

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 7 月 28 日 第 24 卷 第 21 期 (Volume 24 Number 21)



21 / 2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

庾必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
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
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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



述评

- 3223 理念与实践结合-重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗

王军, 张彦军

- 3232 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景

寻权, 王宏, 何福

- 3238 低位直肠癌外科治疗现状与展望

魏东

- 3248 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚

- 3255 消化系统肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系

高军, 高品

基础研究

- 3262 LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文康, 万里新

临床研究

- 3270 侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析

朱明达, 殷红专, 苏琪

文献综述

- 3281 肠道菌群失调与自闭症系障碍患者胃肠失调的关系研究进展

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩

临床经验

3288 胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲

3293 C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值

曾珺, 韩超群, 丁震

3299 血清PCT、CRP检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇

3304 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值

杨舒, 李杰

3309 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔

3314 粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值

李军, 吕愈敏

3319 老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素

刘申坤, 彭红

3325 长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3231 《世界华人消化杂志》正文要求
3261 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3269 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3280 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3298 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3324 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家、长沙普外专业委员会青年委员、浏阳市普外专业委员会副主委. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊美国《Surgical Endoscopy》上发表专业论文20余篇. 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖两项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗, 以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-07-28

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 21 July 28, 2016

EDITORIAL

- 3223 Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Wang J, Zhang YJ

- 3232 Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects

Xun Q, Wang H, He F

- 3238 Surgical treatment of low rectal cancer: Current status and future prospects

Wei D

- 3248 Role of stress and intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease

Wang SL, Zhao SB, Fang J, Ma D, Fu HY, Li ZS, Bai Y

- 3255 Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas

Gao J, Gao P

BASIC RESEARCH

- 3262 Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells

Tao HY, Qu ZY, Wei GM, Sheng J, Wang WL, Wan LX

CLINICAL RESEARCH

- 3270 Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China

Zhu MD, Yin HZ, Su Q

REVIEW

- 3281 Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders

Jiang CZ, Qin YY, Zhou SM, Pan YL, Yan XQ, Wang YB, Liang Y

CLINICAL PRACTICE

- 3288 Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases

Liu YB, Sun Y, Cai LY, Yuan QY, Liu F

- 3293 Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis

Zeng J, Han CQ, Ding Z

- 3299 Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis

Li YC, Hu WY, Li J, Luo HX, Zhou J, Chen CJ

- 3304 Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging

Yang S, Li J

- 3309 Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX

- 3314 Clinical value of PCR detection of cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease

Li J, Lv YM

- 3319 Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Liu SK, Peng H

- 3325 Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication

Jiang YH, Fu P, Zou XR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 21 July 28, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery of Changsha Medical University Affiliated Liuyang Hospital, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

理念与实践结合—重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗

王 军, 张彦军

王军, 张彦军, 河北医科大学第四医院放疗科 河北省石家庄市 050011

王军, 教授, 主任医师, 主要从事胸部肿瘤放射治疗基础与临床方向的研究。

作者贡献分布: 张彦军负责收集文献, 撰写论文; 王军负责审阅和修稿。

通讯作者: 王军, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市中山路206号, 河北医科大学第四医院放疗科。
wangjunzr@163.com

收稿日期: 2016-03-21

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-28

Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Jun Wang, Yan-Jun Zhang

Jun Wang, Yan-Jun Zhang, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Jun Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 206 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. wangjunzr@163.com

Received: 2016-03-21

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-28

Abstract

The incidence of adenocarcinoma of the

esophagogastric junction (AEG) is rising rapidly in recent years. The opinion that AEG is an independent disease different from squamous cell carcinoma of the esophagus and gastric adenocarcinoma has been accepted by more and more scholars. R0 resection with D2 lymph node dissection is the cornerstone of treatment, but surgical techniques remain controversial with particular uncertainty about the operation ways, appropriate resection extent about the esophagus and stomach, and lymphadenectomy sites. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention due to a high rate of relapse after resection and poor survival rate for most patients with advanced disease at diagnosis. Although clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant chemotherapy results in a significant survival benefit at 5 years for resectable locally advanced AEG, and preoperative chemoradiotherapy also should be as a standard treatment for AEG versus surgery alone, the optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

