致癌基因, 在超过50%的起源于血液和体细胞的人体肿瘤中发现有STAT3信号的激活[39]. 其过表达提高了肿瘤细胞的耐药性, 抵抗药物诱导的细胞凋亡作用. 很多关于结肠癌细胞的研究[40]表明通过各种抑制剂抑制STAT3的表达, 可增加结肠癌细胞的凋亡, 减少肿瘤细胞的生长, 并且能降低肿瘤的抗药作用. 有学者[25]研究发现Oct4参与维持结肠癌耐药细胞的存活可能与STAT3/Survivin信号通路相关, 因为他们发现Oct4高表达于结肠癌耐药细胞株中, 同时检测STAT3、P-STAT3和Survivin的表达量也显著升高; 此外通过RNA干扰技术, 沉默Oct4的表达, 发现相比对照组STAT3和Survivin mRNA的表达水平降低, 细胞凋亡增加. 可见Oct4与STAT3/Survivin信号通路在肿瘤的形成和耐药中存在密切的联系. 然而, 新近的报道[41]称*STAT3*在特定条件下也可能成为肿瘤抑制因子, 而且在同一种类型的肿瘤中可能既是致癌基因也是抑癌基因. 而de Jong等[42]通过大量的数据表明在结肠癌的小鼠模型中, STAT3能抑制肿瘤上皮间质化和远处转移, 提示STAT3是抗结肠癌恶性转化因子. 因此, 对STAT3信号通路的功能还存在争议, 需进一步研究.

2.3 Oct4参与结肠癌上皮间质转化 肿瘤远处转移是恶性肿瘤的关键标志之一, 也是导致患者死亡的主要因素. 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个复杂的动态的过程, 涉及多因素的参与, 是肿瘤浸润和转移的开端. 其主要表现为上皮细胞失去上皮表型, 转变为具有较强运动和迁移能力的间充质细胞. 此过程普遍存在于恶性肿瘤细胞中, 导致肿瘤细胞的侵袭和远处转移. Saigusa等[43]研究发现Oct4的表达可能与结肠癌患者治疗后的复发和转移密切相关, 也许能预测患者的预后以及是否再发和转移. Dai等[28]还通过RNA干扰技术抑制结肠癌细胞内源性Oct4的表达后, 发现肿瘤细胞在体外的侵袭和迁移能力降低, 而在小鼠体内的肝转移发生率也显著降低, 且能诱导EMT特征性细胞形态学和标记基因表达的改变, 最后他们还发现相比没伴肝转移的患者, Oct4高表达于伴有肝转移的结肠癌患者中; 因此推断Oct4可能通过调控EMT导致结肠癌细胞的转移, 其可被视为一个重要的生物标志物来评

估结肠癌患者发生肝转移的风险性. Oct4的过表达不仅与结肠癌细胞的EMT相关, 而且在其他多种肿瘤细胞如口腔鳞状细胞癌[44]、上皮性卵巢癌[45]、肝癌[46]等肿瘤细胞中, 也发现有诱导EMT的作用.

2.4 Oct4参与结肠癌细胞的耐药性 耐药是肿瘤化疗成功的关键障碍, 引起耐药的原因主要包括抑制药物运输、目标基因的突变以及代谢变化[47]. Chang等[48]通过慢病毒转染系统建立Oct4过表达的结肠癌细胞株后, 发现相比对照组Oct4过表达的肿瘤细胞能抵抗化疗药物5-氟尿嘧啶的杀伤作用, 其活力显著增强, 且通过qRT-PCR检测发现*ABCB1*, *ABCG2*和*ABCG5*等耐药基因的表达也显著上调; 此外, 还发现Oct4过表达的结肠癌细胞在体内的致瘤能力增强. 因此推测Oct4的高表达能增强结肠癌细胞的肿瘤干细胞样属性, 包括耐药以及致瘤性等. Giannios[49]研究发现在结肠癌患者中Oct4高表达与长春瑞滨的化疗耐药相关, 且此类患者预后欠佳. Yang等[50]使用奥沙利铂建立的结肠癌耐药细胞株中Oct4和ABCG2呈高表达状态. 而Oct4也参与结肠癌以外的其他肿瘤细胞的耐药, 如Linn等[51]在建立前列腺癌耐药细胞株中, 检测到Oct4的表达上调, 且抑制其表达后耐药细胞株的增殖能力减弱, 推断Oct4在肿瘤细胞耐药机制中扮演关键角色. 另外, 在肝癌细胞的研究中也发现Oct4参与肿瘤耐药的发生[52]. 可见Oct4诱导肿瘤细胞的耐药广泛存在, 可能成为检测治疗肿瘤的敏感性指标.

2.5 Oct4与结肠癌患者的预后 在关于结肠癌的研究中, Oct4不仅能诱导结肠癌EMT以及耐药的发生, 也可作为预测患者预后的标志[43,49]. Mousa等[21]研究发现在结肠癌组织中, Oct4大量表达, 但更多的是表达于结肠癌晚期肿瘤组织及转移瘤中, 揭示Oct4可作为评估结肠癌患者预后的重要标志物. Zhou等[53]通过检测分析结肠正常组织、良性息肉组织和不同阶段的结肠癌组织中Oct4的表达, 发现其在这3种组织中表达逐渐增加(即正常组织<良性组织<结肠癌组织), 且与组织学分级、淋巴结转移、远处转移和TNM分期相关, 最后他们通过Kaplan-Meier生存曲线分析发现Oct4$^+$病例的中期生存时间短于Oct4$^-$病例; 因此表明Oct4作为一个生物标志物可预测和评估结肠患者的预后及生存率. 同样Ong等[54]研究也有类似发现, 即Oct4过表达的结肠癌患者相比低表达的患者预后差. 所以通过以上研究可看出Oct4在结肠癌患者的表达水平能影响患者的预后及生存率, 可能为临床治疗结肠癌提供新的观察指标.

应用要点

近年来, Oct4在肿瘤组织及肿瘤干细胞方面一直是个热点, 因此探究其在结肠癌细胞中的具体作用及机制, 可能为结肠癌的治疗等方面提供新的靶标.

3 结论

Oct4作为胚胎干细胞标志物, 是调控早期胚胎正常发育所必需的转录因子, 然而也是导致肿瘤形成和发展的重要因素. 结肠癌是一复杂的涉及多因素的恶性疾病, 大量研究表明Oct4常常过表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移以及预后等, 而根据目前的研究认为其参与结肠癌的发生、发展是通过参与维持肿瘤干细胞的存活, 以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用的, 同时参与诱导结肠癌患者EMT导致复发和远处转移以及诱导耐药的产生, 从而影响患者的预后. 因此认为Oct4在结肠癌的演进中发挥关键的作用, 为今后结肠癌的治疗提供了新的思路和靶标; 然而, 其在维持结肠癌干细胞活性, 以及与其他因子、各信号通路之间的相互作用及调控等方面的具体分子生物学机制仍然不明确, 仍需进一步深入研究.

4 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 Schöler HR, Balling R, Hatzopoulos AK, Suzuki N, Gruss P. Octamer binding proteins confer transcriptional activity in early mouse embryogenesis. *EMBO J* 1989; 8: 2551-2557 [PMID: 2573524]

3 Lee J, Kim HK, Rho JY, Han YM, Kim J. The human OCT-4 isoforms differ in their ability to confer self-renewal. *J Biol Chem* 2006; 281: 33554-33565 [PMID: 16951404 DOI: 10.1074/jbc.M603937200]

4 Nehru B, Tiwari M, Kaul A, Bansal MR. Changes in phosphatases and lipids following scrotal gamma irradiation in adult rat testis. *Indian J Exp Biol* 1991; 29: 770-772 [PMID: 1663081 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.043]

5 Zhang ZN, Chung SK, Xu Z, Xu Y. Oct4 maintains the pluripotency of human embryonic stem cells by inactivating p53 through Sirt1-mediated deacetylation. *Stem Cells* 2014; 32: 157-165 [PMID: 24038750 DOI: 10.1002/stem.1532]

6 Boiani M, Schöler HR. Regulatory networks in

名词解释

Oct4: 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一, 并属于其中的第V亚族. *Pou5f1*为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33. 其编码的蛋白含有一个保守的DNA系列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连.

embryo-derived pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 872-884 [PMID: 16227977 DOI: 10.1038/nrm1744]

7 Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet* 2000; 24: 372-376 [PMID: 10742100 DOI: 10.1038/74199]

8 Jerabek S, Merino F, Schöler HR, Cojocaru V. OCT4: dynamic DNA binding pioneers stem cell pluripotency. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 138-154 [PMID: 24145198]

9 Babaie Y, Herwig R, Greber B, Brink TC, Wruck W, Groth D, Lehrach H, Burdon T, Adjaye J. Analysis of Oct4-dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25: 500-510 [PMID: 17068183 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0426]

10 Kehler J, Tolkunova E, Koschorz B, Pesce M, Gentile L, Boiani M, Lomelí H, Nagy A, McLaughlin KJ, Schöler HR, Tomilin A. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep* 2004; 5: 1078-1083 [PMID: 15486564 DOI: 10.1038/sj.embor.7400279]

11 Kallas A, Pook M, Trei A, Maimets T. SOX2 Is Regulated Differently from NANOG and OCT4 in Human Embryonic Stem Cells during Early Differentiation Initiated with Sodium Butyrate. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 298163 [PMID: 24707296]

12 Masui S, Nakatake Y, Toyooka Y, Shimosato D, Yagi R, Takahashi K, Okochi H, Okuda A, Matoba R, Sharov AA, Ko MS, Niwa H. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 625-635 [PMID: 17515932 DOI: 10.1038/ncb1589]

13 Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, Maruyama M, Maeda M, Yamanaka S. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003; 113: 631-642 [PMID: 12787504 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00393-3]

14 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]

15 Kim JB, Zaehres H, Wu G, Gentile L, Ko K, Sebastiano V, Araúzo-Bravo MJ, Ruau D, Han DW, Zenke M, Schöler HR. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature* 2008; 454: 646-650 [PMID: 18594515 DOI: 10.1038/nature07061]

16 Lengner CJ, Camargo FD, Hochedlinger K, Welstead GG, Zaidi S, Gokhale S, Scholer HR, Tomilin A, Jaenisch R. Oct4 expression is not required for mouse somatic stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 403-415 [PMID: 18159219 DOI: 10.1016/j.stem.2007.07.020]

17 Luo W, Li S, Peng B, Ye Y, Deng X, Yao K. Embryonic stem cells markers SOX2, OCT4 and Nanog expression and their correlations with epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e56324 [PMID: 23424657 DOI: 10.1371/journal.pone.0056324]

18 Ventelä S, Sittig E, Mannermaa L, Mäkelä JA, Kulmala J, Löyttyniemi E, Strauss L, Cárpen O, Toppari J, Grénman R, Westermarck J. CIP2A is an Oct4 target gene involved in head and neck squamous cell cancer oncogenicity and radioresistance. *Oncotarget* 2015; 6: 144-158 [PMID: 25474139 DOI: 10.18632/oncotarget.2670]

19 Rodriguez E, Chen L, Ao MH, Geddes S, Gabrielson E, Askin F, Zhang H, Li QK. Expression of transcript factors SALL4 and OCT4 in a subset of non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Transl Respir Med* 2014; 2: 10 [PMID: 25346886 DOI: 10.1186/s40247-014-0010-7]

20 Huang ZJ, Wang R, Luo WY, Yi WC, Zeng YY, Luo Q. [Expression of OCT4 in gastric cancer cell lines and its significance]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2012; 43: 812-815 [PMID: 23387203]

21 Mousa A. Shaheen, Nedal A. Hegazy, Ola H. Nada, Nehal A. Radwan and Suzan M. Talaat. Immunohistochemical expression of stem cell markers CD133 and Oct4 in colorectal adenocarcinoma. *Egyptian Journal of Pathology* 2014; 34: 44-51 [DOI: 10.1097/01.XEJ.0000446922.00388.27]

22 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955 DOI: 10.1038/35102167]

23 Hu T, Liu S, Breiter DR, Wang F, Tang Y, Sun S. Octamer 4 small interfering RNA results in cancer stem cell-like cell apoptosis. *Cancer Res* 2008; 68: 6533-6540 [PMID: 18701476 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6642]

24 文坤明, 傅仲学, 张贵海, 陈旺盛, 钱江. Oct4基因沉默对结直肠癌细胞凋亡的诱导作用及机制研究. 解放军医学杂志 2012; 37: 947-950

25 Wen K, Fu Z, Wu X, Feng J, Chen W, Qian J. Oct-4 is required for an antiapoptotic behavior of chemoresistant colorectal cancer cells enriched for cancer stem cells: effects associated with STAT3/Survivin. *Cancer Lett* 2013; 333: 56-65 [PMID: 23340171 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.009]

26 Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]

27 Li J, Li J, Chen B. Oct4 was a novel target of Wnt signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2012; 362: 233-240 [PMID: 22120493]

28 Dai X, Ge J, Wang X, Qian X, Zhang C, Li X. OCT4 regulates epithelial-mesenchymal transition and its knockdown inhibits colorectal cancer cell migration and invasion. *Oncol Rep* 2013; 29: 155-160 [PMID: 23076549]

29 Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF-β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* 2012; 10: 183 [PMID: 22943793 DOI:

10.1186/1479-5876-10-183]
30 Caja L, Bellomo C, Moustakas A. Transforming growth factor β and bone morphogenetic protein actions in brain tumors. *FEBS Lett* 2015; 589: 1588-1597 [PMID: 25957771 DOI: 10.1016/j.febslet.2015.04.058]
31 Friedman E, Gold LI, Klimstra D, Zeng ZS, Winawer S, Cohen A. High levels of transforming growth factor beta 1 correlate with disease progression in human colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 549-554 [PMID: 7549813]
32 Sun G, Cao D, Sun Z, Zhou K, Wang Y, Liu H. TGF-β promotes colorectal cancer cell growth in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 715-719 [PMID: 23178467]
33 张炜. TGF-β/Activin信号通路在干细胞定向分化过程中的作用. 济南: 山东师范大学, 2007: 1-63
34 Yuan F, Zhou W, Zou C, Zhang Z, Hu H, Dai Z, Zhang Y. Expression of Oct4 in HCC and modulation to wnt/β-catenin and TGF-β signal pathways. *Mol Cell Biochem* 2010; 343: 155-162 [PMID: 20549546 DOI: 10.1007/s11010-010-0509-3]
35 Tai CI, Schulze EN, Ying QL. Stat3 signaling regulates embryonic stem cell fate in a dose-dependent manner. *Biol Open* 2014; 3: 958-965 [PMID: 25238758 DOI: 10.1242/bio.20149514]
36 Guo Y, Mantel C, Hromas RA, Broxmeyer HE. Oct-4 is critical for survival/antiapoptosis of murine embryonic stem cells subjected to stress: effects associated with Stat3/survivin. *Stem Cells* 2008; 26: 30-34 [PMID: 17932422 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0401]
37 Do DV, Ueda J, Messerschmidt DM, Lorthongpanich C, Zhou Y, Feng B, Guo G, Lin PJ, Hossain MZ, Zhang W, Moh A, Wu Q, Robson P, Ng HH, Poellinger L, Knowles BB, Solter D, Fu XY. A genetic and developmental pathway from STAT3 to the OCT4-NANOG circuit is essential for maintenance of ICM lineages in vivo. *Genes Dev* 2013; 27: 1378-1390 [PMID: 23788624 DOI: 10.1101/gad.221176.113]
38 Glienke W, Hausmann E, Bergmann L. Downregulation of STAT3 signaling induces apoptosis but also promotes anti-apoptotic gene expression in human pancreatic cancer cell lines. *Tumour Biol* 2011; 32: 493-500 [PMID: 21174186 DOI: 10.1007/s13277-010-0143-4]
39 Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809 [PMID: 19851315 DOI: 10.1038/nrc2734]
40 Zhang J, Lu Y, Yue X, Li H, Luo X, Wang Y, Wang K, Wan J. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One* 2013; 8: e70300 [PMID: 23940556 DOI: 10.1371/journal.pone.0070300]
41 Zhang HF, Lai R. STAT3 in Cancer-Friend or Foe? *Cancers* (Basel) 2014; 6: 1408-1440 [PMID: 24995504 DOI: 10.3390/cancers6031408]
42 de Jong PR, Mo JH, Harris AR, Lee J, Raz E. STAT3: An Anti-Invasive Factor in Colorectal Cancer? *Cancers* (Basel) 2014; 6: 1394-1407 [PMID: 24995503 DOI: 10.3390/cancers6031394]
43 Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Ioue Y, Miki C, Kusunoki M. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3488-3498 [PMID: 19657699 DOI: 10.1245/s10434-009-0617-z]
44 Tsai LL, Hu FW, Lee SS, Yu CH, Yu CC, Chang YC. Oct4 mediates tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas through the regulation of epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2014; 9: e87207 [PMID: 24475251 DOI: 10.1371/journal.pone.0087207]
45 Liu L, Zhang J, Fang C, Zhang Z, Feng Y, Xi X. OCT4 mediates FSH-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion through the ERK1/2 signaling pathway in epithelial ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 525-532 [PMID: 25911324 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.061]
46 Yin X, Zhang BH, Zheng SS, Gao DM, Qiu SJ, Wu WZ, Ren ZG. Coexpression of gene Oct4 and Nanog initiates stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma and promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of Stat3/Snail signaling. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 23 [PMID: 25879771 DOI: 10.1186/s13045-015-0119-3]
47 Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 1-6 [PMID: 10637601 DOI: 10.1016/S0968-0004(99)01493-0]
48 Chang CJ, Chien Y, Lu KH, Chang SC, Chou YC, Huang CS, Chang CH, Chen KH, Chang YL, Tseng LM, Song WS, Wang JJ, Lin JK, Huang PI, Lan YT. Oct4-related cytokine effects regulate tumorigenic properties of colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 245-251 [PMID: 22037460 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.024]
49 Giannios J. Tumourigenic effect of vinorelbine on chemoresistant cancer stem cell renewal in colorectal cancer (CRC) and on metastasis. *Gut* 2011; 60: A111 [DOI: 10.1136/gut.2011.239301.233]
50 Yang D, Wang H, Zhang J, Li C, Lu Z, Liu J, Lin C, Li G, Qian H. In vitro characterization of stem cell-like properties of drug-resistant colon cancer subline. *Oncol Res* 2013; 21: 51-57 [PMID: 24330852 DOI: 10.3727/096504013X13793555706768]
51 Linn DE, Yang X, Sun F, Xie Y, Chen H, Jiang R, Chen H, Chumsri S, Burger AM, Qiu Y. A Role for OCT4 in Tumor Initiation of Drug-Resistant Prostate Cancer Cells. *Genes Cancer* 2010; 1: 908-916 [PMID: 21779471 DOI: 10.1177/1947601910388271]
52 Jia Q, Zhang X, Deng T, Gao J. Positive correlation of Oct4 and ABCG2 to chemotherapeutic resistance in CD90(+)CD133(+) liver cancer stem cells. *Cell Reprogram* 2013; 15: 143-150 [PMID: 23438193]
53 Zhou H, Hu Y, Wang WP, Mao Y, Zhu JJ, Zhou B, Sun J, Zhang XG. Expression of Oct4 is

同行评价

作者对Oct4进行了较全面的阐述，并探讨了其与结肠癌发生发展的关系，内容新颖，层次较清晰，值得同行参考.

significantly associated with the development and prognosis of colorectal cancer. *Oncology Letters* 2015; 10: 691-696

54 Ong CW, Chong PY, McArt DG, Chan JY, Tan HT, Kumar AP, Chung MC, Clément MV, Soong R, Van Schaeybroeck S, Waugh DJ, Johnston PG, Dunne PD, Salto-Tellez M. The prognostic value of the stem-like group in colorectal cancer using a panel of immunohistochemistry markers. *Oncotarget* 2015; 6: 12763-12773 [PMID: 25906747 DOI: 10.18632/oncotarget.3497]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)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)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5333

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5333-5341
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展

李 方, 李 楠

李方, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000

李楠, 中国人民解放军第309医院消化内科 北京市 100091

李方, 河北北方学院消化内科研究生, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由李方完成; 李楠审校.

通讯作者: 李楠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区黑山扈甲17号, 中国人民解放军第309医院消化内科. 41183309@qq.com

收稿日期: 2015-06-04
修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-21
在线出版日期: 2015-11-28

Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors

Fang Li, Nan Li

Fang Li, Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Nan Li, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Haidian District, Beijing 100091, China

Correspondence to: Nan Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Jia 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. 41183309@qq.com

Received: 2015-06-04
Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-21
Published online: 2015-11-28

Abstract

In China, the incidence and mortality of gastrointestinal cancers are high, and early diagnosis is the key to improving the survival rate. In recent years, endoscopic molecular imaging in tumor diagnosis with its unique advantages has attracted more and more attention. With the rapid development of molecular biology, the mechanism of tumor occurrence and development has been gradually elucidated. The advent of fluorescent labeled molecular probes and targeted binding to molecular targets of gastrointestinal tumors makes it possible achieve real-time endoscopic molecular diagnosis of digestive tract tumors, which has a significant impact on tumor targeted therapy. In this paper, we review the progress in endoscopic molecular imaging of digestive tract tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive tract tumors; Molecular imaging; Digestive endoscopy

Li F, Li N. Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5333-5341 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5333

摘要

在我国, 胃肠道肿瘤发病率和病死率居恶性肿瘤前列, 早期诊断是提高存活率的关键. 近年来, 内镜下分子成像在肿瘤诊断方面以其独特的优势受到了越来越多的关注. 随着分子生物学的快速发展, 肿瘤发生发展的机制逐渐探明, 研究者利用荧光标志分子探针, 靶向结合于消化系肿瘤中的分子靶点, 使得

背景资料
消化系肿瘤早期形态改变不明显, 现有内镜检查手段极易漏诊, 其早期诊断仍是临床上的难点. 由于肿瘤发生过程中分子变化早于形态学改变, 对肿瘤标志物的分子成像, 便成为实现消化系肿瘤早期诊断的突破口.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
表皮生长因子受体是研究较为深入的肿瘤标志分子, 在很多肿瘤中都有表达, 是目前研究最多的靶点, 且已有用于临床的报道, 但仍需更多大样本量的临床验证.

在内镜下实时对消化系肿瘤进行分子诊断成为可能, 同时对肿瘤的靶向治疗也可产生一定影响. 本文就消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化系肿瘤; 分子影像; 消化内镜

核心提示: 肿瘤在发生发展过程中会产生很多生物标志分子, 研究者利用荧光标记分子探针, 靶向结合于消化系肿瘤中的分子靶点, 在内镜下便可观察到探针与肿瘤标志物的特异性结合, 从而实现对肿瘤的早期诊断.

李方, 李楠. 消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5333-5341 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5333

0 引言

在我国, 胃肠道肿瘤发病率和病死率居恶性肿瘤前列, 早期诊断是提高存活率的关键[1]. 目前被公认为消化系肿瘤诊断的“金标准”依然是消化内镜结合病理活检[2]. 但现有内镜技术对消化系可疑区域的观察主要是依靠其形态学改变, 对于早期形态改变较小的肿瘤, 普通内镜很容易漏诊[3]. 因此, 为了提高消化系肿瘤尤其是早期肿瘤及癌前病变的诊断成功率, 急需一种新的检查手段出现, 内镜下分子成像以其独特的优势理所当然受到了越来越多的关注.

分子影像学是应用影像学技术在细胞和分子水平上对活体生物过程进行定性和定量研究. 与传统影像学不同, 分子影像学着眼于探测构成疾病基础的分子异常, 而不是对最终结果进行成像[4]. 这为疾病的早期诊断带来了新的希望.

肿瘤是由于多个基因异常变化和过度表达引起的复杂连续的过程, 过程中多种体内外因子通过不同机制参与. 随着现代分子生物学快速发展, 尤其是基因组学, 蛋白组学及相关技术的进展, 很多在肿瘤发生发展过程中出现的相关生物分子已经陆续被发现. 与形态改变不同, 分子水平的变化是伴随着肿瘤的发生而产生的[5]. 因此, 我们可以将靶向分子用荧光标记连接构建特异性探针, 通过探针与肿瘤标志分子的特异结合, 利用现有内镜技术实现对肿瘤标志分子的显像, 从而为肿瘤的早期诊断甚至是靶向治疗提供依据. 该技术主要由3部分构成, 即消化内镜设备、标记荧光和特异性分子探针. 鉴于内镜下分子成像的优越性, 近年来关于该方面的研究逐渐增多, 本文就近些年消化内镜分子影像在各类消化系肿瘤研究中的最新进展作一综述.

1 消化内镜

随着科技的迅速发展及交叉渗透, 几十年来, 各种内镜新技术、新理念也相继出现, 如放大内镜、窄带成像技术(narrow band imaging), 智能分光比色技术(fuji intelligent chromo endoscopy)、自体荧光内镜(autofluorescence imaging)、激光共聚焦内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)和高分辨率显微内镜(high-resolution endomicroscopy, HRE)等. 但归根结底, 他们都是由普通光学内镜发展而来. 在这些新型内镜之中, CLE和HRE属于高分辨率内镜, 而其余则属于宏观内镜[6]. 目前的研究热点主要集中在CLE. 他的原理类似于激光共聚焦显微镜, 可以使内镜下的组织结构放大1000倍, 从而使得内镜医师在内镜观察的同时对患者实时进行组织病理学诊断成为可能[7]. 如果再配合荧光分子成像, 其效果则相当于实时进行免疫组织化学检查. 因此, 他的出现将会极大地影响消化系早期肿瘤及癌前病变的诊断和监测. 目前, 共聚焦显微内镜系统共有3种. 一种被称为整合型共聚焦显微内镜(endoscope-integrated CLE). 他是将微型共聚焦激光显微镜整合于传统内镜的头端而成, 图像的扫描速度为0.8帧/s(1024像素×1024像素)或1.6帧/s(1024像素×512像素). 每次扫描光学层面厚度为7 μm, 侧面分辨率为0.7 μm, 扫描深度为0-250 μm[8]. 另一种是探头型共聚焦显微内镜(probe-based CLE). 他能够通过多数的消化内镜的活检通道进行观察, 虽然在图像分辨率和扫描深度方面稍有逊色, 但其图像扫描速度明显快于前者. 他能通过拼接邻近图像的方式实时生成一幅“镶嵌图案”, 使观察者的视野范围更为扩大[9]. 还有一种动物研究小型共聚焦系统(fluorescence *in vivo* endomicroscopy 1)是Optiscan公司新近开发的一种便携式内窥式

共聚焦成像系统, 是专为模拟人类疾病的动物模型研究设计而成[10]. 但是高分辨率内镜的缺陷是视野较小, 因此研究者将高分辨率内镜和宏观内镜集成于一起, 可以自由切换. 在镜检时, 先使用宏观内镜对可疑病变部位进行定位, 再使用高分内镜进行亚细胞水平的观察, 由此达到优势互补.

2 标记荧光

与其他成像方法相比, 光学分子影像具有高通量、高分辨率、高灵敏度、低成本、使用方便等优点[11]. 但在可见光区(400-700 nm)光学成像技术会受到组织中内源性物质(氧、胆红素、无氧血红蛋白和水等)的吸收、散射等影响, 降低了可见光的穿透力.

近些年来, 近红外(near-infrared)荧光的出现在一定程度上克服了这个难题. 近红外技术具有多种优势, 他的波长范围是700-900 nm, 为人们最早发现的非可见光区域. 在近红外区域, 组织的吸收、散射和自发荧光背景都比较低, 近红外光源能在生物组织内达到最大穿透深度, 并能进行深层组织成像, 因而称此波段范围为“近红外组织透明窗口”[12]. 目前已有多种近红外荧光染料用于体外和在体的肿瘤探测的研究, 如Cy5.5、Cy7、IRDye 800CW及近红外荧光量子点等.

3 分子探针

分子成像的最重要环节是制备能够特异性结合细胞或细胞间质分子靶点的探针. 目前所使用的探针主要包括抗体、抗体片段、短肽、适体和小分子等, 而这其中应用最多的当属抗体和短肽.

3.1 抗体 抗体属于免疫球蛋白, 在其轻链和重链的可变区各存在3个互补决定区(complementarity-determining region, CDR), 该区的氨基酸序列高度可变, 可以轻易地实现与抗原决定簇的互补结合, 因此抗体具有很高的特异性和亲和性. 目前对于抗体的研究已经非常成熟, 很多抗体已经商品化并应用于临床, 所以研究者首先想到的就是利用抗体来制备分子探针. 但抗体分子量较大, 导致穿过黏膜较慢, 体内代谢速度缓慢, 半衰期较长, 难以清除, 且造价昂贵, 不易大量制备, 所以研究者也在不断尝试开发新型分子探针以弥补抗体的不足.

3.2 抗体片段 抗体片段是抗体被水解后得到的Fab段, 他保留了能够与抗原特异性结合的CDR, 但分子量却比抗体小. 由于抗体片段去除了Fc段, 降低了抗体免疫原性, 增加了通过性, 大大提高了在体内的药代动力学特性, 但其制备相对于抗体来说更加复杂, 价格也要昂贵[13].

3.3 多肽 多肽分子量较抗体片段更小, 能够迅速到达靶点累积, 且造价低廉, 易于大量合成, 易于循环清除, 毒性和免疫原性也较低, 在与靶点的结合中有良好的灵敏度及亲和力, 所以多肽现在是很多学者进行分子影像研究的理想探针[14]. 目前多肽的获取主要依靠噬菌体展示技术. 噬菌体肽库展示技术是一种非常成熟的多肽筛选手段, 其主要原理是将编码外源多肽的基因序列插入噬菌体编码衣壳蛋白的基因中, 使外源性的融合蛋白展示在病毒颗粒的表面. 一个成熟肽库可包含超过10^{10}个不同多肽序列, 从而可以实现针对肿瘤相关配体高通量筛选[15]. 大量表达不同肽序的噬菌体与肿瘤细胞、组织或抗原进行结合, 多次洗脱后最终可获得最具特异性的肽段.

3.4 适体 适体是一段小的单链DNA或RNA片段, 是通过配体指数富集法系统演化技术在体外反复的筛选而成. 由于具有独特的三维结构, 所以具有较高的亲和性和特异性[16]. 与多肽相似, 由于其分子量小, 同时免疫原性低、易于修饰、无毒、靶向范围广, 使他成为细胞检测、靶向诊断、分子影像等很多临床应用的理想分子[17]. Sefah等[18]筛选出专门针对结直肠癌细胞的适体, 经荧光标记后在共聚焦显微镜检测出该适体与结肠癌细胞有较高的特异性和亲和力, 而在正常结肠细胞及非结肠的癌细胞则没有发现特异性结合, 证实其成为探针的潜在性, 但遗憾的是目前还没有用于体内试验的研究.

3.5 小分子 一些小分子, 例如叶酸、凝集素等, 他们的受体在多种肿瘤细胞表面可能高表达, 也可成为靶向探针. 由于他们是正常饮食中的成分, 安全性较高, 而且价格便宜、易于大量制备, 所以也具有作为探针的优势[19].

4 内镜下分子成像的研究

在肿瘤发生发展过程中产生的很多特异分子

相关报道

很多研究者报道了在不同内镜下经荧光标记的探针(抗体、多肽、适体等)与肿瘤相关分子的特异性结合. 部分研究者还采用了近红外荧光和多分子靶点策略, 少数研究已经应用于临床.

创新盘点

分子影像的核心是分子探针与靶点的特异性结合, 目前肿瘤的分子靶点有一部分已经被发现, 但仍有很多未知的分子靶点, 本文从已知靶点和未知靶点两方面对目前该领域的研究进行了归纳.

标志物已经被发现, 这些标志物经荧光标记后可以作为已知靶点进行疾病诊断, 同时还可以通过高分辨率内镜对疾病的分子特征进行鉴别, 甚至可以用于预测患者对药物的反应性, 以便针对不同患者疾病的分子特征实施个体化治疗. 而对于未知的分子靶点, 则可以进行疾病的诊断.

4.1 基于肿瘤细胞已知分子靶点的研究

4.1.1 癌胚抗原: 在恶性肿瘤的诊断中, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)是重要的指标之一, 尤其是在结肠癌患者, 血清学的检测已经用于临床, 并被证实CEA表达的升高是结直肠癌复发的重要标志[20]. Keller等[21]经普通结肠内镜对结肠息肉患者病变黏膜表面直接喷洒荧光标记后的CEA抗体, 在患者体内通过荧光内镜观察. 最终, 在所有无溃疡或出血的病变中, 荧光内镜CEA分子成像检出结直肠瘤变的特异性为100%, 敏感性约78.6%, 准确性为89.3%. 这是首例使用消化内镜进行分子成像的报道, 取得了让人惊喜的结果, 也为后来的研究者进行内镜下分子成像的研究奠定了基础.

4.1.2 血管内皮生长因子: 肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移必不可少的过程, 而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)则是最有效的促血管生长因子. Foersch等[22]用荧光标记VEGF抗体分别应用于*Apc*基因突变小鼠、小鼠种植瘤模型和结肠癌患者手术样本, 通过CLE清晰观察到VEGF在胞浆的分布. 取所有在体CLE观察到的肿瘤组织行免疫组织化学观察, 2种检查结果表现出很好的相关性. 除了VEGF这个被广泛探索的靶点, 白细胞分化抗原105(cluster of differentiation 105, CD105)也是一个和肿瘤血管生成相关的重要靶点. 和VEGF相比, CD105可以被增殖的内皮细胞以更高的倍数选择性表达[23]. Yang等[24]利用抗CD105单克隆抗体偶联近红外荧光染料(IRDye 800CW), 在荷乳腺癌小鼠体内和体外均观察到该探针与CD105的特异性结合, 这是第一次在体对CD105的近红外影像研究, 对胃肠道肿瘤的CD105荧光标记检查有一定的指导作用.

4.1.3 表皮生长因子受体: 表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是研究较为深入的肿瘤标志分子, 他是原癌基因*C-erb-B1*的表达产物. 研究[25]表明, EGFR的异常表达, 可激活与肿瘤增殖、分化相关的基因, 在肿瘤的形成和发展过程中起着重要作用. 因此, EGFR成为很多研究者进行分子成像研究的靶点.

Goetz等[26]用高表达或低表达EGFR人结肠癌细胞系建立了68只荷人结肠癌小鼠模型, 注射荧光标记的EGFR抗体后, 发现显示荧光强度在不同表达水平的荷瘤鼠模型之间有显著差异. 在此基础上, Liu等[27]进一步在患者体内进行了尝试. 他将荧光标记EGFR抗体局部喷洒于37例结直肠瘤患者体内, 利用CLE在患者体内进行分子成像, 结果在18例(共19例)结直肠癌患者和12例(共18例)结肠腺瘤患者体内观察到EGFR特异荧光信号. 该实验是第1次将EGFR内镜下分子成像技术应用于临床, 表明用荧光标记EGFR抗体探针在体内实时对结肠癌病变进行辨别是可行的, 具有很积极的意义. Hoetker等[28]用荧光标记EGFR诊断性抗体和治疗性抗体(西妥西单抗)构建探针, 经CLE在荷人胃癌动物模型体内观察到西妥昔单抗组和诊断性抗体组荧光强度均有明显的增加, 并且还可以通过CLE在亚细胞水平观察到EGFR的分布. 与上述研究者不同, Nakai等[29]选择猪作为模型, 通过CLE把异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记抗EGFR和凋亡抑制蛋白survivin抗体喷洒或黏膜下注射到食管和胃黏膜, 结果不但观察到在食管和胃黏膜上的EGFR和survivin与靶点的结合, 而且还顺利对其进行了体内定位.

4.1.4 人表皮生长因子-2: 人表皮生长因子-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)同样是表皮生长因子受体家族成员之一, 是结合在细胞膜表面的受体酪氨酸激酶, 参与导致细胞生长和分化的信号传导途径. *HER2*基因的扩增和蛋白的过表达参与了包括食管腺癌在内多种肿瘤的发生. Realdon等[30]采用食管空肠吻合术建立巴雷特食管相关的食管腺癌大鼠模型, 注射荧光标记HER2抗体进行分子影像, 经CLE观察证明了高表达的HER2是该食管腺癌模型的典型分子标志物, 靶向HER2在体对食管癌进行检查具有可行性.

为了增加检测的灵敏性和特异性, Barrett等[31]用近红外荧光(Cy5.5, Cy7)分别标记抗

EGFR-1(HER1)和EGFR-2(HER2)单克隆抗体, 混合后注入高表达EGFR-1和EGFR-2的小鼠种植瘤模型体内, 与此同时, 研究者还使用了放射性核素标记单抗进行对比. 结果无论是体内还是体外, 均可在各自光谱范围检测到荧光信号, 表现出较核素成像的优越性. 为了保证试验的真实性, 课题组还进行了荷单个瘤小鼠模型的盲诊, 结果准确率100%(40/40). 该试验技术对于结肠癌的分型诊断有一定帮助.

4.1.5 胃癌相关抗原MG7: MG7是由西京医院消化病医院实验室首先发现的一种特异性较高的胃癌相关抗原. 研究[32]表明, MG7抗原在胃癌组织中的表达率高达94%, 在胃癌患者血清中的检出率为83.6%. 正常胃黏膜上皮细胞不表达MG7抗原[33]. Li等[34]利用荧光标记MG7抗体与胃黏膜的MG7抗原特异结合, 通过CLE进行观察实现了胃癌的体内分子成像. 他们不但验证了CLE对胃癌荷瘤鼠活体成像的可行性, 而且还在此基础上前瞻性地实施了对新鲜的人胃癌组织和相同患者的非癌组织的CLE分子成像观察. 虽然该实验的临床价值仍需进一步在患者体内研究来验证, 但目前的研究结果已初步确定了在CLE辅助下对胃癌患者进行活体诊断的可行性.

4.1.6 蛋白酶: 在肿瘤的侵袭及血管生成机制中, 蛋白酶起到非常重要的作用, 因此也可以作为消化系肿瘤分子诊断的理想靶点. 目前已经有几种蛋白酶在试验中展现了他们的价值: (1)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), MMPs可以破坏上皮组织的基底膜, 从而使癌细胞侵犯邻近组织. Yoon等[35]使用近红外荧光标记MMPs激活探针检测结肠瘤, 结果显示近红外荧光强度和从腺瘤发展到腺癌的各个分期有很明显关联. 因为肿瘤分子表达具有不均一性, 所以多分子靶点策略有可能提高肿瘤检测的特异性. Oh等[36]用MMP9和MMP14抗体分别结合红光和黄光量子点, 分别单体注入和同时注入荷结肠腺瘤小鼠模型体内, 在多通道荧光内镜下可观察到2种MMP抗体与靶点的特异结合荧光, 证明了该探针与结肠腺瘤细胞的特异结合, 并经组织学检查证实; 在同时注入2种分子探针的小鼠模型体内, 重叠率为67.7%±8.4%. 实验中, 虽然探针与靶点的结合有效地显示了对肿瘤的检测, 但2处假阴性的出现提示了2种探针可能还是不够的, 更多的分子靶点也许会提高肿瘤检测的灵敏性. 所以该课题组研究人员还计划选用其他的探针如EGFR、HER2等做进一步研究. Park等[37]用近红外荧光量子点与MMP9、MMP14或CEA结合, 通过内镜在荷瘤小鼠模型体内、结肠腺瘤切片及人新鲜结肠腺瘤组织观察. 通过互补和交叉重叠信号提供的影像同样证明了多靶点的优越性; (2)组织蛋白酶(cathepsin, Cat), 除了MMP外, Cat也参与肿瘤的侵袭. Cat B就是其中一种. Alencar等[38]在小鼠种植瘤模型中使用近红外荧光标记的可激活探针对其进行检测, 成功观察到探针被激活后形成的荧光影像. 瘤背景比为8.86, 而在对照组为1.56, 与该酶在肿瘤组织和健康组织的表达相符. 在另一个研究中, Ding等[39]制备了CatB和MMPs激活的近红外荧光探针, 注射入动物模型体内后, 经荧光分子断层成像系统成功检测到腺癌和增生区域酶的活性, 但该实验并没有使用荧光内镜, 因此尚需进一步结合荧光内镜的研究, 若能进一步取得成功, 应用于临床后将有可能提高对胃癌的诊断成功率.

4.1.7 TF抗原: TF(Thomsen-Friedenreich)抗原属于黏蛋白型肿瘤相关糖抗原. 他在结肠癌过度表达, 在正常结肠微量表达或不表达, 他的增加与肿瘤的侵袭及转移有关. Sakuma等[40]在研究中使用TF抗体探针用于原位荷结直肠癌大鼠模型, 在荧光内镜下展示了很好的特异性. 另外, 研究中还进一步发现该探针可以报告在化疗时随着肿瘤消退TF表达的动态变化, 说明该探针不仅能用于早期诊断, 还能报告化疗时肿瘤的反应.