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

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Surgery; Neoadjuvant therapy

Wang J, Zhang YJ. Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3223-3231 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

背景资料

近年来食管胃结合部腺癌 (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG) 的发病率在胃癌中所占比例超过了50%, AEG的预后较差, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。目前尚无专门针对AEG多学科证据。

同行评议者

刘国龙, 教授, 主任医师, 广东省广州市第一人民医院肿瘤科

■ 研发前沿

AEG患者接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议。

full/v24/i21/3223.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223>

摘要

近年来食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率急剧上升, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。手术切除是AEG获得根治性治疗的基石, 只有完整切除原发肿瘤及D2淋巴结清扫才能达到有效的治疗目的。关于各型AEG根治术的手术径路、食管胃切除范围、淋巴结清扫范围等问题尚存在一些争议。此外由于多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此AEG的新辅助治疗受到较多关注。目前相关临床研究显示新辅助化疗使AEG患者5年生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段应用于临床实践, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助放化疗和新辅助化疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据。

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

关键词: 食管胃结合部腺癌; 手术治疗; 新辅助治疗

核心提示: 食管胃结合部腺癌的手术治疗存在争议, 由于术后复发率较高, 其新辅助治疗受到较多关注。目前研究显示新辅助化疗使患者生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段, 而新辅助治疗的最佳方式仍需要前瞻性临床研究。

王军, 张彦军. 理念与实践结合-重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3223-3231
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3223.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223>

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)这一概念由德国学者Siewert等^[1]在1987年首次提出, 将位于食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)上下5 cm范围内的腺癌统称为AEG, 并依据癌肿主体部位与齿状线的关系将AEG分为

3型。I型AEG即远端食管腺癌, 肿瘤中心位于EGJ上1-5 cm处, 产生背景为肠上皮化生、Barrett食管等; II型为贲门癌, 肿瘤中心位于EGJ上1 cm至下2 cm范围; III型为贲门下癌, 肿瘤位于EGJ下2-5 cm范围, 侵犯EGJ。该分型为进行合理的外科治疗奠定了基础, 在世界范围内应用广泛^[2-4]。近年来AEG的发病率上升了300%, 在胃癌中所占比例超过了50%^[5], AEG的预后较差, 5年生存率为38.7%-9.0%^[6,7]。其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。目前尚无专门针对AEG多学科证据, 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 可能成为今后的主流治疗, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议。我们将从AEG的手术治疗现状及新辅助治疗等方面的研究综述如下。

1 手术治疗

手术切除是AEG获得根治性治疗的基石。AEG的手术径路可分为经胸和经腹两大类, 经胸径路包括右胸腹两切口(Ivor-Lewis径路)、左胸一切口、左胸腹联合切口(LTA组)三种, 经腹则主要采用经腹食管裂孔径路(abdominal-transhiatal approach, TH)。由于AEG解剖位置特殊, 手术入路、手术方式、淋巴结清扫范围等尚存在争议。

1.1 根治度 有研究^[8,9]对比了接受不同程度切除的AEG患者长期生存情况, R0(切缘无癌细胞, 完整切除)组的5年生存率43%-49%, R1(镜下见切缘有癌细胞)组5年生存率0%-11%, R2(肉眼可见切缘癌细胞)组5年生存率0%-4%, R0较R1、R2切除使患者有更好的生存获益。此外淋巴结清扫彻底与否是食管胃结合部腺癌治疗的关键。日本胃癌研究学会根据解剖部位对淋巴结进行分类, N1指胃小弯侧(第1、3、5站)和胃大弯侧(第2、4、6站)的胃周淋巴结; N2指胃左动脉旁淋巴结(第7站)、肝总动脉旁淋巴结(第8站)、腹腔动脉旁淋巴结(第9站)和脾动脉旁淋巴结(第10、11站)。D0切除是指N1站淋巴结没有完全清除, D1切除是指同时包括大、小网膜和N1站淋巴结的胃切除,

D2切除是指同时包括网膜、横结肠系膜前叶和N2淋巴结的胃切除. 对于近端胃癌, 还要求进行脾切除、远端胰腺切除以切除第10站和11站淋巴结.

1.2 Siewert I型AEG外科治疗 Siewert I型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. 由于食管切缘阳性是影响预后的重要因素, 有些学者认为应尽量多地切除食管, 甚至要求上切缘距离癌肿8-10 cm以上. 目前普遍认同的观点是I型AEG根治术中上切缘至少应达到5 cm以上^[10]. 荷兰的III期临床试验将Siewert I、II型的患者分为右胸腹两切口径路和TH径路组^[6], 结果显示对于Siewert I型患者, 经胸径路组5年存活率为51%, TH径路组为37%, 经胸径路组虽然提高了14%, 但差异没有统计学意义. 其他报道甚至包括前瞻性研究也未能显示经胸径路比TH径路有明确的生存优势^[11,12]. 但经胸径路可以充分清扫纵隔淋巴结, 只要患者能够耐受手术, 有学者认为右胸腹两切口径路是治疗Siewert I型AEG的最佳手术方式^[13]. 亚组分析经食管裂孔行食管切除可以减少术后并发症^[14], 但是淋巴结清扫比较困难, 所以此术式仅对于早期I型肿瘤患者, 或者有合并症, 手术耐受力差的患者. 由于Siewert I型解剖学位置较高, 淋巴结转移率也以No. 110, 111, 112, 20, 1, 2, 3a, 3b, 4sa, 4sb, 7淋巴结为高, 故手术时需彻底清扫这些淋巴结; 而No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 5, 6, 19淋巴结则较少发生转移, 手术时可根据探查结果、淋巴结有无增大而决定是否清扫. Siewert I型的淋巴结清扫范围为食管旁、隆突下、右支气管旁、后纵隔以及膈肌食管裂孔周围的淋巴结, 对于是否需要进行腹腔D2淋巴结清扫, 荷兰的临床研究(Dutchtrials)对经胸入路手术同时行腹腔D2淋巴结清扫的患者是否受益结论并不确定.

1.3 Siewert II、III型AEG的外科治疗 Siewert II、III型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫^[14]. 日本的III期临床试验(JCOG 9502)^[7]研究了Siewert II、III型AEG, 结果显示与经腹食管裂孔径路相比, 右胸腹两切口方式没有提高5年生存率, 且手术风险增大; 但对于食管浸润范围在

3 cm以内的Siewert II、III型AEG, TH组术后总生存时间、无瘤生存时间和5年生存率均明显优于LTA组. 基于该项研究结果, TH径路作为II、III型AEG首选手术径路已被多数学者所接受. 若肿瘤浸润食管3 cm以上且可根治切除, 伴胸段食管浸润的II型AEG, 术前或术中判断经TH径路难以达到R0切除者, 则应选择经胸径路行食管次全切除加近端胃切除术^[15]. II、III型AEG原则上按照胃上部癌的手术规范确定淋巴结清扫范围(D1-D2术), 癌肿浸润食管者应考虑同时清扫后下纵隔、食管裂孔和膈下淋巴结, 原则上不行上纵隔淋巴结清扫. II、III型AEG根治术中食管切除范围多参照胃癌根治术的原则确定其上切缘距离, T1肿瘤应确保2 cm以上的切缘, T2以上肿瘤上切缘应达到局限型病变在3 cm以上, 浸润型病变5 cm以上. 由于食管胃结合部独特的淋巴结转移规律, 对伴有食管浸润者在确保安全吻合的前提下应切除足够长的食管, 原则上上切缘应达5 cm以上, 若肿瘤主体位置高, 上切缘不足5 cm, 则应作快速病理检查排除切缘阳性可能.