4.1.8 多聚糖: 研究证明, 多聚糖在胃癌、结肠癌、胰腺癌中都有改变, 所以多聚糖有可能成为分子成像的靶点. 凝集素是糖识别蛋白, 可以特异与多聚糖结合. Bird-Lieberman等[19]研究者将荧光标记小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)探针体外应用于切除的食管样本, 经荧光内镜成功观察到普通内镜检查没有发现的瘤变区. 不过该研究所用探针相比前面所提有些区别, 因为他的结合是减少的, 但是这种结合减少可以使我们对所有未结合区域进行活检, 从而可以降低临床的误诊几率.

随着对一些肿瘤标志分子的研究越来越深入, 他们在肿瘤发生和发展过程中的作用也

■应用要点

内镜下分子影像可以实现在内镜检查的同时进行分子诊断, 避免有创活检, 缩短诊断时间, 将会为消化系肿瘤尤其是早期肿瘤的诊断和治疗带来新的希望, 但该领域的研究多数只用于动物体内, 仍需要更多临床大样本研究.

名词解释

互补决定区: 为抗体Fab段上的与抗原决定簇特异结合的区域, 该区的氨基酸序列可以根据抗原决定簇的不同而改变, 从而轻易地实现与抗原决定簇的互补结合;

噬菌体肽库展示技术: 将多肽的外源基因与噬菌体的基因融合, 以融合蛋白的形式呈现在噬菌体的表面, 导入了各种各样外源基因的一群噬菌体, 就构成一个噬菌体展示库. 当用一个蛋白质筛查时, 就会与其有相互作用的某个外源肽相结合, 从而分离出展示库里的某个特定的噬菌体;

配体指数富集法: 用靶物质与体外单链寡核苷酸库混合, 洗掉未与靶物质结合的核酸, 分离与靶物质结合的核酸分子, 以此为模板进行PCR扩增, 进行重复的筛选与扩增, 与靶物质有高亲和力的DNA或RNA就会分离出来, 且纯度越来越高(>90%左右).

逐渐明了, 很多靶向肿瘤标志分子的药物已经被开发出来并商品化, 如作用于EGFR的西妥昔单抗和帕尼单抗, 靶向HER2的曲妥珠单抗及抗VEGF单克隆抗体贝伐珠单抗等已广泛用于肿瘤的化疗过程中. 相对于传统的化疗药物, 靶向药物具有特异性强, 目的性高, 对周围组织损伤小的特点. 然而, 有些肿瘤对个体化治疗要求很高, 只有关注患者的肿瘤特征, 依据肿瘤的分子标志物, 个体化的合理的选择药物, 才有可能延长患者生存期, 使患者真正获益[41]. 因此, 我们同样可以利用这些药物和分子靶点特异结合的特性, 经荧光标记后, 通过内镜实时观察患者对该药物治疗的反应性, 适时调整治疗方案, 从而实现肿瘤的个体化治疗. Hoetker等[28]经CLE在荷人胃癌动物模型体内观察到, 西妥昔单抗组和诊断性抗体一样具有结合于靶点的特性. 证明了经内镜观察药物与靶点之间相互作用的可行性. Goetz等[42]用荧光标记西妥昔单抗, 注射入小鼠移植瘤模型, 结果不但可以用CLE观察到荧光标记, 同时相对于对照组, 在对该药敏感的细胞系模型, 会有更强的荧光, 同时减慢肿瘤进展, 有更长的生存时间, 表明可以对该药物治疗的早期反应进行预测. 这是第一次在分子水平用CLE对药物的反应性进行预测试验, 但至今尚未有用于临床研究. 在另一个研究中, Sakuma等[40]使用TF抗体探针用于原位荷结直肠癌大鼠模型, 不但检测出该抗体与TF抗原的特异性结合, 而且, 研究者还进一步发现该探针可以报告在化疗时随着肿瘤消退TF表达的动态变化. 说明该探针除用于早期诊断, 对化疗时肿瘤的反应也有报告作用.

4.2 基于肿瘤细胞未知分子靶点的研究 噬菌体肽库展示技术的成熟使得研究者筛选出很多特异性结合于靶细胞的多肽, 虽然多肽的结合靶点并未明确, 但通过与靶细胞特异性结合荧光的检测, 完全可以进行疾病的诊断, 所以多肽作为新颖的分子探针用于识别细胞表面特异靶点有广阔的前景. 目前已经有一些学者利用这一技术开发了多种短肽探针并成功用于分子成像的研究.

Kelly等[43]通过噬菌体肽库技术筛选合成了对结肠癌细胞具有高亲和力的短肽CPIEDRPML, 在近红外荧光Cy5.5标记后注入荷人结肠癌小鼠模型体内, 经内镜观察到该短肽与结肠癌组织结合后的荧光, 提示了对结直肠肿瘤诊断的可行性. Liu等[44]尝试将FITC标记GEBP11和对照探针后, 分别注入原位和皮下荷胃癌小鼠模型, 结果在CLE下, 注射FITC-GEBP11组都成功显像, 而对照组没有观察到荧光信号. CLE所获得的结果和免疫荧光显微镜观察的结果之间有很好的关联性. Li等[45]将多肽SNFYMPL荧光标记后应用于内镜下切除的异型增生样本, 结果证明该肽段具有靶向癌前黏膜荧光成像的潜力. Sturm等[46]在此基础上做了进一步尝试. 他们选取了25位受试者, 局部应用荧光标记多肽探针后, 经CLE观察发现食管瘤荧光强度要比巴雷特食管和鳞状上皮强3.8倍, 灵敏度75%, 特异性97%, 表明可以将该探针在内镜下用于食管腺癌的早期检测. 这是第1次将多肽用于人体的荧光分子影像研究, 对指导食管肿瘤组织活检和早期诊断有积极的意义. 研究[47]所采用的一些方案也为以后更多研究向临床过渡提供了参考. 此后该课题组再次筛选出多肽ASYNYDA, 荧光标记后用于患者, 结果证明在高级别瘤变区较巴雷特食管区有较强荧光. Liu[48]使用噬菌体肽库技术筛选了七肽QPIHPNNM, 并设置短肽YTTNKH作为对照, 用近红外荧光Cy5.5标记后局部应用于基因工程自发腺瘤小鼠模型末端结肠. 结果该探针和对照组短肽的平均靶背景比分别为3.42±1.30和1.88±0.38, P = 0.007. 表明该探针对结直肠腺瘤有很好的特异性. Miller等[49]在另一项针对结肠癌前病变的多肽探针检测实验中使用了转基因小鼠来获得自然发生的息肉模型, 以具有癌变风险的腺瘤样息肉为靶点, 同时以增生性息肉模型作为对照. 噬菌体肽库的筛选选择在模型小鼠体内进行, 凭借此获得更符合实际结合情况的探针QPIHPNNM, 结果证实体内筛选探针在体内验证中表现了良好的结合性. 该课题组[50]又淘选了短肽AKPGYLS, 以三赖氨酸为核合成四聚体, 设置单体和三赖氨酸核心对照, 分别用近红外荧光Cy5.5标记后, 局部应用于基因工程形成的结肠腺瘤小鼠模型. 结果显示, 多聚体结合亲和性是单体48倍, 虽然多聚体分子量较单体高, 但多聚体实现与HT29细胞结合时间比单体快了1倍; 同时, 在成像方面多聚体平均靶背景比达到单体2倍; 表明肽多聚体既达到了抗体的亲和性又保持短肽的特性, 在临床诊

断和治疗方面较短肽单体展现了更好的前景, 希望尽快有临床方面的研究.

5 结论

分子影像技术是近十年新兴的一项技术, 他是根据分子表达的变化而不是宏观形态的改变来诊断疾病[51]. 消化内镜检查是消化系统疾病最直观的检查方法, 在消化系统疾病的诊疗中发挥至关重要作用, 但对形态改变较小的病变容易漏诊, 且存在引发出血、穿孔等并发症的潜在风险. 内镜下分子影像将内镜和分子影像的优势相结合, 既可以提高准确性, 避免有创活检, 缩短诊断时间, 还有可能预测患者对治疗的反应. 他的出现在一定程度上克服了普通白光内镜的限制, 将会为消化系肿瘤尤其是早期肿瘤的诊断和治疗带来新的希望, 为患者带来福音. 但该领域的研究尚处在起步阶段, 且多数研究还只用于动物体内, 虽已有部分基于临床的试验, 但样本量较少, 仍需要临床大样本试验来验证. 多分子靶点策略可以提高肿瘤检测的特异性, 但目前研究较少. 为了提高成像的深度, 很多学者已经将近红外技术用于研究中, 但近红外荧光探针的安全性、稳定性、生物相容性等仍待深入研究. 同时, 内镜下分子影像所需要的人才储备、技术条件、高昂的费用也是这项技术服务于临床前必须解决的问题. 因此, 该技术在广泛应用于临床之前仍有很长路要走. 我们有理由相信, 随着进入该领域的研究者不断增多, 该技术在活体动物体内的应用会日益成熟, 并有望为消化系肿瘤的早期诊断、预后判断、疗效监测提供新方法. 而随着基因探针等新型探针的开发, 实现灵敏度更高, 特异性更强的检测也将可以预见.

6 参考文献

1 李延青. 共聚焦内镜在胃肠道肿瘤早期诊断中的应用. 中国实用内科杂志 2008; 28: 238-240

2 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 北京: 科学技术出版社, 2004: 125-126

3 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446 DOI: 10.1055/s-2007-995618]

4 Kircher MF, Willmann JK. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. Part I. principles. *Radiology* 2012; 263: 633-643 [PMID: 22623690 DOI: 10.1148/radiol.12102394]

5 Yentz S, Wang TD. Molecular imaging for guiding oncologic prognosis and therapy in esophageal adenocarcinoma. *Hosp Pract* (1995) 2011; 39: 97-106 [PMID: 21576902 DOI: 10.3810/hp.2011.04.399]

6 Choi KS, Jung HY. Confocal laser endomicroscopy and molecular imaging in barrett esophagus and stomach. *Clin Endosc* 2014; 47: 23-30 [PMID: 24570880 DOI: 10.5946/ce.2014.47.1.23]

7 王丹丹, 刘冰熔, 早期食管癌内镜诊断新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 34-40

8 Kiesslich R, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 715-731 [PMID: 16278135]

9 杨黎, 戈之争. 共聚焦显微内镜在消化道早期肿瘤诊断中的作用. 国际消化病杂志 2009; 29: 420-423

10 刘君, 李延青. 显微内镜分子成像技术在结直肠癌及其癌前病变中的研究进展. 胃肠病学杂志 2010; 15: 626-628

11 Cheng K, Cheng Z. Near infrared receptor-targeted nanoprobes for early diagnosis of cancers. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4767-4785 [PMID: 22873665]

12 Jiang W, Singhal A, Kim BYS, Zheng J, James T, Rutka, Wang C, Warren CW. Chan. Assessing near-infrared quantum dots for deep tissue, organ, and animal imaging applications. *J Assoc Lab Autom* 2008; 13: 6-12 [DOI: 10.1016/j.jala.2007.09.002]

13 Hoppin J, Orcutt KD, Hesterman JY, Silva MD, Cheng D, Lackas C, Rusckowski M. Assessing antibody pharmacokinetics in mice with in vivo imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 350-358 [PMID: 21317355 DOI: 10.1124/jpet.110.172916]

14 Joshi BP, Wang TD. Exogenous Molecular Probes for Targeted Imaging in Cancer: Focus on Multi-modal Imaging. *Cancers* (Basel) 2010; 2: 1251-1287 [PMID: 22180839 DOI: 10.3390/cancers2021251]

15 Schirrmann T, Meyer T, Schütte M, Frenzel A, Hust M. Phage display for the generation of antibodies for proteome research, diagnostics and therapy. *Molecules* 2011; 16: 412-426 [PMID: 21221060 DOI: 10.3390/molecules16010412]

16 Wang J, Li G. Aptamers against cell surface receptors: selection, modification and application. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4107-4116 [PMID: 21838694]

17 Pei X, Zhang J, Liu J. Clinical applications of nucleic acid aptamers in cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 341-348 [PMID: 24772298]

18 Sefah K, Meng L, Lopez-Colon D, Jimenez E, Liu C, Tan W. DNA aptamers as molecular probes for colorectal cancer study. *PLoS One* 2010; 5: e14269 [PMID: 21170319 DOI: 10.1371/journal.pone.0014269]

19 Bird-Lieberman EL, Neves AA, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, Novelli M, Lovat LB, Eng WS, Mahal LK, Brindle KM, Fitzgerald RC. Molecular imaging using fluorescent lectins permits rapid endoscopic identification of dysplasia in Barrett's esophagus. *Nat Med* 2012; 18: 315-321 [PMID:

同行评价

内镜下分子成像技术近年进展很快, 本文综述相关文献, 有助于普及和推广.

22245781 DOI: 10.1038/nm.2616]
20 吴涛, 徐亮. CEACAM1、CEACAM6在肿瘤中的作用研究进展. 临床合理用药 2015; 8: 171-174
21 Keller R, Winde G, Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma. *Endoscopy* 2002; 34: 801-807 [PMID: 12244502]
22 Foersch S, Kiesslich R, Waldner MJ, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, Goetz M. Molecular imaging of VEGF in gastrointestinal cancer in vivo using confocal laser endomicroscopy. *Gut* 2010; 59: 1046-1055 [PMID: 20639250 DOI: 10.1136/gut.2009.202986]
23 Takahashi N, Haba A, Matsuno F, Seon BK. Antiangiogenic therapy of established tumors in human skin/severe combined immunodeficiency mouse chimeras by anti-endoglin (CD105) monoclonal antibodies, and synergy between anti-endoglin antibody and cyclophosphamide. *Cancer Res* 2001; 61: 7846-7854 [PMID: 11691802]
24 Yang Y, Zhang Y, Hong H, Liu G, Leigh BR, Cai W. In vivo near-infrared fluorescence imaging of CD105 expression during tumor angiogenesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2066-2076 [PMID: 21814852 DOI: 10.1007/s00259-011-1886-x]
25 de Melo Maia B, Fontes AM, Lavorato-Rocha AM, Rodrigues IS, de Brot L, Baiocchi G, Stiepcich MM, Soares FA, Rocha RM. EGFR expression in vulvar cancer: clinical implications and tumor heterogeneity. *Hum Pathol* 2014; 45: 917-925 [PMID: 24746196 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.01.015]
26 Goetz M, Ziebart A, Foersch S, Vieth M, Waldner MJ, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. In vivo molecular imaging of colorectal cancer with confocal endomicroscopy by targeting epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology* 2010; 138: 435-446 [PMID: 19852961 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.032]
27 Liu J, Zuo X, Li C, Yu T, Gu X, Zhou C, Li Z, Goetz M, Kiesslich R, Li Y. In vivo molecular imaging of epidermal growth factor receptor in patients with colorectal neoplasia using confocal laser endomicroscopy. *Cancer Lett* 2013; 330: 200-207 [PMID: 23220286 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.044]
28 Hoetker MS, Kiesslich R, Diken M, Moehler M, Galle PR, Li Y, Goetz M. Molecular in vivo imaging of gastric cancer in a human-murine xenograft model: targeting epidermal growth factor receptor. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 612-620 [PMID: 22771099 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.013]
29 Nakai Y, Shinoura S, Ahluwalia A, Tarnawski AS, Chang KJ. Molecular imaging of epidermal growth factor-receptor and survivin in vivo in porcine esophageal and gastric mucosae using probe-based confocal laser-induced endomicroscopy: proof of concept. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 303-307 [PMID: 22791645]
30 Realdon S, Dassie E, Fassan M, Dall'Olmo L, Hatem G, Buda A, Arcidiacono D, Diamantis G, Zhang H, Greene MI, Sturniolo GC, Rugge M, Alberti A, Battaglia G. In vivo molecular imaging of HER2 expression in a rat model of Barrett's esophagus adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2015; 28: 394-403 [PMID: 24708360 DOI: 10.1111/dote.12210]
31 Barrett T, Koyama Y, Hama Y, Ravizzini G, Shin IS, Jang BS, Paik CH, Urano Y, Choyke PL, Kobayashi H. In vivo diagnosis of epidermal growth factor receptor expression using molecular imaging with a cocktail of optically labeled monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6639-6648 [PMID: 17982120]
32 Jin B, Wang X, Jin Y, Xia W, Chen B, Liu L, Chen Z, Hong L, Du W, Yan K, Wang H, Yuan D, Hui X, He L, Zhang F, Zhao Y, Wu K, Fan D. Detection of serum gastric cancer-associated MG7-Ag from gastric cancer patients using a sensitive and convenient ELISA method. *Cancer Invest* 2009; 27: 227-233 [PMID: 19235597 DOI: 10.1080/07357900802175609]
33 Guo DL, Dong M, Wang L, Sun LP, Yuan Y. Expression of gastric cancer-associated MG7 antigen in gastric cancer, precancerous lesions and H. pylori -associated gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1009-1013 [PMID: 12439915]
34 Li Z, Zuo XL, Li CQ, Zhou CJ, Liu J, Goetz M, Kiesslich R, Wu KC, Fan DM, Li YQ. In vivo molecular imaging of gastric cancer by targeting MG7 antigen with confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2013; 45: 79-85 [PMID: 23364839 DOI: 10.1055/s-0032-1325762]
35 Yoon SM, Myung SJ, Ye BD, Kim IW, Lee NG, Ryu YM, Park K, Kim K, Kwon IC, Park YS, Park CS, Moon DH, Kim do H, Do MY, Byeon JS, Yang SK, Kim JH. Near-infrared fluorescence imaging using a protease-specific probe for the detection of colon tumors. *Gut Liver* 2010; 4: 488-497 [PMID: 21253297 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.488]
36 Oh G, Yoo SW, Jung Y, Ryu YM, Park Y, Kim SY, Kim KH, Kim S, Myung SJ, Chung E. Intravital imaging of mouse colonic adenoma using MMP-based molecular probes with multi-channel fluorescence endoscopy. *Biomed Opt Express* 2014; 5: 1677-1689 [PMID: 24877024 DOI: 10.1364/BOE.5.001677]
37 Park Y, Ryu YM, Jung Y, Wang T, Baek Y, Yoon Y, Bae SM, Park J, Hwang S, Kim J, Do EJ, Kim SY, Chung E, Kim KH, Kim S, Myung SJ. Spraying quantum dot conjugates in the colon of live animals enabled rapid and multiplex cancer diagnosis using endoscopy. *ACS Nano* 2014; 8: 8896-8910 [PMID: 25188899 DOI: 10.1021/nn5009269]
38 Alencar H, Funovics MA, Figueiredo J, Sawaya H, Weissleder R, Mahmood U. Colonic adenocarcinomas: near-infrared microcatheter imaging of smart probes for early detection--study in mice. *Radiology* 2007; 244: 232-238 [PMID: 17507718]
39 Ding S, Eric Blue R, Chen Y, Scull B, Kay Lund P, Morgan D. Molecular imaging of gastric neoplasia with near-infrared fluorescent activatable probes. *Mol Imaging* 2012; 11: 507-515 [PMID: 23084251]
40 Sakuma S, Yu JY, Quang T, Hiwatari K, Kumagai

H, Kao S, Holt A, Erskind J, McClure R, Siuta M, Kitamura T, Tobita E, Koike S, Wilson K, Richards-Kortum R, Liu E, Washington K, Omary R, Gore JC, Pham W. Fluorescence-based endoscopic imaging of Thomsen-Friedenreich antigen to improve early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 1095-1103 [PMID: 25052906 DOI: 10.1002/ijc.29093]

41 吴楠蝶, 魏嘉, 刘宝瑞. 胃癌分子靶向治疗的研究进展. 医学研究生学报 2013; 27: 1318-1321

42 Goetz M, Hoetker MS, Diken M, Galle PR, Kiesslich R. In vivo molecular imaging with cetuximab, an anti-EGFR antibody, for prediction of response in xenograft models of human colorectal cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 469-477 [PMID: 23580409 DOI: 10.1055/s-0032-1326361]

43 Kelly K, Alencar H, Funovics M, Mahmood U, Weissleder R. Detection of invasive colon cancer using a novel, targeted, library-derived fluorescent peptide. *Cancer Res* 2004; 64: 6247-6251 [PMID: 15342411]

44 Liu L, Yin J, Liu C, Guan G, Shi D, Wang X, Xu B, Tian Z, Zhao J, Nie Y, Wang B, Liang S, Wu K, Ding J. In vivo molecular imaging of gastric cancer in human-murine xenograft models with confocal laser endomicroscopy using a tumor vascular homing peptide. *Cancer Lett* 2015; 356: 891-898 [PMID: 25449775 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.036]

45 Li M, Anastassiades CP, Joshi B, Komarck CM, Piraka C, Elmunzer BJ, Turgeon DK, Johnson TD, Appelman H, Beer DG, Wang TD. Affinity peptide for targeted detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1472-1480 [PMID: 20637198 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.007]

46 Sturm MB, Joshi BP, Lu S, Piraka C, Khondee S, Elmunzer BJ, Kwon RS, Beer DG, Appelman HD, Turgeon DK, Wang TD. Targeted imaging of esophageal neoplasia with a fluorescently labeled peptide: first-in-human results. *Sci Transl Med* 2013; 5: 184ra61 [PMID: 23658246 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004733]

47 Sturm MB, Piraka C, Elmunzer BJ, Kwon RS, Joshi BP, Appelman HD, Turgeon DK, Wang TD. In vivo molecular imaging of Barrett's esophagus with confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2013; 145: 56-58 [PMID: 23684943 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.008]

48 Liu Z, Miller SJ, Joshi BP, Wang TD. In vivo targeting of colonic dysplasia on fluorescence endoscopy with near-infrared octapeptide. *Gut* 2013; 62: 395-403 [PMID: 22427239 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301913]

49 Miller SJ, Joshi BP, Feng Y, Gaustad A, Fearon ER, Wang TD. In vivo fluorescence-based endoscopic detection of colon dysplasia in the mouse using a novel peptide probe. *PLoS One* 2011; 6: e17384 [PMID: 21408169 DOI: 10.1371/journal.pone.0017384]

50 Joshi BP, Liu Z, Elahi SF, Appelman HD, Wang TD. Near-infrared-labeled peptide multimer functions as phage mimic for high affinity, specific targeting of colonic adenomas in vivo (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1197-206.e1-5 [PMID: 23022051 DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.017]

51 Kuipers EJ, Haringsma J. Diagnostic and therapeutic endoscopy. *J Surg Oncol* 2005; 92: 203-209 [PMID: 16299782]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5342

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5342-5347
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡

牛 琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞

背景资料

异甘草素是甘草中的一种异黄酮化合物. 既往研究表明异甘草素有着较强的药理活性, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、清除自由基、松弛血管、抑制脂质过氧化等生物活性, 随着研究的深入, 异甘草素抗肿瘤作用逐渐成为近年来的研究热点. 据研究报道, 异甘草素有杀伤胃肿瘤细胞的作用, 其作用机制尚不十分明确.

牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞, 滨州医学院附属医院消化内科 山东省滨州市 256603

牛琼, 副教授, 硕士, 主要从事消化系肿瘤基础与临床的研究.

作者贡献分布: 本课题由牛琼与刘成霞设计; 研究过程由刘方康、王爱丽及贾兴芳共同操作完成; 研究所用试剂由刘成霞提供; 数据分析由刘成霞、刘方康、王爱丽及贾兴芳完成; 本论文写作由牛琼与刘方康完成.

通讯作者: 刘成霞, 教授, 主任医师, 研究生导师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院消化内科. phdlcx@163.com
电话: 0543-3256764

收稿日期: 2015-09-14
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway

Qiong Niu, Fang-Kang Liu, Ai-Li Wang, Xing-Fang Jia, Cheng-Xia Liu

Qiong Niu, Fang-Kang Liu, Ai-Li Wang, Xing-Fang Jia, Cheng-Xia Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Cheng-Xia Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. phdlcx@163.com

Received: 2015-09-14
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of isoliquiritigenin (ISL) on the apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells and to explore the possible mechanism involved.

METHODS: SGC7901 cells in logarithmic growth phase were divided into a control group and an ISL group. After cells were treated with different concentrations of ISL for different durations, cell proliferation was assessed by MTT assay, apoptosis of SGC7901 cells was assessed by flow cytometry, and the expression of Bax, Akt, and P-Akt was tested by Western blot.

RESULTS: The proliferation of SGC7901 cells could not be inhibited by 10 μmol/L ISL, but was significantly inhibited by 25 μmol/L, 50 μmol/L, and 100 μmol/L ISL, and the inhibitory effect was concentration- and time-dependent. Compared with the control group (3.23% ± 0.45%), the apoptosis rates of cells treated with 25 μmol/L (6.13% ± 0.61%), 50 μmol/L (11.70% ± 0.75%), and 100 μmol/L ISL (26.60% ± 1.51%) significantly increased (P < 0.05). The expression level of P-Akt decreased gradually and Bax increased gradually with the increase of the ISL concentration (P < 0.05). There was no statistically significant difference between groups in the expression level of Akt protein.

CONCLUSION: ISL can significantly induce the apoptosis of SGC7901 cells, possibly via mechanisms related to downregulation of the

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

expression of signal transduction pathways protein PI3K/AKT and upregulation of its downstream protein Bax.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Isoliquiritigenin; Gastric carcinoma; Apoptosis; Bax; Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B; P-Akt

Niu Q, Liu FK, Wang AL, Jia XF, Liu CX. Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5342-5347 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5342.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5342

摘要

目的: 初步研究异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)对人胃癌SGC7901细胞凋亡诱导作用的影响, 并探讨信号通路中蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)、磷酸化Akt(P-Akt)及下游凋亡蛋白Bax表达水平的变化.

方法: 取对数生长期人胃癌SGC7901细胞分为对照组、ISL实验组, 培养24、48、72 h后采用MTT实验检测ISL对细胞生长的抑制情况, 摸索后续实验药物浓度和作用时间; 应用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况; 应用Western blot法检测凋亡调节蛋白Bax、Akt和P-Akt的表达.

结果: 10 μmol/L ISL不能抑制胃癌细胞株SGC7901的生长, 而25、50、100 μmol/L ISL可明显抑制其生长, 且呈时间和浓度依赖性. 与对照组凋亡率3.23%±0.45%相比, 25 μmol/L组(6.13%±0.61%)、50 μmol/L组(11.70%±0.75%)、100 μmol/L组(26.60%±1.51%)凋亡率逐渐增高(P<0.05). 随ISL浓度的增加, P-Akt蛋白表达水平逐渐降低, 凋亡蛋白Bax表达水平逐渐增加(均P<0.05), 各组间Akt蛋白水平差异无统计学意义.

结论: ISL能够诱导SGC7901细胞凋亡, 其机制可能与下调PI3K/AKT信号转导通路蛋白的表达以及上调其下游的凋亡蛋白Bax有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 异甘草素; 胃癌; 凋亡; Bax; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶; 磷酸化蛋白激酶B

核心提示: 人胃癌SGC7901细胞分为对照组、异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)实验组, 通过MTT实验、流式细胞仪及Western blot, 发现ISL能够诱导SGC7901细胞凋亡, 其机制可能与下调PI3K/AKT信号转导通路蛋白的表达以及上调其下游的凋亡蛋白Bax有关, 为其将来在临床上抗肿瘤应用提供有价值的参考.

牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞. 异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5342-5347 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5342.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5342

0 引言

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL), 是甘草中的一种异黄酮化合物. 研究[1-3]表明ISL有着较强的药理活性, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、清除自由基、松弛血管、抑制脂质过氧化等生物活性, 随着研究的深入, ISL抗肿瘤作用逐渐成为近年来的研究热点. 据研究[4]报道, ISL有杀伤胃肿瘤细胞的作用, 其作用机制尚不十分明确. 近年来有研究[5]表明, 信号转导通路的异常改变是肿瘤细胞的重要生物学特征, 其中磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)在肿瘤信号转导中起着重要的调节作用. PI3K家族成员属于原癌基因, 是肌醇与磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的重要激酶. 正常情况下, 由其活化而产生的类脂产物作为细胞内的第二信使, 是Akt(又名蛋白激酶B, PKB)转位于胞膜并被活化所必需的, PI3K与Akt所组成的PI3K/Akt信号通路在肿瘤细胞的增殖、迁移、黏附及抗凋亡中起着重要作用[6,7]. 该通路有望在筛选特异性靶向药物的的肿瘤治疗中成为一个很有前景的靶点. 为此本研究力图探讨ISL诱导SGC7901细胞凋亡与PI3K/Akt信号通路蛋白和下游凋亡蛋白Bax表达水平的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞系SGC7901(武汉博士德公司), ISL(含量≥98%, 大连美仑生物技术有限公司), 细胞培养基RPMI 1640、胎牛血

研发前沿
异甘草素具有广泛的生物活性, 但在关于抗肿瘤的机制上, 尤其抑制人胃肿瘤细胞凋亡机制方面研究甚少.

相关报道
有研究表明, ISL可通过上调Bax的表达, 激活线粒体凋亡通路, 实现对人卵巢癌细胞株SKOV3的凋亡诱导作用.

创新盘点
异甘草素在国内未见胃癌方面的报道, 该实验首次在人胃癌SGC7901细胞上做了凋亡及相关可能机制的研究.

清(美国Thermo公司), 0.25%胰蛋白酶、细胞裂解液(Solarbio公司, 中国), 噻唑蓝(MTT, Promega公司, 美国). AnnexinⅤ-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物公司; 凋亡调节蛋白Bax抗体(一抗)、Akt抗体和磷酸化蛋白激酶B(P-Akt)抗体(一抗)均购自美国Abcam公司; 辣根酶标记的山羊抗兔IgG(二抗)购自北京中杉金桥生物技术有限公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 内参GAPDH购自杭州贤至生物科技有限公司. CO_2培养箱购自Thermo Fisher Scientific公司(HERAcell 150i, 美国); 多功能酶标仪购自Molecular Devices公司(SpectraMax M2, 美国); CliNX曝光仪购自上海勤翔科学仪器有限公司(ChemiScope 3500 Mini); 流式细胞仪购自BD Pharmingen公司(美国).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SGC7901细胞以含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基在37 ℃、50 mL/L CO_2的培养箱中常规培养, 每2-3 d用0.25%的胰蛋白酶消化、传代, 取对数生长期细胞用于实验.

1.2.2 MTT实验: 取对数生长期人胃癌SGC7901细胞, 0.25%胰酶消化, 用细胞培养液(含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基)制成1×10^5/mL单细胞悬液接种于96孔板, 每孔100 μL, 于37 ℃、50 mL/L CO_2及饱和湿度条件下培养12 h. 实验设对照组(正常细胞培养液), ISL实验组(ISL溶于细胞培养液, 摩尔浓度分别为10、25、50、100 μmol/L), 每组4个复孔. 12 h后将对照组换上100 μL新鲜培养液, ISL实验组去除细胞培养液后换上100 μL相应浓度的ISL培养液. 分别培养24、48、72 h后, 吸去培养液, 各孔加入MTT(5 g/L)20 μL, 继续培养4 h, 小心吸去上层液体, 加DMSO各120 μL, 振荡10 min, 使结晶充分溶解, 在酶标仪上读取490 nm处吸光度(A)值. 计算细胞生长抑制率 = (对照组A值-实验组A值)/对照组A值×100%. 并用Bliss法计算半数抑制浓度(IC50).

1.2.3 AnnexinⅤ-FITC/PI双染法检测细胞凋亡: 用3.5 cm培养皿接种1×10^5个处于对数生长期的SGC7901细胞, 37 ℃、50 mL/L CO_2孵育24 h后, 待贴壁后, 加入ISL使其浓度为25、50、100 μmol/L. 待药物作用于SGC7901细胞24 h后, 收集细胞并离心, 弃上清液, 用4 ℃预冷的PBS液洗2次, 离心、弃上清液, 1×结合缓冲液重悬细胞, 并吹打混匀, 加入5 μL AnnexinⅤ-FITC和10 μL PI染色液(20 mg/L), 避光30 min. 筛网过滤, 使用流式细胞仪测定采集数据. 实验重复3次.

1.2.4 Western blot法检测Bax、Akt和P-Akt的表达: 收集25、50、100 μmol/L的ISL处理的SGC-7901细胞和对照组细胞, 加入100 μL预冷的细胞裂解液, 冰上裂解30 min, 提取总蛋白, 采用碧云天BCA蛋白浓度测定试剂盒进行蛋白定量. 常规制胶、上样, 进行蛋白质电泳, 然后转膜, 封闭. 加入兔抗人Akt(1∶1000)、兔抗人P-Akt(1∶5000)、兔抗人Bax(1∶1000), 4 ℃孵育过夜. 漂洗过后再分别加入辣根酶标记的山羊抗兔IgG(1∶5000), 于37 ℃摇床温育2 h. 用CLiNX曝光仪曝光. 每个浓度组重复3次, 取平均值. 以GAPDH为参照, 实验在相同条件下重复3次.

统计学处理 实验数据以mean±SD表示, 采用SPSS19.0统计分析软件进行单因素方差分析比较各组间差异, 多重比较采用LSD-t检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ISL对人胃癌细胞株SGC7901的生长抑制作用 10 μmol/L ISL不能抑制胃癌细胞株SGC7901的生长, 而25、50、100 μmol/L ISL可明显抑制胃癌细胞株SGC7901细胞的生长, 随药物浓度的增加, 其抑制作用逐渐增强(均$P<0.05$), 且ISL对胃癌细胞株SGC7901的生长抑制作用随作用时间呈增强趋势, 24、48、72 h其IC50值分别为60.81、53.95、41.39 μmol/L(表1). 依据以上结果, 筛选25、50、100 μmol/L的ISL用于后续实验, 作用时间为24 h.

2.2 ISL促进SGC7901细胞凋亡 SGC7901细胞凋亡在不同浓度的ISL干预24 h后, 与对照组相比, 细胞凋亡比例明显增加, 对照组及25、50、100 μmol/L的ISL组凋亡细胞所占的比例分别为3.23%±0.45%、6.13%±0.61%、11.70%±0.75%、26.60%±1.51%, 差异有统计学意义(F = 378.787, $P<0.05$)(图1).

2.3 ISL对Akt、P-Akt、Bax蛋白水平的影响 各组间Akt蛋白水平差异无统计学意义. 与对照组相比, 不同浓度ISL可明显降低SGC7901细胞P-Akt、Bax蛋白水平, 且随药物浓度的增加, P-Akt、Bax蛋白水平逐渐降低, 组间多重比较

表 1　ISL对人胃癌SGC-7901细胞的生长抑制作用 (n = 4)

分组	A(mean ± SD)			抑制率(%)		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
对照组	0.964 ± 0.042	1.519 ± 0.061	2.277 ± 0.826	–	–	–
10 μmol/L组	0.907 ± 0.007	1.456 ± 0.115	2.220 ± 0.107	–	–	–
25 μmol/L组	0.752 ± 0.015[ac]	1.052 ± 0.101[bc]	1.474 ± 0.058[bd]	21.9	30.7	35.2
50 μmol/L组	0.547 ± 0.073[ace]	0.799 ± 0.087[bde]	0.856 ± 0.060[acf]	43.2	47.4	62.4
100 μmol/L组	0.392 ± 0.017[adfg]	0.537 ± 0.092[bdfg]	0.428 ± 0.018[aceh]	59.4	64.6	81.2

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 10 μmol/L组; [e]P<0.05, [f]P<0.01 *vs* 25 μmol/L组; [g]P<0.05, [h]P<0.01 *vs* 50 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

表 2　不同浓度ISL对SGC7901细胞Akt、P-Akt、Bax表达的影响 (mean ± SD, n = 3)

分组	Akt	P-Akt	Bax
对照组	0.626 ± 0.004	0.576 ± 0.012	0.217 ± 0.018
25 μmol/L组	0.648 ± 0.145	0.436 ± 0.014[a]	0.355 ± 0.020[a]
50 μmol/L组	0.649 ± 0.003	0.348 ± 0.026[bc]	0.446 ± 0.017[ad]
100 μmol/L组	0.638 ± 0.017	0.224 ± 0.028[acf]	0.585 ± 0.006[bce]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 25 μmol/L组; [e]P<0.05, [f]P<0.01 *vs* 50 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

差异均有统计学意义(均P<0.05)(表2, 图2).

3 讨论

我国是一个胃癌大国, 胃癌位居我国恶性肿瘤发病率为第2位, 死亡率为第3位, 发病人数及死亡人数均占全球胃癌发病总人数的一半左右[8]. 我国的胃癌具有发病率和病死率高、早期胃癌比例低(仅10%左右)、进展期病例为主要诊治对象等特点. 胃癌的发生发展是一个多基因参与、多步骤完成的复杂生物学过程, 从不同的分子水平探求胃癌的发生机制对于制定新的治疗策略具有重要的临床意义. 胃癌目前是尚未攻克和治愈的疾病, 病因复杂, 无特效的根治方法. 常用的治疗方法是手术、放疗、化疗和介入治疗. 而我国的传统医学往往被忽视. 相反, 中医药在肿瘤的治疗方面大有文章可做. 甘草中的有效成分ISL的抗肿瘤作用是近年来研究的热点. 研究[3]表明, ISL可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤组织血管生成、促进肿瘤细胞自噬发生、诱导肿瘤细胞分化等方式发挥抗肿瘤作用. 研究[9]发现, ISL通过WIF1去甲基化下调下游的β-catenin蛋白及细胞周期阻滞, 实现对乳腺癌干细胞的增殖抑制作用. Wang等[10]研究发现, ISL可通过促进低氧诱导因子-1α蛋白酶体的降解抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 减少VEGF与其受体VEGFR-2的结合, 抑制肿瘤血管的生成, 从而达到抗肿瘤的目的. ISL可以通过抑制蛋白p-eIF2α和GRP78的表达, 促使细胞线粒体功能障碍, 从而抑制宫颈癌细胞的增殖[11]. 但是尚少见有关ISL诱导人胃癌细胞凋亡及可能机制的报道. 本研究结果显示, ISL能显著抑制SGC7901细胞的增殖, 其抑制作用呈浓度和时间依赖性. 另外, 与对照组相比, 25、50、100 μmol/L组SGC7901细胞的凋亡细胞数逐渐增加, 呈浓度依赖性, 提示ISL能诱导胃癌SGC7901细胞的凋亡, 在25-100 μmol/L的浓度范围内, 药物浓度越高, 其对该胃癌细胞的凋亡诱导作用越大.

在肿瘤发生和发展过程中, 细胞不仅发生了异常增殖, 更重要的是其发生凋亡的能力和倾向降低了. PI3K/Akt信号通路与肺癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生、发展关系密切, 在肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等方面发挥重要作

应用要点

本研究显示异甘草素对肿瘤细胞有一定的抑制作用, 在以后的研究中, 可以开发异甘草素或异甘草素类似物, 应用至肿瘤的治疗中, 可以减少西药化疗药物的剂量、减少不良反应、提高疗效.

名词解释

磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/Akt): 是在肿瘤信号转导中起着重要调节作用的信号转导通路, 活化的Akt通过影响下游多种效应分子的活化状态而发挥作用, 与多种肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等方面关系密切.