除手术径路和切缘范围外, Siewert II、III型AEG是否需行全胃切除尚未统一认识. 有学者认为近端胃切除术可能会影响根治手术的彻底性, 并影响部分患者的预后. 如Kim等^[16]研究共入组147例近端胃癌患者, 其中104例患者行全胃切除术, 43例患者行近端胃切除术. 全胃切除组患者复发率为4.8%, 近端胃切除术组患者复发率为39.5%; 对于III和IV期胃癌患者全胃切除组患者的5年生存率高于近端胃切除术组患者. 2010年第3版日本胃癌治疗指南明确指出可根治切除的近端胃癌, T2以上或cN(+)癌肿的标准术式应是全胃切除术, 对于cN0的T1期癌肿可行近端胃切除术, 但需保留远侧1/2以上的胃以考虑其正常的生理功能的保留. Yamashita等^[17]报道225例Siewert II型患者, 结果显示No. 1淋巴结转移率最高为38.2%, No. 3为35.1%, No. 2为23.1%, No. 7为20.9%, No. 11、9、8a淋巴结也分别有25、23、14例阳性患者. 当阳性淋巴结数为0和1-2个时, 其5年存活率分别为76.6%和62.3%, 而阳性淋巴结数>3个时, 其5年生存率只有22.4%. 因此对于Siewert II型患者, 作者认为淋巴结清扫范围应至少包括

■创新盘点

既往对于AEG的研究不是包括在食管癌就是包括在胃癌的研究中, 目前尚无专门针对AEG多学科证据, 也无专门针对AEG这个独特疾病的归纳和总结. 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要.

应用要点

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是治疗基石, Siewert I型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. Siewert II、III型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫. 新辅助化疗能够使包括AEG在内的胃癌患者获益, 新辅助化疗可以使患者获得较好的病理缓解率, 治疗价值较为明确, 但新辅助化疗与新辅助放疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

No. 1、2、3a、3b、4sa、4sb、7、8a、9、11 p淋巴结, 而其余区域淋巴结的清扫与否则应根据术中是否发现有肿大淋巴结等具体情况而定, 且这些部位的阳性淋巴结数目与预后显著相关. 陈希等^[18]报道126例Siewert II和III型患者, 结果显示III型AEG患者在1、2、3、7、8a、4sb、11、组淋巴结转移为主, 其淋巴结转移率>20%; 其次为第9、10组淋巴结转移, 转移率分别为19.7%、16.9%. 而II型AEG患者第4sa、4sb、4d、5、6、10、11组淋巴结转移率低于III型AEG患者($P<0.05$). 我们组分析393例食管胃结合部腺癌患者的病理资料^[19], 结果显示Siewert II型和III型有着相似的淋巴结转移规律, 在贲门(No. 1、2)、胃小弯(No. 3)、胃左动脉(No. 7)、脾动脉(No. 11)、脾门旁(No. 10)、肠系膜根部(No. 14)及腹主动脉旁(No. 16)淋巴结转移度分别为36.7%和36.7%、40.3%和36.0%、35.4%和46.2%、50.0%和36.0%、54.5%和46.8%、0%和46.7%、50.0%和40.9%; 在腹腔动脉(9组)淋巴结转移度分别为20.0%和26.1%, 上述区域是出现淋巴结转移的高危区域, 应引起临床重视.

2 新辅助治疗

新辅助治疗包括术前放疗、术前化疗或新辅助放疗等方式, 理论上讲新辅助治疗具有较为明显的优势, 通过缩小原发肿瘤体积以提高R0切除率从而提高局控率; 并能够更早的干预微转移病灶, 改变肿瘤细胞的生物学行为; 可降低在手术操作中的局部和远处播散. 但该治疗策略的风险在于治疗的过程中肿瘤可能进展, 此外由于化疗或放疗的治疗毒性, 手术治疗可能被延期甚至失去, 从而减少了行根治性切除的机会.