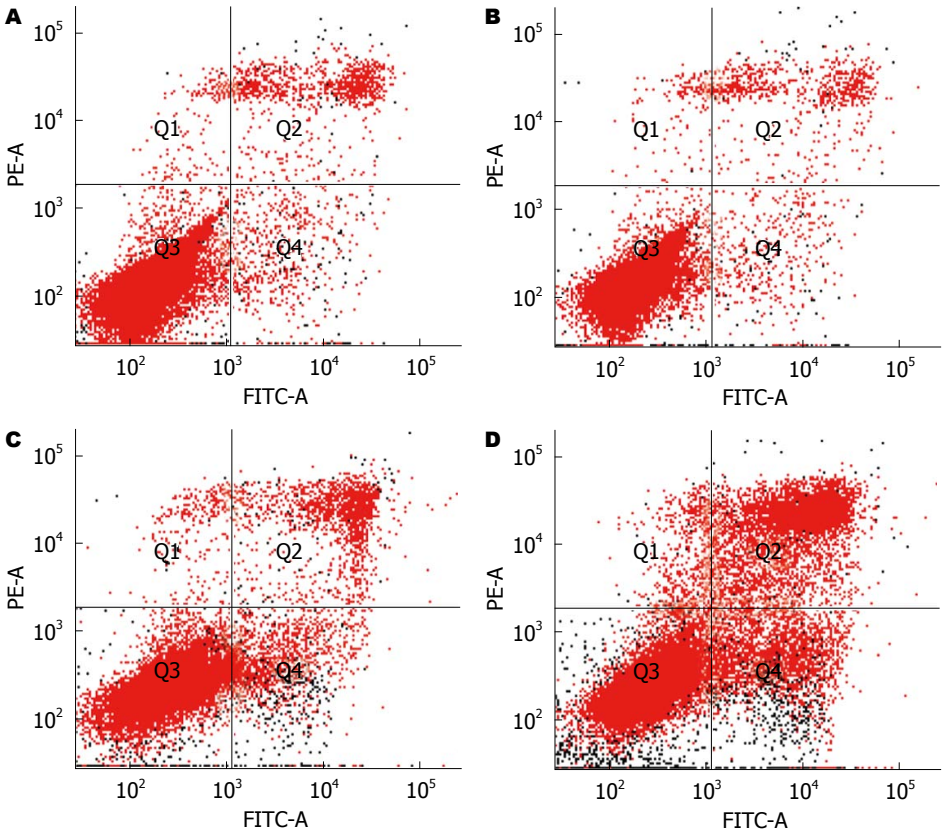


图 1 ISL促进人胃癌SGC7901细胞凋亡. A: 对照组; B: 25 μmol/L组; C: 50 μmol/L组; D: 100 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

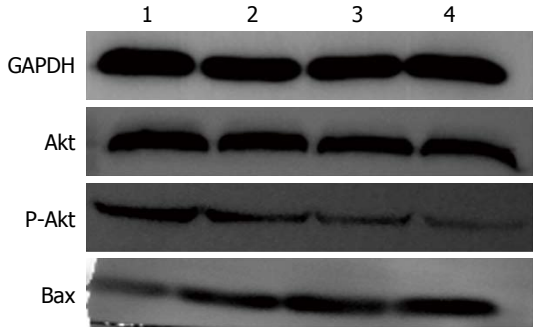


图 2 不同浓度ISL作用于SGC7901细胞24 h, 蛋白AKT、P-Akt、Bax的水平变化. 1: 对照组; 2: 25 μmol/L组; 3: 50 μmol/L组; 4: 100 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

用. Akt是PI3K/Akt信号通路的关键分子, 活化的Akt通过影响下游多种效应分子的活化状态而发挥作用. 近年来, 关于活化的Akt与肿瘤的发生、发展的研究取得了重大进展, 活化的Akt可通过抑制细胞凋亡、调节细胞周期、促进血管生成、促进细胞的侵袭和转移等方式促进肿瘤的发生、发展[12].

总之, PI3K/Akt信号通路在避免细胞发生凋亡、维持细胞生物学的特征发挥重要作用, 其中在抑制肿瘤细胞凋亡方面, 研究[13]发现, 活化的Akt能磷酸化Bcl-2家族成员Bax的Ser184位点, 使Bax停留在细胞质中, 促进他和Mcl-1、Bcl-xL形成异源二聚体, 因此抑制细胞凋亡. 另外Akt磷酸化Caspase9前体的Ser196位点, 抑制其蛋白酶活性, 使核因子-κB磷酸化后, 激活他的转录功能, 使促进细胞存活的Bcl-2家族成员Bcl-xL表达增强, 从而促进细胞存活、阻止凋亡的发生. Bax是Bcl-2家族中研究最广泛的促凋亡蛋白. Bax定位于细胞浆, 自身可形成同源二聚体或与Bcl-2形成异源二聚体, 在细胞凋亡中起着重要的调控作用[14]. 有研究[15]表明, ISL可通过上调Bax的表达, 激活线粒体凋亡通路, 实现对人卵巢癌细胞株SKOV3的凋亡诱导作用. 本研究结果显示, ISL可减少SGC7901细胞中P-Akt和增加Bax的蛋白表达水平, 但是, 各组间Akt蛋白表达未见明显差异, 提示甘草素仅对P-Akt的表达有影响, 而对非活化形式的Akt不起作用, 与既往研究[7]结果一致. 本研究结果显示ISL可能通过PI3K/Akt/Akt信号途径上调凋亡蛋白Bax的表达, 进而诱导SGC7901细胞凋亡, 这也可能是ISL抗肿瘤作用的主要机制之

一, 可为其将来在临床上的应用提供有价值的参考.

4 参考文献

1 Park I, Park KK, Park JH, Chung WY. Isoliquiritigenin induces G2 and M phase arrest by inducing DNA damage and by inhibiting the metaphase/anaphase transition. *Cancer Lett* 2009; 277: 174-181 [PMID: 19167809 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.12.005]

2 Zhou GS, Song LJ, Yang B. Isoliquiritigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of U87 human glioma cells in vitro. *Mol Med Rep* 2013; 7: 531-536 [PMID: 23229626 DOI: 10.3892/mmr.2012.1218]

3 Chen G, Hu X, Zhang W, Xu N, Wang FQ, Jia J, Zhang WF, Sun ZJ, Zhao YF. Mammalian target of rapamycin regulates isoliquiritigenin-induced autophagic and apoptotic cell death in adenoid cystic carcinoma cells. *Apoptosis* 2012; 17: 90-101 [PMID: 21956714 DOI: 10.1007/s10495-011-0658-1]

4 Kim DC, Choi SY, Kim SH, Yun BS, Yoo ID, Reddy NR, Yoon HS, Kim KT. Isoliquiritigenin selectively inhibits H(2) histamine receptor signaling. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 493-500 [PMID: 16675659]

5 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展. 癌症 2008; 27: 331-336

6 Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. *Oncologist* 2011; 16: 404-414 [PMID: 21406469 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0402]

7 Lin H, Zheng C, Li J, Yang C, Hu L. Lentiviral shRNA against KCa3.1 inhibits allergic response in allergic rhinitis and suppresses mast cell activity via PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2015; 5: 13127 [PMID: 26272420 DOI: 10.1038/srep13127]

8 Sun Y, Song W, Hou Q, Li J, Guo H. Gallbladder perforation: a rare complication of postoperative chemotherapy of gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 245 [PMID: 26271278 DOI: 10.1186/s12957-015-0659-6]

9 Wang N, Wang Z, Wang Y, Xie X, Shen J, Peng C, You J, Peng F, Tang H, Guan X, Chen J. Dietary compound isoliquiritigenin prevents mammary carcinogenesis by inhibiting breast cancer stem cells through WIF1 demethylation. *Oncotarget* 2015; 6: 9854-9876 [PMID: 25918249]

10 Wang Z, Wang N, Han S, Wang D, Mo S, Yu L, Huang H, Tsui K, Shen J, Chen J. Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e68566 [PMID: 23861918 DOI: 10.1371/journal.pone.0068566]

11 Yuan X, Zhang B, Gan L, Wang ZH, Yu BC, Liu LL, Zheng QS, Wang ZP. Involvement of the mitochondrion-dependent and the endoplasmic reticulum stress-signaling pathways in isoliquiritigenin-induced apoptosis of HeLa cell. *Biomed Environ Sci* 2013; 26: 268-276 [PMID: 23534467 DOI: 10.3967/0895-3988.2013.04.005]

12 Liu DY, Xu R, Huang MF, Huang HY, Wang X, Zou Y, Yue HY, Zhao HM. Si Shen Wan Regulates Phospholipase Cγ-1 and PI3K/Akt Signal in Colonic Mucosa from Rats with Colitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 392405 [PMID: 26273312 DOI: 10.1155/2015/392405]

13 Zhou Y, Ho WS. Combination of liquiritin, isoliquiritin and isoliquirigenin induce apoptotic cell death through upregulating p53 and p21 in the A549 non-small cell lung cancer cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 298-304 [PMID: 24247527 DOI: 10.3892/or.2013.2849]

14 吴日平, 黄昌明. PI3K/Akt信号通路与肿瘤关系的研究进展. 医学综述 2009; 15: 1501-1504

15 张栋栋, 付亚杰, 陈小芸, 鲁永婷, 范维, 郭钰珍. 异甘草素诱导人卵巢癌细胞株SKOV3凋亡及自噬的研究. 重庆医学 2015; 44: 315-317

同行评价

该研究对指导异甘草素的临床应用提供了有价值的参考.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5348

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5348-5355
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨 青, 李治梅, 赵光源

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源, 甘肃省武威市肿瘤医院消化内科 甘肃省武威市 733000

鲁文君, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.

作者贡献分布: 课题设计由鲁文君与赵光源完成; 资料提取由鲁文君、张翠玲、王晓琴、杨青及李治梅完成; 数据分析由鲁文君与赵光源完成; 鲁文君完成论文写作.

通讯作者: 赵光源, 教授, 主治医师, 733000, 甘肃省武威市海藏路31号, 甘肃省武威市肿瘤医院消化内科. fyyp2008@163.com

收稿日期: 2015-06-21
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-28
在线出版日期: 2015-11-28

背景资料
在我国, 食管癌也属于高发肿瘤, 其发生机制尚未完全阐明, 其中遗传因素起着很大的作用. 有很多流行病学研究致力于食管癌易感基因的寻找, 对DNA修复基因研究成为热点之一, 人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, XPA)是一种进化保守的DNA修复酶.

XPA A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis

Wen-Jun Lu, Cui-Ling Zhang, Xiao-Qin Wang, Qing Yang, Zhi-Mei Li, Guang-Yuan Zhao

Wen-Jun Lu, Cui-Ling Zhang, Xiao-Qin Wang, Qing Yang, Zhi-Mei Li, Guang-Yuan Zhao, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Correspondence to: Guang-Yuan Zhao, Professor, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Wuwei Tumor Hospital, 31 Haizang Road, Wuwei 733000, Gansu Province, China. fyyp2008@163.com

Received: 2015-06-21
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-28
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To perform a Meta-analysis to evaluate the relationship between the A23G polymorphism of the xeroderma pigmentosum group A (*XPA*) gene and susceptibility to esophageal cancer.

METHODS: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP were searched for case-control studies evaluating the relationship between the A23G polymorphism of the *XPA* gene and susceptibility to esophageal cancer. Articles were assessed using pre-designed eligibility forms, according to the pre-defined eligibility criteria. Results were pooled using the STATA12.1 software to yield odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

RESULTS: A total of nine case-control studies involving 2065 esophageal cancer cases and 3552 non-tumor controls were included. Meta-analysis suggested that susceptibility to esophageal cancer had no significant relationship with allele model (G *vs* A) (OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34), dominant model (GA + AA *vs* GG) (OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23), recessive model (AA *vs* GA + GG) (OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42), or additive model (GG *vs* AA) (OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92) of the *XPA* A23G polymorphism, but was significantly associated with the codominant model (GA *vs* AA + GG) (OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35). The result of subgroup analysis based on ethnicity and source of controls showed that in Asian populations and source controlled populations, the codominant model (GA *vs* AA + GG) increased the risk of esophageal cancer (OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48).

同行评议者
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

CONCLUSION: Susceptibility to esophageal cancer has no significant relationship with allele model, dominant model, recessive model or additive model of the *XPA* A23G polymorphism, but significantly associates with the codominant model.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xeroderma pigmentosum group A; Single nucleotide polymorphism; Esophageal cancer; Meta-analyses

Lu WJ, Zhang CL, Wang XQ, Yang Q, Li ZM, Zhao GY. *XPA* A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5348-5355 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5348.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5348

摘要

目的: 探讨人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)A23G多态性与食管癌易感性的关系.

方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学数据库、万方数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库多个数据库, 收集*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的病例-对照研究. 根据纳入与排除标准筛选符合标准的文献, 提取数据并进行质量评价, 采用STATA12.1统计软件进行Meta分析.

结果: 符合入选标准的9个病例-对照研究, 其中实验组食管癌患者2065例, 对照组非肿瘤患者3552例. Meta分析结果显示: *XPA*基因A23G位点多态性的等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型与食管癌罹患风险无相关性, 分别为: (OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34)、(OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23)、(OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42)、(OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92), 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35). 根据种族进行亚组分析显示: 亚洲人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44), 其余基因模型无统计学意义, 高加索人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(P>0.05). 根据对照组纳入人群进行亚组分析显示: 对照组来源人群的共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48), 其余基因模型无统计学意义, 对照组来源于医院的人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(P>0.05).

结论: *XPA* A23G基因多态性的等位基因、显性基因模型、隐性基因模型、相加基因模型与食管癌易感性可能无相关性, 共显性基因模型与食管癌易感性可能有相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *XPA*基因; 单核苷酸多态性; 食管癌; Meta分析

核心提示: 目前, 国内外有多项研究比较了人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)A23G多态性与食管癌易感性的报道, 但他们研究的结果不完全一致, 本研究旨在采用Meta分析的方法对国内外相关的文献进行系统评价, 以明确*XPA* A23G多态性与食管癌易感性的关系.

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源. *XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5348-5355 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5348.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5348

研发前沿

对DNA修复基因研究成为热点之一, 机体DNA修复系统基因在维持基因组功能完整性、修复致癌因子所致的生物大分子损伤及抗癌过程中有着重要作用. 本研究为今后食管癌的个体化预防及诊治提供重要参考.

0 引言

在全球, 食管癌是常见恶性肿瘤之一, 居消化系常见恶性肿瘤第3位, 是第6位癌性死亡的疾病[1], 在我国, 食管癌也属于高发肿瘤, 是导致癌性死亡常见恶性肿瘤之一[2]. 食管癌的发生机制尚未完全阐明, 其存在个体差异并具有明显的家族聚集性, 这表明遗传因素在其中起着很大的作用.

目前, 有很多流行病学研究致力于食管癌易感基因的寻找, 对DNA修复基因研究成为热点之一, 人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)是一种进化保守的DNA修复酶, 在*XPA*基因的5端非编码区ATG启动子上游4个核苷酸位置存在一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点多态A23G(rs1800957), 其对细胞蛋白质

创新盘点
本文对5种基因模型都进行了分析, 更全面的分析了*XPA* A23G多态性与食管癌易感性的关系, 并且纳入研究文献报道最多.

水平的表达有明显的影响[3,4]. 目前国内外有多项研究比较了*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的报道, 但他们研究的结果不完全一致, 并且近年又有新的文献发表, 为此, 本研究旨在采用Meta分析的方法对国内外相关的文献进行系统评价, 以明确*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 全面检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库, 同时检索在研研究和相关学术组织网站, 检索截止日期为2015-04-01, 文献语种限定为中文和英文, 英文检索词为: "esophageal cancer"、"esophageal neoplasms"、"xeroderma pigmentosum group A"、"DNA repair gene"、"XPA"、"NER"、"genetic polymorphism"、"polymorphisms"、"variant", 中文检索词: "食管癌"、"食道癌"、"食道肿瘤"、"食管肿瘤"、"多态性"、"XPA"、"DNA修复基因"、"NER", 复杂检索用布尔逻辑运算连接检索词, 所有检索策略通过多次预检索后确定.

纳入标准: (1)试验组是经病理证实是食管癌患者, 对照组是非肿瘤人群, 并且研究评估了*XPA* A23G多态性; (2)文献为病例-对照研究; (3)研究中可获得详细的数据; (4)基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05); (5)文献限定为中英文.

排除标准: 无法获取数据资料的文献, 个案报道, 非病例-对照研究, 重复发表的研究.

1.2 方法

1.2.1 资料提取: 两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要, 在排除明显不符合纳入标准的试验后, 对可能符合纳入标准的试验阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准. 两位研究者交叉核对纳入试验的结果, 对有分歧而难以确定其是否纳入的试验, 通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入.

1.2.2 质量评价: 病例对照研究的方法学质量评价由2名研究人员按照Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表, 通过三大块8个条目进行方法学质量评价[5]. NOS对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则, 一般认为星标≥6分为高质量.

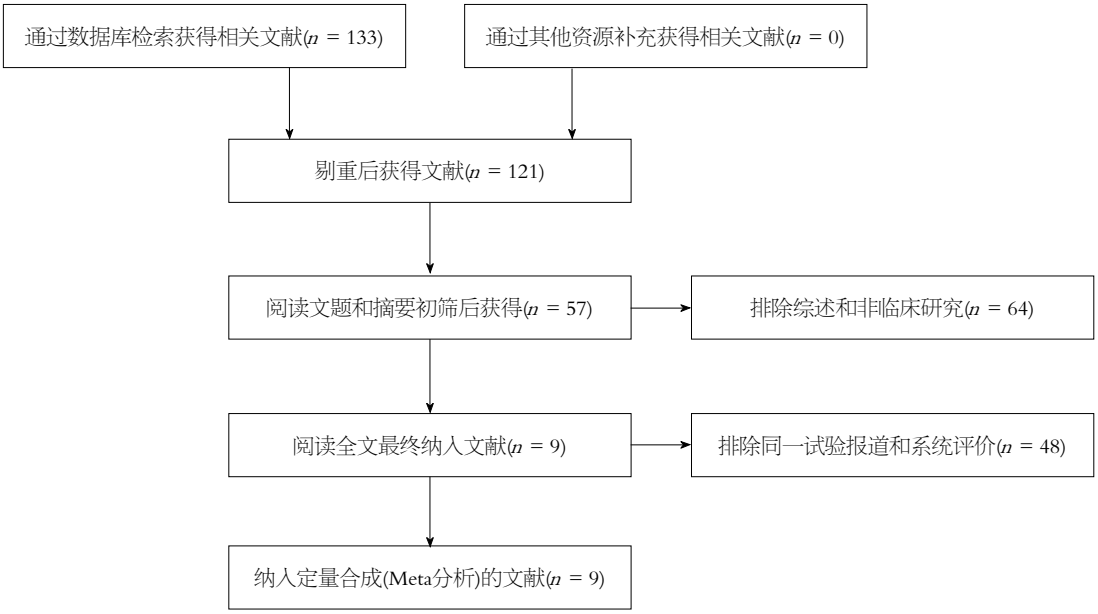
统计学处理 采用Stata12.1统计软件进行Meta分析. 纳入文献之间是否存在异质性运用Q检验进行, 无异质性(P>0.1, I^2≤50%)选择固定效应模型, 如果存在异质性(P<0.1, I^2>50%)则选择随机效应模型. 分别统计各基因模型的合并比值比(odds ratio, OR)和各效应量以95%置信区间(confidence interval, CI)表示. 5种基因模型包括: 等位基因(G *vs* A)、显性基因模型(GA+AA *vs* GG)、隐性基因模型(AA *vs* GA+GG)、相加基因模型(GG *vs* AA)及共显性基因模型(GA *vs* AA+GG). 并且以基因检测方法、纳入研究原始资料来源及种族进行亚组分析, 敏感性分析通过逐个剔除单个纳入研究评估这一研究对合并效应量的影响. 通过漏斗图法分析以及采用Egger检验分析发表偏倚.

2 结果

2.1 纳入研究基本情况 最初共检索到133篇文献, 中文文献41篇, 英文文献92篇. 剔重后获得文献121篇. 阅读题目和摘要后排除不符合纳入标准文献64篇, 剩下难以判断的通过查阅全文排除48篇, 最终纳入9篇文献[6-14](图1). 5篇为中文文献, 4篇为英文文献, 其中实验组食管癌患者2065例, 对照组非肿瘤人数3552例. 纳入文献中有4篇对照组选择为医院人群, 5篇对照组选择为人群, 有7篇研究对象为亚洲人群, 有2篇研究对象为高加索人群. 文献质量评价均为6颗星以上, 为高质量病例-对照研究, 对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05)(表1).

2.2 Meta分析结果 *XPA* A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析的结果如表2. 等位基因、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型异质性检验结果分别为: I^2 = 91.0%、83.9%、88.0%及89.7%, 显示存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量, 共显性基因模型异质性检验结果为: I^2 = 30.2%, 无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并效应量.

按5种基因模型分析: 等位基因模型(OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34)、显性基因模型(OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23)、隐性基因模



应用要点

研究DNA损伤修复基因的多态性对于发现易感人群, 早期预防和发现肿瘤以及为基因药物的开发提供有意义的靶点.

图 1　文献筛选流程.

表 1　纳入文献基本特征

纳入研究	国家	种族	对照组来源	基因检测方法	基因型(对照组/病例组)				P_{HWE}	NOS
					总数	AA	GG	GA		
张文翠[12] 2006	China	Asian	HB	PCR-RFLP	206/206	91/66	33/44	82/96	0.412	7
Hall等[10] 2007	European	Caucasian	HB	PCR-RFLP	171/974	15/125	75/398	81/451	0.875	9
黄欣欣[8] 2007	China	Asian	PB	PCR-RFLP	150/402	59/210	22/32	69/160	0.843	7
刘冉[9] 2007	China	Asian	PB	PCR-RFLP	96/96	50/38	11/11	35/47	0.535	6
Feng等[6] 2008	China	Asian	HB	PCR-RFLP	196/201	85/54	28/56	83/91	0.181	7
Guo等[7] 2008	China	Asian	PB	PCR-RFLP	327/612	123/162	65/128	139/322	0.169	8
朱晓玲[14] 2008	China	Asian	PB	PCR-SSCP	188/203	69/63	50/52	69/88	0.063	7
Pan等[11] 2009	USA	Caucasian	HB	PCR-RFLP	380/458	35/88	179/151	166/219	0.589	8
甄茜[13] 2012	China	Asian	PB	PCR-RFLP	351/400	107/159	99/53	145/188	0.826	7

HWE: 遗传平衡定律; NOS: 方法学质量评价; PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术; PB: 来源人群; HB: 来源医院.

型(OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42)及相加基因模型(OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92), 各基因型与食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35)(表2).

按人群种族进行亚组分析: 针对亚洲人群等位基因模型(OR = 0.92, 95%CI: 0.66-1.27)、显性基因模型(OR = 0.94, 95%CI: 0.58-1.50)、隐性基因模型(OR = 0.81, 95%CI: 0.55-1.19)以及相加基因模型(OR = 0.92, 95%CI: 0.50-1.70)食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高具有统计学相关性(OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44), 针对高加索人群食管癌易感性与各遗传基因模型均不具有统计学意义(P>0.05)(图2).

按对照组人群选择进行亚组分析: 针对来源于人群等位基因模型(OR = 1.08, 95%CI: 0.76-1.54)、显性基因模型(OR = 0.71, 95%CI: 0.45-1.13)、隐性基因模型(OR = 0.95, 95%CI: 0.60-1.50)及相加基因模型(OR = 1.27, 95%CI: 0.65-2.46)食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 共显性基因模型与罹患食

名词解释

XPA: 是一种进化保守的DNA修复酶, 在XPA基因的5端非编码区ATG启动子上游4个核苷酸位置存在一个单核苷酸多态性(SNP)位点多态A23G(rs1800957), 其对细胞蛋白质水平的表达有明显的影响, 他可与受损的DNA结合, 引发切除修复过程.

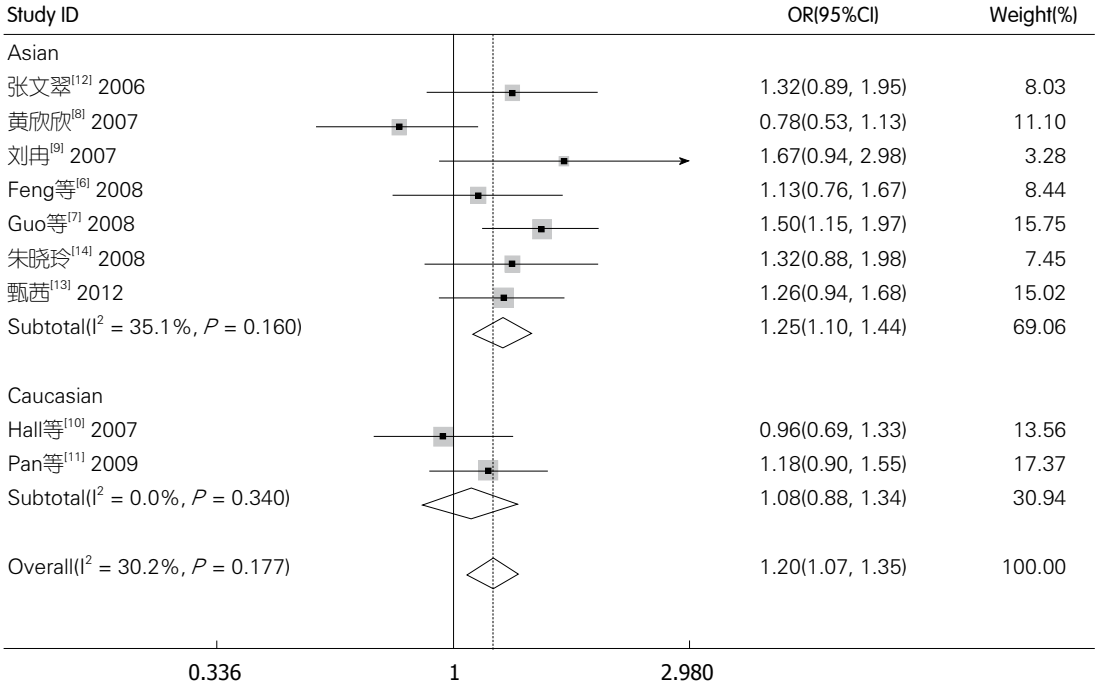


图 2 基于不同种族对*XPA* A23G多态性与食管癌易感性关系的森林图(共显性基因模型). XPA: 着色素干皮病基因.

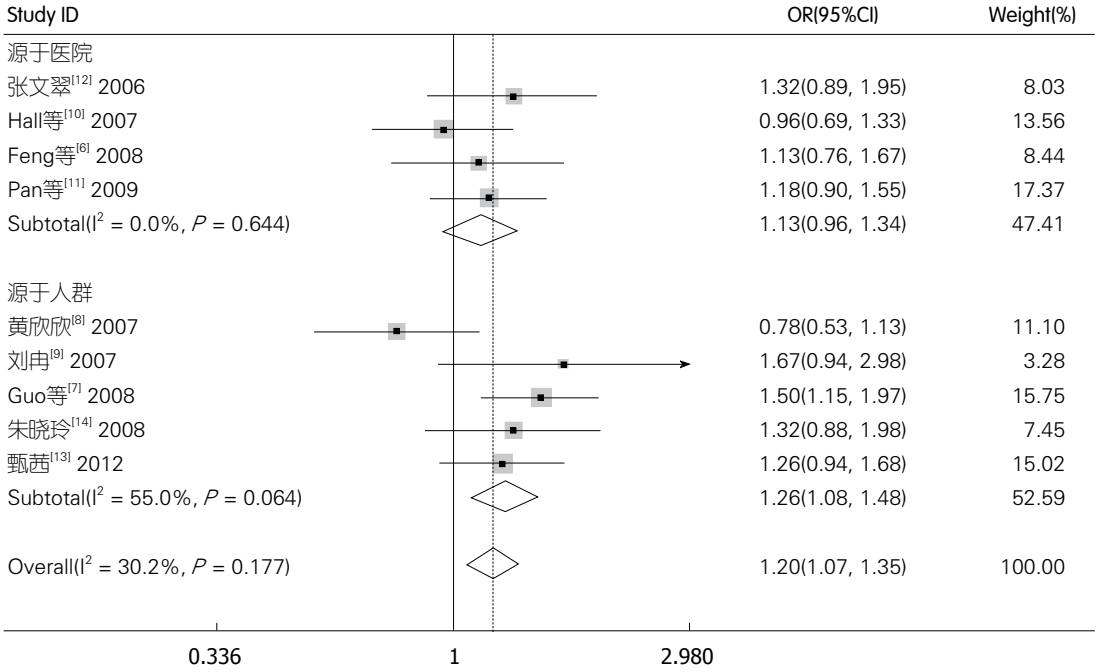


图 3 基于对照组人群选择对*XPA* A23G多态性与食管癌易感性关系的森林图(共显性基因模型). XPA: 着色素干皮病基因.

管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.26, 95%CI: 1.08,1.48), 针对来源于医院的人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(P>0.05)(图3).

2.3 发表偏移分析 针对各基因模型分别采用漏斗图、Begg秩相关法及Egger回归法进行量化分析, 结果均未见发表偏移. 其中共显性基因模型(GA *vs* AA+GG)的P值为0.944, 其Begg漏斗图及Egger回归图(图4).

3 讨论

肿瘤的患病危险度主要由环境因素和个体易感性决定的, 肿瘤易感基因的遗传多态性可能改变DNA修复能力(DNA repair capacity,

表 2 *XPA* A23G多态性与食管癌易感性Meta分析和敏感性分析结果

变量	*n*	G *vs* A		GA+AA *vs* GG		AA *vs* GA+GG		GG *vs* AA		GA *vs* AA+GG	
		OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)
总数	9	1.01 (0.76, 1.34)	91.0	0.87 (0.61, 1.23)	83.9	0.97 (0.66, 1.42)	88.0	1.12 (0.65, 1.92)	89.7	1.20 (1.07, 1.35)	30.2
种族											
亚洲	7	0.92 (0.66, 1.27)	90.7	0.94 (0.58, 1.50)	85.5	0.81 (0.55, 1.19)	86.2	0.92 (0.50, 1.70)	89.4	1.25 (1.10, 1.44)	35.1
高加索	2	1.41 (0.99, 2.02)	80.2	0.69 (0.44, 1.10)	78.0	1.98 (1.31, 2.98)	30.0	2.23 (1.19, 4.17)	65.3	1.08 (0.88, 1.34)	0.0
对照组来源											
医院对照	4	0.93 (0.56, 1.56)	94.2	1.09 (0.61, 1.98)	89.4	1.00 (0.46, 2.16)	91.7	0.95 (0.34, 2.69)	93.4	1.13 (0.96, 1.34)	0.0
人群对照	5	1.08 (0.76, 1.54)	89.4	0.71 (0.45, 1.13)	79.3	0.95 (0.60, 1.50)	87.0	1.27 (0.65, 2.46)	87.6	1.26 (1.08, 1.48)	55.0

OR: 优势比; CI: 置信区间; XPA: 着色素干皮病基因.

同行评价

采用了Meta分析的方法及合理的纳入和排除标准, 最终纳入9篇文献, 5篇为中文文献, 4篇为英文文献, 分析全面, 结论较可靠.

DRC), 其修复能力的不足, 易导致基因突变率的增加, 从而增加肿瘤易感性, 影响治疗效果及预后[15]. DNA损伤修复方式中核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是最主要的DNA修复途径, 其主要修复一些较大的DNA损伤[16]. *XPA*基因是NER通路中重要的修复酶之一, 其在各种不利因素所导致的细胞DNA损伤中起着重要作用, 他对修复致癌因子所致的损伤及维持基因组的功能完整性至关重要[17]. *XPA*在NER通路中主要与复制蛋白A结合、XPC、转录因子ⅡH、HPX及ERCC1-XPF复合体及DNA聚合酶共同作用, 完成DNA修复[4,15].

本研究纳入9篇高质量文献, 对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05), 针对*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性进行Meta分析. 黄欣欣[8]、Hall等[10]研究提到*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性有相关性, 朱晓玲[14]研究发现*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性无相关性, 张文翠[12]和Feng等[6]研究显示*XPA* A23G基因多态性中AG+GG基因型降低食管癌罹患风险, 甄茜[13]研究提到*XPA*基因rs1800975位点GG基因型可能是食管癌的易感基因型, 刘冉[9]研究提到外周血中表达水平改变的食管癌易感基因中*XPA*基因5'侧翼区GG基因型与XPA mRNA水平降低有关, Guo等[7]研究提到*XPA* A23G基因多态性中AG+GG基因型明显比AA基因型对食管癌的罹患风险低. Pan等[11]研究提到AG或GG较AA有较高的食管癌罹患风险. 本文通过5种遗传基因模型探讨对*XPA*基因A23G位点多态性与食管癌的易感性的关系. Meta分析结果显示: *XPA*基因A23G位点多态性的等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型与食管癌的易感性无统计学相关性, 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性. 本研究的结果的影响因素很多, 如种族、对照组纳入人群、基因型检测方法等, 我们对种族及对照组人群进行亚组分析, 亚洲人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性, 与其他各遗传基因模型均无统计学意义, 这可能与人种、居住环境及遗传因素有关. 对照组来源于人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性, 与其他各遗传基因模型均无统计学意义, 这提示对照组选择来源于人群较来源于医院更具有代表性, 并且相关研究应该在对照组人群的选择上尽量为人群.

异质性通常来源于研究对象的遗传背景差异、非遗传因素的干扰以及试验设计的质量差别[18]. 本文纳入研究异质性较大, 因此我们进行了亚组分析和敏感性分析, 以此来寻找异质性来源. 敏感性分析发现逐个剔除纳入文献对遗传模型合并效应量的异质性无明

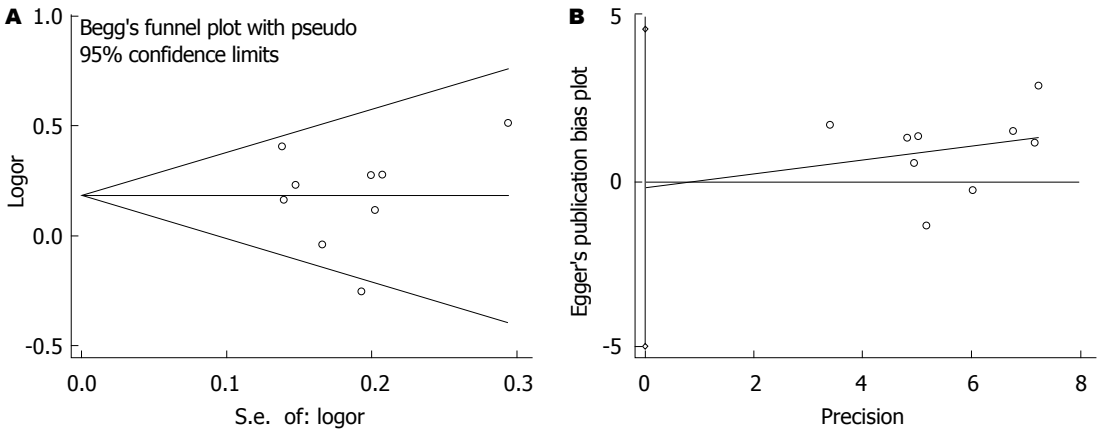


图 4　共显性基因Begg漏斗图. A: Begg漏斗图; B: Egger回归图.

显影响.

本Meta分析有明显的局限性, 主要表现在: (1)纳入研究均为病例对照研究, 文献异质性较大、质量相对较低, Meta分析二次研究受限于原始研究固有的偏倚和缺陷; (2)纳入研究中只包括亚洲人群和高加索人群, 故结果不能适用其他种族; (3)纳入研究数量少, 其的样本量较小, 故本研究结果存在一定偏差; (4)纳入研究大部分缺乏相关数据信息, 未能研究*XPA*基因与其他基因的相互作用, 这可能与食管癌易感性有关联.

XPA A23G基因多态性的等位基因、显性基因模型、隐性基因模型、相加基因模型与食管癌易感性可能无相关性, 共显性基因模型与食管癌易感性可能有相关性.

4　参考文献

1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]

2 汤钊猷, 蒋国梁. 现代肿瘤学. 上海: 复旦大学出版社, 2011; 792

3 Kozak M. Interpreting cDNA sequences: some insights from studies on translation. *Mamm Genome* 1996; 7: 563-574 [PMID: 8679005 DOI: 10.1007/s003359900171]

4 Wu X, Zhao H, Wei Q, Amos CI, Zhang K, Guo Z, Qiao Y, Hong WK, Spitz MR. XPA polymorphism associated with reduced lung cancer risk and a modulating effect on nucleotide excision repair capacity. *Carcinogenesis* 2003; 24: 505-509 [PMID: 12663511 DOI: 10.1093/carcin/24.3.505]

5 Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2195 [PMID: 23658850 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002195]

6 Feng XX, Duan PF, Wang LB, Zhang JB, Lu ZX. [Study on the relationship between polymorphisms of XPA gene and susceptibility of esophageal cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2008; 29: 930-933 [PMID: 19173862]

7 Guo W, Zhou RM, Wan LL, Wang N, Li Y, Zhang XJ, Dong XJ. Polymorphisms of the DNA repair gene xeroderma pigmentosum groups A and C and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a population of high incidence region of North China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 263-270 [PMID: 17653764 DOI: 10.1007/s00432-007-0283-0]

8 黄欣欣. XPA、XRCC3基因多态性、环境因素与食管癌、贲门癌、非贲门胃癌易感性的关系. 福州: 福建医科大学, 2007

9 刘冉. 食管癌易感基因的表达特征与遗传易感性标记的研究. 南京: 东南大学, 2007

10 Hall J, Hashibe M, Boffetta P, Gaborieau V, Moullan N, Chabrier A, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Janout V, Fabiánová E, Holcatova I, Hung RJ, McKay J, Canzian F, Brennan P. The association of sequence variants in DNA repair and cell cycle genes with cancers of the upper aerodigestive tract. *Carcinogenesis* 2007; 28: 665-671 [PMID: 17040931 DOI: 10.1093/carcin/bgl160]

11 Pan J, Lin J, Izzo JG, Liu Y, Xing J, Huang M, Ajani JA, Wu X. Genetic susceptibility to esophageal cancer: the role of the nucleotide excision repair pathway. *Carcinogenesis* 2009; 30: 785-792 [PMID: 19270000 DOI: 10.1093/carcin/bgp058]

12 张文翠. 遗传与环境危险因素在淮安人群食管癌发生中的作用. 南京: 东南大学, 2006

13 甄茜. 河南汉族人群XPA基因多态性与食管癌易感性的关系. 郑州: 郑州大学, 2012

14 朱晓玲. DNA修复基因hOGG1、XPC和XPA多态性与食管鳞状细胞癌易感性关系的研究. 武汉: 华中科技大学, 2008

15 Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1513-1530 [PMID: 12496039]

16 Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Sci Am* 1995; 272: 72-79 [PMID: 7871410 DOI: 10.1038/scientificamerican0395-72]
17 Tang FD, Yonehara N, Imai Y, Takiuchi S, Inoki R, Bian RL. [Releases of bradykinin and substance P by heating hind paw of rat]. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1994; 15: 232-234 [PMID: 7526600]
18 Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J* 2005; 46: 270-273; quiz 274 [PMID: 15902354]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、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学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5356

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5356-5360
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例

张明明, 李 娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马 明, 郭继锐

背景资料

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点, 其作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 本文PDT联合白介素-2(interleukin-2, IL-2)治疗模式发挥了免疫协同效应, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发.

同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科; 卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 河北医科大学第一医院肿瘤科 河北省石家庄市 050031

马明, 中国心脑血管病诊疗产业技术创新战略联盟 北京市 100071

郭继锐, 河北医科大学临床学院图书馆 河北省石家庄市 050031

张明明, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.

河北省2014年医学科学研究重点课题计划基金资助项目, No. 20140483

作者贡献分布: 本课题由安永辉与张明明设计; 病历统计与数据分析由张明明、马明及李秀莉共同完成; 研究过程操作由张明明与马文华完成; 论文撰写由张明明完成; 研究过程由安永辉、李娜及郭继锐指导.

通讯作者: 安永辉, 主任医师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院肿瘤科. sjzyhd@vip.sina.com
电话: 0314-85917272

收稿日期: 2015-09-17
修回日期: 2015-10-28
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Ming Ma, Ji-Rui Guo

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Ming Ma, Chinese Strategic Alliance of Industry Technology Innovation for Diagnosis and Treatment of Cardio Cerebral Vascular Disease, Beijing 100071, China

Ji-Rui Guo, Library, the Clinical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: Key Scientific and Technological Research Project of Hebei Province, No. 20140483

Correspondence to: Yong-Hui An, Chief Physician, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. sjzyhd@vip.sina.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-10-28
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of photodynamic therapy combined with interleukin-2 (IL-2) on the prognosis of advanced esophageal cancer.

METHODS: Thirty patients with advanced esophageal cancer were collected and randomly divided into two groups: A and B. Group A (15 cases) was treated by photodynamic therapy (PDT) alone, and group B (15 cases) was treated by PDT combined with intramuscular injection of IL-2. Adverse reactions were recorded. The local control rates at 3 mo, 6 mo and 1 year, and survival rates at 6 mo and 1 year were calculated and compared between the two groups.

RESULTS: The incidence rate of fever was

significantly higher in group B than in group A (93.3% *vs* 53.3%, $P < 0.05$). The incidence rates of chest pain, cough, and expectoration did not differ significantly between the two groups. The local control rate at 6 mo was better in group B than in group A, but there was no statistically difference (6.7% *vs* 13.3%, $P > 0.05$). The local control rate at 1 year was significantly better in group B (14.3% *vs* 53.8%, $P < 0.05$). The survival rate at 1 year was higher in group B than in group A (73.3% *vs* 53.3%), but there was no statistically difference.