2.1 新辅助放疗 关于AEG新辅助放疗的探索已有10余年的历史. Zhang等^[20]报道370例AEG患者, 随机分为术前放疗组[171例, DT 40Gy/(20f•4W)]和单纯手术组(199例), 结果显示术前放疗可使手术切除率明显提高(89.5% vs 79.4%, $P<0.01$), 淋巴结阳性率降低(64.3% vs 84.9%, $P<0.001$), 生存获益显著(10年生存率19.75% vs 13.30%; $P=0.0094$); 其局部复发率、淋巴结转移率及远处转移率均有所下降. Meta分析^[21]亦显示术前放疗能够提高胃癌术

后5年总生存率(RR = 1.39, 95%CI: 1.13-1.73). 2009年EORTC专家共识推荐AEG新辅助放疗处方剂量为45Gy/(25f•5W), 放疗技术采用3D-CRT或者IMRT技术, 并对靶区勾画范围有了相对较为具体的建议^[22].

2.2 新辅助化疗 多数资料显示新辅助化疗使可切除的食管癌和胃癌患者患者获益^[23-25], 但专门研究AEG临床试验较少, 多数包含在食管癌和胃癌的研究中.

美国INT-0113研究^[26,27]关于食管癌新辅助化疗的研究是阴性结果. 467例食管癌患者随机分为术前化疗组和单纯手术组, 其中包括54%的下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 不包括近端胃癌. 术前化疗组采用3周期化疗(顺铂100 mg/m² d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m² d1-d5), 术后再辅助化疗2周期. 术前化疗组的病理完全缓解率很低(2.5%), 中位生存期和3年生存率分别为14.9 mo和23%, 而单纯手术组分别为16.1 mo和26%, 组间无明显差异. 两组患者R0切除率均为60%, 总复发率为57%, 5年生存率亦相近. 该研究结果显示新辅助化疗并不能给患者带来生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗多数患者没有完成术后的2周期化疗(52%患者完成1周期, 38%患者完成2周期), 且术前化疗病理完全缓解率低有关. 而英国MRC OEO2研究^[23,28]共入组802例食管癌患者, 其中66%为食管下段腺癌和贲门癌, 随机分为术前化疗组(顺铂80 mg/m² d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m² d1-d4, 共2周期)和单纯手术组, 结果显示术前化疗组较单纯手术组显著提高了R0+R1切除率(60% vs 54%, $P<0.001$), 且中位生存期和5年生存率亦均有所提高(16.8 mo vs 13.3 mo, $P=0.03$; 23% vs 17%, $P=0.03$), 显示新辅助化疗能使患者获益, 而术前化疗亦未增加围手术期死亡率和术后并发症. 上述两个研究的结论有所不同, 分析可能与INT-0113研究中顺铂剂量较高, 且术前化疗时间长, 病理完全缓解率低, 影响了手术的完成以及研究本身未进行严格分期和人种差异有关.

奠定胃癌围手术期化疗地位的是英国MAGIC研究^[24], 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者所占比例较低(26%). 503例胃癌患者随机分为围手术期化疗组和单纯手术组. 尽管仅有55%的患者完成了术后辅助治疗, 但

围手术期化疗组R0切除率为79%, 显著高于单纯手术组的69% ($P = 0.018$), 且围手术期化疗组显著缩小了肿瘤体积, 减少淋巴结转移并降低了局部和远处复发率。无病生存率和5年生存率围手术期化疗组亦显著高于单纯手术组 (30% vs 17%, $P < 0.001$ 和 36% vs 23%, $P = 0.009$)。该研究中尽管AEG所占比例较低, 但AEG与其他部位腺癌的治疗效果相比未见明显差异。与MAGIC研究人群不同, FFC-9703研究^[25]共纳入224例胃癌患者, 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者高达75%, 随机分为术前化疗组和单纯手术组。术前化疗组采用顺铂+氟尿嘧啶两药联合方案 (术前2-3周期, 术后3-4周期), 结果显示单纯手术组5年无病生存率和总生存率分别为19%和24%, 而术前辅助化疗组达到34%和38% ($P = 0.003$ 、 0.02), 且术前化疗组较单纯手术组的R0切除率明显提高 (87% vs 74%, $P = 0.04$), 该研究表明术前新辅助化疗可以使包括AEG在内的胃癌患者获益。尽管两项有关胃癌新辅助化疗的大型研究结论相似, 但MAGIC研究手术根治性率较低, 且所报道的D2切除率比目前公认的范围要小, 局部复发率高达40%。两项研究中在对照组5年生存率相似的情况下, FFC-9703研究中两药方案与MAGIC研究三药联合的化疗方案比较5年生存率相近, 这一结果是否与入组患者的AEG所占比例不同有关, 值得进一步探讨。

Ronellenfitsch等^[29]对14个包括AEG在内的随机研究共2422例食管胃结合部腺癌患者进行荟萃分析, 该分析拥有8个随机对照研究包括1049 (43.3%) 患者的具体生存数据。结果显示术前化疗组使食管胃结合部腺癌患者5年生存绝对获益10% ($HR = 0.81$; 95%CI: 0.73-0.89, $P < 0.0001$)。因此从上述资料看, 新辅助化疗可以使AEG患者生存获益的证据较为充分, 但新辅助化疗的应用指征、联合方案, 术前化疗最佳周期数、化疗剂量以及术后是否仍需进行辅助化疗等, 联合靶向治疗疗效如何, 仍需要高质量的前瞻性临床试验予以深入研究。

2.3 新辅助放疗 新辅助放疗是当前AEG的研究热点之一, Fiorica等^[30]的荟萃分析显示新辅助放疗可以使食管癌患者生存获益。在CROSS研究^[31,32]结果出现之前, 与AEG有关的

新辅助放疗价值的前瞻性随机研究结论尚未统一, 如Walsh等^[33]和CALBG 9781^[34]的研究结果虽显示新辅助放疗使AEG患者生存获益, 而Urba等^[35]和Burmeister等^[36]报道的新辅助放疗并未使AEG患者获益, 但上述研究本身存在不足。

Walsh等^[33]研究共入组113例食管腺癌患者, 随机分为术前放疗组 (58例) 和单纯手术组 (55例), 其中41%为贲门或下段食管腺癌。术前放疗组采用2周期化疗, 具体为氟尿嘧啶 15 mg/kg, d1-d5, 30-35; 顺铂 75 mg/m², d7、37, 同期放疗 40 Gy/15次, d1-d19。结果显示术前放疗组3年生存率和中位生存期分别为32%和16 mo, 显著高于单纯手术组的6%和11 mo ($P = 0.01$)。且术前放疗组病理完全缓解率为22%, 术后病理淋巴结转移率也有显著降低 (25% vs 82%, $P = 0.001$)。但该研究报道单纯手术组的3年生存率仅为6%, 与多数文献报道的30%-40%的5年生存率不相符, 因此术前放疗组较单纯手术3年总生存率26%的生存获益一直备受争议。CALBG 9781研究^[34]比较了食管癌患者术前放疗与单纯手术的疗效, 其中75%下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 术前放疗组采用顺铂 100 mg/m² d1+氟尿嘧啶 1000 mg/m² d1-d4, d1, 5 wk, 同步放疗 50.4 Gy/28次。原计划入组475例, 但由于入组速度较慢试验提前关闭, 仅入组了56例患者, 结果显示术前放疗组合较单纯手术组的中位生存期优势明显 (54 mo vs 21 mo, $P = 0.002$), 5年生存率显著提高 (39% vs 16%, $P = 0.005$)。虽然该研究的结果与Walsh等^[33]的报道相一致, 但该试验入组病例数少, 说服力不足。

Urba等^[35]纳入100例患者食管癌, 此研究主要包括下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者 (75%), 随机分为术前放疗组和单纯手术组。术前放疗组采用顺铂、氟尿嘧啶和长春新碱三药联合, 同时联合放疗 45 Gy/30次, 3 wk, 1.5 Gy×2次/d。与Walsh等^[33]的报道一致是这两项研究术前新辅助放疗患者都有>90%的R0切除率, 而Urba等^[35]研究中术前放疗组患者病理完全缓解率达28%, 局部复发率仅为19%, 显著低于单纯手术组的42% ($P = 0.0002$)。但术前放疗组的局控优势并未转化为生存的获益, 术前放疗组和单纯手术组的中位生存期分别为17.6 mo和16.9 mo, 3年生存率分别为30%和