CONCLUSION: Photodynamic therapy and IL-2 have synergistic effects on advanced esophageal cancer, which can change tumor microenvironment, enhance immunity and reduce tumor recurrence, and adverse reactions are mild.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Photodynamic therapy; Interleukin-2; Esophageal cancer; Immune cell chemotaxis; Immunity

Zhang MM, Li N, Li XL, Ma WH, An YH, Ma M, Guo JR. Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5356-5360 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356

摘要

目的: 探讨光动力联合重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2)对中晚期食管癌临床预后的影响.

方法: 将30例中晚期食管癌患者随机分为2组, 其中15例仅行单纯光动力治疗(photodynamic therapy, PDT); 15例行PDT联合IL-2肌肉注射, 对所有患者进行不良反应监测, 复查内镜随访治疗结束后3、6 mo、1年局部复发患者数, 随访1年死亡例数.

结果: 发热发生率B组较A组升高(93.3% *vs* 53.3%, $P<0.05$), 胸痛、咳嗽、咳痰发生率两组差异无统计学意义; 随访6 mo局部控制率B组优于A组(6.7% *vs* 13.3%), 差异无统计学意义; 1年局部控制率B组优于A组(14.3% *vs* 53.8%, $P<0.05$); 1年生存率B组高于A组(73.3% *vs* 53.3%), 但差异无统计学意义.

结论: PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 光动力治疗; 白介素-2; 食管癌; 免疫细胞趋化现象; 免疫效应

核心提示: 光动力疗法作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究报道光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, 本文PDT联合白介素-2(interleukin-2)治疗模式发挥了免疫协同效应, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景.

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐. 光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5356-5360 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356

0 引言

肿瘤常规治疗手段有手术、放疗和化疗, 随着医学科学技术的高速发展, 微创治疗术越来越盛行. 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为新的微创治疗手段, 已开始应用于多种恶性肿瘤的治疗中[1,2], 并已成为控制肿瘤生长、改善患者生存质量、延长生存期的有效的治疗方法. 研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应[3], PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应[4]. 重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2)作为免疫调节制剂可用于多种恶性肿瘤的治疗. 本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨联合治疗的免疫机制, 进一步评价临床预后, 取得很好的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-04/2015-04河北医科大学第一医院肿瘤科收治的中晚期食管癌患者30例, 随机分为2组, A组15例, 仅行单纯PDT治疗; B组15例, 行PDT联合IL-2肌肉注射(intramuscular injection, *im*). 男性20例, 女性10例, 年龄40-75岁, 肿瘤分期: Ⅲ期18例, Ⅳ

研发前沿

研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应. PDT联合IL-2治疗模式治疗中晚期食管癌, 目前尚未见人报道.

相关报道

张雪梅等研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的. PDT作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于其独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点.

创新盘点
本文PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 为综合治疗中晚期食管癌提供新的治疗方法.

期12例, 两组一般资料具有临床可比性. 纳入标准: 所有病例均经胃镜、病理及影像学检查确诊, Ⅲ、Ⅳ期食管癌患者(无法进行根治性手术), 所有患者均自愿做光动力或光动力+IL-2治疗, 并签署知情同意书, 拒绝姑息性手术、放疗、化疗或其他治疗手段; 预计生存期≥3 mo, KPS评分≥60分; 心肺功能能耐受光动力治疗, 无明显血液、肝功能损伤. 排除标准: 长期服用免疫抑制类药物、肝肾功严重损伤; 有其他严重内科疾患或不可控的感染. 光敏剂: 喜泊芬(重庆华鼎生产, 避光-20 ℃保存); 采用桂林公司生产630-PDT型半导体激光治疗系统; 重组人白介素-2(沈阳三生).

1.2 *方法*

1.2.1 *治疗方案*: 光动力治疗, 参考文献[5]: 给药前常规以光敏剂喜泊芬行皮肤过敏试验, 阴性以5 mg/kg静脉注射光敏剂药物的给药剂量, 加入生理盐水注射液100 mL内静脉滴注. 给药后24 h在胃镜引导下使用波长630 nm的半导体激光对准病变部位照射, 根据病灶治疗反应照射1-3次, 功率密度150 mW/cm^2, 照光时间30 min, 能量密度270 J/cm^2. 照射时尽量保持病灶各处照射均匀, 最外缘需超过病灶边缘至少0.5 cm; 光动力联合IL-2治疗: 光动力治疗前2 d给予IL-2 100万IU(1支) *im*, 1支/次, 2次/d, 余方法同上.

1.2.2 *光动力微创术后护理*: 术后3 d禁食水, 给予肠外营养支持, 并且联合组给予人血白蛋白10 g(1瓶)静滴3 d(1瓶/d), 3 d后给予流食, 然后逐渐过渡到正常饮食. 给予光敏剂后, 患者需要佩戴墨镜. 光动力治疗后2 wk内严格避免阳光直射, 1 mo后可逐渐恢复正常外出.

1.2.3 *疗效评价标准*: (1)不良反应观察指标: 术后次日查血常规、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、凝血功能等指标, 统计两组患者治疗后发热、胸痛、咳嗽、咳痰等不良反应发生率; (2)局部控制率: 局部控制失败的标准为临床、影像及病理证实的原位复发. 随访: 所有治疗结束后3、6 mo、1年, 复查内镜了解有无肿瘤原位复发, 并取组织病理证实; (3)生存率: 随访患者入组接受治疗开始计算至1年死亡例数, 计算生存率.

统计学处理 应用SPSS14.0统计分析软件进行数据分析, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用χ^2检验(四格表的确切概率法), P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
本文证实PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广.

2 结果

2.1 *不良反应及实验室检查结果* B组14例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 13例凝血功能提示存在高凝状态(D-二聚体升高为主), 15例出现CRP轻度升高; A组8例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 12例凝血功能提示存在高凝状态, 10例出现CRP轻度升高, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 发热发生率B组较A组升高(93.3% *vs* 53.3%, P = 0.023<0.05); 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义(分别为60.0% *vs* 66.7%, P = 1.000>0.05; 73.3% *vs* 86.7%, P = 0.651>0.05).

2.2 *随访不良反应相关指标* 术后2 wk内发热、胸痛、咳嗽、咳痰经退热(注射用赖氨匹林0.9 g *im*), 解痉(盐酸消旋山莨菪碱10 mg *im*)、镇痛(盐酸吗啡注射液10 mg *im*)等对症治疗后好转; 高凝状态患者给予预防性抗凝治疗(低分子肝素钙5000 IU 1次/d, 皮下注射, 连用7 d), 术后1 mo复查血常规、凝血功能、CRP均恢复正常.

2.3 *局部控制率* 术后3 mo复查胃镜并取组织病理证实, 两组均未见肿瘤原位复发, 随访6 mo、1年, 两组均未见失访患者; 随访6 mo, 局部控制率B组6.7%(1/15)优于A组13.3%(2/15)(P = 1.000>0.05); 随访1年, 局部控制率B组14.3%(2/14)优于A组53.8%(7/13)(P = 0.046<0.05).

2.4 *生存时间* 2014-02开始收集患者, 2014-04收集结束开始入组治疗, 采用电话、信件方式随访至2015-04, B组生存率73.3%(11/15), A组生存率53.3%(8/15), 两组差异无统计学意义(P = 0.450>0.05). 患者死亡是因肿瘤进展、多发转移引起全身衰竭所致, 无光动力治疗相关性死亡.

3 讨论

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 致死率在我国位居第4位, 是河北省地方特色肿瘤病种, 绝大多数中晚期食管癌患者确诊时已经丧失了手术根治的机会, 而中晚期食管癌的主要症状特点均合并不同程度的吞咽困难, 故缓

解进食情况与改善生活质量是临床治疗的首要问题. 食管支架已广泛应用于治疗食管癌引起的食管狭窄, 张雪梅等[6]研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的(如消化道出血、严重肺部感染). 光动力疗法作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于在肿瘤方面独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点[1,7], 他是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞[8], 抗肿瘤效应机制主要包括对肿瘤细胞的直接杀伤、对肿瘤血管的损伤、局部炎症反应及后续的抗肿瘤免疫反应[9]. 对中晚期食管癌患者能明显改善梗阻症状, 改善生活质量及延长生存期等优势[10,11]. PDT作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究[12]证实PDT除具有直接杀伤肿瘤细胞和破坏肿瘤组织结构等局部效应, 还可诱导机体的抗肿瘤免疫效应, 增强机体各种免疫细胞的抗肿瘤作用. 重组人IL-2是一种淋巴因子, 可使细胞毒T淋巴细胞、自然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖, 并使其杀伤活性增强, 还可以促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用, 是机体免疫应答的重要物质之一, 是一种免疫增强剂. 本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨两种治疗的免疫机制, 从而为综合治疗晚期食管癌提供新的理论依据.

有研究[13]证明, PDT所引起的急性炎症反应可以趋化多种免疫细胞向炎症部位聚集并促进他们释放多种炎症介质从而促进机体的抗肿瘤免疫效应, 死亡的肿瘤细胞碎片可被各种免疫细胞所吞噬, 尤其是树突状细胞(dendritic cells, DC), 进而发挥其抗原提呈作用, 有利于获得性免疫的形成, 从而在抗肿瘤免疫中起重要作用. 本实验PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌1年局控率优于单纯PDT组, 表明IL-2可显著提高PDT抗肿瘤疗效, 有很好的增强患者免疫力和预防复发的作用. 可能的机制为PDT致靶细胞坏死后所释放的抗原, 在IL-2配合下可形成免疫趋化现象, 特别是可以提高DC对肿瘤抗原的识别和抗原递呈, 形成肿瘤抗原特异性T细胞的能力, 与上述文献报道的一致. 随访1年生存率联合组高于单纯光动力组(73.3% *vs* 53.3%), 但差异无统计学意义, 考虑可能与样本量少有关, 若增加样本量可能会有阳性结果. PDT疗法同任何一种疗法一样, 也存在一定的不良反应, 除了常见的光过敏反应外, 患者还会出现发热、胸痛、咳嗽、咳痰等, 这与光动力照射破坏并杀伤肿瘤细胞及其营养血管而造成的坏死物质吸收有关, 经抗感染、解痉镇痛等对症处理, 上述症状均在短期内消失[14]. 本实验出现的不良反应在2 wk内经对症治疗后好转, 与上述文献一致, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义, 发热发生率联合组较光动力组升高(P<0.05), 可能的机制: (1)IL-2可促进多种T细胞的增殖活化, 并刺激主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类抗原等多种细胞表面分子的表达和多种细胞因子的产生, 有效的介导及扩大了炎症反应, 从而造成有利于免疫应答的局部微环境; (2)IL-2有可能直接作用于B细胞促进其增殖、分化. 本实验IL-2激活增强免疫, 机体过度调动免疫细胞应答, 可能造成短时间免疫细胞消耗量过大, 我们认为有必要提早给予白蛋白恢复自身免疫亚群平衡, 本实验联合组术后及时给予白蛋白, 取得较好的临床预后效果.

总之, 本实验光动力联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广. 由于本研究样本有限, 仍需我们加大样本及长时间的临床观察, 有待进一步研究.

名词解释

PDT: 是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞.

4 参考文献

1 Anand S, Ortel BJ, Pereira SP, Hasan T, Maytin EV. Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors. *Cancer Lett* 2012; 326: 8-16 [PMID: 22842096 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.026]

2 李黎波, 李文敏, 项蕾红. 光动力疗法在中国的应用与临床研究. 中国激光医学杂志 2012; 21: 278-307

3 Yoo JO, Ha KS. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 295: 139-174

同行评价

PDT是食管癌治疗新技术, 疗效确切. 增加重组人IL-2有免疫协同作用, 临床实用类论文, 有参考价值.

[PMID: 22449489 DOI: 10.1016/B978-0-12-394306-4.00010-1]

4 杨宛莹, 张南征. 光动力疗法联合相关治疗研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 556-560

5 刘慧龙, 李慧莉, 贾晓燕, 介雅慧, 徐留柱, 刘端祺. 光动力疗法治愈上消化道癌5例的临床分析. 中国激光医学杂志 2013; 22: 93-95

6 张雪梅, 杨迪, 马洪升. 食管癌支架置入术后并发症分析. 临床荟萃 2014; 29: 61-63

7 吴立国, 董宝瑜, 董国成, 肖德宝. 光动力医学在骨肿瘤诊断和治疗基础研究中的应用. 河北医科大学学报 2014; 34: 1102-1104

8 Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 250-281 [PMID: 21617154 DOI: 10.3322/caac.20114]

9 Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013; 10: 331-341 [PMID: 24284082 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011]

10 李黎波, 罗荣城, 廖旺军, 张鸣江, 罗宇玲, 缪景霞. 内镜下叶吩姆钠-光动力学疗法治疗恶性肿瘤的临床研究. 中国激光医学杂志 2007; 16: 27-30

11 Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 278-284 [PMID: 23019392 DOI: 10.3904/kjim.2012.27.3.278]

12 Milla Sanabria L, Rodríguez ME, Cogno IS, Rumie Vittar NB, Pansa MF, Lamberti MJ, Rivarola VA. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 36-45 [PMID: 23046998]

13 Garg AD, Nowis D, Golab J, Agostinis P. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis* 2010; 15: 1050-1071 [PMID: 20221698 DOI: 10.1007/s10495-010-0479-7]

14 杨欣艳, 盛剑秋, 王昕, 李爱琴, 余东亮, 谢惠, 上官俊玲, 汤姗. 光动力治疗食管癌不良反应分析及防治. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 696-698

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5361

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5361-5365
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

海岛地区军人上消化道出血病因

郭廷麟, 韩琰奇, 黄 斌

郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌, 中国人民解放军海军四一三医院内一科 浙江省舟山市 316000

郭廷麟, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 课题设计由郭廷麟与黄斌完成; 数据采集和统计分析由郭廷麟与韩琰奇完成; 论文写作由郭廷麟完成.

通讯作者: 黄斌, 主任医师, 316000, 浙江省舟山市定海区昌国街道文化路98号, 中国人民解放军海军四一三医院内一科. 1787653@qq.com
电话: 0580-6782571

收稿日期: 2015-07-18
修回日期: 2015-10-22
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands

Ting-Lin Guo, Yan-Qi Han, Bin Huang

Ting-Lin Guo, Yan-Qi Han, Bin Huang, Department of Internal Medicine I, the 413th Hospital of the People's Liberation Army, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bin Huang, Chief Physician, Department of Internal Medicine Ⅰ, the 413th Hospital of the People's Liberation Army, 98 Wenhua Road, Changguo Street, Dinghai District, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. 1787653@qq.com

Received: 2015-07-18
Revised: 2015-10-22
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the etiology of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in soldiers living in sea islands.

METHODS: The possible etiologies of 146 patients with UGIB were retrospectively collected. The differences in clinical data between soldiers and non-soldiers were compared, such as the percentages of patients with peptic ulcers, esophageal gastric varices and cancer.

RESULTS: Compared with non-soldiers, soldiers with UGIB who were living in sea islands had more males and were younger. The stomach and duodenum were the more common bleeding sites in soldiers. 85.2% of UGIB soldiers had peptic ulcers, which were higher than 33.6% in non-soldiers with UGIB ($P < 0.001$). Esophageal gastric varices was less common in UGIB soldiers compared with non-soldiers (3.7% *vs* 35.3%). The frequencies of NSAIDs-related and cancer-related bleeding between the two groups were similar. 96.3% of soldiers and 92.7% of non-soldiers underwent successful conservative management ($P = 0.671$).

CONCLUSION: The etiologies of UGIB in soldiers living in sea islands are different from those of non-soldiers. Peptic ulcers are common but esophageal gastric varices is less common in soldiers living in sea islands. The prognosis for most UGIB soldiers is good.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Etiology; Soldier; Sea islands; Peptic ulcer

背景资料
舟山地处沿海岛屿, 驻扎军队较多, 上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)在驻地军人中有一定的发病率, 其病因构成尚不明确, 与非军人的差别也不明确.

同行评议者
刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

创新盘点
该研究以海岛地区UGIB军人作为研究对象，研究其病因构成特点，并与非军人做比较.

Guo TL, Han YQ, Huang B. Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5361-5365 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5361.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5361

摘要

目的: 分析海岛地区军人上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的病因.

方法: 回顾性分析中国人民解放军海军四一三医院近年来收治的146例次UGIB患者的病因, 比较军人组与非军人组病因构成及其差别(例如消化性溃疡, 食道胃底静脉曲张破裂, 恶性肿瘤各自所占的百分比), 分析军人组病因构成的原因.

结果: 海岛地区军人UGIB患者的年龄较轻、男性为主, 出血部位以胃和十二指肠更多见. 病因中消化性溃疡占85.2%, 食管胃底静脉曲张破裂占3.7%; 非军人UGIB病因中消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂分别占33.6%和35.3%, 军人组中消化性溃疡比例明显高于非军人组(P<0.001), 而军人组中食管胃底静脉曲张破裂出血明显低于非军人(P<0.001), 非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs)及恶性肿瘤相关出血两者比例差别不大(P>0.05). 两组的内科保守治愈率分别为96.3%和92.7%.

结论: 海岛地区军人UGIB病因有别于一般人群, 以消化性溃疡为主, 食管胃底静脉曲张的发病率较低. 绝大多数军人UGIB患者的预后良好.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道出血; 病因; 军人; 海岛; 消化性溃疡

核心提示: 海岛地区军人上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding)病因以消化性溃疡为主, 在军人组中所占比例明显高于非军人组; 军人组中食管胃底静脉曲张、非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs)相关出血、恶性肿瘤、糜烂性胃炎所占比例均较低, 尤其是食管胃底静脉曲张占比明显低于非军人组.

郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌. 海岛地区军人上消化道出血病因. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5361-5365 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5361.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5361

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)原因众多, 近些年由于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)的广泛使用以及内镜技术的应用, 其病因的构成有所变化. 国内一项流行病学调查认为比较常见的病因包括消化性溃疡、急性胃黏膜病变、恶性肿瘤、食管胃底静脉曲张[1-3]. 而在国外, 研究[4,5]认为, 常见的病因包括消化性溃疡、食管胃底静脉曲张、食管炎、糜烂性胃十二指肠炎、贲门黏膜撕裂综合症、血管畸形、占位性病变(胃息肉或胃癌)、杜氏溃疡病; 罕见的病因包括胆道出血、胰腺出血、主动脉肠瘘; 还有11%的病例病因不明确. 另一项研究表明, 军人UGIB病因以消化性溃疡(74.0%)和糜烂性胃炎(16.8%)为主[6]. 我国沿海岛屿众多, 驻扎军队较多, 军队伤病员尤其是驻岛军队伤病员有其特殊性, UGIB病因构成还不明确, 与非军人的差别也不清楚. 本研究通过比较军人和非军人UGIB病例的病因构成, 分析海岛地区军人UGIB的病因特点.

1 材料和方法

1.1 材料 入组标准: 年龄在18周岁以上, 排除下消化道出血病例, 经胃镜检查明确诊断为UGIB的住院患者. 本研究纳入中国人民解放军海军四一三医院2008-06/2015-05共146例次UGIB住院治疗病例, 男107例, 女39例, 年龄53.7岁±20.0岁. 其中军人(试验组)27例, 年龄34.1岁±22.1岁, 非军人(对照组)119例, 年龄58.1岁±16.4岁.

1.2 方法 收集资料, 包括年龄、性别、身份(军人和非军人)、既往病史、NSAIDs用药史、烟酒史、主要症状、相关实验室检查指标[包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞总数(red blood cell count, RBC)、血小板总数(platelet, PLT)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cre)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆

红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombintime, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]、入院前24 h出血量估计、出血部位、出血次数和住院天数; 非静脉曲张UGIB使用奥美拉唑治疗, 静脉曲张破裂UGIB使用奥美拉唑+生长抑素治疗; 内科治疗有效定义: 出院前出血停止, 大便潜血转阴. 本研究主要通过比较军人和非军人的UGIB的常见病因构成, 得出军人组病因特点.

统计学处理 使用SPSS20.0进行统计分析. 对于计数资料, 采用卡方检验或Fisher精确概率检验进行分析. 对于计量资料, 符合正态分布的采用*t*检验进行统计分析, 不符合正态分布的采用Mann-Whitney检验进行统计分析. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 军人及非军人UGIB的基线资料比较 从表1可以看出, 军人与非军人相比, 其UGIB患者的年龄较轻、男性更多见(均$P<0.05$). 从症状看, 军人UGIB出现呕血的情况较为少见, 为22.2%, 但与非军人相比未达到显著统计学差异($P = 0.079$). 两者实验室检查HGB、BUN、ALB. PT均无明显差别, 而非军人的APTT较军人平均长7 s($P = 0.032$). 军人的食管出血较为少见, 仅为3.7%, 而胃和十二指肠的出血占大多数(92.5%), 与非军人相比差异明显($P<0.001$). 在出血次数、住院时间和疾病转归方面, 军人和非军人均无显著差别($P>0.05$).

2.2 军人组与非军人组UGIB病因构成比较 消化性溃疡在军人组中占85.2%(23/27), 明显高于非军人组的33.6%(40/119)($P<0.001$). 食管胃底静脉曲张在军人组中占3.7%(1/27), 明显低于非军人组的35.3%(42/119)($P<0.001$). NSAIDs相关出血和恶性肿瘤出血在军人组中分别占3.7%(1/27)和0%, 低于非军人组的5.9%(7/119)和8.4%, 但两者间的差别没有统计学意义.

3 讨论

该研究的主要发现: 海岛地区军人UGIB病因以消化性溃疡为主, 在军人组中所占比例明显高于非军人组; 军人组中食管胃底静脉曲张、NSAIDs相关出血、恶性肿瘤、糜烂性胃炎所占比例均较低, 尤其是食管胃底静脉曲张占比明显低于非军人组. 而非军人UGIB病因中消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂大致相同, 还有少部分是恶性肿瘤和NSAIDS相关出血.

海岛地区军人UGIB的病因以消化性溃疡为主, 罕见病因为食管胃底静脉曲张破裂和NSAIDs药物, 无恶性肿瘤. 其中原因考虑主要以下几点: (1)环境因素, 军人工作、生活、训练环境比较特殊, 尤其是舰艇部队官兵, 在密闭狭小的舱室内工作、生活, 条件更加艰苦, 可能对官兵的心理和生理健康造成一定的影响, 而且基层部队的医疗条件较差, 官兵自身保健意识不强, 是导致消化性溃疡多发的一个重要原因; (2)年龄因素, 基层部队官兵多为团以下干部和战士, 多为青壮年, 年龄相对多在35岁以下, 因此消化性溃疡发病率较高, 而恶性肿瘤发病率相对极低. 国内一个多中心的回顾性研究[7]表明, 18岁以下的中国儿童UGIB患者中, 排第一位的病因是糜烂性胃炎(33.5%), 其次是十二指肠溃疡(23.2%). 糜烂性胃炎百分比随着年龄增大逐渐降低, 十二指肠溃疡百分比随着年龄增大逐渐增加.该研究表明年龄因素确实对UGIB的病因构成影响很大. 另有研究[8,9]发现布洛芬和乙酰水杨酸摄入是UGIB的重要原因, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与其并没有明显关联, 服药与*H. pylori*感染也没有明显关联; (3)入伍前的体检筛选, 军人中病毒性肝炎和酒精性肝病发病率极低, 因此肝硬化所致食管胃底静脉曲张破裂导致出血的发病率也极低.

食管胃底静脉曲张的问题, 尽管少, 也应该引起重视. 尽管所有官兵在入伍前都经过严格体检, 乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎病毒感染的患者均不能入伍, 入伍后感染乙型病毒性肝炎或者丙型病毒性肝炎的官兵极少, 另外因军队对官兵饮酒管理较为严格, 所以酒精性肝病的发病率极低, 所以青年官兵中因病毒性肝炎或者酒精性肝病导致肝硬化产生食道胃底静脉曲张的极少, 但是本研究入组病例中仍有1例军人UGIB病因为食管胃底静脉曲张破裂出血的, 该军人虽经积极抢救, 但仍死亡, 所以说虽然食管胃底静脉曲张破裂在军人中发病率极低, 但因为其预后较差, 且容易反复出血, 还是应该给予足够的重视.

同行评价
针对特殊人群的疾病研究, 有一定的创新性.

表 1 UGIB的基线资料比较

项目	军人(n = 27)	非军人(n = 119)	P值
年龄(岁)	34.1 ± 22.1	58.1 ± 16.4	<0.001
性别(男)[n(%)]	25(92.6)	82(68.9)	0.014
吸烟[n(%)]	3(11.1)	27(22.7)	0.290
饮酒[n(%)]	1(3.7)	27(22.7)	0.028
NSAIDs服用史[n(%)]	1(3.7)	7(5.9)	
症状[n(%)]			0.079
呕血	6(22.2)	50(42.0)	
仅黑便	21(77.7)	69(58.0)	
实验室检查			
HGB(g/L)	95.4 ± 23.0	87.2 ± 24.9	0.188
BUN(mmol/L)	9.6 ± 5.3	9.2 ± 6.5	0.849
ALB(g/L)	34.8 ± 8.2	34.8 ± 6.4	0.994
PT(s)	14.1 ± 1.5	15.0 ± 2.1	0.197
APTT(s)	29.8 ± 3.6	36.8 ± 9.8	0.032
初始24 h出血量(mL)	327.6 ± 292.5	465.9 ± 462.2	0.155
出血部位[n(%)]			<0.001
食管	1(3.7)	25(21.1)	
胃	12(44.4)	65(54.6)	
十二指肠	13(48.1)	13(10.9)	
其他[1]	1(3.7)	13(10.9)	
出血次数[n(%)]			0.362
1	26(96.3)	96(80.7)	
2	1(3.7)	6(5.0)	
≥3	0(0.0)	7(5.9)	
疾病转归[n(%)]			0.671
内科治疗有效	26(96.3)	110(92.4)	
转手术治疗	1(3.7)	3(2.5)	
其他[2]	0(0.0)	6(5.0)	
住院时间(d)	13.0 ± 9.4	10.1 ± 11.0	0.062

[1]考虑系上消化道出血, 但出血部位不明; [2]包括死亡、放弃治疗或失访. UGIB: 消化道出血; HGB: 血红蛋白; BUN: 尿素氮; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

该研究的结果有助于拟定战时卫勤保障方案、预案, 有助于指导战时野战医疗所或者海上医疗所的器械和药品配置. 战场环境下, 军人处于应激状态, 应激性胃炎和应激性溃疡的发病率增加, 导致UGIB发病率可能会升高[10], 军队医疗机构应提高救治水平. 国外研究[11,12]表明, 急性UGIB的病死率在10%左右, 早期胃镜干预对于明确出血部位及原因, 止血治疗均有极大的帮助. 近年来随着PPI的广泛应用和内镜下止血技术的快速发展, UGIB患者的预后逐步提高, 病死率逐渐下降[13-15]. 奥美拉唑还可以显著降低应激性UGIB的发病率[16]. 此外, 经动脉导管栓塞止血也是一个快速有效的止血方法[17].

该研究的不足之处: (1)军人组共27例, 样本量偏少, 希望在下一步的研究中多积累一些病例; (2)本研究属于单中心研究, 病员均来源于舟山地区的居民和驻扎当地的军人, 有其局限性和特殊性, 比如饮食习惯、气候条件等; 不过加拿大的一项多中心的研究[18]表明环境空气污染物的水平不会增加消化性溃疡患者出现UGIB的概率; (3)回顾性的病例对照研究可信度较前瞻性研究差一些; (4)由于入组病例既往*H. pylori*感染资料缺乏, 大部分患者未接受*H. pylori*检查. 入院期间多属急症, 经过PPI药物治疗, 考虑*H. pylori*检测的准确性受到影

响, 我们未给出*H. pylori*感染相关的数据, 故无法就两组间*H. pylori*感染率做出比较.

4 参考文献

1 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 李兆申. 中国上消化道出血的临床流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 83-86

2 严艳, 冯晓莹, 张伯伦. 老年性上消化道出血的临床分析–附193例. 世界华人消化杂志 2000; 8: 74

3 Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422-429 [PMID: 18206878 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.024]

4 Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1035-1068 [PMID: 8804374]

5 Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bò N, Monica F, Fabris L, Salvat HH, Bassi N, Okolicsanyi L. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-224 [PMID: 19409558 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.051]

6 潘武, 张南征. 军人上消化道出血453例病因及诱因分析. 临床军医杂志 2006; 36: 699-700

7 Yu Y, Wang B, Yuan L, Yang H, Wang X, Xiao Y, Mei H, Xu C. Upper Gastrointestinal Bleeding in Chinese Children: A Multicenter 10-Year Retrospective Study. *Clin Pediatr* (Phila) 2015 Oct 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26467562]

8 Usta M, Urganci N. Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: The Role of Helicobacter pylori Infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use. *West Indian Med J* 2015; 64: 113-116 [PMID: 26360683 DOI: 10.7727/wimj.2014.130]

9 Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 762-768.e6 [PMID: 21699808 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.020]

10 Constantin VD, Paun S, Ciofoaia VV, Budu V, Socea B. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 279-284 [PMID: 19795020]

11 Szura M, Pasternak A. Upper non-variceal gastrointestinal bleeding - review the effectiveness of endoscopic hemostasis methods. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1088-1095 [PMID: 26421105 DOI: 10.4253/wjge.v7.i13.1088]

12 Kurien M, Lobo AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding. *Clin Med* 2015; 15: 481-485 [PMID: 26430191 DOI: 10.7861/clinmedicine.15-5-481]

13 Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2011; 141: 62-70 [PMID: 21447331 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.048]

14 李兆申, 杜奕奇, 湛先保. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州). 中华消化内镜杂志 2009; 26: 449-452

15 王洛伟, 李兆申. 上消化道出血的内镜治疗进展. 世界华人消化杂志 1999; 7: 73-74

16 Liu BL, Li B, Zhang X, Fei Z, Hu SJ, Lin W, Gao DK, Zhang L. A randomized controlled study comparing omeprazole and cimetidine for the prophylaxis of stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2013; 118: 115-120 [PMID: 23061387 DOI: 10.3171/2012.9.JNS12170]

17 Heining-Kruz S, Finkenzeller T, Schreyer A, Dietl KH, Kullmann F, Paetzel C, Schedel J. Transcatheter arterial embolisation in upper gastrointestinal bleeding in a sample of 29 patients in a gastrointestinal referral center in Germany. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1071-1079 [PMID: 26367022]

18 Quan S, Yang H, Tanyingoh D, Villeneuve PJ, Stieb DM, Johnson M, Hilsden R, Madsen K, van Zanten SV, Novak K, Lang E, Ghosh S, Kaplan GG. Upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer disease is not associated with air pollution: a case-crossover study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 131 [PMID: 26467538 DOI: 10.1186/s12876-015-0363-6]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5366

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5366-5371
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值

马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英

背景资料
急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)行急诊内镜检查在消化界已达成共识, 是消化道出血首选治疗方法, 但对于Rockall评分高危患者, 因其风险较大, 实施内镜检查与治疗的具体时机并未形成共识.

马丽娜, 滨州医学院临床医学院 山东省烟台市 264003

张乃丽, 滨州医学院基础医学院 山东省烟台市 264003

王加斌, 江苏省沭阳县人民医院消化科 江苏省沭阳县 223600

雷宇峰, 刘变英, 山西煤炭中心医院消化内科 山西省太原市 030006

马丽娜, 主治医师, 硕士, 主要从事消化内科的研究.

滨州医学院科技计划基金资助项目, No. BY2014KJ08

作者贡献分布: 本课题由马丽娜、张乃丽及雷宇峰共同设计; 胃镜检查由雷宇峰与刘变英完成; 研究过程由马丽娜、张乃丽、王加斌及刘变英完成; 数据分析由马丽娜、张乃丽及王加斌完成; 本论文写作由马丽娜与张乃丽完成.

通讯作者: 刘变英, 教授, 主任医师, 030006, 山西省太原市学府街101号, 山西煤炭中心医院消化内科. liubianying@126.com
电话: 0535-6913258

收稿日期: 2015-08-24
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score

Li-Na Ma, Nai-Li Zhang, Jia-Bin Wang, Yu-Feng Lei, Bian-Ying Liu

Li-Na Ma, Clinical Medical School, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Nai-Li Zhang, School of Basic Medical Sciences, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Jia-Bin Wang, Department of Gastroenterology, Shuyang People's Hospital, Shuyang 223600, Jiangsu Province, China

Yu-Feng Lei, Bian-Ying Liu, Department of Gastroenterology, Shanxi Coal Center Hospital, Taiyuan 030006, Shanxi Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Binzhou Medical University, No. BY2014KJ08

Correspondence to: Bian-Ying Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanxi Coal Center Hospital, 101 Xuefu Street, Taiyuan 030006, Shanxi Province, China. liubianying@126.com

Received: 2015-08-24
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic and therapeutic effect of emergency endoscopy in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) patients with a high-risk Rockall score.

METHODS: The clinical data for 55 high-risk patients with NVUGIB treated at Department of Gastroenterology of Shanxi Coal Center Hospital from August 2011 to December 2013 were analyzed retrospectively. Of these patients, 30 who underwent endoscopy in 24-48 h were allocated to the emergency endoscopy group, and 25 who underwent endoscopy after 48 h were allocated to the control group. Data including age, sex, bleeding history, chronic disorder history, time from bleeding to endoscopic examination, blood transfusion, shock index, hemoglobin,

length of hospital stay, expenses, Rockall score, etiology diagnosis rate, length of hospital stay, and mortality were compared between the two groups to find the variables with a significant difference.

RESULTS: The two groups had no significant differences in etiology ($P > 0.05$). There were statistical differences between the two groups in etiology diagnosis rate (93.33% *vs* 56.00%, $P = 0.001 < 0.01$), hospitalization time (10.0 d ± 6.7 d *vs* 16.4 d ± 7.3 d, $P < 0.05$), and cost of hospitalization (13034.4 yuan ± 9967.2 yuan *vs* 14110.2 yuan ± 9780.8 yuan, $P < 0.05$). The two groups had no significant differences in mortality rate (6.67 *vs* 12.00%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Emergency endoscopy is a reliable and safe modality for NVUGIB patients with a high-risk Rockall score.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rockall score; Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; Emergency endoscopy

Ma LN, Zhang NL, Wang JB, Lei YF, Liu BY. Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5366-5371 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5366.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5366

摘要

目的: 探讨急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值.

方法: 对2011-08/2013-12山西煤炭中心医院消化内科55例ANVUGIB Rockall评分高危患者的临床资料、治疗方法及治疗结果作回顾性分析研究, 其中出血后24-48 h内行急诊内镜检查患者30例, 出血后3-5 d行内镜检查患者25例, 比较行急诊内镜组与非急诊内镜组的病因检出率、住院花费、住院时间、输血量、死亡率等指标.

结果: 急诊内镜组与非急诊内镜组的出血病因构成差异无统计学意义(P>0.05); 急诊内镜组病因确诊率高于非急诊内镜组(93.33% *vs* 56.00%)(P = 0.001<0.01); 急诊内镜组住院时间和住院费用及输血量显著低于非急诊内镜组(10.0 d±6.7 d *vs* 16.4 d±7.3 d, 13034.4元±9967.2元 *vs* 14110.2元±9780.8元, 1180.7 mL±634.7 mL *vs* 1420 mL±725.9 mL)(P<0.05); 急诊内镜组死亡率低于非急诊内镜组(6.67% *vs* 12.00%)(P>0.05).

结论: 对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行急诊内镜检查虽不能明显降低其死亡率, 但可以显著改善其医疗过程, 有利于临床, 其优势尚待大样本的临床研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Rockall评分; 非静脉曲张性上消化道出血; 急诊内镜

核心提示: 本文对55例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding)Rockall评分高危患者的临床资料及治疗结果进行了回顾性分析, 认为行急诊内镜病因确诊率高, 住院费用少, 住院天数短, 输血量少, 可以显著改善医疗过程, 节约医疗成本.

马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英. Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5366-5371 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5366.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5366

研发前沿

对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行内镜检查与治疗时, 应密切关注影响其预后的危险因素, 要重视对患者基础疾病的干预与治疗, 以改善高危患者的生存率. 对于Rockall评分高危患者何时实施内镜检查和治疗是目前需要解决和规范的问题.

0 引言

Rockall危险度评分体系是Rockall等对住院患者的临床资料进行综合分析后建立的评分体系, 能较好地反映出急性上消化道出血的危险程度[1]. 文献报道[2,3]Rockall评分高危患者病死率高, 本文将2011-08/2013-12山西煤炭中心医院55例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)Rockall评分高危患者进行的急诊内镜和非急诊内镜检查结果, 部分患者同时行内镜下止血治疗的结果进行回顾性研究, 以探讨Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值与意义. 现将结果分析报告如下.

1 材料和方法

1.1 临床资料 选择2011-08/2013-12主因“呕血、黑便”入住山西煤炭中心医院消化内科的患者. 入选标准: (1)年龄>18岁; (2)临床诊断为非静脉曲张性上消化道出血; (3)Rockall评

相关报道
有报道称对于NVUGIB患者, Rockall评分是简单有用的预后评估方法, 评分值越高的患者死亡风险越高, 在给患者划分不同风险组时Rockall评分会被用到.

表 1 急性上消化道出血患者的Rockall再出血和死亡危险性评分系统

变量	0分	1分	2分	3分
年(岁)	<60	60–79	≥80	–
休克	无休克[1]	心动过速[2]	低血压[3]	–
伴发病	无	–	心力衰竭、缺血性心脏病和其他重要伴发病	肝衰竭、肾衰竭、癌肿播散
胃镜诊断	无病变, Mallory–Weiss综合症	溃疡等其他病变	上消化道恶性疾病	–
胃镜下出血征象	无或有黑痂	–	上消化道血液潴留、黏附血凝块、显露血管或喷血	–

[1]收缩压>100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 心率<100次/min; [2]收缩压>100 mmHg, 心率>100次/min; [3]收缩压<100 mmHg, 心率>100次/ min. 最小积分0分, 最大积分11分, 积分≥5为高危, 3–4分为中危, 0–2分为低危.

表 2 两组患者一般情况及危险性评分比较

项目	急诊内镜组	非急诊内镜组
性别(男/女)	19/11	17/8
年龄(岁)	66.3 ± 12.4	65.8 ± 11.7
血红蛋白(g/L)	59.2 ± 7.5	60.1 ± 7.4
Rockall评分(分)		
5	13	12
6	14	11
7	3	2

分≥5分. 排除标准: (1)未行内镜检查的患者; (2)下消化道出血的患者; (3)病情尚未稳定即签字出院的患者. 共选取55例患者, 其中男性36例, 女性19例, 年龄50-82岁, 平均年龄68岁. 临床表现为呕血30例, 黑便10例, 呕血及黑便同时存在15例, 其中Rockall评分[4](参照表1)5分25例, Rockall评分6分25例, Rockall评分7分5例. 出血后24-48 h内行急诊内镜检查患者30例, 出血后3-5 d行内镜检查患者25例. 两组患者的性别、年龄、入院化验血红蛋白及Rockall评分差异均无统计学意义(P>0.05, 表2). 设备: 电子胃镜为日本FUJION EG-450WR、EG-590WR及OLYMPUS GIF-H260、GIF-XQ240Z. 高频电治疗仪为维尔康SICC200型, 射频治疗仪为立德LDRF-50型, 氩离子治疗仪为ERBE APC300, 注射针、喷洒管、高频电凝器、金属钛夹等治疗附件均为日本OLYMPUS公司产品.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 常规治疗: 两组患者入院后均给予吸氧, 行心电、血压、指脉氧饱和度监测, 禁食水、行止血、质子泵抑制剂抑酸、扩容等对症支持治疗, 化验血红蛋白<70 g/L者给予输血纠正贫血, 有休克症状者抢救休克. 急查血常规、血型、输血前系列、凝血系列、肾功能、电解质、血糖等化验, 行心电图、腹部B超等检查.

内镜检查及治疗: 积极纠正循环衰竭, 待血红蛋白上升至70 g/L后行内镜检查. 使用内镜依次观察食管、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门、十二指肠球部后壁、球后处及降段, 退镜时仔细观察进镜时未见部位, 胃内积血较多时采用吸引及转动体位等方法, 如观察困难则终止检查, 发现出血病灶则对出血灶进行治疗, 如局部喷洒药物止血; 注射止血药物; 氩离子凝固止血; 射频热凝止血; 高频电凝止血; 金属钛夹止血等.

1.2.2 观察指标: (1)内镜下出血标志: 活动性出血指病灶处有喷血、涌血或渗血, 非活动性出血指出血已停止, 胃内见大量积血, 包括病灶基底部呈褐色、附着血凝块或有非出血性裸露血管等近期出血征象; (2)原因不明的出血诊断标准: 内镜检查未发现出血病灶或可能引起出血的病因; (3)止血成功标志: 患者症状好转, 病情平稳, 再无呕血、黑便症状, 监测心率、脉搏及血压稳定、尿量足(>30 mL/h), 大便转黄, 大便潜血化验呈阴性. 治疗结果: (1)病情好转出院; (2)患者死亡.

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行数据录入和统计学分析, 正态分布的计量资料采用独立样本t检验比较不同组间差异, 非正态分布的计量资料选用秩和检验, 计数资料则采用χ^2检验, 设定α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

表 3　两组患者的出血病因及病因检出率 n(%)

出血病因	急诊内镜组(n = 30)	非急诊内镜组(n = 25)
胃溃疡	7(23.33)	5(20.00)
十二指肠球部溃疡	6(20.00)	2(8.00)
复合性溃疡	5(16.67)	1(4.00)
急性胃黏膜病变	4(13.33)	2(8.00)
食管、胃恶性肿瘤	5(16.67)	4(16.00)
Dieulafoy溃疡	1(3.33)	0
不明原因出血	2(6.67)	11(44.00)

应用要点

Rockall评分高危患者行急诊内镜检查与治疗不增加死亡风险, 可显著提高病因确诊率, 并能有效指导后续治疗, 缩短医疗进程, 有效节约医疗成本.

2 结果

2.1 两组患者的出血病因及病因检出率比较　急诊内镜组与非急诊内镜组的病因构成差异无统计学意义(P>0.05, 表3). 急诊内镜组28例患者病因诊断明确, 2例因胃腔内积血影响观察, 确诊率93.33%, 非急诊内镜组14例确诊, 原因不明11例, 确诊率56%, 两组确诊率差异有统计学意义(P = 0.001<0.01).

2.2 两组患者的住院时间、住院费用、输血量、死亡人数及死亡率比较　急诊内镜组住院时间和住院费用及输血量显著低于非急诊内镜组(10.0 d±6.7 d *vs* 16.4 d±7.3 d, 13034.4元±9967.2元 *vs* 14110.2元±9780.8元, 1180.7 mL±634.7 mL *vs* 1420 mL±725.9 mL)(P<0.05); 急诊内镜组死亡率低于非急诊内镜组[2(6.67%) *vs* 3(12.00%)](P>0.05).

3 讨论

ANVUGIB是指屈氏韧带以上消化道非静脉曲张性疾患引起的出血, 包括胰管或胆管的出血和胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血, 是临床常见的急、危、重症, 年发病率为(50-150)/10万, 病死率为6%-10%[5,6]. 临床上常见的病因包括消化性溃疡, 急性糜烂性胃炎和胃癌, 其中以消化性溃疡所致出血最为常见. 山西煤炭中心医院消化内科治疗的ANVUGIB Rockall评分高危患者病因亦以消化性溃疡居多, 包括胃溃疡、十二指肠溃疡和复合性溃疡, 其次为胃癌.

Rockall危险度评分系统是基于对大量的住院患者的临床过程进行观察得来的一些数据进行分析后, 确定的与预后不良相关的独立因素, 包括年龄、休克状况、伴发病、内镜诊断和内镜下出血征象等5项指标, 按积分大小将患者分为高危(≥5分)、中危(3-4分)或低危(0-2分)人群[1]. 有文献报道Rockall评分能准确估计患者预后及死亡的危险性[7,8], 也有文献[9]指出其预测死亡风险有价值, 而对再出血风险的预测价值较低. 2010年的非静脉曲张性上消化道出血(nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)处理国际共识指出Rockall评分对死亡的预测能力优于再出血, 推荐临床使用以提高对预后判断的准确性[10]. Rockall评分高危患者因出血量大, 且常合并多种基础性疾病, 病情危重, 再出血风险大, 死亡率较高[11,12].

ANVUGIB诊治指南指出内镜检查是出血病因诊断中的关键, 要尽早在出血后24-48 h内进行[4], 这种理念已逐渐被各级医院的临床医生所接受. 是由于消化道黏膜血流较丰富, 修复能力较强, 有些病变如急性胃黏膜病变可在短短几天内愈合而不留痕迹, 或较轻的病变可在出血后48 h内经质子泵抑制剂治疗后修复; 血管异常如Dieulafoy溃疡在活动性出血或近期出血期间才易于发现, 因此行急诊内镜能提高出血病因诊断的准确性. 有文献指出早期内镜治疗可降低出血相关的并发症及病死率[13]. 内镜治疗在ANVUGIB的应用中被认为是有效的, 被推荐为首选治疗方案[14-16]. 对同时存在2个或多个病变者急诊内镜检查可确定其出血病灶, 还可根据病变的特征判断是否有活动性出血或估计再出血的危险性, 并同时进行内镜下止血的局部治疗, 控制活动性出血, 减少再出血风险. 对于Rockall评分高危患者, 因其风险较大, 现认为实施内镜下检查与治疗应采取慎重态度, 待其病情平稳后再进行, 关于具体的时间选择并未给出确切的说明.

在本研究中, 根据实施内镜的时间点不同,

同行评价
该论文具有较好的临床应用价值, 对临床工作具有一定的指导意义.

对Rockall评分≥5分的高危患者进行预后分析, 急诊内镜(出血后24-48 h内)组与非急诊内镜(出血后3-5 d)组的一般情况(表2)无统计学意义的差异(P>0.05), 两组间Rockall评分亦无统计学意义差异(P>0.05). 在病因检出率、住院时间、住院费用、输血量、死亡率等方面进行比较, 发现急诊内镜组确诊率高, 住院天数短、花费少、输血量少, 与非急诊内镜组比较差异有统计学意义(P<0.05). 这可能与急诊内镜组在进行检查同时给予内镜下止血治疗有关. 提示对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行急诊内镜检查可以明显缩短其医疗过程, 节约医疗资源. 两组的死亡率相比, 无明显统计学差异(P>0.05), 说明内镜诊疗技术虽然已有较大发展与进步, 但Rockall评分高危患者的死亡率仍未有明显降低[17], 提示急诊内镜检查及内镜下止血治疗对Rockall评分高危患者预后的局限性, 引起死亡的因素不只与消化道出血有关, 还与合并的基础疾病有关[18], 对高危患者在治疗出血同时要重视其基础疾病的干预与治疗[11]. 具体相关性如何, 有待大样本的进一步研究.

行急诊内镜检查不仅能早期发现病因, 提高确诊率, 还能降低再出血风险, 指导后续治疗. 本研究中, 急诊内镜组的诊疗结果证实了以上结论, 非急诊内镜组中未见Dieulafoy溃疡和不明原因的出血相对多, 可能与出血后未行急诊内镜检查有关.

本研究中, 对于Rockall评分高危患者实施的内镜检查和治疗均是在有效对症治疗, 改善生命体征的情况下进行的, 没有出现因为内镜检查而死亡的患者, 以出血后48 h为分界点区分急诊内镜组和非急诊内镜组, 两组死亡率无统计学意义的差异(P>0.05), 说明了急诊内镜检查与治疗对于Rockall评分高危患者是安全可靠的, 不增加高危患者的死亡风险.

总之, Rockall危险度评分高危患者行急诊内镜检查不增加死亡风险, 可显著提高病因确诊率, 并能有效指导后续治疗, 缩短医疗进程, 有效节约医疗成本, 其优势尚待大样本的临床研究.

4 参考文献

1 Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321 [PMID: 8675081]

2 王国平, 夏晨梅, 陈霞, 张忠臣. 3种危险性评分在判断NVUGIB患者预后中的价值. 中华全科医学 2013; 11: 1902-1904

3 谢林, 艾敏, 沈薇. 1329例上消化道出血病因分析及风险评估. 重庆医学 2014; 43: 3336-3338

4 中华内科杂志编委会, 中华消化杂志编委会, 中华消化内镜杂志编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州). 中华内科杂志 2009; 48: 891-894

5 British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 Suppl 4: iv1-iv6 [PMID: 12208839]

6 Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857 [PMID: 14623622]

7 Musa SA, Brecker SJ, Rahman TM, Kang JY. Upper gastrointestinal haemorrhage in the acute cardiac care setting: antiplatelets and endoscopy. *Scott Med J* 2012; 57: 88-91 [PMID: 22555229 DOI: 10.1258/smj.2012.012006]

8 王长远, 汤辉, 王晶, 秦俭. Rockall评分对老年急性上消化道出血预后评估价值. 中国急救医学 2013; 33: 634-636

9 Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7779-7785 [PMID: 17203520]

10 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009]

11 许勤, 胡乃中, 刘衡, 崔小玲, 许建明. 急性非静脉曲张上消化道出血风险评估的临床研究. 中华消化杂志 2010; 30: 828-831

12 唐祖胜, 刘伟, 张小兰, 屈红, 潘庆敏, 张小乔. 埃索美拉唑治疗高危老年溃疡性上消化道出血的研究. 实用老年医学 2014; 28: 675-677

13 Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928-937 [PMID: 18753649 DOI: 10.1056/NEJMra0706113]

14 Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM, Asch SM, Kuipers EJ, Bardou M, Sung J, Enns R, Agreus L, Armstrong D, Spiegel BM. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710-1718 [PMID: 20686458 DOI: 10.1038/ajg.2010.180]

15 Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 425-428 [PMID: 20703110 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d1746]

16 邹多武. 亚太地区非静脉曲张性上消化道出血专家共识意见解读(四): 24小时内的内镜干预能够改善高危患者的预后. 中华消化杂志 2012; 32: 83-84

17 Wang CY, Qin J, Wang J, Sun CY, Cao T, Zhu DD. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3466-3472 [PMID: 23801840 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3466]

18 Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 84-89 [PMID: 19755976 DOI: 10.1038/ajg.2009.507]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5372

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5372-5376
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响

林百顺, 戴 勇

背景资料
目前, 胃癌作为常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期并失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量. 香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 联合常规化疗能够提高机体免疫. 相关研究表明, 白介素-10(interleukin-10, IL-10)是由Th2分泌的一种免疫细胞因子, 在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用.

同行评议者
杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

林百顺, 戴勇, 南华大学附属第一医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

林百顺, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤治疗的基础及临床研究.

湖南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 13C822

作者贡献分布: 此课题由林百顺设计; 研究过程由林百顺与戴勇操作完成; 数据测定和分析由林百顺完成; 论文写作由林百顺完成.

通讯作者: 林百顺, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院消化内科. hucw197811@163.com
电话: 0734-8899681

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-30
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer

Bai-Shun Lin, Yong Dai

Bai-Shun Lin, Yong Dai, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Education Department of Hu'nan Province, No. 13C822

Correspondence to: Bai-Shun Lin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, 69 Chuanshan Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. hucw197811@163.com

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-10-30
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-10 (IL-10) and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and sixteen patients with medium and advanced gastric cancer treated at the Affiliated Hospital of the University of South China from October 2013 to October 2014 were divided into a control group (n = 56) and an observation group (n = 60). The control group was given the FOLFOX4 regimen (oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil) alone, and the observation group was given lentinan plus the FOLFOX4 regimen. After the course of treatment, short-term curative efficacy, toxic side effects, levels of VEGF and IL-10, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS: After the course of treatment, the short-term curative rate in the control group and observation group was 55.4% and 65.0%, respectively, which had no statistical difference (P > 0.05). During treatment, the incidences of grades Ⅰ-Ⅱ neutropenia and grades Ⅰ-Ⅱ

myelosuppression in the observation group were statistically lower than those in the control group (P < 005 for both), while the incidences of gastrointestinal reaction and liver function damage in the two groups were statistically same (P > 0.05 for both). After treatment, in comparison with the control group, serum levels of VEGF and IL-10 in the observation group were statistically lower than those in the control group (P < 0.05 for both). At the six-month follow-up, scores of subjective symptom, psychological states, daily life and social activities and total score in the observation group were statistically higher than those in the control group (P < 0.05 for all), while scores of physiological status in the two groups were statistically same (P > 0.05).

CONCLUSION: Combined treatment of lentinan and FOLFOX4 regimen for medium and advanced gastric cancer has a relatively high short-term curative rate and can significantly reduce the incidence of toxic side effects, decrease the levels of VEGF and IL-10, and improve quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lentinan; FOLFOX4; Medium and advanced gastric cancer; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-10; Quality of life

Lin BS, Dai Y. Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5372-5376 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5372

摘要

目的: 探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响.

方法: 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例. 对照组给予奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶的FOLFOX4方案治疗, 在此基础上, 观察组联合应用香菇多糖治疗. 疗程结束后, 比较两组患者肿瘤近期疗效、不良反应、血清VEGF、IL-10水平及生活质量.

结果: 疗程结束后, 观察组和对照组肿瘤治疗近期有效率分别为65.0%和55.4%(P>0.05). 治疗期间, 与对照组相比, 观察组Ⅰ-Ⅱ度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低(P<0.05), 而胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 观察组VEGF、IL-10水平均明显低于对照组(P<0.05). 随访6 mo, 观察组主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分均明显高于对照组(P<0.05), 而两组患者生理状态评分比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 降低血清VEGF、IL-10水平, 提高生活质量, 值得临床上进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 香菇多糖; FOLFOX4; 中晚期胃癌; 血管内皮生长因子; 白介素-10; 生活质量

核心提示: 本文探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 结果表明, 香菇多糖可有效改善中晚期胃癌患者的生活质量, 同时可降低患者血清中VEGF、IL-10的水平, 为中晚期胃癌的联合用药治疗提供了数据支持.

林百顺, 戴勇. 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5372-5376 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5372

0 引言

由于早期临床症状的非特异性及健康意识薄弱, 多数胃癌患者在初次就诊时已进展至疾病的中晚期, 无法采取手术切除肿瘤病灶, 化疗则成为其主要治疗手段[1]. 在肿瘤治疗过程中, 生活质量改善是治疗有效性的一个重要指标[2,3]. 因此, 探讨疗效高、不良反应少及改善生活质量的化疗方案对中晚期胃癌的治疗意义重大.

研发前沿
目前中晚期胃癌的化疗疗效有限, 探索能够改善患者生活质量的化疗组合是目前的研究热点.

相关报道
有研究报道采用奥沙利铂联合卡培他滨化疗治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 不良反应发生率较少, 值得推广使用.

创新盘点
国内已开展香菇多糖针对晚期胃癌的辅助化疗, 但少见联合化疗方案对患者血清血管内皮生长因子、IL-10水平的影响观察, 本文可提供数据参考.

本研究旨在探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 以期为该疾病的临床治疗进一步提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例. 所有患者均经病理学确诊为胃癌, 按TNM分期均为Ⅲ期或者Ⅳ期, 具有可测量的实体肿瘤病灶, 并排除存在消化道出血、穿孔、梗阻等并发症、已发生颅内远处转移、血液系统疾病、自身免疫系统疾病及严重心肺、肝肾功能不全等患者. 其中对照组患者男性31例, 女性25例, 年龄47-69岁, 平均55.3岁±9.5岁; TNM分期: Ⅲ期36例, Ⅳ期20例. 观察组患者男性33例, 女27例, 年龄45-71岁, 平均56.2岁±9.7岁; TNM分期: Ⅲ期38例, Ⅳ期22例. 对照组合观察组在性别、年龄及TNM分期等一般资料方面比较无统计学差异(均P>0.05), 具有可比性. 使用药物: 奥沙利铂, 昆明贵研药业有限公司, 国药准字H20093552; 亚叶酸钙, 江苏盛迪医药有限公司, 国药准字H32024656; 5-氟尿嘧啶, 上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H31020593; 香菇多糖, 南京易亨制药有限公司, 国药准字H20055745.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予FOLFOX4化疗方案, 具体给药方法: 奥沙利铂85 mg/m^2, 静滴, d1; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静滴, d1和d2; 5-氟尿嘧啶400 mg/m^2, 快速静推, 1次/d, d1和d2, 剂量调整至600 mg/m^2, 持续静滴22 h, d1和d2, 2 wk为1个周期, 共治疗2个周期. 在此基础上, 观察组联合给予香菇多糖治疗, 具体方法: 香菇多糖1 mg+生理盐水250 mL静滴, 2次/wk, 疗程4 wk.

1.2.2 观察指标: 治疗4 wk结束后, 依据实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价实体瘤的近期治疗效果[4]: 完全缓解(complete remission, CR): 治疗后, 肿瘤病灶完全消失, 且肿瘤消失状态维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少≥50%, 而且此状态维持时间≥4 wk, 且4 wk内动态观察无新发病灶出现; 稳定(stable disease, SD): 经过治疗, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少<50%, 而且无新的肿瘤病灶出现; 恶化(progressive disease, PD): 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前增大≥25%或者有新的肿瘤病灶出现. 其中CR和PR均为近期治疗有效. 治疗期间, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准评估不良反应. 治疗前与治疗4 wk后, 抽取患者静脉血, 采用ELISA法检测比较两组患者血清VEGF、IL-10水平(试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司). 治疗结束后, 采用消化病生活质量指数(GLQI)评价两组患者治疗后的生活质量, 分值越高, 生活质量越高[5].

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0分析数据, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 治疗后, 对照组CR 12例, PR 19例, SD 15例, PD 10例, 近期有效率为55.4%; 观察组CR 14例, PR 25例, SD 16例, PD 5例, 近期有效率为65.0%. 对照组和观察组近期有效率比较差异无统计学意义(χ^2 = 1.12, P = 0.29).

2.2 两组患者不良反应比较 治疗期间, 两组患者均发生中性粒细胞减少症、骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应. 进行组间比较发现, 两组患者胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较差异无统计学意义(均P>0.05). 而与对照组相比, 观察组治疗期间Ⅰ-Ⅱ度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低, 比较都有统计学意义(均P<0.05)(表1).

2.3 两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 由表2可见, 治疗前, 组间VEGF、IL-10水平比较差异无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 两组患者上述指标水平均有不同程度降低(均P<0.05), 而观察组治疗后VEGF、IL-10水平均明显低于对照组(均P<0.05).

2.4 两组治疗后生活质量比较 观察组反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及

表 1　两组患者不良反应比较 (*n*)

不良反应	对照组(*n* = 56)		观察组(*n* = 60)	
	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度
中性粒细胞减少症	27	8	11[a]	5
骨髓抑制	28	9	10[a]	6
胃肠道反应	22	6	20	5
肝功能损害	12	8	10	7

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2　两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 (mean ± SD)

分组	*n*	时间	VEGF(ng/L)	IL-10(pg/mL)
对照组	56	治疗前	414.8 ± 50.7	86.7 ± 10.4
		治疗后	346.2 ± 56.2[a]	74.3 ± 9.7[a]
观察组	60	治疗前	416.1 ± 53.9	87.8 ± 11.5
		治疗后	301.4 ± 51.6[ac]	63.2 ± 10.7[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. VEGF: 血管内皮生长因子; IL-10: 白介素-10.

表 3　两组患者治疗后生活质量比较 (mean ± SD, 分)

项目	对照组(*n* = 56)	观察组(*n* = 60)	*t*值	*P*值
主观症状	65.8 ± 7.4	69.8 ± 6.2	3.16	0.00
生理状态	19.2 ± 4.4	18.7 ± 5.3	0.55	0.58
心理状态	13.7 ± 3.2	10.2 ± 2.3	3.06	0.00
日常生活及社会活动状态	15.8 ± 4.1	12.6 ± 2.7	5.14	0.00
总分	108.4 ± 12.3	120.6 ± 11.8	5.45	0.00

社会活动状态、总分评分均明显高于对照组(*P*<0.05), 两组患者生理状态评分组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

随着饮食结构、生活方式的改变, 胃癌的发生率表现出不断增高趋势, 给患者的健康和生活质量带来严重威胁[6,7]. 然而, 早期胃癌症状缺乏特异性, 早期胃癌的发现率低, 采取根治性手术治疗的胃癌患者很少. 多数患者在确诊胃癌时即到疾病的中晚期, 已不适合手术切除肿瘤病灶治疗, 化疗是其主要治疗手段[8,9]. 目前, 中晚期胃癌的化疗方案较多, 治疗疗效取得了不断进展, 但其有效性有待进一步提高, 作用机制有待进一步探讨.

FOLFOX4方案是目前临床治疗胃癌的常用化疗方案, 在中晚期胃癌中的治疗效果肯定, 且具有较好的耐受性[10]. 本研究中, 对照组采用FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率达55.4%, 但是治疗中出现中性粒细胞减少症及骨髓抑制仍然较高, 影响治疗依从性. 香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 具有很强的抗肿瘤活性, 作为一种生物反应调节剂, 联合常规化疗能够提高机体免疫、提高治疗效果、减轻不良反应[11,12]. 本研究中, 香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率可达65.0%, 治疗期间中性粒细胞减少症、骨髓抑制发生率明显降低, 结果表明香菇多糖能够提高中晚胃癌的治疗效果, 提高患者耐受性, 减少不良反应.

Tepper等[13]的研究显示, 胃癌的发生发展与新生血管形成及免疫功能下降密切相关. VEGF是诱导血管生成的重要细胞因子, 作用强, 特异性高, 在胃癌患者中高水平表达[14].

应用要点

本文初步探讨了香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是治疗中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量.

同行评价

本文探讨了香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及其对患者生活质量的影响, 实验设计合理, 统计方法正确, 结论可靠, 对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义.

IL-10主要是由Th2细胞分泌的一种免疫抑制因子, 在多种肿瘤细胞中过量表达, 通过抑制T细胞克隆增殖、NK细胞杀伤能力等多种途径负向调节细胞免疫, 促进肿瘤进展[15]. 本研究中, 与FOLFOX4方案治疗组相关, 联合应用香菇多糖患者治疗后VEGF、IL-10水平均显著下降($P<0.05$), 表明香菇多糖能够减少肿瘤血管新生, 提高机体免疫功能, 从而在中晚期胃癌中发挥重要作用.

另外, 生活质量的改善是现代肿瘤治疗中的一个重要目标. 在肿瘤疾病本身、治疗过程中的不良反应等因素作用下, 胃癌患者的生活质量较健康人群明显降低[16]. 本研究中, 与FOLFOX4方案相比, 联合应用香菇多糖组治疗后反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分显著升高($P<0.05$), 结果表明香菇多糖在提高中晚期胃癌患者的生活质量具有明显的优势, 这可能与香菇多糖减少化疗不良反应、提高机体免疫功能的作用有关.

总之, 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量, 可能与降低血清VEGF、IL-10水平有关, 值得临床上进一步研究.

4 参考文献

1 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]

2 成旭惠, 欧希龙, 宋永谦. COX-2及VEGF在胃癌中的表达及临床意义. 江苏医药 2012; 38: 2034-2036

3 江薇, 喻国华, 陈建章, 唐翔宇, 龚晓军, 张宏泉, 吴娟, 王进. 隔姜灸对胃癌大鼠VIP和IL-10水平的影响. 南京中医药大学学报 2013; 29: 466-468

4 王健, 曹东, 顾文静, 陈清华, 殷建平, 平小英, 胡平, 杨潋. WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较. 中国基层医药 2013; 20: 652-654

5 朱燕辉, 陈雪江, 阳生光, 韩正理, 黄丽霞. 胆道镜联合腹腔镜对保胆取石患者胃肠功能及生存质量研究. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1025-1028

6 季加孚, 陕飞. 重视对胃癌患者进行规范性的治疗前肿瘤学评估. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 104-107

7 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]

8 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]

9 吴福道, 张小静, 蔡辉, 宋红梅, 伍显庭. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察. 重庆医学 2015; 44: 1835-1837

10 王海英, 郑瑞鹏, 姚志华, 汤虹, 赵燕, 姚书娜, 刘艳艳, 李佳睿. SOX方案与FOLFOX4方案治疗老年晚期胃癌的临床分析. 中国老年学杂志 2015; 35: 1525-1527

11 顾琼艳, 吴美媛. 香菇多糖联合氟尿嘧啶体内外抗肝肿瘤作用的研究. 中国药师 2015; 18: 400-403

12 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]

13 Tepper CG, Seldin MF. Modulation of caspase-8 and FLICE-inhibitory protein expression as a potential mechanism of Epstein-Barr virus tumorigenesis in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1999; 94: 1727-1737 [PMID: 10477698]

14 石海, 卢杰, 程芃, 张楠楠, 许建明, 胡乃中. 巨噬细胞金属弹力酶缺氧诱导因子-1α及血管内皮生长因子在胃癌中的表达及其意义. 安徽医学 2015; 36: 880-883

15 张广钰, 窦拉加. 胃癌患者IL-10, IL-12的检测及其临床意义. 现代肿瘤医学 2006; 14: 179-181

16 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5377

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5377-5382
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值

刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲

刘燕燕, 广州中医药大学研究生院 广东省广州市 510405

施梅姐, 萧焕明, 池晓玲, 广东省中医院肝病科 广东省广州市 510120

刘燕燕, 主要从事中医肝病的研究.

2013年艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项基金资助项目, No. 2013ZX10005002

作者贡献分布: 池晓玲设计课题及指导论文撰写; 刘燕燕负责病例收集及论文撰写; 施梅姐与萧焕明负责数据分析及论文修改.

通讯作者: 池晓玲, 主任医师, 510120, 广东省广州市大德路111号, 广东省中医院肝病科. chixiaolingqh@163.com
电话: 020-39318298

收稿日期: 2015-10-08
修回日期: 2015-10-21
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease

Yan-Yan Liu, Mei-Jie Shi, Huan-Ming Xiao, Xiao-Ling Chi

Yan-Yan Liu, Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Mei-Jie Shi, Huan-Ming Xiao, Xiao-Ling Chi, Department of Hepatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Major Project of AIDS, Viral Hepatitis and Other Major Infectious Diseases Prevention and Control in 2013, No. 2013ZX10005002

Correspondence to: Xiao-Ling Chi, Chief Physician, Department of Hepatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, 111 Dade Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. chixiaolingqh@163.com

Received: 2015-10-08
Revised: 2015-10-21
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To assess the value of controlled attenuation parameter (CAP) in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: From January 2012 to March 2015, 146 NAFLD patients diagnosed by biopsy were enrolled in this study. CAP measurement was conducted by Fibroscan in all patients. The relationships between CAP and body mass index (BMI), aspartate transaminase (ALT), blood lipids and hepatic steatosis were analyzed, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to determine the diagnostic accuracy of CAP for NAFLD.

RESULTS: A total of 146 patients were recruited, including 58 patients with NAFLD alone and 88 patients with NAFLD and chronic hepatitis B (CHB). CAP was found to be positively correlated with BMI ($r = 0.54$, $P < 0.05$) and hepatic steatosis ($r = 0.848$, $P < 0.05$), while there was no relationship between CAP and ALT, AST, blood lipid, liver inflammation grade or fibrosis stage. The cut-offs for the CAP values in patients with hepatic steatosis *vs* mild steatosis, mild steatosis *vs* moderate steatosis, moderate steatosis *vs* severe steatosis were 252.50 dB/m, 281.50 dB/m, and 326.50 dB/m, respectively, with AUROC of 0.818,

背景资料
近年来, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球发病率呈逐年上升的趋势. 不管在发达国家还是不发达国家, 他都已经成为最重要的慢性肝病之一. 因此, NAFLD的诊断及严重程度的判断在临床实践中至关重要.

同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研发前沿

运用瞬时弹性成像技术无创诊断NAFLD是近年来的研究热点. 当前关于受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)评估肝脂肪变的价值已经得到了广泛认可. 但既往的研究仅能通过CAP值反映肝脂肪变的程度, 难以指导临床具体判断脂肪肝的严重程度.

0.917 and 0.789, respectively.

CONCLUSION: Controlled attenuation parameter appears to be a promising tool for diagnosing NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Pathological grade; Controlled attenuation parameter; Value

Liu YY, Shi MJ, Xiao HM, Chi XL. Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5377-5382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5377.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5377

摘要

目的: 探讨受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病理学分度的诊断价值.

方法: 选取2012-01/2015-03在广东省中医院肝病科行肝组织学检查诊断为NAFLD的146例患者为研究对象, 使用Fibroscan对所有患者进行CAP值测定, 分析CAP值与肝脂肪含量、体质量指数(body mass index, BMI)、生化学指标等的相关性. 应用受试者工作(receiver operating curve, ROC)曲线分析判定CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值.

结果: 共入组146例NAFLD患者, 其中单纯NAFLD患者58例, NAFLD合并慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者88例. 肝病理学分度为肝脂肪变及轻、中、重度脂肪肝的患者分别为49例、52例、25例、20例. CAP值随着脂肪肝病理学分度的加重而增大, 组间两两比较存在显著性差异(均P<0.05). CAP值的相关性分析发现CAP值与BMI(r = 0.54, P<0.05)、肝脂肪变程度(r = 0.848, P<0.05)呈正相关, 而与谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、肝脏炎症及纤维化程度等无明显相关. 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝绘制ROC曲线, 曲线下面积分别为0.818、0.917和0.789, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m.

结论: 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度有较高的诊断价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 病理学分度; 受控衰减参数; 诊断价值

核心提示: 本研究发现受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病理学分度具有较高的诊断价值. 以肝病理学进行分度, CAP诊断轻度、中度、重度脂肪肝的最佳截断值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m, 受试者工作曲线下面积分别为0.818、0.917、0.789.

刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲. 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5377-5382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5377.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5377

0 引言

近年来, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球发病率呈逐年上升的趋势. 不管在发达国家还是不发达国家, 他都已经成为最重要的慢性肝病之一. 因此, NAFLD的诊断及严重程度的判断在临床实践中至关重要. 由于肝活检存在创伤性及抽样误差等局限性, 寻找一种准确、简便、无创诊断NAFLD的检查方法显得尤为迫切. 2010年Sasso等[1]报道了一种评估肝脂肪变的新方法, 即利用超声波在脂肪组织中出现显著衰减的特征, 设计了受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)来定量检测肝脂肪变. 由于其能无创定量评估脂肪含量在10%以上的肝脂肪变, 且表现出了较好的灵敏度与特异度, 已成为了当前无创诊断NAFLD的热点[2,3]. 但既往的研究仅能通过CAP值反映肝脂肪变的程度, 难以指导临床具体判断脂肪肝的严重程度. 因此, 本研究试图弥补既往研究的不足, 以病理为标准对NAFLD进行轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值以期指导临床.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-03在广东省中医院

行肝组织学检查诊断NAFLD患者146例, 其中诊断单纯NAFLD患者58例, NAFLD合并慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者88例. 其中男90例, 女56例, 平均年龄39.15岁±7.78岁(21-59岁). 诊断标准: 根据2010年中华医学会肝病学分会修订的《非酒精性脂肪肝病诊疗指南》[4]中NAFLD的诊断标准. 其病理学分度参考标准如下[5]: 依据肝细胞脂肪变性占据小叶面积的范围分为5级(F0-F4). F0<5%; F1 5%-30%; F2 31%-50%; F3 51%-75%; F4 75%以上. 脂变2、3、4级分别称为脂肪肝的轻、中、重度. 脂变范围<30%者描述为肝细胞脂变. 入选标准: (1)行肝组织学检查符合NAFLD的病理学诊断标准; (2)无饮酒史或饮酒折合乙醇量<140 g/wk(女性<70 g/wk). 排除标准: (1)合并除CHB外的其他肝脏疾病的病理学改变者; (2)除外右肝有各种占位性病变如脓肿、囊肿等者; (3)一年内谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)反复波动者; (4)除外未成年人、孕妇、安装心脏起搏器、支架或者其他金属材料器械者、右上腹有未愈合伤口及存在腹水者; (5)精神病和其他严重脏器疾病者. 仪器设备: 检测仪器Fibroscan 502由法国Echosens公司生产, 检测方法参照2015年瞬时弹性成像临床应用专家共识[6], 由受过专业培训的同一个操作者独立完成.

1.2 方法

1.2.1 肝组织活检: 在超声引导下使用16 G自动活检枪进行肝组织穿刺活检, 穿刺部位选择肝右前叶, 避开肝内大血管. 肝组织活检标本用40 g/L甲醛固定, 石蜡切片, 常规HE染色及网状纤维染色, 光学显微镜观察, 进行肝脂肪变病理分级.

1.2.2 Fibroscan检测: 检测区域为右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间, 连续成功检测10次, 取受控衰减参数为最后测定结果. 有效性判定: 四分位间距(interquartile range, IQR)与中位值比值(IQR/M)<10%, 操作成功率≥60%.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计分析. 正态分布的计量资料采用mean±SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验. 计量资料的相关性分析采用Pearson相关分析, 等级资料采用Spearman秩相关分析. 构建受试者工作(receiver operating curve, ROC)曲线, 并计算曲线下面积, 根据约登指数(敏感度+特异度-1)的最高临界点确定诊断阈值. 所有统计采用双侧检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基本特征 146例患者中, NAFLD患者58例(占39.73%), 其中肝脂肪变患者11例, 轻度脂肪肝患者20例, 中度脂肪肝患者16例, 重度脂肪肝患者11例; NAFLD合并CHB患者88例(占60.27%), 其中肝脂肪变患者26例, 轻度脂肪肝患者28例, 中度脂肪肝20例, 重度脂肪肝患者14例. NAFLD组与NAFLD合并CHB组在年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、ALT、AST、γ谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)及CAP值之间差异无统计学意义(均P>0.05)(表1).

2.2 CAP相关性分析 对146例NAFLD患者的CAP值与BMI、肝功、血脂、病理学进行相关性分析(表2). 其中, CAP与肝脂肪变程度呈显著正相关(r = 0.848, P<0.05), 与BMI呈正相关(r = 0.54, P<0.05), 与ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、炎症分级、纤维化分级程度无相关性(均P>0.05).

2.3 不同病理学分度NAFLD患者CAP值的比较 对肝细胞脂变组、轻度脂肪肝组、中度脂肪肝组、重度脂肪肝组的CAP值进行均值计算并进行组间两两比较结果发现, 各组间的CAP值存在显著性差异(均P<0.05)(表3), CAP值随着肝脂肪变程度的加重呈逐渐增加的趋势.

2.4 CAP对于NAFLD病理学分度的诊断价值 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝绘制ROC曲线, 曲线下面积分别为0.818、0.917和0.789. 以最大约登指数确定不同病理学分度的诊断阈值, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m(图1).

3 讨论

肝活检虽然是诊断NAFLD的金标准, 但由于其为侵入性操作, 且存在抽样误差和标本穿刺偏倚现象等缺点[7,8], 不适宜作为动态监测及评估病情的检查方法. 因而, 无创诊断NAFLD

相关报道

有研究发现以B超对NAFLD进行分度时CAP诊断轻度、中度、重度脂肪肝的最佳截断值分别为239.00、266.50、292.50 dB/m, 但需肝细胞脂肪变超过30%时B超才可诊断出脂肪肝, 且其分度受人为主观因素等的影响.

创新盘点

本研究以肝组织病理为标准对NAFLD进行轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD不同病理学分度的诊断价值, 为CAP诊断NAFLD的病理学分度提供科学依据.

表 1 两组患者各临床指标的比较 (mean ± SD)

指标	NAFID	NAFID合并CHB	*P*值
年龄(岁)	49.7 ± 13.2	51.2 ± 14.3	0.264
BMI(kg/m^2)	26.25 ± 2.09	25.52 ± 2.77	0.920
ALT(U/L)	24.45 ± 9.31	25.15 ± 8.96	0.082
AST(U/L)	20.64 ± 4.01	22.21 ± 8.51	0.064
GGT(U/L)	25.97 ± 14.88	25.78 ± 7.54	0.062
TC(mmol/L)	4.60 ± 0.21	4.62 ± 0.12	0.072
TG(mmol/L)	2.10 ± 0.05	2.13 ± 0.03	0.088
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.05	1.41 ± 0.03	0.115
LDL-C(mmol/L)	2.91 ± 2.1	3.20 ± 1.2	0.116
CAP(dB/m)	262.72 ± 41.33	273.41 ± 42.64	0.136

BMI: 体质量指数; GGT: γ谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; CHB: 慢性乙型肝炎.

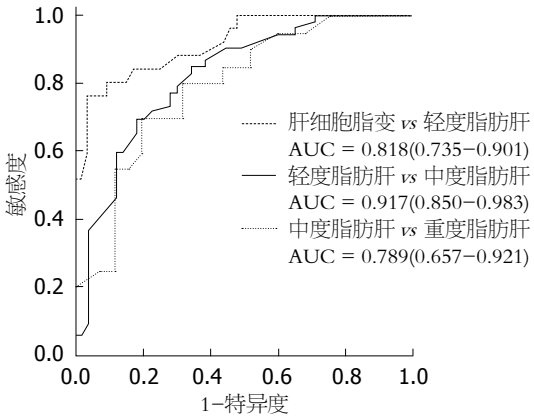


图 1 CAP诊断不同病理学分度NAFLD的ROC曲线. CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

的技术不断发展. 目前NAFLD的诊断主要靠超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振(magnetic resonance, MR)等影像学检查, 但这些检查方法均存在各自的优缺点. 近年来, 应用新的瞬时弹性成像技术检测CAP值来早期、定量诊断NAFLD已成为当前研究的热点.

2010年法国的Sasso等[1]首先开展一项多中心的临床研究探讨了CAP对脂肪肝的诊断价值, 结果发现CAP诊断脂肪肝具有较高的准确性. 在其研究中纳入115例慢性肝病患者, 根据肝活检进行肝脂肪变分级: S≤10%, S1: 11%-33%, S2: 34%-66%, S3: >66%, 并通过ROC计算≥S1、≥S2、≥S3的曲线下面积分别为0.91、0.95及0.85. 此后关于CAP评估肝脂肪变的价值逐渐得到了广大研究者的认可[9-11]. 但是既往的研究大多是探讨CAP判断肝脂肪变≥S1、≥S2、≥S3的准确性, 并不能很好地指导临床评价病情的严重程度. 在葡萄牙Carvalhana等[12]对219例普通人群的研究中, 结合脂肪肝指数和超声评分, 认为CAP值诊断中度脂肪肝的临界值为243.0 dB/m, 诊断重度脂肪肝的临界值为303.5 dB/m. 但其研究缺乏对轻度脂肪肝临界值的研究, 且是以超声评分为标准进行脂肪肝分度的以及研究对象存在种族差异等对结论的参考价值也有一定的影响[3]. 故本研究通过对146例NAFLD患者进行病理学轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值以期更好地指导临床评估病情严重程度. 结果发现CAP对NAFLD病理学分度亦具有较好的诊断价值, 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝ROC曲线下面积(AUROC)分别为0.818、0.917和0.789, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m. 其中CAP用于诊断脂肪肝的AUROC为0.818, 均高于HIS(0.65)、FLI(0.72)、血清铁(0.69)和铁蛋白(0.73)[13-15]用于诊断脂肪肝时的准确性, 而相对于CT或MR检查诊断脂肪肝时受人为因素影响及脂肪变>30%时B超才可诊断出脂肪肝[16]等影像学检查, CAP在诊断脂肪肝方面更是显示其可早期发现、准确及可定量诊断的优势.

在探讨影响CAP值的相关性因素中, 我们发现CAP与肝脂肪变呈显著相关性(r = 0.848,

表 2　146例NAFLD患者CAP值与BMI、肝功、血脂、病理学的相关性分析

项目	*r*值	*P*值
BMI	0.54	<0.001
ALT	0.02	0.96
AST	0.02	0.96
GGT	0.01	0.97
TC	0.17	0.30
TG	0.29	0.08
HDL-C	0.15	0.39
LDL-C	0.01	0.97
肝脂肪变	0.85	<0.001
炎症分级	0.15	0.39
纤维化分级	0.17	0.30

BMI: 体质量指数; GGT: γ谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

P<0.001), 且不受肝脏纤维化程度的影响, 这与既往Myers等[13]的研究结论相似, 显示CAP在定量诊断NAFLD时的干扰因素少, 证实了CAP可用于评价肝脂肪变的程度. 本研究还发现CAP值与BMI亦存在正相关性(r = 0.54, *P*<0.001), BMI越高的患者CAP亦越高, 这与Yilmaz等[17]和Jung等[18]的研究结果是一致的. 李岩等[19]的研究中发现TG、HDL-C对CAP的测定有显著影响, 而本研究结果提示CAP与TC、TG等血脂指标均无明显相关性, 这可能与本研究所纳入患者的样本量较少相关, 有待下一步研究扩大样本量探讨CAP与血脂的相关性. 同时, 本研究还发现CAP与ALT、肝脏炎症程度均无相关关系. 这与王文睿等[20]的研究结果不同, 其研究指出CAP值与ALT存在相关性, 这可能是其ALT平均水平(58.61 U/L)高于本研究对象(28.39 U/L)相关. 此外, 肝脂肪变可出现在NAFLD、酒精性脂肪肝、病毒性肝炎等不同病种中, 不同的病种CAP值可能存在差异. 目前关于不同病种的CAP值有无差异的研究相对较少. 而本研究结果提示单纯NAFLD患者与CHB合并NAFLD的患者间的总体CAP值并未存在显著性差异, 但因病例数较少, 故未能分层分析不同病种对CAP值的影响, 其结果仍有待未来的进一步研究证实.

总之, CAP对于NAFLD不同病理学分度亦有较高的诊断价值, 由此确定的CAP诊断阈值

表 3　NAFLD不同病理学分度所对应的CAP值

脂肪肝分度	*n*(%)	均值(mean ± SD, dB/m)
肝细胞脂变组	49(33.56)	233.71 ± 23.05
轻度脂肪肝组	52(35.62)	259.44 ± 17.99
中度脂肪肝组	25(17.12)	305.88 ± 28.37
重度脂肪肝组	20(13.70)	355.40 ± 23.28

CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

对于临床诊断NAFLD及判断病情轻重程度具有重要指导意义. 但CAP在脂肪肝诊断方面的应用仍存在一定局限性, 例如本研究发现应用CAP区分中、重度脂肪肝的效果仍欠佳. 其次, 由于本研究Fibroscan使用的是M型探头, 对于肥胖或者超重的个体而言可能存在测量失败. 虽然在本研究中对于个别肥胖者未出现测量失败的病例, 但是需反复测量及测量耗时长等, 这对于最后测出的CAP值可能存在影响, 从而可能影响本研究结果的准确性. 同时, 本研究选取的样本量不够多, 且均来自单家医院就诊患者, 如果需要更真实反应广大人群的肝脏脂肪变情况, 下一步应扩大样本量、进行多中心的研究.

名词解释

CAP: 是瞬时弹性记录仪用于定量检测肝脂肪含量的指标, 是指利用超声波在不同组织中衰减程度不一的原理, 通过一种运算法则, 以dB/m为单位评估超声波在肝组织中的衰减参数.

4　参考文献

1 Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835 [PMID: 20870345 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005]

2 沈峰. 瞬时弹性成像技术在脂肪性肝病中的应用现状. 中华肝脏病杂志 2014 22: 643-646

3 卢加发, 范建高. 受控衰减参数评估脂肪性肝病的研究进展. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 806-809

4 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 483-487

5 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 北京: 北京化学工业出版社, 2010: 214-215

6 曹建彪, 陈永平, 成军, 邓存良, 段雪飞, 龚国忠, 韩涛, 李用国, 李智伟, 马安林, 宓余强, 南月敏, 任万华, 尚佳, 唐红, 王芳梅, 王临旭, 王晓忠, 王者令, 乌云, 谢雯, 邢卉春, 熊勇, 徐有青, 闫杰, 杨东亮, 袁宏, 张明香, 张专才, 赵彩彦, 赵红. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年). 中国肝脏病杂志 2015; 7: 12-18

7 王炳元. 非酒精性脂肪性肝病的诊断. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 808-810

8 Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, Zeuzem S, Bojunga

同行评价

本文通过探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值, 结果发现受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度有较高的诊断价值. 其对于NAFLD的临床诊断是一个有意义的探索.

J. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010; 20: 2390-2396 [PMID: 20526777 DOI: 10.1007/s00330-010-1820-9]

9 Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Cao HX, Chen ML, Xu L, Chen JN, Cao Y, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4702-4711 [PMID: 24782622 DOI: 10.3748/wjp.v20.i16.4702]

10 Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 1182-1189 [PMID: 23551911 DOI: 10.1111/hepr.12094]

11 de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 911-918 [PMID: 22672642 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.0282]

12 Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* 2014; 34: e111-e117 [PMID: 24034415 DOI: 10.1111/liv.12305]

13 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]

14 Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 455-464 [PMID: 21993925 DOI: 10.1002/hep.24734]

15 张闻平, 吴静, 任美杰, 陈燕星, 李科纯, 杨佩仪, 杨坚伟, 王梦楠, 聂美玲. 非酒精性脂肪肝病与血清铁及铁蛋白的相关性研究. 首都医科大学学报 2015; 36: 1-4

16 孙婉璐, 范建高. 受控衰减参数在脂肪肝诊断中的应用. 肝脏 2015; 20: 160-163

17 Yilmaz Y, Ergelen R, Akin H, Imeryuz N. Noninvasive detection of hepatic steatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1330-1334 [PMID: 23660937]

18 Jung KS, Kim BK, Kim SU, Chon YE, Chun KH, Kim SB, Lee SH, Ahn SS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park YN, Han KH. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e98689 [PMID: 24901649]

19 李岩, 杨涛, 田海燕. 瞬时弹性成像技术及生化指标在非酒精性单纯性脂肪肝定量诊断中的应用. 河北医科大学学报 2014; 35: 664-667

20 王文睿, 杨岚岚, 贾胜男, 金珍婧. FibroTouch受控衰减参数评价非酒精性脂肪性肝病相关因素分析. 实用肝脏病杂志 2015; 18: 367-370

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5383

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5383-5387
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘 琦

乔翠霞, 蔡小平, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450004

张新峰, 河南省肿瘤医院中西医科 河南省郑州市 450000

程旭锋, 河南中医学院一附院乳腺科 河南省郑州市 450000

刘琦, 河南中医学院科研科 河南省郑州市 450000

乔翠霞, 主治医师, 中西医结合防治肿瘤的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No.U1304822

作者贡献分布: 此课题由乔翠霞负责临床试验设计、试验观察及撰写论文; 张新峰收集病例、试验观察及统计分析; 程旭锋提供试验用药; 蔡小平收集病例; 刘琦负责查阅文献录入数据.

通讯作者: 蔡小平, 主任医师, 450004, 河南省郑州市城北路7号, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科. qiaocuixia@126.com

收稿日期: 2015-08-05
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-28

Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy

Cui-Xia Qiao, Xin-Feng Zhang, Xu-Feng Cheng, Xiao-Ping Cai, Qi Liu

Cui-Xia Qiao, Xiao-Ping Cai, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China

Xin-Feng Zhang, Department of Chinese and Western Medicine, Tumor Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Xu-Feng Cheng, Department of Mammary Gland Diseases, the First Affiliated He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Qi Liu, Scientific Research Section of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. U1304822

Correspondence to: Xiao-Ping Cai, Chief Physician, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, 7 Chengbei Road, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China. qiaocuixia@126.com

Received: 2015-08-05
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate whether Fuzheng Guben therapy improves quality of life (QoL) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) on targeted therapy.

METHODS: A total of 40 patients diagnosed with HCC between January 2013 and March 2015 were enrolled into this study. They were randomly and equally divided into either a study group or a control group. The control group was given sorafenib (0.4 g once, twice daily) alone, and the study group was additionally given traditional Chinese medicine Fuzheng Guben soup on the basis

背景资料
索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物, 能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成, 但同时也存在不良反应和耐药等问题, 中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高生存质量的重要补充.

同行评议者
鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

相关报道
对于已经发生肝外转移的晚期肝癌患者, 分子靶向治疗是重要的治疗手段, 索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物, 能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成, 但同时也存在不良反应和耐药等问题.

of sorafenib therapy. After two months of treatment, the quality of life was evaluated and compared between the two groups.

RESULTS: Of the 42 patients, 2 discontinued the study and 40 were thus included in the analysis. There was no statistical difference between the two groups in the number of patients who discontinued the study (χ^2 = 0.42, P > 0.42), and the rate of patient compliance was > 97.56%. In terms of short-term effect, the control group had 1 (5%) case of partial response (PR), 13 (65%) cases of stable disease (SD), and 6 (30%) cases of progressive disease (PD) (30%); the corresponding figures in the study group were 1 (5%), 14 (70%) and 5 (25%). There was no significant difference between the two groups in overall response rate (ORR) (5% *vs* 5%, P > 0.05). With regards to quality of life, there was no significant difference in ZPS score between the two groups before treatment; after treatment, ZPS score was improved and FACT-G score was improved significantly in the study group (P < 0.05).

CONCLUSION: Fuzheng Guben therapy improves QoL in patients with HCC on targeted therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fuzheng Guben; Liver cancer; Quality of life

Qiao CX, Zhang XF, Cheng XF, Cai XP, Liu Q. Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5383-5387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383

摘要

目的: 观察扶正固本法对肝癌靶向治疗后生存质量.

方法: 收集2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医科住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例, 随机分为两组: 治疗组20例、对照组20例, 对照组给予索拉非尼的剂量为每次0.4 g, 2次/d, 空腹, 连服2 mo. 治疗组在对照组基础上给予中药扶正固本方药煎汤, 1剂/d, 水煎200 mL, 早晚分服, 连服2 mo. 共治疗2 mo后进行评价患者生存质量.

结果: (1)42例患者, 2例被剔除, 40例纳入本研究, 收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异(χ^2 = 0.42, P>0.05), 患者依从性>97.56%; (2)近期疗效: 对照组: 部分缓解(partial response, PR)1例(5%)、稳定(stable disease, SD)13例(65%)、进展(progressive disease, PD)6例(30%), 客观应答率(overall response rate, ORR)占5%; 治疗组: PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%), ORR占5%. 与对照组比较, 治疗组RR略升高, 但无显著性统计学差异(P = 0.792). 提示两组治疗方案近期疗效相仿, 生存质量方面: 两组治疗前ZPS评分未见差异, 治疗后治疗组ZPS评分改善、FACT-G总分治疗组改善明显, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 扶正固本法对肝癌靶向治疗后近期疗效与单纯靶向治疗比较疗效相当, 但联合扶正固本法治疗后患者生存质量显著提高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 扶正固本法; 肝癌; 生存质量

核心提示: 本文探讨扶正固本中药联合索拉非尼对中晚期肝癌患者临床疗效、生存质量的影响, 收集中晚期肝癌治疗组20例治疗2 mo, 并与20例对照组比较后发现联合中药的近期疗效与单纯用索拉非尼治疗效果相当, 但生存质量提高.

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦. 运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5383-5387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383

0 引言

原发性肝癌全球发病率居恶性肿瘤的第5位, 死亡接近60万/年, 位居肿瘤相关死亡的第3位[1]; 临床上大多数肝癌患者确诊时已为局部中晚期或发生远处多发转移, 预后差, 自然生存时间短, 死亡率高. 索拉非尼是目前唯一被多个国家批准治疗晚期肝细胞癌的靶向药物, 一定程度上延长肝癌患者的生存期[2], 但其疗效有限, 且不良反应多; 如何降低肝癌靶向治疗的不良反应, 成为临床亟待解决的科学问题. 积极探寻能够增强靶向治疗疗效、降低不良反应、改善患者生存质量的治疗药物显

得尤为重要[3,4]. 近年来, 本课题组在采用扶正固本中药联合索拉非尼治疗原发性肝癌、改善患者生存质量方面积累了一定的经验, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医科住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例, 入组患者病理或临床诊断均为中、晚期原发性肝癌. 采用SPSS16.0统计学软件中的Random Number Seed程序下的UNIFORM(Max)函数得出随机数字表, 按1∶1进行随机分组分为以下两组: 治疗组20例、对照组20例, 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者均无远处转移.

纳入标准: (1)性别不限, 年龄18-75岁; (2)不能行手术切除的中、晚期肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者, 肝、肾功能均无严重障碍, 门静脉主干无完全阻塞, 肝内肿瘤占据率<70%; (3)肝功能Child-Pugh分级为A、B级; (4)自愿参加本临床试验, 并亲自签署知情同意书.

排除标准: (1)严重黄疸[总胆红素(total bilirubin, TBIL)>51 μmol/L, 肝细胞凋亡指数(apoptosis index, AI)>120 U(视肿瘤大小)], 中、大量腹水(>500 mL), 肝功能Child-Pugh分级为C级的患者; (2)已发生全身广泛转移者或伴有其他恶性肿瘤的患者; (3)妊娠、哺乳期妇女或已知对本方案有不良反应或禁忌者.

1.2 方法

1.2.1 近期疗效的评价: 患者在治疗前、治疗结束后2 mo行影像学检查(包括计算机断层扫描和核磁共振成像)或肝脏B超的检查, 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的新版实体瘤疗效评价标准进行近期疗效评价: 完全缓解(complete response, CR): 在肿瘤动脉增强期, 肝脏肿瘤完全消失; 部分缓解(partial response, PR): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大肿瘤直径总和的基线相比缩小达30%或以上; 稳定(stable disease, SD): 肝脏肿瘤体积缩小不足30%或增大<20%; 进展(progressive disease, PD): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大肿瘤直径总和的基线相比增大超过20%, 或出现新发病灶.

客观应答率(ORR) = (CR+PR)/总例数×100%.

1.2.2 生存质量评价: 按照中文版肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)[1]的各个条目赋予0-4计分(0表示根本没有, 1表示偶尔, 2表示一般, 3表示经常有, 4表示非常满意)录入数据库. FACT-Hep量表普适性总的功能评分: (1)分为躯体功能、社会及家庭状况、情绪状况和功能状况, 以上4部共包括了27条条目, 可以用来反映原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者的一般生存质量; (2)其他因素的18条条目主要用来体现肝胆肿瘤的特异性. 5个部分相加总的得分得到中文版FACT-Hep量表的总得分. 若该部分的总的数值越大, 表明PLC患者的生存质量状况越好. 反之, 此部分的总的分值越低, 说明PLC患者的生存质量越差.

统计学处理 根据CRF的项目采用EpiData2.0软件建立相应的录入程序, 分别存入相应的2个数据库文件. 采用SPSS16.0进行统计计算. 计数资料比较采用χ^2检验; 计量资料经正态分布检验和方差齐性检验后, 比较采用t检验. 非正态分布资料采用中位数进行描述. 所有的统计检验均采用双侧检验, P<0.05为有差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例完成情况 本试验共入组患者42例, 其中治疗组与对照组各有1例因中途行I^{131}粒子植入术而退出本试验, 最终治疗组和对照组均各20例纳入本试验. 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者治疗前均无远处转移. 收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异(χ^2 = 0.42, P>0.05). 两组均未见患者心电图、尿常规出现严重异常.

2.2 两组治疗前后患者肿瘤最大直径总和的例数分布情况比较 治疗前从患者肝癌肿瘤最大直径总和的分布比例情况分析, 与对照组相比

应用要点

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高患者生存质量的药物, 临床应用可增强患者靶向治疗的耐受性, 相对延长生存期.

名词解释
FACT-Hep量表: 美国的肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)汉化后的评价肝癌患者生存质量中文量表.

表 1 两组治疗前患者肿瘤最大直径总和所占例数比较 [n = 20, n(%)]

分组	5 cm以下	5–10 cm	10 cm以上
对照组	15(75)	4(20)	1(5)
治疗组	14(70)	5(25)	1(5)

较, 治疗组患者的肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上分别对比均无统计学差异(P>0.05).

与对照组治疗前相比, 对照组治疗后患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义(P<0.05), 而10 cm以上患者例数未见显著改善(P>0.05). 与治疗组治疗前相比, 治疗组治疗后患者肿瘤最大直径大小在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义(P<0.05), 而10 cm以上患者例数未见显著改善(P>0.05)(表1).

治疗结束后第6周两组组间比较, 与对照组患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上所占的例数相比, 治疗组改善未见显著差异(P>0.05).

2.3 近期疗效评价 两组HCC患者治疗方案完成后第6周, 按照mRECIST实体瘤疗效标准进行疗效评价: 近期疗效: 对照组: PR 1例(5%)、SD 13例(65%)、PD 6例(30%), ORR占5%; 治疗组: PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%), ORR占5%; 与对照组比较, 治疗组RR略升高, 但无显著性统计学差异(P = 0.792). 提示两组治疗方案近期疗效相仿.

2.4 两组治疗前后FACT-Hep总分对比 治疗前两组FACT-Hep总分未见显著统计学差异(P>0.05). 与治疗治疗前比较, 治疗组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分升高有显著差异(P<0.01). 与对照组治疗前比较, 对照组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分下降有显著统计学差异(P<0.05)(表2).

表 2 两组治疗完成后第6周与治疗前FACT-Hep总分的对比 [n = 20, mean ± SD]

分组	FACT-Hep总分
治疗组	
治疗方案完成后第6周	124.00 ± 2.08[b]
治疗前	110.90 ± 1.14
对照组	
治疗方案完成后第6周	91.85 ± 1.24[c]
治疗前	105.52 ± 1.83

[b]P<0.01 *vs* 治疗组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗前.

3 讨论

本研究组师从赵法新教授, 受益匪浅. 赵法新教授是全国第四批老中医药专家, 其学术上法张仲景、效法叶天士, 博采众家长, 以脾胃立论, 注重辨证论治, 擅长中医药防治内科杂病研究, 在治疗肿瘤各种治疗后不良反应也积累了丰富的经验, 赵老师常常讲到脾胃为后天之本, 气血生化之源, 有胃气则生, 无胃气则死, 其用药承古出新, 常有发挥. 我们在跟随赵法新教授门诊期间, 现将其扶正固本的用药思想融会贯通到理法方药之中, 总结以下方药: 扶正固本方药人参、灵芝、干蟾皮, 固本法代表药物人参、灵芝. 人参具有大补元气、补脾益肺、生津养血等功效, 是中医补虚扶正的重要药物, 用于体虚欲脱, 肢冷脉微, 脾虚食少, 肺虚喘咳, 津伤口渴, 内热消渴, 气血亏虚, 久病虚羸等病症的治疗, 可用于多种肿瘤的治疗[5], 靶向药物在治疗过程中存在最大的瓶颈就是耐药的出现, 人参具有防治肿瘤治疗中耐药的作用, 人参皂甙对于逆转靶向药物耐药及增加化疗及靶向药物治疗的作用均有临床报道[6].

灵芝, 《中华本草》谓其具有健脾胃益气血、补肾益精填髓的功效, 现代药理研究发现灵芝具有多种抗肿瘤活性成分, 实验研究也发现灵芝多糖对于小鼠肿瘤细胞具有抑制作用, 临床目前也已经广泛用于肿瘤的防治[7,8].

李挺《医学入门》总结: 善治庙癥者, 调其气而破其血, 消其食而豁其痰, 衰其大半而止, 不可猛攻峻施, 以伤元气, 宁扶脾胃正气, 待其自化. 人参、灵芝合用, 补益气血, 健脾益肾填精的功效. 本课题组通过临床观察认为, 正气亏虚、脏腑功能衰弱是形成肿瘤的内因; 所以用人参、灵芝固本扶正消积, 正合其理.

古代中医并无肝癌的病名, 大多数归于臌胀, 积聚等范畴, 对于肝癌病因病机的认识也百家争鸣, 各有不同, 有学者认为肝癌为正虚邪结于内, 大多表现为阴毒内结, 故在应用以毒攻毒法时, 多采用开拔毒结[9]. 也有学者对于30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分

析后认为补虚药和清热解毒药物对于肝癌患者用药频率较高[10,11].

以毒攻毒法代表药物干蟾皮, 为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的皮, 中国民间中医医药研究开发协会编《癌症独特秘方》载“蟾蜍皮(性味)辛、温、有毒, 具有清热解毒、利水、消胀的功效, 主治各种肿瘤”[12]. 干蟾皮提取物对原发性肝癌、胃癌等消化系肿瘤的治疗作用已经得到了大量的基础研究及临床研究数据证实[13-15]. 我们在前期的临床研究中也发现干蟾皮提取物在原发性肝癌的治疗中安全、有效、不良反应少[16], 且疗效肯定, 对于改善患者生存质量具有一定的作用.

总之, 本研究通过临床运用扶正固本法治疗肝癌, 近期疗效对比, 初步肯定扶正固本法联合化疗对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效.

4 参考文献

1 Qiao CX, Zhai XF, Ling CQ, Lang QB, Dong HJ, Liu Q, Li MD. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2689-2694 [PMID: 22690079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2689]

2 周立新, 郭剑民. 肝癌靶向药物治疗的研究进展. 肿瘤学杂志 2009; 2: 156-160

3 王宏. 中医及中西医结合治疗原发性肝癌研究进展. 实用中医药杂志 2013; 6: 497-498

4 叶俊清. 浅谈中药配伍可减毒增效. 内蒙古中医药 2014; 7: 65

5 朱春燕, 张旭, 叶丽红. 人参皂苷Rd的抗癌机制研究进展. 中医药学报 2014; 42: 81-86

6 吕发展, 马东旺. 人参用于肿瘤耐药治疗中的研究进展. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 3885-3886

7 王卫霄, 吕艳茹, 姚苗苗, 张晓静, 杜晓欣, 赵素芬. 灵芝孢子粉抗肿瘤活性的研究进展. 河北医药 2015; 37: 105-108

8 秦葵, 张书锋. 灵芝抗肿瘤药理研究进展. 白求恩军医学院学报 2004; 4: 237-239

9 李振华. 中华名老中医学验传承宝库(第2卷). 北京: 中医古籍出版社, 2013. 747

10 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析. 世界中西医结合杂志 2011; 6: 8-10

11 尹先达. 原发性肝癌的中医分型及治疗琐谈. 光明中医 2008; 23: 1182-1183

12 曾洋, 张爱军, 文筱. 干蟾皮的研究进展. 中国医药科学 2011; 15: 29-31

13 乔翠霞, 张新峰, 蔡小平, 程旭锋. 华蟾素抑制人胃癌BGC-823细胞体外侵袭、迁移的机理. 中成药 2015; 37: 1655-1659

14 袁梅美, 惠起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展. 中国医药导报 2014; 11: 44-46

15 袁春意, 谢琼, 曾柏荣, 何欣, 谢太喜. 华蟾素肝动脉持续灌注联合血管栓塞治疗原发性肝癌20例临床观察. 中医药导报 2011; 17: 16-17

16 乔翠霞, 刘群, 凌昌全. 华蟾素注射液经肝动脉血管给药治疗原发性肝癌10例临床分析. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 369-371

同行评价

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等西医治疗不良反应、提高生存质量的重要补充. 本研究以靶向治疗配合导师经验方扶正固本, 对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效肯定, 有一定的临床借鉴价值.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5388

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5388-5393
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来

背景资料
酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)发病率逐年上升, 约有20%的患者可发展为重症AP(severe acute pancreatitis SAP), 病死率较高. 早期诊断与病情轻重程度评估对于提高AAP患者疗效及改善预后具有重要意义.

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来, 新疆医科大学第一附属医院普外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

阿力木江•阿布力米提, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的外科诊断和治疗研究.

作者贡献分布: 本课题由亚力坤•赛来设计; 研究过程由阿力木江•阿布力米提与艾尔哈提•胡赛音操作完成; 数据测定和分析由阿力木江•阿布力米提完成; 论文写作由阿力木江•阿布力米提完成.

通讯作者: 亚力坤•赛来, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院普外科. abudu197701@163.com
电话: 0991-4362219

收稿日期: 2015-09-18
修回日期: 2015-10-10
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-28

Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Alimujiang•Abulimiti, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. abudu197701@163.com

Received: 2015-09-18
Revised: 2015-10-10
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-28

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Abstract

AIM: To assess the correlation of serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, neutrophil and lymphocyte ratio (NLR) and extra-pancreatic inflammation on CT (EPIC) score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis (AAP) patients.

METHODS: One hundred and six patients with acute pancreatitis (AP) treated at our hospital from April 2013 to April 2014, including 44 patients with AAP as an observation group, and 62 patients without AAP as a control group, were included in this study. All patients received blood tests and abdominal CT examination within 24 h of admission to hospital. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score were compared between the two groups to explore the relationship between these indexes and AAP illness severity.

RESULTS: The proportion of male patients, proportion of SAP patients, serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score were significantly higher, but the age was significantly younger in the observation group than in the control group ($P < 0.05$ for all). In the observation group, SAP patients had significantly higher serum hs-CRP levels (65.45 mg/L ± 15.43 mg/L *vs* 42.13 mg/L ± 13.76 mg/L), NLR (14.64 ± 4.65 *vs* 7.12 ± 2.75)

and EPIC score (4.23 ± 0.54 *vs* 1.72 ± 1.72) than those with mild acute pancreatitis (t = 2.652, 2.903, and 2.886, P < 0.05). Spearman correlation analysis showed that serum hs-CRP levels, NLR and EPIC were significantly correlated with the AAP severity (r = 0.539, 0.626, and 0.507, P < 0.05).

CONCLUSION: AAP tends to occur in young and middle-aged men and is associated with a higher incidence of SAP. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score are significantly higher in AAP patients than in non-AAP patients. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score can be used as effective indexes for evaluating the severity of AAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic acute pancreatitis; C-reactive protein; Neutrophil and lymphocyte ratio; Extra-pancreatic inflammation on CT score; Severity; Correlation analysis

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai. Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5388-5393 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5388

摘要

目的: 探讨酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)及胰腺外炎症CT评分(extra-pancreatic inflammation on CT, EPIC)特点及与病情严重程度的相关性.

方法: 选取2013-04/2014-04新疆医科大学第一附属医院收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者106例, 其中AAP患者44例作为观察组, 非AAP患者62例作为对照组, 所有患者入院24 h内进行血液检验及腹部CT检查, 对比两组患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分, 分析3项指标与AAP病情严重性的相关性.

结果: 观察组男性患者比例、重症患者比例、血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分较对照组高, 观察组患者年龄较对照组轻(均P<0.05); 观察组中重症患者和轻症患者的血清hs-CRP水平分别为(65.45 mg/L±15.43 mg/L *vs* 42.13 mg/L±13.76 mg/L)、NLR分别为(14.64±4.65 *vs* 7.12±2.75)及EPIC评分分别为(4.23分±0.54分 *vs* 1.72分±0.28分), 重症患者明显高于轻症患者(t = 2.652, 2.903, 2.886, 均P<0.05). Spearman相关性分析结果显示: 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性存在相关性(r = 0.539, 0.626, 0.507, 均P<0.05).

结论: AAP好发于中青年男性, 其重症发生率高, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分可以作为反应AAP严重性的有效指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 酒精性急性胰腺炎; C反应蛋白; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 胰腺外炎症CT评分; 严重性; 相关性分析

核心提示: 酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein)水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio)及胰腺外炎症CT评分(extra-pancreatic inflammation on CT)均高于健康人群, 并且与病情轻重程度有一定相关性, 可以作为反应AAP严重性的有效指标.

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来. 酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5388-5393 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5388

研发前沿

目前, 对AAP患者病情评估的指标较多, 然而目前尚无较为有效的指标能够对AAP进行诊断与全程病情评估. 因此AAP诊断与病情评估指标一直是临床诊断领域的研究热点.

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是比较常见的一种急腹症, 其发病率占急腹症的第3-5位[1]. 酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)是AP的重要类型, 随着社会发展, 人们的生活环境的改变及酒精生产消费量的增加, AAP发病率呈上升趋势[2]. 研究[3]发现约有20%的AP患者可发展为重症AP(severe acute pancreatitis SAP), SAP患者的病死率较高. 因此, 对AP患者的严重性早期预测以便及时给予

相关报道
范永熙等报道急性胰腺炎患者的血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)和超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平明显高于健康人群, 且SAP患者体内水平高于轻症急性胰腺炎患者, 血清PCT、IL-6和hs-CRP指标的联合动态检测对AP的诊断分级、治疗及预后评估具有重要临床价值.

有效治疗, 对改善AP预后具有重要的临床意义. 本研究探讨APP患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)及胰腺外炎症CT(extra-pancreatic inflammation on CT, EPIC)评分特点及与病情严重性的相关性分析, 希望能为AAP诊治评估提供一定的帮助, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-04/2014-04新疆医科大学第一附属医院收治的AP患者106例, 平均年龄40.23岁±10.45岁. 其中AAP患者44例作为观察组, 非AAP患者62例作为对照组. 诊断标准: 参照1992年亚特兰大会议标准[3]: AP诊断标准: (1)临床表现为急性、持续性上腹痛、常伴有背部放射痛; (2)血清淀粉酶和/或脂肪酶水平升高超过正常值3倍, 若不足3倍者需影像学证据支持; (3)腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查有特征性发现. AAP患者的诊断依据为长期饮酒、酗酒史, 发病前有明确饮酒史且无其他病因. SAP诊断标准: (1)具有典型的AP临床表现、生化表现及影像学表现; (2)有器官衰竭发生; 有胰腺坏死、脓肿、假性囊肿等胰腺局部并发症发生; (3)Rnason评分≥3分, 急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分≥8分. 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合以上诊断标准; (2)18岁≤年龄≤75岁; (3)能够配合观察者; 排除标准: (1)年龄<18岁或>75岁者; (2)合并其他部位炎性病灶, 影响本研究检验指标者; (3)血液系统疾病及恶性肿瘤患者; (4)妊娠及哺乳期妇女; (5)因精神疾病等因素不能配合的患者.

1.2 方法

1.2.1 血液检验: 所有患者入院后24 h内取空腹肘静脉血2 mL置于血常规管内, 采用全自动血球分析仪检测血常规, 计算NLR; 采空腹肘静脉血2 mL置入生化管内, 室温下置于5 min, 在4 ℃下以3000 r/min, 高速离心5 min, 取上层血清, 置于-30 ℃冰箱中待测, 采用日立7600全自动生化分析仪, 以颗粒增强免疫透射比浊法检测血清hs-CRP水平(正常参考值0-5 mg/L), 试剂盒由上海美日生物技术有限公司提供.

1.2.2 EPIC评分: 所有患者均接受CT扫描(美国GE Lightspeed系列64排螺旋CT), EPIC评分方法参照《中国急性胰腺炎诊治指南》[4]: (1)胸膜渗出: 无0分, 单侧1分, 双侧2分; (2)脾周、肝周、肠袢间或盆腔内出现腹水: 无0分, 一处1分, 大于一处2分; (3)后腹膜炎性反应: 无0分, 单侧1分, 双侧2分; (4)肠系膜炎性反应: 无0分, 有1分.

统计学处理 采用SPSS14.0版统计学软件, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用χ^2检验; 计量资料以均数加减标准差表示, 组间比较采用t检验, 相关性分析采用Spearman相关性分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 观察组男性患者比例、重症患者比例、血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分较对照组高, 观察组患者年龄较对照组轻(P<0.05)(表1).

2.2 观察组重症患者与轻症患者各项指标比较 如表2所示, 观察组中重症患者和轻症患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者(t = 2.652, 2.903, 2.886, P = 0.028, 0.025, 0.026). 同时, Spearman相关性分析结果显示: 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性的相关系数(r)分别为0.539、0.626、0.507, 均P<0.05, 即3项指标与AAP严重性显著相关.

3 讨论

AP由胆道疾病、酒精、高脂血症、肥胖等多种因素引起的胰腺本身及胰腺外广泛的全身性疾病, 其发病机制是胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应; 临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰酶增高等为特点[5]. 病变程度轻重不等, 轻者以胰腺水肿为主, 临床多见, 病情常呈自限性, 预后良好, 又称为轻症急性胰腺炎. 少数重者的胰腺出血坏死, 常继发感染、腹膜炎和休克等, 病死率高, 称为重症急性胰腺炎. AAP是AP临床常见类型. 研究发现酒精通过其自身代谢产物、所含杂质与细菌病毒等共同作用引起AP, 并可导致AP病情加重[6]. 国内外文献报道AAP发病率为

表 1　两组临床指标比较 (mean ± SD)

指标	观察组(n = 44)	对照组(n = 62)	χ^2/t值	P值
性别(男/女)	44/0	37/25	4.493	0.024
年龄(岁)	40.23 ± 10.45	54.34 ± 14.35	2.326	0.032
SAP[n(%)]	20(45.5)	6(9.7)	4.674	0.022
hs-CRP(mg/L)	55.23 ± 14.65	31.87 ± 10.54	2.908	0.023
NLR	12.13 ± 3.97	8.24 ± 2.04	3.002	0.021
EPIC评分	2.92 ± 1.43	1.34 ± 0.95	3.127	0.019

SAP: 重症急性胰腺炎; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; EPIC: 胰腺外炎症CT评分.

表 2　观察组重症患者与轻症患者各项指标比较 (mean ± SD)

指标	重症组(n = 20)	轻症组(n = 24)	t值	P值
hs-CRP(mg/L)	65.45 ± 15.43	42.13 ± 13.76	2.652	0.028
NLR	14.64 ± 4.65	7.12 ± 2.75	2.903	0.025
EPIC评分(分)	4.23 ± 0.54	1.72 ± 0.28	2.886	0.026

hs-CRP: 超敏C反应蛋白; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; EPIC: 胰腺外炎症CT评分.

创新盘点

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)、hs-CRP和EPIC均与急性胰腺炎病情轻重程度有一定相关性, 然而关于其在AAP中的诊断价值的报道较少, 值得进一步探索.

7-10例/10万, 但在饮酒男性人群中AAP的发病率高达1.3%[7]. 本研究结果显示AAP均为男性患者, 且重症发生率较非AAP患者明显较高(45.5% *vs* 9.7%), 与以往的报道基本一致. 因AAP中重症患者较多, 预后较差, 因此对AP严重性的预测具有重要的临床意义. 目前, 对AAP患者病情评估的指标较多, 然而目前尚无一个指标能够完美的覆盖AAP诊疗的整个过程, 仍需进行不懈的探索. 作者认为AAP病情严重性评估指标应该具有以下特点: (1)应该是绝大多数医疗机构可以开展的方法; (2)在患者入院后即可实施的方法; (3)可以对患者病情的整个过程进行监测, 且可反复进行的方法.

白细胞尤其是中性粒细胞是AP重要的炎性细胞[8]. Al-Maramhy等[9]学者研究发现外周血中中性粒细胞在AP大鼠的发生发展过程中起着重要的作用, 当AP发生时细胞因子生成增多, 使Bcl-xl、Caspase2、A1等抗凋亡蛋白过表达, 从而抑制了中性粒细胞的凋亡, 增多的中性粒细胞在趋化因子的作用下聚集黏附于胰腺的腺泡细胞, 释放过氧化酶、溶菌酶、吞噬素、碱性磷酸酶、B葡萄糖苷酸酶等, 激活胰蛋白酶原, 导致胰腺自身消化并加重炎性反应. 另外, 有研究发现AP加重时巨噬细胞迁移抑制因子及IL-6、IL-8等细胞因子过度表达, 可以加速淋巴细胞凋亡, 从而使淋巴细胞数量减少, NLR升高[10]. Ke等[11]学者研究发现NLR较白细胞总数在预测AP严重性方面更具价值, NLR预测AP严重性的AUC面积较白细胞总数大, NLR预测AP严重性的敏感性、特异性、阳性预测值、阳性拟然值、准确度分别为72.3%、87.2%、59.4%、5.53、84.7%.

CRP是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, hs-CRP是血浆中的一种CRP, 又称为高敏C反应蛋白, 当机体受到感染或组织损伤时血浆中CRP急剧上升[12]. CRP可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用, 从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用. 血清CRP可以反映了炎性反应的强弱和疾病的严重程度[13]. 研究发现AP发生时外周血中CRP水平明显升高, 当病情加重时CRP水平升高[14]. Brand等[15]学者报道血清CRP水平是预测AP严重性的良好指标, 其AUC预测面积为0.904, 预测AP严重性的敏感性、

应用要点

AAP患者血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; 重症AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性有明显的相关性, 三者可以作为反映AAP病情严重性的有效指标.

特异性、阳性预测值、阳性拟然值、准确度分别为76.1%、84.6%、57.2%、5.65、87.2%. Cardoso等[16]学者报道当CRP≥150 mg/L时预测AP严重性的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为86.2%、73.5%、52.6%、94.2%和78.4%.

CT在AP的诊断、病情监测及严重性评估方面具有重要作用. CT平扫及增强扫描影响能够准确的反应胰腺及其周围的炎症反应, 是AP病情评估和预后判断的重要依据. 目前, 用来判断AP患者严重程度的CT评价方法主要有: 胰腺大小指数(PSI)、Balthazar CT分级、CT严重指数(CTSI)以及EPIC等[17]. 其中EPIC评分是De Waele等人提出的一种新的CT评分方法, 其通过观察全身炎性反应如胸膜渗出、腹水及后腹膜炎症等CT表现评估胰腺炎的严重程度和预后. EPIC评分是所有CT评价方法中唯一掺入胰腺外指标的评估方法, 其方法简单易行, 无需CT增强, 并且可以在患者入院24 h内使用, 即使是检查时胰腺坏死可能性很小[18]. 李峥艳等[19]学者认为EPIC评分预测重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的准确性要明显优于Balthazar CT分级和CTSI评分. Bollen等[20]学者研究发现当EPIC评分≥4分是对重症急性胰腺炎诊断的敏感度和特异度分别为100.0%及70.4%, 并且同为Balthazar CT分级E级的患者, EPIC评分越高的患者病情越严重.

本研究结果显示: AAP患者的NLR、hs-CRP及ERIC较非AAP患者的高, 说明AAP患者的病情一般较非AAP患者重, 分析原因可能与AAP患者中重症患者比例高于非AAP患者有关. 在AAP患者中重症患者的NLR、hs-CRP及ERIC水平明显高于轻症患者, Spearman相关性分析结果显示NLR、hs-CRP及ERIC水平与AAP严重性有明显的相关性, 说明NLR、hs-CRP及ERIC水平可以反映AAP患者的严重性.

总之, AAP是AP的重要类型, 好发于中青年男性, 其重症发生率高, AAP患者血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; 重症AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性有明显的相关性, 三者可以作为反映AAP病情严重性的有效指标. 此3项指标简单方便, 可以在绝大多数医疗机构开展, 并且可反复实施, 对AAP整个病情过程进行检测, 使用面广, 实用性强. 但本研究纳入的样本数量较少, 可能会对研究结果产生一定的影响. 尚需扩大样本数量进一步研究.

4 参考文献

1 Wichmann JL, Majenka P, Beeres M, Kromen W, Schulz B, Wesarg S, Bauer RW, Kerl JM, Gruber-Rouh T, Hammerstingl R, Vogl TJ, Lehnert T. Single-portal-phase low-tube-voltage dual-energy CT for short-term follow-up of acute pancreatitis: evaluation of CT severity index, interobserver agreement and radiation dose. *Eur Radiol* 2014; 24: 2927-2935 [PMID: 25030462 DOI: 10.1007/s00330-014-3300-0]

2 Senapati D, Debata PK, Jenasamant SS, Nayak AK, Gowda S M, Swain NN. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective. *Pancreatology* 2014; 14: 335-339 [PMID: 25278302 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.007]

3 Talukdar R, Sharma M, Deka A, Teslima S, Dev Goswami A, Goswami A, Baro A, Nageshwar Reddy D. Utility of the "harmless acute pancreatitis score" in predicting a non-severe course of acute pancreatitis: a pilot study in an Indian cohort. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 316-321 [PMID: 24671724 DOI: 10.1007/s12664-014-0452-4]

4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222

5 于清霞, 夏永宏, 王静, 高艳玲, 刘鲁沂. 急性胰腺炎严重程度和预后与降钙素原、C反应蛋白、高迁移率族蛋白B1的关系. 中华实验外科杂志 2014; 31: 2036-2038

6 姚冬梅, 白研, 白文元. 急性胰腺炎的严重程度及预后判断. 中国实用内科杂志 2014; 34: 853-855

7 李维勤, 张璐瑶, 黎介寿. 基于局部因素和全身因素对急性胰腺炎严重程度的新分级-概要与解读. 中华外科杂志 2014; 52: 321-324

8 王汉林. 白细胞介素、肿瘤坏死因子-α与急性胰腺炎严重程度的相关性. 武汉大学学报: 医学版 2013; 34: 84-85

9 Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Sawalhi S. Resistin is not an appropriate biochemical marker to predict severity of acute pancreatitis: a case-controlled study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15351-15357 [PMID: 25386084 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15351]

10 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 238-241

11 Ke L, Tong ZH, Li WQ, Wu C, Li N, Windsor JA, Li JS, Petrov MS. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e108 [PMID: 25380082 DOI:

10.1097/MD.0000000000000108]
12 Vlachos S, Tsaroucha AK, Konstantoudakis G, Papachristou F, Trypsianis G, Schizas D, Vaos G, Simopoulos C. Serum profiles of M30, M65 and interleukin-17 compared with C-reactive protein in patients with mild and severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 911-918 [PMID: 25214429 DOI: 10.1002/jhbp.162]
13 金涛, 林子琦, 薛平, 黄子星, 李铮艳, 杨晓楠, 郭佳, 夏庆. 多种CT评分对早期重症急性胰腺炎患者假性囊肿形成的预测价值比较. 四川大学学报: 医学版 2013; 44: 970-973
14 余贤恩. 血液标志物与胰腺外炎症CT评分对急性胰腺炎严重性早期预测的比较. 世界华人消化杂志 2012; 20: 969-974
15 Brand M, Götz A, Zeman F, Behrens G, Leitzmann M, Brünnler T, Hamer OW, Stroszczynski C, Heiss P. Acute necrotizing pancreatitis: laboratory, clinical, and imaging findings as predictors of patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1215-1231 [PMID: 24848818 DOI: 10.2214/AJR.13.10936]
16 Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 784-789 [PMID: 23492986 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0]
17 De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007; 34: 185-190 [PMID: 17312456]
18 De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, Pickkers P, Leone M, Ferguson A, Oud L, Vincent JL. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect* (Larchmt) 2014; 15: 394-398 [PMID: 24819027 DOI: 10.1089/sur.2012.228]
19 李峥艳, 张凌, 金涛, 黄子星, 宋彬, 吴苾, 张薇薇, 钟欢欢, 刘曦娇, 刘丹. CT评分与重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的相关性分析. 四川大学学报: 医学版 2011; 42: 695-698
20 Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Mortele KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 612-619 [PMID: 22186977 DOI: 10.1038/ajg.2011.438]

同行评价

AP是消化系比较常见的急性病, AAP是AP的重要类型, 其重症发生率高, 本研究结果对AAP的及时诊断和病情判断有一定帮助, 有利于AP的临床防治.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5394

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5394-5398
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路 燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边 媛

背景资料
肠道准备是结直肠检查及手术前的常规程序, 其目的在于消除结、直肠内容物, 方便检查和手术操作, 减少手术区域的污染, 防止感染并发症, 预防吻合口瘘. 目前国内外常用的肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散, 其给药方法通常为术前1 d下午开始口服, 临床应用中发现该方法手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长. 因此, 结直肠癌患者术前肠道准备方法应改良.

同行评议者
赫玲玲, 主任护师, 哈尔滨医科大学附属第五医院护理部; 张琳琳, 副教授, 哈尔滨医科大学大庆分校护理学院

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛, 西安交通大学第二附属医院普通外科 陕西省西安市 710004

孟小芬, 副主任护师, 主要从事普外科护理及肠道准备的研究.

作者贡献分布: 此课题由孟小芬设计; 研究过程中由孟小芬、马建仓、施程英、屈平敏、路燕及赖婧玥实施完成; 数据分析由齐晓霞与边媛完成; 本论文写作由孟小芬与马建仓共同完成.

通讯作者: 马建仓, 副主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学第二附属医院普通外科. majiancang@126.com

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-27
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer

Xiao-Fen Meng, Jian-Cang Ma, Cheng-Ying Shi, Ping-Min Qu, Yan Lu, Jing-Yue Lai, Xiao-Xia Qi, Yuan Bian

Xiao-Fen Meng, Jian-Cang Ma, Cheng-Ying Shi, Ping-Min Qu, Yan Lu, Jing-Yue Lai, Xiao-Xia Qi, Yuan Bian, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Cang Ma, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. majiancang@126.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-27
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of an improved method of preoperative bowel preparation for colorectal cancer patients.

METHODS: Two hundred and ten colorectal cancer patients were randomly divided into three groups: A, B, and C (n = 80, 50, and 80, respectively). Groups A, B and C were given oral compound polyethylene glycol electrolyte powder (208.68 g) 18 h, 12 h and 12 h before operation, respectively. Group C was additionally given 40 mL glycerine enema into the anus 2 h preoperatively. All patients ate a liquid diet the night before operation and were forbidden from drinking water 4 h before operation. Then the patients underwent colonoscopy 1 h before operation. Intestinal cleanness and patient tolerance were compared among the three groups.

RESULTS: The rate of intestinal cleaning was significantly higher in group C than in groups A and B (P < 0.05). The tolerance was significantly better in groups B and C than in group A (P < 0.05).

CONCLUSION: Compound polyethylene glycol electrolyte powder combined with glycerine enema is a simple, safe, effective and rapid method for preoperative bowel preparation in colorectal cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound polyethylene glycol

electrolyte powder; Colorectal cancer; Bowel preparation

Meng XF, Ma JC, Shi CY, Qu PM, Lu Y, Lai JY, Qi XX, Bian Y. Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5394-5398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5394.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5394

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者术前简便、安全、有效、快速的肠道准备方法.

方法: 将210例结直肠癌患者随机分为A组(n = 80)、B组(n = 50), C组(n = 80). A组术前1 d 2:00 pm(术前18 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道; B组术前1 d 8:00 pm(术前12 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道; C组术前1 d 8:00 pm(术前12 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道, 术前2 h开塞露40 mL入肛. 3组患者手术前晚均进流质饮食, 术前8-12 h禁食, 4 h禁饮水, 手术前1 h行结肠镜检查并定位. 对3组患者肠道清洁度及耐受性进行比较.

结果: C组肠道清洁满意度优良率高于A组和B组(97.50% *vs* 83.75%, 88.00%), 差异有统计学意义(P<0.05). B、C组患者对肠道准备的耐受性评价为优的高于A组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用于结直肠癌患者术前肠道准备能显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 复方聚乙二醇电解质散; 结直肠癌; 肠道准备

核心提示: 肠道准备是胃肠手术成功的关键步骤之一, 肠道清洁的程度对术后感染的控制、肠道功能恢复及减少相关并发症有直接影响. 本研究结果显示, 对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 能显著提高肠道的清洁效果.

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛.

结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5394-5398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5394.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5394

0 引言

肠道准备是结直肠癌术前准备的必要环节和手术成功的关键之一, 直接影响术者术中操作和患者术后恢复[1]. 肠道准备是结直肠检查及手术前的常规程序, 其目的在于消除结、直肠内容物, 方便检查和手术操作, 减少手术区域的污染, 防止感染并发症, 预防吻合口瘘. 目前国内外常用的肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散[2], 其给药方法通常为术前1 d下午开始口服, 临床应用中发现该方法手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长. 西安交通大学第二附属医院普通外科对结直肠癌患者采用术前1 d晚口服复方聚乙二醇电解质散联合术前开塞露行肠道准备, 效果满意, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2015-01/2015-06在西安交通大学第二附属医院普通外科住院拟行结直肠癌手术的患者210例, 均符合结直肠恶性肿瘤诊断标准. 纳入标准: 经肠镜活检病理诊断明确, 无肠梗阻、肠炎及严重呼吸、循环系统病症, 无放化疗史. 排除标准: 胃肠道梗阻、胃潴留、消化系出血、中毒性肠炎、中毒性巨结肠症或肠扭转、胃肠道穿孔等患者、中度及以上便秘患者. 将210例患者随机分为A、B、C组, 分别为80例、50例和80例. 3组在年龄、肿瘤类别、分布等方面无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 所有患者检查前签知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: A组: 术前18 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 按照复方聚乙二醇电解质散说明书要求将药粉配成3000 mL药液, 分次口服, 首次600-1000 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 250 mL/次, 每次不少于250 mL, 大约2 h内喝完, 直至完全排出水样大便; B组: 术前12 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 直至完全排出水样大便; C组: 在B组的基础上, 于术前2 h给予开塞露40 mL

研发前沿

目前结直肠癌患者术前肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散, 推荐方法: 用量为208.68-278.24 g(3000-4000 mL), 服药时间为术前1 d下午或术前4 h. 鉴于结直肠手术术前需禁饮食, 亦考虑到患者需要足够休息时间, 故临床上通常于术前1 d 2:00 pm开始服药.

相关报道

结直肠癌患者术前肠道准备重要性一直受到重视, 据文献报道完成肠道准备和结肠镜检查开始时间的间隔缩短, 可以获得更好的肠道准备质量. 这是因为胃、肠、胰腺、胆道在肠道清洁之后仍不断的分泌, 经过一段时间, 这些分泌物流入结肠, 使得肠道内容物增多再次肮脏. 表明服药时间影响肠道准备效果.

创新盘点
本研究通过对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速.

表 1 3组患者肠道清洁度的比较 n(%)

分组	n	肠道清洁度	
		差(0–4分)	优良(5–9分)
A组	80	13(16.25)	67(83.75)
B组	50	6(12.00)	44(88.00)
C组	80	2(2.50)	78(97.50)[ac]

[a]P<0.05 *vs* A组; [c]P<0.05 *vs* B组.

入肛.

3组患者术前晚均进流质饮食, 术前8-12 h禁食, 4 h禁饮水[3], 手术前1 h行结肠镜检查并定位.

1.2.2 评估: 评估采用单盲法, 由同一内镜医师在肠镜检查后进行评价记录.

肠道清洁质量评价: 采用Boston肠道准备评估量表[4], 将结肠分为3段, 分别为右侧结肠(回盲部、升结肠)、中段结肠(横结肠、降结肠)和左侧结肠(乙状结肠、直肠), 每段结肠评分为3分, 总计9分. 3分: 肠道准备良好, 全肠无粪渣或潴积较少量清澈液体, 视野清晰, 不影响进镜及观察; 2分: 肠道准备较好, 可有少量粪渣或潴积较多清澈液体和气泡, 视野尚清, 吸引后不影响观察; 1分: 肠道准备欠佳, 有较多粪便黏附于肠壁或潴积, 有较多浑浊粪便液体, 视野模糊, 影响进镜与肠壁的观察, 有经验术者勉强可进回盲部; 0分: 肠道准备不佳, 肠壁积满糊状便或粪水, 很难进镜与观察. 总评分在4分以上者为满意.

患者对肠道准备耐受性评价[5]: 优: 患者无头晕、乏力、心悸、出冷汗症状, 完全可耐受, 愿意接受第二次肠道准备, 对此无恐惧感; 良: 患者有轻度头晕、乏力、心悸、出冷汗症状, 虽然饥饿感明显, 但尚能耐受; 差: 患者头晕、乏力、心悸、出冷汗症状明显, 无法耐受.

统计学处理 本资料采用SPSS18.0统计软件进行分析, 两组间率的比较采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

应用要点
对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 调整用药时间和联合用药, 显著提高了肠道准备效果, 此研究结果必将广泛应用于结直肠癌患者的术前肠道准备中.

2 结果

2.1 两组患者肠道清洁度的比较 A、B、C组患者肠道清洁度评分>4分者分别为67例、44例和78例, C组肠道清洁满意度优良率高于A组和B组(97.50% *vs* 83.75%, 88.00%), 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 3组患者耐受性的比较 A组耐受性为优者50例, B组38例, C组65例, 3组比较, B组和C组患者耐受性为优的均高于A组(81.25%, 76.00% *vs* 62.50%), 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

目前, 对于肠道准备指南还没有具体的推荐[6]. 近几年肠道外科的快速康复理念日益深入, 传统的饮食管理是手术前2-3 d给予半流质饮食, 术前1 d进流质饮食. 近年来, 在快速康复理念的指导下, 术前不再提倡长时间的禁食. 目前多在手术前3 d进易消化饮食, 术前晚进流质饮食, 当天禁食, 这样既可以使患者的肠道清洁达到优良状态, 又可以提高患者的舒适度和耐受性[7]. 董雪云等[8]研究表明使用术前6 h禁食、2 h禁饮的饮食方案可以有效减轻应激反应, 促进患者术后康复. 虽然目前有许多新的术前肠道准备方法, 目的在于尽可能减少对患者的内环境影响, 但我们仍处于引入快速康复外科理念的初期, 因此我们在传统肠道准备方法的基础上进行改进, 以期获得较好的肠道准备效果[9-12].

肠道准备是胃肠手术成功的关键步骤之一, 肠道清洁的程度对术后感染的控制、肠道功能恢复及减少相关并发症有直接影响[13]. 复方聚乙二醇电解质散是一种等渗口服清肠剂, 在清洁肠道的同时不引起渗透压改变, 因此比较安全、可靠. 有研究[14]认为聚乙二醇电解质散剂应用于大肠癌术前肠道准备, 其具有肠道清洁效果好, 使用方法安全、有效, 不影响机体的水、电解质平衡, 对肿瘤组织刺激性小, 患者痛苦少的优点. 开塞露的主要成分是甘油和山梨醇, 利用甘油和山梨醇带来的高渗作用, 让更多的水分渗入肠腔, 软化大便, 刺激肠壁, 反射性地引起排便反应. 同时, 甘油本身也能起到一定的润滑作用. 甘油进入直肠后不被吸收, 可软化大便, 机械性刺激直肠壁平滑肌, 反射性引起结直肠收缩, 肛门括约肌舒张, 腹肌和膈肌收缩使腹压增加, 促进粪便和气体排除. 国外有学者通过口服复方聚乙二醇电解质散联合甘油灌肠方法准备肠道, 由此, 我们加以改进, 研究了复方聚乙二醇电解质散联合开塞露的肠道准备方法, 本次研究显示: C组肠道清洁满意度

表 2　两组患者耐受性的比较 *n*(%)

分组	*n*	耐受性		
		优	良	差
A组	80	50(62.50)[a,c]	23(28.75)	7(8.75)
B组	50	38(76.00)	10(20.00)	2(4.00)
C组	80	65(81.25)	13(16.25)	2(2.50)

[a]$P<0.05$ *vs* B组; [c]$P<0.05$ *vs* C组.

优良率高于A组和B组, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 提示复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用药, 肠道清洁度高, 尤其占优比例高, 效果良好, 肠道准备的时机比饮食限制更重要. B组和C组耐受性为优的患者明显高于A组, 差异具有统计学意义, 提示科学的安排服药时间可提高患者耐受性, 改良肠道准备方法患者耐受性好, 能够减轻患者的不适更利于患者接受.

复方聚乙二醇电解质散用于术前肠道清洁准备的推荐方法: 用量为208.68-278.24 g(3000-4000 mL), 服药时间为术前1 d下午或术前4 h. 鉴于结直肠手术术前需禁饮食, 亦考虑到患者需要足够休息时间, 故临床上通常于术前1 d 2:00 pm开始服药, 但应用中发现该方法准备肠道存在手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长等问题. 同时在术前往往还需灌肠补救. 据此, 我们参考文献[3], 于术前12 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 术前2 h开塞露40 mL入肛. 使用开塞露的目的在于一方面可使患者肠腔内残余粪水排出, 另一方面可以检验服药效果, 避免反复灌肠给患者带来不适. 改良的结直肠癌患者术前肠道清洁准备方法, 显著提高了患者肠道清洁效果, 缩短了患者肠道准备时间, 保存了体力, 减少饥饿感、头晕、乏力、心悸、出冷汗及全身不适症状, 增强患者耐受性, 有利于手术后恢复.

据文献报道[15]完成肠道准备和结肠镜检查开始时间的间隔缩短, 可以获得更好的肠道准备质量. 这是因为胃、肠、胰腺、胆道在肠道清洁之后仍不断的分泌, 经过一段时间, 这些分泌物流入结肠, 使得肠道内容物增多再次肮脏. 根据术前禁饮时间4 h, 208.68 g复方聚乙二醇电解质散剂服药时间大约为2 h, 肠镜检查前快速肠道准备时间为4-6 h. 本研究给药时间定在手术前12 h, 以便于患者有足够的休息时间. 术前2 h肛入开塞露可以检验肠道准备效果或补救不足, 保证肠道准备有效性. 术前1 h行肠镜检查, 若显示肠道清洁度差, Boston评分<4分, 可给予补救措施, 避免了术中肠道清洁度欠满意, 操作困难. 建议有条件者术前常规行肠镜检查.

总之, 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露行结直肠癌患者术前肠道准备效果好, 值得推广.

4　参考文献

1　许东波. 结直肠癌术前肠道准备的研究进展. 天津护理 2014; 22: 84-85

2　陈宝红, 陈丽云, 张茂玲. 舒适性肠道清洁方法在妇科腹腔镜手术患者中的临床应用. 实用医学杂志 2013; 29: 2037-2039

3　陈孝平, 汪建平. 外科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 99-102

4　Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]

5　周丽华, 陈琼, 阳运超, 张仁翼. 口服磷酸钠盐与聚乙二醇的清肠效果自身对照研究. 西部医学 2010; 22: 1475-1477

6　姚宏伟, 刘荫花. 结直肠术前肠道准备的利与弊. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 537-539

7　黄歆. 不同饮食准备对肠道清洁度与患者舒适度的影响. 上海护理 2011; 11: 40-41

8　董雪云, 韦瑞丽, 陈德凤, 莫新少. 改进结直肠癌患者围手术期饮食方案的应用及效果评价. 结直肠肛门外科 2012; 18: 327-329

9　王刚, 汪志伟. 加速康复外科的术前准备在结直肠手术中的应用. 肠外与肠内营养 2010; 17: 280-282

10　袁强, 杜峻峰. 单一应用磷酸钠盐口服溶液在大肠癌术前肠道准备中的临床观察. 临床军医杂志 2011; 39: 785-788

11　杨维建, 李娟. 健胃清肠合剂在腹部外科手术前肠道准备中的应用. 中医药导报 2011; 17: 38

12　丁宏达, 苏琪. 免疫微生态营养替代传统肠道准备在微创治疗结直肠癌中的应用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 940-944

名词解释

肠道准备: 是结直肠手术围手术期护理的一个重要内容, 通过物理或机械方法使肠道达到肠内容物彻底清除使肠管空虚、无菌, 以便医生在手术过程中操作. 减少术后吻合口瘘、感染等并发症. 在肠道准备过程中的基本原则是不增加患者的不适、不影响机体的内稳态、不增加肿瘤转移的机会.

同行评价

本文针对肠道手术的患者运用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用于结直肠癌患者术前肠道准备, 结果显示能显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速. 具有一定的临床指导价值.

13 陆丽华, 李芸芸, 纪丹妮, 王葵, 李锡锋, 张小峰, 施乐华. 聚乙二醇电解质散剂用于术前肠道准备的安全性与有效性. 护士进修杂志 2010; 25: 504-505
14 韩玉梅, 毕恒太. 聚乙二醇电解质散剂对大肠癌术前肠道清洁效果观察. 中国药物与临床 2010; 10: 1398-1399
15 汪静, 杨建峰. 早晨服用聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. 医学研究杂志 2012; 41: 160-164

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5399

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5399-5402
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用

刘 华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞

刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞, 南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科 江苏省淮安市 223300

刘华, 主治医师, 主要从事肿瘤内科放化疗及综合治疗的研究.

作者贡献分布: 此文主要由刘华完成; 研究过程由刘华、戴伟杰、徐丽娟、宋亚颀及陈小飞操作完成; 试剂提供和数据分析由刘华与戴伟杰完成; 本论文写作由刘华完成.

通讯作者: 陈小飞, 主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科.
407508442@qq.com
电话: 0517-84907276

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers

Hua Liu, Li-Juan Xu, Ya-Qi Song, Wei-Jie Dai, Xiao-Fei Chen

Hua Liu, Li-Juan Xu, Ya-Qi Song, Wei-Jie Dai, Xiao-Fei Chen, Department of Medical Oncology, the First People's Hospital of Huaian, Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Fei Chen, Chief Physician, Department of Medical Oncology, the First People's Hospital of Huaian, Affiliated to Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huaiyin District, Huaian 223300, Jiangsu Province, China. 407508442@qq.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of cinobufacini combined with chemotherapy in the treatment of gastrointestinal malignancies.

METHODS: One hundred and twenty patients with gastrointestinal malignancies were divided into either a study group or a control group. The study group was given cinobufacini combined with chemotherapy, and the control group was given chemotherapy alone. The clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The response rate was significantly higher in the study group than in the control group (61.7% *vs* 43.3%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in KPS score between the two groups (study group *vs* control group: 56.8 points ± 5.9 points *vs* 55.9 points ± 6.3 points, $P > 0.05$); after treatment, the KPS score was significantly higher in the study group than in the control group (78.9 points ± 6.7 points *vs* 65.8 point ± 6.0 points, $P < 0.05$). The incidence of toxic side effects was significantly lower in the study group than in the control group (8.3% *vs* 21.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Cinobufotalin combined with chemotherapy for patients with gastrointestinal cancers significantly reduces the occurrence of side effects and complications associated with chemotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Cinobufotalin; Chemotherapy; Clinical results; Comparative study

背景资料
化疗在消化系恶性肿瘤治疗中具有较好的应用效果, 但是化疗过程中所带来的不良反应相对比较大, 且对康复效果并不是很理想. 因此, 如何降低消化系恶性肿瘤化疗中的不良反应是整个治疗关注的重点.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
本次临床研究主要就消化系恶性肿瘤化疗与华蟾素联合治疗效果进行分析，并且重点探讨华蟾素在降低化疗中的不良反应效果和提高患者身体功能状况.

Liu H, Xu LJ, Song YQ, Dai WJ, Chen XF. Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5399-5402 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5399.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5399

摘要

目的: 探讨华蟾素与化疗联合治疗消化系恶性肿瘤的临床效果.

方法: 选取淮安第一人民医院2012-01/2013-12间的120例消化系恶性肿瘤患者作为此次临床研究对象, 采取前瞻性临床对照研究将120例患者分为研究组与对照组, 研究组给予华蟾素配合化疗治疗, 对照组给予单纯化疗治疗, 观察两组的临床治疗效果.

结果: 研究组 *vs* 对照组临床治疗有效率为61.7% *vs* 43.3%, 两组的数据差异有统计学意义(P<0.05). 治疗前研究组 *vs* 对照组KPS评分为56.8分±5.9分 *vs* 55.9分±6.3分, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后研究组 *vs* 对照组KPS评分为78.9分±6.7分 *vs* 65.8分±6.0分, 差异有统计学意义(P<0.05). 研究组 *vs* 对照组患者不良反应发生率为8.3% *vs* 21.7%, 两组数据的差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中对于消化系恶性肿瘤患者应用华蟾素联合化疗治疗效果显著, 降低化疗中的并发症与不良反应, 值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化系恶性肿瘤; 华蟾素; 化疗; 临床效果; 对照研究

核心提示: 消化系恶性肿瘤化疗过程中面临的问题一直是临床医师们研究的重点, 而本研究阐述华蟾素在消化系恶性肿瘤化疗中的应用优越性.

相关报道
临床中对于消化系恶性肿瘤化疗的治疗效果已经有较多的报道，均认为具有较好的临床效果，但是化疗中的不良反应一直以来是临床中的常见问题，而华蟾素在抗肿瘤中具有一定的优越性，并且在降低化疗不良反应方面也具有显著的效果.

刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞. 华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5399-5402 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5399.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5399

0 引言

消化系恶性肿瘤是临床中常见肿瘤之一, 在临床中具有较高的发病率, 尤其对患者的生活质量具有重要的影响. 临床中对于恶性肿瘤患者的治疗主要以手术治疗, 术后辅以化疗, 但是单纯的化疗出现的并发症比较多, 使得整体效果并不是很理想. 而华蟾素在临床中具有较好的解毒和消肿以及止痛的作用, 在恶性肿瘤治疗中也具有一定的优势[1,2]. 因此, 本次研究重点探讨华蟾素与化疗联合治疗恶性消化系肿瘤的临床效果, 采取对照临床研究, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取淮安第一人民医院2012-01/2013-12的120例消化系恶性肿瘤患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各60例. 研究组男性患者33例, 女性患者27例, 患者的年龄区间44-80岁, 平均年龄61.8岁±5.6岁. 临床TNM分期: Ⅲ期35例, Ⅳ期25例. 病理类型: 胃癌20例, 结肠癌25例, 直肠癌15例. 组织学类型: 腺鳞癌25例, 鳞癌20例, 其他类型癌15例. 对照组男性患者35例, 女性患者25例, 患者的年龄区间43-79岁, 平均年龄60.9岁±6.3岁. 临床TNM分期: Ⅲ期36例, Ⅳ期24例. 病理类型: 胃癌21例, 结肠癌27例, 直肠癌12例. 组织学类型: 腺鳞癌27例, 鳞癌21例, 其他类型癌12例. 研究组与对照组患者的性别和年龄以及临床分期以及病理类型等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 使用药物: 奥沙利铂, 批准文号: 国药准字H20064297, 江苏奥赛康药业股份有限公司; 葡萄糖注射液, 批准文号: 国药准字H14022481, 山西恒大制药有限公司; 亚叶酸钙, 批准文号: 国药准字H20093085, 南京臣功制药股份有限公司; 氟脲嘧啶, 批准文号: 国药准字H44020127, 广州白云山光华制药股份有限公司; 华蟾素, 批准文号: 国药准字Z34020275, 安徽金蟾生化股份有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 此次研究的对照组给予化疗治疗, 化疗方案: 130.0 mg/m^{2}奥沙利铂+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, d1. 100.0 mg亚叶酸钙+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, d1-d5静脉滴入500.0 mg氟脲嘧啶. 750.0 mg/(m^2•d)氟脲嘧啶, 连续72 h泵入. 3 wk为1个周期, 连续治疗6个周期. 研究组在对照治疗基础上给予华蟾素治疗, 化

表 1　研究组与对照组临床治疗有效率对比观察 [n = 60, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
研究组	15	22	18	5	37(61.7)
对照组	11	15	24	10	26(43.3)
χ^2值					6.073
P值					<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 2　研究组与对照组治疗前后KPS评分对比 [n = 60, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
研究组	56.8 ± 5.9	78.9 ± 6.7
对照组	55.9 ± 6.3	65.8 ± 6.0
t值	0.811	11.315
P值	>0.05	<0.05

疗当天静脉点滴20.0 mL华蟾素+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, 连续治疗10 d[3]. 两组对象均给予5-羟色胺受体抑制剂进行止吐, 并观察其临床治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)功能状况改善情况; (3)不良反应.

1.2.3 评定标准: 疗效评定标准: 依据RICIST实体瘤疗效标准评估[4], 分4个部分: (1)完全缓解(complete response, CR): 病灶完全消失, 无新病灶出现, 肿瘤标志物也降到正常, 持续时间>4 wk; (2)部分缓解(partial response, PR): 病灶最长直径之和缩小值>30.0%, 持续时间>4 wk; (3)稳定(stable disease, SD): 病灶最长直径之和缩小未达到PR, 或者增大未达到疾病进展(progressive disease, PD)情况; (4)PD: 病灶最大直径>20.0%, 或出现有新病灶. 临床治疗有效率CR%+PR%.

功能状况评定标准: 依据卡氏(KPS)功能状态评分标准进行评估, 分值为0-100分, 分值越高则表示身体功能状况越好, 分数越低则表示身体功能状况越低[5].

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

表 3　研究组与对照组不良反应发生率观察 [n = 60, n(%)]

分组	恶心呕吐	腹泻	白细胞计数降低	发生率(%)
研究组	3	1	1	5(8.3)
对照组	7	3	3	13(21.7)
χ^2值				9.244
P值				<0.05

2 结果

2.1 临床疗效对比观察 研究组临床治疗有效率61.7%, 对照组临床治疗有效率43.3%, 研究组明显高于对照组, 两组数据差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 治疗前后功能状况改善情况观察 通过对两组治疗前后KPS评分对比分析, 治疗前研究组与对照组KPS评分比较无统计学意义(P>0.05); 治疗后两组KPS评分均较治疗有不同程度的提高, 且研究组提高程度高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应观察 研究组患者不良反应发生率8.3%, 对照组患者不良反应发生率21.7%, 研究组明显低于对照组, 两组数据的差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

消化系恶性肿瘤在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康和生活质量. 临床中对于消化系恶性肿瘤患者常常采取手术治疗和化疗治疗, 并且在临床中具有较好的临床效果. 常规的化疗治疗伴随的不良反应相对比较大, 且远期的临床效果并不是很理想. 因此, 如何减轻化疗治疗的不良反应是临床医师们关注的重点.

华蟾素注射液主要是从蟾皮中所提取的一种水溶性注射液, 该药的主要成分是吲哚生物碱和蟾蜍毒精, 具有提高患者身体免疫力的作用[6-8]. 临床研究[9,10]显示, 蟾蜍在肿瘤治疗中具有一定的优势, 在临床中具有解毒散结和消积利水的作用. 现代药理研究[11]显示, 该药具有广谱的抗肿瘤作用, 并且可以提高患者机体中免疫球蛋白G水平, 尤其对癌细胞的DNA与RNA合成具有显著的抑制作用. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于消化系恶性肿瘤患者在常规化疗治疗基础上联合华蟾素具有

创新盘点
本次研究中对消化系恶性肿瘤患者的临床治疗效果进行分析, 并分析化疗治疗中联合华蟾素对降低化疗不良反应的临床效果, 旨在提高消化系恶性肿瘤患者的临床治疗效果与身体状况.

应用要点
该研究在临床实际中的应用效果显著, 并且对降低消化系恶性肿瘤化疗中的不良反应具有较好的指导作用, 对以后在临床中推广华蟾素治疗恶性肿瘤具有显著的意义.

名词解释
生活质量: 又被称为生存质量或生命质量. 全面评价生活优劣的概念. 通常指社会政策与计划发展的一种结果.

显著的临床效果. 数据显示, 研究组临床治疗有效率61.7%, 显著的高于对照组的43.3%, 差异有统计学意义. 由此说明, 临床中华蟾素联合化疗治疗效果显著的高于单纯化疗治疗效果. 临床研究还显示, 治疗后两组KPS评分均较治疗有不同程度的提高, 且研究组提高程度高于对照组. 进一步说明, 临床中华蟾素联合化疗治疗可以更好的提高消化系恶性肿瘤患者的身体状况, 更好的康复. 研究显示, 华蟾素还具有增强其胃肠道功能状况, 对其肝脏具有较好的保护作用. 华蟾素在临床中还可以减轻化疗药物对细胞膜的损伤作用, 并提高自由基清除酶超氧化物歧化酶的活性, 从而大大地降低过氧化脂质的含量, 避免细胞的损害, 减轻化疗的不良反应. 陈为民[12]研究显示, 华蟾素注射液联合化疗药物在恶性胸腹积液中具有较好的临床效果, 且极大地改善患者的身体状况. 另外, 朱为康等[13]研究也显示, 华蟾素联合CapeOX方案在胃癌中具有显著效果, 并且减少不良反应的发生, 提高临床用药的安全性. 这一结论与本研究相符, 本文研究也显示, 研究组化疗不良反应发生率8.3%, 明显的低于对照组的21.7%. 由此说明, 华蟾素联合化疗治疗消化系恶性肿瘤可以减轻化疗治疗中的不良反应, 提高治疗的安全性[14,15].

同行评价
该研究在临床中的应用价值高, 尤其对同行具有较好的指导作用. 文章可读性强, 观点鲜明, 具有较好的临床实际指导意义.

总之, 消化系恶性肿瘤患者应用华蟾素联合化疗治疗效果显著, 降低化疗中的并发症与不良反应, 提高身体功能状况, 值得临床中应用.

4 参考文献

1 李菊. 华蟾素片联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. 中国医药导刊 2011; 13: 1907-1908
2 何玮. 中药华蟾素对晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响. 中医临床研究 2014; 6: 19-20
3 汝文文, 张路, 王东亮, 王凤山, 唐伟. 华蟾素预防和治疗原发性肝癌的临床研究进展. 中国药物评价 2014; 31: 92-95
4 袁梅美, 惠起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展. 中国医药导报 2014; 11: 44-46
5 王玲玲, 王建清, 常小红. 华蟾素联合顺铂对非小细胞肺癌作用的研究进展. 肿瘤学杂志 2013, 19: 758-761
6 孙韬. 华蟾素注射液外治法多途径治疗恶性肿瘤疗效观察. 第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会, 2014
7 韦有亮, 黄子团, 曾锋, 梁永明, 韦承德. 华蟾素联合介入疗法治疗110例中晚期肝癌的临床分析. 微创医学 2013; 8: 744-745
8 黄琼, 董晶. 华蟾素注射液肝动脉灌注配合XELOX化疗方案治疗胃癌肝转移疗效观察. 中国中医药科技 2014; 21: 311-312
9 Cheng L, Chen YZ, Peng Y, Yi N, Gu XS, Jin Y, Bai XM. Ceramide production mediates cinobufotalin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015; 36: 5763-5771 [PMID: 25724183 DOI: 10.1007/s13277-015-3245-1]
10 Kai S, Lu JH, Hui PP, Zhao H. Pre-clinical evaluation of cinobufotalin as a potential anti-lung cancer agent. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452: 768-774 [PMID: 25201730 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.147]
11 向先玉, 周荣耀. 健脾补肾方加减联合华蟾素治疗消化系恶性肿瘤的临床疗效观察. 世界中医药 2013; 8: 300-303
12 陈为民. 华蟾素注射液联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腹积液临床观察. 实用临床医药杂志 2013; 17: 115-116
13 朱为康, 李雁, 侯风刚, 陈旻, 周奕阳. 华蟾素联合CapeOX方案治疗晚期胃癌疗效观察. 中国医药导报 2012; 9: 35-36
14 龙德, 赵永心, 卢慕舜, 徐舒, 赵燕, 李菁. 华蟾素治疗中晚期原发性肝癌HBV-DNA高表达患者的近期疗效. 广州中医药大学学报 2014; 31: 35-39
15 徐晓颖, 李秀荣, 李娜, 李国权. 华蟾素联合化疗治疗晚期恶性肿瘤56例疗效分析. 中国中医药咨讯 2011; 3: 42, 31

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5403

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5403-5411
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价

金晓欢, 林 征, 李 莎, 王美峰

金晓欢, 李莎, 南京医科大学护理学院 江苏省南京市 210029

林征, 南京医科大学第一附属医院护理部 江苏省南京市 210029

王美峰, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

金晓欢, 在读硕士, 主要从事内科护理学的研究.

江苏省重点学科建设项目"护理学"基金资助项目, No. JX10617801

作者贡献分布: 此课题由金晓欢、林征及王美峰设计; 研究过程、文献筛选、数据分析由金晓欢与李莎操作完成; 论文写作由金晓欢完成; 林征审校.

通讯作者: 林征, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院护理部. linzheng100@163.com
电话: 025-68137320

收稿日期: 2015-09-30
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review

Xiao-Huan Jin, Zheng Lin, Sha Li, Mei-Feng Wang

Xiao-Huan Jin, Sha Li, Nursing College of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Zheng Lin, Department of Nursing, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Mei-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Provincial Key Discipline (Nursing Discipline) Construction Fund, No. JX10617801

Correspondence to: Zheng Lin, Professor, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. linzheng100@163.com

Received: 2015-09-30
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) on symptoms, psychology and quality of life in patients with functional constipation (FC).

METHODS: The reported studies about the efficacy of TENS in improving symptom of FC were retrieved up to May 2015 based on five English databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, ScienceDirect, and Web of Science and four Chinese databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP Database and China Biology Medicine disc (CBM). The methodological quality was evaluated using the Jadad scale. Meta-analysis of eligible studies was performed using RevMan5.1. Data which were unable to convent or merge were described via descriptive analysis.

RESULTS: A total of 8 studies were included. Results of analysis indicated that: (1) TENS was superior to mosapride citrate or sham transcutaneous neuromodulation (TN) in improving the symptoms of constipation and showed the same effect as

背景资料
经皮神经电刺激是近些年关注较多的用于治疗功能性胃肠病的非药物疗法, 特别是在治疗功能性便秘方面, 不论是与传统的电针还是药物相比, 经皮神经电刺激均有明显的优势, 但目前尚无相应的系统评价做指导. 故本文收集相关资料, 系统评价经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)对功能性便秘(functional constipation, FC)的疗效, 为以后的研究提供参考.

同行评议者
刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

研发前沿
有大量的研究报道针刺或电针治疗FC的有效性和安全性, 但是目前关于经皮神经电刺激治疗功能性便秘的报道仍然相对较少, 缺乏大样本多中心的研究, 对于穴位的选择, 不同的刺激方式下疗效差异, 包括刺激参数、刺激频率、周期安排以及所涉及的机制和远期疗效都值得探讨.

polyethylene glycol or electroacupuncture (except stool consistency) (P < 0.05); (2) TENS outperformed laxative or sham TN in accelerating colonic transit (MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P < 0.00001); (3) Compared with electroacupuncture or sham TN, TENS could significantly reduce the anxiety and depression levels and improve the quality of life (SAS score: MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67, MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P < 0.00001; SDS score, MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P < 0.00001).

CONCLUSION: TENS had a certain therapeutic effect on FC, and it could reduce the anxiety and depression levels and improve the quality of life of the patients. Compared with laxative or electroacupuncture, TENS is user-friendly and shows fewer side effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcutaneous electric nerve stimulation; Functional constipation; Efficacy; Psychology; Quality of life; Systematic review

Jin XH, Lin Z, Li S, Wang MF. Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5403-5411 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5403.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5403

摘要

目的: 系统评价经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)对功能性便秘(functional constipation, FC)患者临床症状、心理状况及生活质量的影响.

方法: 检索建库至2015-05的英文数据库Pubmed、Embase、Cochrane Library、ScienceDirect、Web of Science和中文数据库中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)中关于TENS治疗FC的随机对照实验研究, 根据改良Jadad评价标准进行质量评价, 采用RevMan5.1软件进行数据合并分析, 无法转换合并的数据采用描述性分析.

结果: 共纳入8个随机对照研究, 分析结果显示: (1)TENS在改善便秘症状各指标的评价中优于枸橼酸莫沙必利、假刺激, 与福松、普通电针相当(除便质改善弱于普通电针), 差异有统计学意义(P<0.05); (2)TENS可以加快结肠转运, 效果优于药物、假刺激(MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P<0.00001); (3)与普通电针、假刺激相比, TENS可以改善患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者生活质量[焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)疗前疗后差值效应量分别为MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67, MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P<0.00001; 抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)疗前疗后差值合并效应量为MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P<0.00001].

结论: TENS治疗FC疗效肯定, 能够改善患者心理状况、提高患者生活质量. 相对于药物或普通电刺激, 其不良反应小, 操作简便, 适合临床和家庭应用的推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经皮神经电刺激; 功能性便秘; 疗效; 心理; 生活质量; 系统评价

核心提示: 经皮神经电刺激可以改善功能性便秘患者便秘相关症状指标, 加快结肠转运, 改善焦虑抑郁情绪, 提高患者生活质量, 具有良好的应用价值.

金晓欢, 林征, 李莎, 王美峰. 经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5403-5411
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5403.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5403

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)表现为持续排便费力、排便次数少、排便不尽感、粪便干硬, 但患者缺乏能够解释便秘症状的器质性病因[1]. 流行病学资料显示全世界范围内受便秘困扰的人群在0.7%-79.0%, 平均约为16%, 且发病率呈逐年上升趋势[2]; 在我国慢性便秘的患病率为6%-20%, 其中大部分为FC[1]. 由于FC的病因及发病机制尚不明确, 这也给治疗带来了一定的限制, 目前药物仍然是临床上最为常用的治疗手段, 美国的一项调查[3]显示, 72%的便秘患者表示采用药物治疗, 且43%的患者对其疗效不满意. 一项国家卫生与健康调查[4]显示, 便秘严重影响了患者的生活质量, 包括生理和心理

方面, 而对于治疗结果的不满意使得患者的生活质量更趋下降, 加重患者的心理负担, 考虑到药物的不良反应及其远期疗效, 越来越多的患者更青睐非药物疗法[5]. 经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)是通过电刺激仪器借助透皮贴等将固定参数的电流附加在特定的穴位或者对结肠运动起调节的相应体表脊神经节段的一种治疗[6], 是目前发展起来的一种治疗FC的新疗法, 在神经胃肠病学中备受关注. 临床上有不少文献指出TENS治疗FC有一定效果, 且安全可靠, 但目前尚无相应的系统评价做指导. 本文旨在系统评价TENS对FC的疗效, 并总结评价相关的实验设计和干预措施, 为以后的研究提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择的英文数据库包括Pubmed、Embase、Cochrane Library、Sciencedirect、Web of Science, 中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM); 截止至2015-05所发表的文章. 中文检索词: “便秘”、“慢性便秘”、“功能性便秘”、“体表电刺激”、“经皮电神经刺激”、“经皮电针刺激”、“经皮电神经调节”、“经皮穴位刺激”、“韩氏穴位神经刺激”、“干扰电流治疗”. 英文检索词: “constipation”、“ astriction”、 “dyschezia”、“ colonic inertia”、“trans* electric* stimulation”、“transcutaneous electroacupuncture”、“transcutaneous neuromodulation”、“ transcutaneous tibial nerve stimulation”、“interferential therapy”、“electric* stimulation”. 采用题名、摘要、关键词或主题词. 语言: 中文或英文.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 研究对象符合罗马III功能性便秘的诊断标准[7]; 干预措施为经皮神经电刺激或经皮穴位电刺激, 对照措施不限; 研究类型为临床随机对照实验.

1.2.2 排除标准: 研究对象<18岁的非成人; 研究对象干预措施为通过针刺的电刺激或者不能明确是经皮电刺激; 不包含主要结局评价指标或数据不完整的文献; 回顾性研究、个案报告; 会议摘要、口头报告.

1.2.3 结局指标: 主要指标包括便秘症状相关指标, 如有效率、便秘相关症状积分、排便频率、粪便性状; 次要指标包括生活质量、心理状况.

1.2.4 文献质量评价与数据处理: 文献质量评价采用改良Jadad量表进行, 所有步骤由两名评价员完成, 对有分歧而难以确定的文献咨询第三方; 质量评价包括随机方法、分配隐藏、盲法及失访退出[8,9].

统计学处理 采用RevMan5.1软件进行数据合并分析, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, MD)作为合并统计量, 计数资料采用比值比(odd ratio, OR)作为合并统计量; 所有统计量可信区间(confidence interval, CI)均计算95%CI, 设检验水准 = 0.05; 异质性I^2<50%时, 采用固定效应模型分析, 当I^2≥50%时, 采用随机效应模型分析, 异质性过高I^2>75%, 无法转换合并的数据采用描述性分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 文献检索情况 文献的检索结果如图1所示, 检索数据库获得文献972篇, 查重后剩余572篇, 排除不相关文献554篇, 阅读全文文献18篇, 排除8篇小儿研究、1篇[10]数据不完整文献、1篇[11]非随机对照研究文献, 最终有8篇[12-19]临床随机对照研究被纳入, 其中中文文献7篇, 英文文献1篇; 6篇为期刊文献, 2篇为学位论文.

2.2 文献质量评价 文献的质量评价如表1所示, 根据改良Jadad量表, 1-3分视为低质量文献, 4-7分视为高质量文献[9]. 纳入的文献1篇[16]得分2分, 2篇[12,15]得分3分, 5篇[13,14,17-19]得分4分; 6项研究[13-15,17-19]采用了恰当的随机方法, 2项研究[12,16]仅提及随机; 8项研究[12-19]均不清楚或未提及具体的分配方案; 仅1项研究[12]提到了盲法; 1项研究[12]提及失访数目和理由, 另7项研究[13-19]从数据上显示无失访.

2.3 纳入研究的一般情况 所有研究的研究对象纳入标准均采用罗马III标准诊断为功能性便秘, 其中有6项[13-16,18,19]研究对象为慢传输型便秘(slow transit constipation, STC), 1项[17]为出口梗阻型便秘(outlet obstruction

■相关报道

经皮神经电刺激治疗功能性便秘的相关研究, 国内多见于成人, 而国外则多见于小儿, 在Lu等的关于经皮神经电刺激治疗小儿慢传输型便秘的系统评价中, 也证实了经皮神经电刺激的有效性, 肯定了这种简便无创的治疗手段.

创新盘点

经皮神经电刺激是目前发展起来的一种治疗FC的新疗法, 在神经胃肠病学中备受关注, 但目前仍处于起步阶段, 相关报道不多, 尚无相应的系统评价做指导.

表 1 纳入文献的质量评价表

纳入研究	随机方法	分配隐匿	盲法	失访/退出	得分
Zhang等[12], 2014	不清楚	未提及	不清楚	提及	3
迟旭[13], 2013	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
段建华[14], 2012	器械法随机	不清楚	未提及	无失访	4
史宁等[15], 2009	恰当	未提及	未提及	无失访	3
邱敏霞[16], 2009	不清楚	未提及	未提及	无失访	2
陈莉[17], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
迟旭等[18], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
迟旭等[19], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4

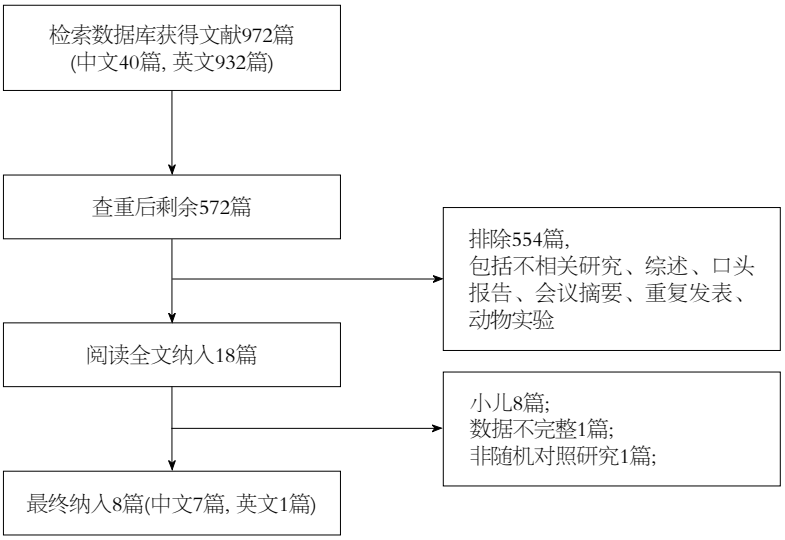


图 1 文献检索流程图.

constipation, OOC), 1项[12]未分型. 纳入研究的一般情况如表2所示: 对照组有3项研究[12,15,16]采用了假刺激组, 4项研究[13,14,18,19]采用了药物组, 1项研究[17]采用了普通电针组. TENS的刺激部位, 穴位采用最多的为足三里(7项[12-16,18,19]), 其次还有大肠俞、脾俞、三阴交、内关、天枢、腹结、下髎、胫骨神经; 刺激的时长, 多为每次30 min(7项[13-19]), 另1项[12]研究采用每次60 min; 刺激的频率为2次/d(3项[12,15,16]), 1次/d(3项[13,18,19])或5次/wk(2项[14,17]); 疗程2 wk(3项[12,15,16])或4 wk(5项[13,14,17-19]); 刺激的脉冲分脉冲串和疏密波两种, 脉冲串频率12次/min(2 s-on), 单个脉冲频率25 Hz, 波宽0.5 mA, 振幅2-10 mA; 疏密波, 频率2/100 Hz, 2 Hz波宽0.6 ms, 100 Hz波宽0.2 ms, 强度10-30 mA.

2.4 TENS组与对照组治疗FC疗效评价

2.4.1 总有效率: 有4项研究[13,17-19]采用了有效率作为评价指标. 迟旭等[13,18,19]的3项研究都显示TENS组有效率高于药物对照组, 且差异有统计学意义(P<0.05), 说明TENS疗效优于枸橼酸莫沙必利(疗效标准参考中华医学会外科学分会肛肠组“便秘诊治暂行标准”[20]); 陈莉[17]的研究结果显示TENS组的有效率高于普通电针组, 但差异无统计学意义(P>0.05), 说明TENS与普通电刺激疗效相当(疗效标准参考2004年国家卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》, 自拟疗效评价标准[17]).

2.4.2 症状积分: 有3项研究[12,15,16]采用了便秘症状积分作为评价指标. Zhang等[12]的研究显示便秘相关症状量表PAC-SYM[21]得分TENS组低于假刺激组, 差异有统计学意义(P<0.05), 史宁等[15]、邱敏霞[16]的结果显示, TENS组总症状得分低于假刺激组, I^2 = 89%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -8.95, 95%CI: -9.28--8.62;

表 2 纳入文献特征表

纳入研究	n	对照组	症状改善评价(TENS组 *vs* 对照组)				
			疗效(总有效率%)	症状积分	周排便频次(次数或得分)	大便性状	CTT
Zhang等[12], 2014	12	假刺激	–	PAC–SYM得分 TENS组<假刺激组[1]	次数(次) 3.70 ± 0.40>2.30 ± 0.60[1]	数据不完整	–
迟旭[13], 2013	60	药物(枸橼酸莫沙必利)	90.00 > 66.67[1]	–	–	–	排出率(%) 75.34 ± 20.89>70.84 ± 21.62[1]
段建华[14], 2012	64	药物(福松)	–	–	次数(次) 7.00 ± 1.46>6.90 ± 1.38	恢复率(%) 84.38>81.25	时间(h) 71.20 ± 8.60<85.40 ± 7.60[1]
史宁等[15], 2009	39	假刺激	–	总得分 9.05 ± 0.58<18.00 ± 0.46[1]	得分 0.90 ± 0.09<2.45 ± 0.12[1]	得分 1.30 ± 0.11<2.45 ± 0.11[1]	残余量(钡条, 个) 7.20 ± 1.20<11.80 ± 0.20[1]
邱敏霞[16], 2009	45	假刺激	–	总得分 13.57 ± 4.18<19.45 ± 2.38[1]	得分 0.78 ± 0.21<1.00 ± 0.26[1]	得分 0.73 ± 0.27<1.22 ± 0.29[1]	残余量(钡条, 个) 6.74 ± 7.06<12.73 ± 7.51[1]
陈莉[17], 2009	60	普通电针	73.33>70.00	–	得分 0.90 ± 1.16>0.80 ± 1.16	得分 1.10 ± 1.00>0.63 ± 0.81[1]	–
迟旭等[18], 2009	48	药物(枸橼酸莫沙必利)	91.67 > 70.83[1]	–	–	–	–
迟旭等[19], 2009	60	药物(枸橼酸莫沙必利)	90.00 > 66.67[1]	–	次数(次) 4.27 ± 1.26>4.20 ± 1.33[1]	Bristol分型 4.23 ± 0.81>3.26 ± 0.64[1]	–

[1]P<0.05. PAC–SYM便秘相关症状量表、症状积分、周排便频次得分、粪便性状得分越低, 症状越轻. 大便性状Bristol分型: 1: 分散的硬块似坚果; 2: 干硬团块状; 3: 干裂的腊肠状; 4: 柔软的腊肠状; 5: 软团, 边缘清楚; 6: 糊状便或泥浆状; 7: 水样便. TENS: 经皮神经电刺激; CTT: 结肠转运试验.

MD = -5.88, 95%CI: -7.86--3.90, P<0.00001. 3项研究[12,15,16]均提示TENS组对于FC总体症状的改善优于假刺激组.

2.4.3 排便频率: 有6项研究[12,14-17,19]采用了排便频率作为评价指标. 其中3项研究[12,14,19]结果显示TENS组周排便次数大于假刺激组或枸橼酸莫沙必利组, 差异有统计学意义(P<0.05), 而与福松组相当(P>0.05); 另3项研究[15-17]采用周排便频次得分, 史宁等[15]、邱敏霞[16]结果显示TENS组周排便次数高于假刺激组, I^2 = 100%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -1.55, 95%CI: -1.62--1.48; MD = -0.22, 95%CI: -0.36--0.08, P<0.00001, 陈莉[17]结果显示TENS组周排便频次得分与普通电针组相当, 效应量MD = 0.1, 95%CI: -0.49-0.69.

■应用要点

经皮神经电刺激治疗功能性便秘的初步研究显示近期疗效良好, 相对与药物和普通电针有一定的优势, 由于这方面的研究处于起步阶段, 需要更多的大样本多中心高质量研究予以支持, 临床医生应根据实际情况进行循证决策.

名词解释
TENS: 是通过电刺激仪器借助透皮贴等将固定参数的电流附加在特定的穴位或者对结肠运动起调节的相应体表脊神经节段的一种治疗.

表 3 TENS组与对照组治疗FC生活质量、心理状况评价

纳入研究	生活质量(PAC-QOL)(TENS组 *vs* 对照组)	精神心理(TENS组 *vs* 对照组)
Zhang等[12], 2014	积分TENS组<假刺激组[1]	–
史宁等[15], 2009	–	SAS差值2.60±0.80>−1.50±1.00[1] SDS差值4.40±1.47>0.10±1.34[1]
邱敏霞[16], 2009	–	SAS差值4.15±0.98>1.38±1.11[1] SDS差值2.60±7.29>−0.17±5.03
陈莉[17], 2009	积分变化率(%) 32.71±36.74>29.51±21.13[1]	SCL-90积分变化率(%) 25.60±94.50>20.55±56.00

[1]P<0.05. PAC-QOL积分越高生活质量越差; SAS/SDS差值(疗前-疗后), 差值越大, 表示焦虑/抑郁改善越明显. TENS: 经皮神经电刺激; FC: 功能性便秘.

2.4.4 大便性状: 有6项研究[12,14-17,19]采用了大便性状作为评价指标. 与药物组相比, TENS改善便质优于枸橼酸莫沙必利, 差异具有统计学意义(P<0.05), 与福松相当(P>0.05); 史宁等[15]、邱敏霞[16]的结果显示, TENS改善便质优于假刺激组, I^2 = 98%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -1.15, 95%CI: -1.22--1.08; MD = -0.49, 95%CI: -0.65--0.33, P<0.00001; Zhang等[12]的研究仅显示TENS组治疗后大便性状改善(Bristol分型评分1.8分±0.8分 *vs* 3.2分±0.6分), 但差异不具有统计学意义(P>0.05), 假刺激组治疗后大便性状未见改善; 陈莉[17]的结果显示, TENS改善便质比普通电针组效果差(MD = 0.47, 95%CI: 0.01-0.93).

2.4.5 其他排便症状: 有3项研究[15-17]显示, TENS能够改善患者的排便困难程度(P<0.01); 有2项研究[15,16]显示, TENS能够改善患者腹胀症状(P<0.01), 有3项研究[12,14,17]显示, TENS能够改善患者腹痛症状(P<0.05). 其次, TENS对排便时间、排便不尽感、肛门坠胀感、便意的改善也有统计学意义(P<0.05)[12,17].

2.4.6 结肠转运试验(CTT): 有4项研究[13-16]采用了CTT作为评价指标. 段建华[14]的研究结果显示TENS组结肠转运时间小于福松组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 迟旭[13]的研究结果显示TENS组钡条的排出率高于枸橼酸莫沙必利组, 差异有统计学意义(P<0.05), 史宁等[15]、邱敏霞[16]两项研究结果显示, 钡条的残余数量均小于假刺激对照组, I^2 = 0, 采用固定效应模型, 合并效应量MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P<0.00001. 4项研究[13-16]均显示TENS组可以加快结肠转运, 效果优于药物、假刺激组.

2.5 TENS组与对照组治疗FC生活质量、心理状况评价 如表3所示, 有2项研究[12,17]采用了便秘相关生活质量量表PAC-QOL评价患者生活质量, 结果显示, 与假刺激组或普通电针组相比, TENS组改善生活质量更显著, 差异有统计学意义(P<0.05). 有3项研究[15-17]对患者的心理做了评价, 其中史宁等[15]、邱敏霞[16]采用焦虑/抑郁自评量表焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)/抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS), 原文作者未给出疗效差值的数据，通过Cochrane组织提出的公式计算结果显示, 与假刺激组相比, TENS组可以改善焦虑抑郁, SAS疗前疗后差值, I^2 = 90%, 不予以合并, 效应量分别为MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67; MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P<0.00001, SDS疗前疗后差值, I^2 = 0, 采用固定效应模型, 合并效应量MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P<0.00001. 陈莉[17]采用症状自评表SCL-90, 积分变化率TENS组高于普通电针组, 但差异无统计学意义.

2.6 不良反应 有1项研究[14]报道了TENS的不良反应, 出现刺激部位的灼热感, 1 wk后缓解.

3 讨论

通过对纳入的研究分析显示, TENS在治疗便秘的有效率、总体症状改善以及排便频率、便质改善方便有显著疗效, 特别是对于结肠的转运, TENS可以加快结肠的转运功能, 因而TENS对FC的疗效是肯定的. 与药

物相比, TENS在改善便秘的有效率、排便频率、便质等指标的评价中优于枸橼酸莫沙必利. 枸橼酸莫沙必利是选择性5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT4)受体激动剂, 能够加快结肠的运动, 从而改善患者便秘症状[22], 而TENS在便秘主观症状改善的各指标评价中与福松(聚乙二醇)相当, 但在加快结肠转运方面优于福松. 福松属于渗透性泻药, 是各便秘指南的推荐药物(Ⅰ级推荐水平, A级证据)[23,24]. 与刺激性泻药相比, 枸橼酸莫沙必利、福松的不良反应小, 安全性高, 疗效肯定, 以这两种药物作为TENS治疗的对照组, 充分说明了TENS的疗效. 与普通电针相比, TENS除了在便质改善方面效果稍弱, 其他疗效与其相当, 但是TENS治疗操作简便、无创, 避免了一些血肿、感染、晕针等不良事件, 无需专业的操作人员和进针技巧, 更适合临床的应用和家庭治疗的推广[6].

随着“生物-心理-社会”现代医学模式的发展, 患者的生活质量和心理状况越来越受到重视, 研究分析显示, TENS可以明显提高患者生活质量, 改善患者心理状态. 很多研究都显示FC患者的症状程度和生活质量呈负相关[25,26], TENS能够有效改善FC的临床症状, 与便秘症状有关的躯体不适、心理社会不适、负性情绪得到有效缓解, 从而使患者便秘相关生活质量得到提高. 国内外研究表明, FC患者存在一定程度的焦虑抑郁情绪, FC的发病机制不仅与肠道动力异常直接相关, 还易受精神心理因素的影响[27], 一项多中心研究[28]报道, 慢性便秘患者焦虑量表SAS、抑郁量表SDS评分异常高达29.7%、50.7%. 而对穴位的刺激可以通督调神, 通阳活络, 养脑安神, 从而改善患者的心理状态[29], 同时, 有研究发现, 针刺可以增加体内单胺类物质5-HT的含量, 达到抗抑郁的目的[30], 而便秘焦虑抑郁心理状态的改善, 又使得患者总体生活质量得到提高.

TENS的刺激点基本采用中医治疗便秘的穴位, 包括腹部的天枢、腹结, 背部的大肠俞、脾俞, 下肢的足三里、三阴交, 上肢的内关, 以及骶尾部的下髎. 其中应用最多的是足三里穴, 足三里是胃的下合穴, 可益气健脾胃, 润肠通下消滞, 一直是针灸治疗便秘极为常用的穴位[31], 除了本研究纳入的4项研究[13-16], 其他一些研究[32,33]针刺足三里可以明显加快结肠传输, 这种作用可能是通过胆碱能通路和氮能神经通路共同介导[32]. 近年来, 胫骨神经刺激点开始被应用于便秘的治疗, 并取得了很好的疗效[34], 胫骨神经刺激点位于足内踝上方, 其纤维束起源于骶尾神经根, 可对直肠、盆底肌起到调节作用[35], 相关研究显示, 刺激胫骨神经还可以改善肛门直肠抑制反射RAIR、直肠容量感觉阈值[12].

就纳入的研究显示, TENS刺激的时长与周期以及治疗的疗程差异比较大, 没有统一的标准, 也没有相关的研究比较不同刺激方式下疗效的差异, 国外的一项电刺激治疗小儿慢传输型便秘研究显示, 治疗两个月, 1/3的患儿症状改善维持两年以上[36], 然而对于TENS治疗成人FC, 目前缺乏刺激时长与疗效维持时间方面的研究, 需要进一步的研究来探讨最佳的刺激方式.

目前对于TENS治疗FC, 国外多见于小儿[37], 成人的研究极少, 国内则多见于成人, 未见小儿的相关报道. 总体来说, TENS治疗FC相关的研究, 文献量较少, 文献质量不高, 这使得我们纳入与主题相关的文献数量、质量有限. 纳入的各项研究采用不同的对照组, 对于结局指标评价的标准不够统一, 研究间存在较大的异质性, 部分数据在合并的过程中显示异质性较大, 不适合进行定量分析. 另外, 我们纳入的文献中有3项[13,18,19]是迟旭的研究, 因为其研究评价的指标不同, 最终我们都予以纳入. 部分研究的随机方法、分配隐藏不明确, 极少数文献提及了盲法与脱落, 同时研究的样本量偏小, 目前还没有多中心、大样本的研究报道, 这使得评价结果的力度不是十分有力, 结果仅供参考, 还需更多高质量文献予以证实. 未来的研究还需更多的大样本多中心高质量的研究, 同时对于TENS治疗FC的远期疗效也值得探讨.

同行评价

本文通过收集了国内外文献, 系统评价了TENS对FC患者临床症状、心理状况及生活质量的影响. 发现TENS治疗FC疗效肯定, 能够改善患者心理状况、提高患者生活质量. 相对于药物或普通电刺激, 其不良反应小, 操作简便, 适合临床和家庭应用的推广.

4 参考文献

1 柯美云, 方秀才. 《罗马Ⅲ: 功能性胃肠疾病》解读. 第1版. 北京: 科学出版社, 2012: 70-74

2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI:

10.1016/j.bpg.2010.12.010]
3 Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599-608 [PMID: 17305761 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x]
4 Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2688-2695 [PMID: 21380761 DOI: 10.1007/s10620-011-1639-5]
5 Müller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe - an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 137-145 [PMID: 23126338 DOI: 10.1111/apt.12124]
6 刘诗, 巴莹. 体表电刺激治疗功能性便秘的研究进展. 第三军医大学学报 2013; 35: 2262-2264
7 德罗斯曼. ROMEⅢ中文翻译版. 第1版. 北京: 科学出版社, 2008: 587-597
8 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
9 梁万年. 医学科研方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-486
10 巴莹. 经皮电神经刺激治疗慢传输型便秘的疗效观察. 武汉: 华中科技大学, 2013
11 Queralto M, Vitton V, Bouvier M, Abysique A, Portier G. Interferential therapy: a new treatment for slow transit constipation. a pilot study in adults. *Colorectal Dis* 2013; 15: e35-e39 [PMID: 23046450 DOI: 10.1111/codi.12052]
12 Zhang N, Huang Z, Xu F, Xu Y, Chen J, Yin J, Lin L, Chen JD. Transcutaneous Neuromodulation at Posterior Tibial Nerve and ST36 for Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 560802 [PMID: 25431612 DOI: 10.1155/2014/560802]
13 迟旭. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘的结肠动力研究. 上海针灸杂志 2013; 32: 642-643
14 段建华. 经皮穴位电刺激治疗慢传输型功能性便秘的疗效及对结肠传输功能的影响. 浙江实用医学 2012; 17: 165-167
15 史宁, 刘诗, 谢小平, 侯晓华. 经皮电神经刺激针灸穴位对慢传输型便秘患者的疗效. 中华医学杂志 2009; 89: 947-950
16 邱敏霞. 经皮电神经刺激足三里穴位对慢传输型功能性便秘患者作用及机制研究. 武汉: 华中科技大学, 2009
17 陈莉. 经皮穴位电刺激治疗出口梗阻型便秘的临床疗效观察. 南京: 南京中医药大学, 2009
18 迟旭, 鞠琰莉. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘疗效观察. 上海针灸杂志 2009; 28: 205-206
19 迟旭, 鞠琰莉. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘的疗效观察. 针灸临床杂志 2009; 25: 32-33
20 中华医学会外科学分会肛肠外科组. 便秘诊治暂行标准. 中华医学杂志 2000; 80: 491-492
21 宋玉磊, 林征, 林琳, 王美峰. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究. 护理学杂志 2012; 27: 73-76
22 Inui A, Yoshikawa T, Nagai R, Yoshida N, Ito T. Effects of mosapride citrate, a 5-HT4 receptor agonist, on colonic motility in conscious guinea pigs. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 313-320 [PMID: 12501007 DOI: 10.1254/jjp.90.313]
23 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
24 Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, Thomson A, Goh KL, Tandon R, Fedail S, Wong BC, Khan AG, Krabshuis JH, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 483-487 [PMID: 21666546 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914]
25 Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1083-1089 [PMID: 9399387]
26 Chan AO, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Li J, Lai KC, Chan CK, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. Validated questionnaire on diagnosis and symptom severity for functional constipation in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 483-488 [PMID: 16128687 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02621.x]
27 林征, 朱芬芬, 林琳. 功能性便秘与精神心理因素的研究进展. 胃肠病学 2008; 13: 118-120
28 吴嘉媛, 刘晓红, 刘魏. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查−多中心临床调查. 中国实用内科杂志 2009; 3: 237-239
29 金洵, 丁义江, 王玲玲, 丁曙晴, 舒琳, 蒋亚文, 霍维宇. 针刺治疗慢性功能性便秘疗效观察. 中国针灸 2010; 30: 97-101
30 周秀芳, 李燕, 周振华, 潘帅国. 针刺治疗抑郁症临床观察及对血清5-羟色胺的影响. 中国针灸 2015; 35: 123-126
31 冯骅, 向谊. 针灸治疗便秘取穴规律探究. 针灸临床杂志 2003; 19: 2-3
32 陈兰, 文峰, 钱伟, 刘诗. 高频电针刺激足三里通过胆碱能及氮能神经调节结肠传输功能的研究. 临床消化病杂志 2011; 23: 34-37
33 Iwa M, Matsushima M, Nakade Y, Pappas TN, Fujimiya M, Takahashi T. Electroacupuncture at ST-36 accelerates colonic motility and transit in freely moving conscious rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G285-G292 [PMID: 16254048 DOI: 10.1152/ajpgi.00068.2005]
34 Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis* 2012; 14: e165-e170 [PMID: 21910815 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02820.x]
35 Fowler CJ, Swinn MJ, Goodwin RJ, Oliver S, Craggs M. Studies of the latency of pelvic floor contraction during peripheral nerve evaluation show that the muscle response is reflexly mediated. *J Urol* 2000; 163: 881-883 [PMID: 10687999 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)

67826-3]
36 Leong LC, Yik YI, Catto-Smith AG, Robertson VJ, Hutson JM, Southwell BR. Long-term effects of transabdominal electrical stimulation in treating children with slow-transit constipation. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 2309-2312 [PMID: 22152871 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.022]
37 Lu ML, He J, Lu S. Electrical stimulation therapy for slow transit constipation in children: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 697-702 [PMID: 25772272 DOI: 10.1007/s00384-015-2180-3]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5412

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5412-5416
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素

郑奕

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的细菌. 该细菌会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌, 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注.

郑奕, 广西壮族自治区南溪山医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541002

郑奕, 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠病学的研究.

作者贡献分布: 本文由郑奕独立完成.

通讯作者: 郑奕, 主治医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市崇信路46号, 广西壮族自治区南溪山医院消化内科. zhengyi1598@126.com

收稿日期: 2015-09-17
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults

Yi Zheng

Yi Zheng, Department of Gastroenterology, Guangxi Zhuang Autonomous Region Nanxishan Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yi Zheng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Guangxi Zhuang Autonomous Region Nanxishan Hospital, 46 Chongxin Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhengyi1598@126.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To identify factors related with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in the adult population.

METHODS: A total of 10000 adults who underwent physical examination at our hospital from January 2008 to January 2014 were retrospectively studied. The impact of clinical data for these patients such as age, sex, lifestyle, and different endoscopic lesions on *H. pylori* infection was investigated.

RESULTS: There was no significant difference in the distribution of gender or age group in the whole population ($P > 0.05$). The 18-25 age group had the lowest rate of *H. pylori* infection, while the 46-55 age group had the highest rate. High-salt diet, eating sweet food, frequent drinking of unclean water, history of gastric disease, and family history of gastric disease were significantly associated with *H. pylori* infection ($P < 0.05$), but eating smoked food, eating raw vegetables, irregular meals and other living habits had no obvious correlation with *H. pylori* infection ($P > 0.05$). *H. pylori* infection rate was significantly lower in reflux esophagitis than in the normal esophagus ($P < 0.05$). *H. pylori* infection rate was significantly higher in chronic atrophic inflammation associated with acute gastritis, gastric ulcer, and chronic atrophic gastritis than in the normal gastric mucosa ($P < 0.05$), and in duodenal ulcer and duodenitis than in the normal duodenum ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Age and gender have a low degree of correlation with *H. pylori* infection in adults, while higher *H. pylori* infection rate is associated with bad habits and different endoscopic lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

Key Words: Adults; *Helicobacter pylori* infection; ^{14}C urea breath test; Related factors

Zheng Y. Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5412-5416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5412.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5412

摘要

目的: 探究成年体检人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的相关因素.

方法: 回顾性研究2008-01/2014-01在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 比较成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响.

结果: 成年体检人群中男性和女性以及各年龄范围的总体差异均不显著(P>0.05), 18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低, 46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高. 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(P<0.05), 而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(P>0.05); 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(P<0.05), 慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(P<0.05), 十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(P<0.05).

结论: 成年体检人群中年龄和性别与*H. pylori*感染的相关程度较低, 而成年体检人群*H. pylori*感染与其不良生活习惯和胃镜下的不同病变相关程度较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 成人体检人群; 幽门螺杆菌感染; ^{14}C尿素呼气试验; 相关因素

核心提示: 探究成年体检人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的相关因素, 比较成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响.

郑奕. 成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5412-5416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5412.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5412

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的细菌. 在20世纪80年代, 澳大利亚学者罗宾•沃伦和巴里•马歇尔发现了*H. pylori*[1,2], 同时也证明该细菌会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌[3], 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注[4,5]. 近年来相关研究发现, *H. pylori*感染所引发的免疫反应不仅与消化系统疾病相关, 而且还可能与关节炎、贫血等一些肠道外疾病相关. 我们通过对6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的成年人群中10000例*H. pylori*患者的相关资料进行研究总结, 来探讨成年体检人群中*H. pylori*感染的相关因素. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性研究2008-01/2014-01在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 所有成年人群均采用^{14}C尿素呼气试验进行*H. pylori*感染筛查, 并接受胃镜检查, 然后由消化科医生指导填写*H. pylori*感染调查问卷. 10000例成人体检人群中: 男性6855例, 女性3145例; 年龄18-75岁, 平均年龄为47.6岁±8.7岁; 汉族7636例, 少数民族2364例; 初中及以下学历有3351例, 高中及大专学历有3942例, 大学本科及以上学历有2707例.

入组标准: (1)体检人员均>18周岁; (2)体检人员无认知障碍; (3)体检人员自愿接受胃镜检查并填写*H. pylori*调查问卷.

1.2 方法

1.2.1 ^{14}C尿素呼气试验: 成人体检人员在空腹时或就餐后2 h以后接受实验. 体检人员受试之前先漱口, 然后用20 mL凉水送服1粒^{14}C-尿素胶囊. 在静候25 min后, 体检人员对着集气卡的呼气口处往里面吹气, 持续吹气大约2 min左右. 当CO_2集气卡指示窗口中的指示剂由橙红色变为无色的时候, 体检人员停止吹气. 工作人员把

研发前沿

近年来流行病学调查显示, 全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%, 是当今社会非常重要的卫生问题, 目前对其感染因素的研究较多.

相关报道

*H. pylori*会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌, 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注, 研究较多. 近年来相关研究发现, *H. pylori*感染所引发的免疫反应不仅与消化系统疾病相关, 而且还可能与关节炎、贫血等一些肠道外疾病相关.

创新盘点
通过回顾性研究6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料，来探究成年体检人群*H. pylori*感染的相关因素，研究例数和可能因素较多.

应用要点
1994年世界卫生组织和国际癌症研究机构均将*H. pylori*列为第一级致癌因子. 近年来流行病学调查显示，全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%. 我国有关机构关于*H. pylori*感染的研究结果显示，一般人群*H. pylori*总感染率为56.22%，明显高于全球平均水平. 我国属于*H. pylori*感染的高发国家，同时也是我国当今社会非常重要的卫生问题.

表 1　成人体检人群的年龄、性别与*H. pylori*感染相关性分析

项目	*n*	检出(*n*)	检出率(%)
性别			
男性	6855	3091	45.1
女性	3145	1379	43.8
χ^2值	–	–	1.938
*P*值	–	–	0.205
年龄(岁)			
18–25	1203	382	31.8
26–35	2064	856	41.5
36–45	2536	1219	48.1
46–55	1541	833	54.1
56–65	1417	685	48.3
66–75	1239	495	40.0
χ^2值	–	–	1.953
*P*值	–	–	0.087

H. pylori: 幽门螺杆菌.

集气卡置放在测量盘上，在测量室中插入测量仪器进行测量. 实验完成，当^{14}C DMP值≥100时提示为阳性.

1.2.2 胃镜检查：体检人员在检查前禁食6-8 h，须在空腹时进行检查. 做好检查前的相关准备后对体检人员的食管、胃、十二指肠进行依次的详细检查并记录每位检查人员的病变情况. 采用的是日本奥利巴斯公司生产的胃镜设备.

1.2.3 调查问卷：采用广西壮族自治区南溪山医院自制的*H. pylori*感染调查问卷来调查体检人群的基本情况，该问卷内容较全，包括个人及家庭卫生情况、生活习惯、生活方式等62个相关影响因素，由消化科医生指导体检人员填写.

1.2.4 观察指标：(1)成人体检人群的年龄、性别对于*H. pylori*感染的影响. 性别分为男性和女性两类，其中年龄分为18-25岁、26-35岁、36-45岁、46-55岁、56-65岁、66-75岁6个年龄范围；(2)成人体检人群的生活习惯对于*H. pylori*感染的影响. 生活习惯包括高盐饮食、喜食甜食、喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等内容；(3)成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析. 胃镜下检测病变类型包括反流性食管炎、慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴糜烂、慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流、十二指肠溃疡、十二指肠炎.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析，计数资料采用χ^2检验，以*P*<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 成人体检人群的年龄、性别与*H. pylori*感染相关性分析 男性和女性的*H. pylori*感染率差异不显著(*P*>0.05). 成人体检人群的年龄范围总体差异不显著(*P*>0.05)，18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低，46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高(表1).

2.2 成人体检人群的生活习惯与*H. pylori*感染相关性分析 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(*P*<0.05)，而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(*P*>0.05)(表2).

2.3 成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(*P*<0.05)；慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(*P*<0.05)；十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(*P*<0.05)(表3).

3 结论

自从20世纪*H. pylori*被成功培养并确定了细菌学的种属分类，医学界就开启了*H. pylori*感染研究的时代，1994年世界卫生组织和国际癌症研究机构均将*H. pylori*列为第一级致癌因子[6,7]. 近年来流行病学调查显示，全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%. 不同国家和地区*H. pylori*感染率差异较大，*H. pylori*感染与区域、经济、卫生、社会状态等息息相关. 发展中国家*H. pylori*感染率要明显高于发达国家，经济越落后、医疗卫生水平越低，*H. pylori*感染率越高[8-10]. 我国有关机构关于*H. pylori*感染的研究结果显示，一般人群*H. pylori*总感染率为56.22%，明显高于全球平均水平. 我国属于*H. pylori*感染的高发国家，同时也是我国当今社会非常重要的卫生问题[11,12].

表 2　成人体检人群的生活习惯与*H. pylori*感染相关性分析 *n*(%)

相关因素	无*H. pylori*感染	有*H. pylori*感染	χ^2值	*P*值
高盐饮食	1969(35.6)	2878(64.4)	5.474	0.041
喜食甜食	1432(25.9)	3312(74.1)	5.645	0.038
喜食熏制食物	2594(46.9)	2373(53.1)	1.926	0.198
常食生蔬菜	2815(50.9)	2194(49.1)	1.875	0.216
三餐不规律	2875(52.0)	2145(48.0)	1.786	0.276
常饮不洁水源	1571(28.4)	3187(71.3)	6.317	0.029
本人胃病史	409(7.4)	4139(92.6)	10.084	0.001
家属胃病史	1526(27.6)	3236(72.4)	5.689	0.032

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3　成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析 *n*(%)

病变类型	*n*	*H. pylori*感染	χ^2值	*P*值
反流性食管炎	1458	361(24.8)	28.457	0.000
慢性非萎缩性胃炎	6172	2522(40.9)	1.035	0.309
慢性萎缩性胃炎伴急性炎	457	344(75.3)	5.084	0.026
胃溃疡	102	71(69.6)	9.315	0.002
慢性萎缩性胃炎	144	92(63.9)	5.724	0.018
慢性萎缩性胃炎伴糜烂	127	69(54.3)	2.328	0.129
慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流	71	28(39.4)	1.246	0.264
十二指肠溃疡	172	143(83.1)	15.684	0.000
十二指肠炎	668	369(55.2)	12.843	0.000

H. pylori: 幽门螺杆菌.

名词解释

慢性萎缩性胃炎: 以胃黏膜上皮和腺体萎缩, 数目减少, 胃黏膜变薄, 黏膜基层增厚, 或伴幽门腺化生和肠腺化生, 或有不典型增生为特征的慢性消化系统疾病.

通过回顾性研究6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 来探究成年体检人群*H. pylori*感染的相关因素. 结果显示: 成年体检人群中男性和女性以及各年龄范围的总体差异均不显著(P>0.05), 18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低, 46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高. 此次研究发现性别在*H. pylori*感染上无统计学差异, 这也与《中国慢性胃炎共识意见》以及国内外报道中结论一致[13]. 而在18-25岁、46-55岁这两个年龄段*H. pylori*感染率最低和最高, 初步分析原因是由于*H. pylori*感染的根除率较差, 步入中老年后人体的抵抗力下降, 感染率增加. 早期*H. pylori*感染率低, 应及时进行治疗, 这样对于身体的健康有远期影响[14]. 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(P<0.05), 而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(P>0.05). 我们发现体检人员及家庭成员有胃病史、高盐饮食、喜吃甜食、饮用不洁水源等为成人体检人群*H. pylori*感染的主要危险因素, 这也与国外相关对不洁水源与*H. pylori*感染情况的研究相一致[15], 而喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显, 但不能保证其没有相关性. 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(P<0.05), 慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(P<0.05), 十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(P<0.05). 近期相关研究也证实不同胃部疾患*H. pylori*阳性率不同, 其中阳性率较高的有溃疡病、胃癌与慢性萎缩性胃炎, 而慢性浅表性胃炎最低, 与本次研究结果也基本一致.

总之, 成人体检人群的*H. pylori*感染与其

同行评价

本文研究成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响，有理有据，患者例数较多，有一定的临床应用价值.

生活习惯、消化系统的相关病变相关性较强. 虽然成年体检人群*H. pylori*感染与性别以及各年龄范围相关性不明显，但是此次研究可知18-25岁时*H. pylori*检出率最低，46-55岁时*H. pylori*感染的检出率最高，要注意早期及时防治.

4 参考文献

1 马锋振, 马洪升. 幽门螺杆菌相关胃黏膜疾病炎症、凋亡与乳酸杆菌的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 312-317

2 蒋伟伟, 陈虹. 幽门螺杆菌与肝硬化的关系. 肝脏 2014; 19: 885-887

3 朱东兵, 沙莉, 沈小建, 环静, 王海云. 胃黏膜中单纯球形幽门螺杆菌感染的临床病理意义. 中华病理学杂志 2014; 43: 326-329

4 郝庆, 宫姣, 于昌海, 李岩. 不规范抗Hp治疗对唾液测试板及14C-呼气试验检测方法的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1328-1329

5 潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁. 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 806-813

6 贡瑾, 徐晓峰, 马建霞, 潘雯, 许秀娟. 幽门螺杆菌感染与胃十二指肠疾病相关性研究的进展. 临床军医杂志 2012; 40: 985-987

7 周丽雅, 宋志强. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 中华内科杂志 2014; 53: 349-351

8 Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, Cook P, Anderson G, Morgan DR, Baker LH, Greenberg ER, Herrero R. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24: 209-215 [PMID: 23263777 DOI: 10.1007/s10552-012-0117-5]

9 马坦坦, 徐红, 王京. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 中国实验学 2012; 16: 1337-1340

10 Tseng MY, Lin JC, Huang TY, Shih YL, Chu HC, Chang WK, Hsieh TY, Chen PJ. Endoscopic submucosal dissection for early colorectal neoplasms: clinical experience in a tertiary medical center in taiwan. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 891565 [PMID: 23533391 DOI: 10.1155/2013/891565]

11 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 中华消化杂志 2014; 34: 433-448

12 欧阳忠南. 胃癌的影像诊断进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 10405-10410

13 Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 1-9 [PMID: 21896079 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00874]

14 Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol* 2013; 42: 5-18 [PMID: 23165522 DOI: 10.3892/ijo.2012.1701]

15 Bahrami AR, Rahimi E, Ghasemian Safaei H. Detection of Helicobacter pylori in city water, dental units' water, and bottled mineral water in Isfahan, Iran. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 280510 [PMID: 23606812 DOI: 10.1155/2013/280510]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《世界华人消化杂志》投稿须知

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1039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.

■《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.

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

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 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 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% CO_2, 50 mL/L CO_2; 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)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$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1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±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±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 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→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 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1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行，每月8、18、28日出版.

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: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用"顺序编码制"的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 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/lcjy.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出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、补充或删节时, 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.

《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.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015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.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015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/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

刘德良 教授 主任医生
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘亮明 教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张安平 副教授 副主任医师
第三军医大学大坪医院胃肠外科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

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

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.