16%, 组间差异不显著($P = 0.18$). 由于两组远处转移率都约为60%, 提示应重视全身治疗. Burmeister报道^[36]256例患者, 其中62%为下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌. 术前放化疗组给予1周期化疗(顺铂80 mg/m² d1+氟尿嘧啶800 mg/m² d1-d4)并同期放疗(35 Gy/15次). 术前放化疗组中位生存期为21 mo, 与单纯手术组18 mo相比无明显生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗周期数较少及放疗照射剂量偏低有关. 因此上述四项随机对照研究各自存在问题, 主要包括无术前超声内镜的详细分期, 入组病例数少, 术前放化疗剂量不足, AEG所占比例不等, 以及术后全身性治疗重视程度不够等.

CROSS研究^[31,32]为AEG的新辅助放化疗提供了有力的证据, 研究入组363例食管癌患者, 82%的患者为食管下段腺癌和跨越齿线的腺癌, 随机分为术前放化疗组和单纯手术组. 术前放化疗组采用每周卡铂与紫杉醇方案, 共5 wk, 同期联合放疗, 照射剂量为41.4 Gy/23次. 结果显示的R0切除率为92.3%, 显著高于单纯手术组的67.0%($P < 0.002$); 而淋巴结转移率明显降低(75% vs 31%, $P < 0.001$). 术前放化疗组中位生存期和3年生存率分别为49 mo和59%, 显著高于单纯手术组的26 mo和48%. 在后续的报道中, 术前同步放化疗患者病理完全缓解率鳞癌患者高达49%, 腺癌患者为23%.

有关AEG新辅助放化疗的价值也有荟萃分析结果. Kumagai等^[37]纳入8项包括CROSS研究在内的胃癌或食管胃结合部腺癌随机对照研究, 结果表明新辅助放化疗与单纯手术相比, 患者生存获益明显($HR = 0.75$, 95%CI: 0.65-0.86, $P < 0.001$). 通过上述循证医学证据, 基本可以认为AEG新辅助放化疗可作为标准的治疗手段应用于临床实践.

2.4 新辅助放化疗与新辅助化疗 由于荟萃分析提示新辅助放化疗和新辅助化疗均对AEG患者获益, 那何种新辅助治疗方式为佳临床研究并不多见. 第一个专门针对于此项研究的临床试验进展并不顺利, 但值得一提的是该研究入组人群均为AEG患者, 即去除了食管癌和胃体癌等其他部位肿瘤的混杂因素^[38]. 研究拟入组354例AEG患者, 但因进行困难仅有126例患者纳入研究. 患者随机分为新辅助化疗(A组)和诱导化疗+同步放化疗后手术组(B

组), 同步放疗剂量较低为30 Gy/15次. 研究显示两组患者R0切除率虽相似(70%), 但新辅助放化疗组病理完全缓解率为16%, 高于新辅助化疗组的2%($P = 0.03$); 且淋巴结阴性率亦高于新辅助化疗组(64% vs 37%, $P = 0.01$). 新辅助放化疗组的3年总生存率和中位生存期有高于新辅助化疗组的趋势(48% vs 28%, 33 mo vs 21 mo, $P = 0.07$), 但术后病死率略高(10% vs 4%, $P = 0.26$). 虽然该项研究未达到预计目的, 病理完全缓解率和淋巴结阴性率的提高仍提示新辅助放化疗是AEG患者有价值也是很有潜力的治疗策略, 但由于照射剂量偏低, 术前放化疗组的病理完全缓解率仍低于20%. Burmeister等^[39]II期临床试验共入组75例食管癌和AEG患者, 随机分为术前放化疗组和术前化疗组. 结果显示术前放化疗组病理缓解率有显著提高(31% vs 8%, $P = 0.01$), 但中位生存期和无病生存期术前放化疗组为26 mo和32 mo, 与术前化疗组的14 mo和29 mo相比差异不显著($P = 0.37$, 0.83). 上述两项研究虽然放疗剂量均为30 Gy, 但病理完全缓解率相差较大分析其主要原因可能是Burmeister等^[39]研究中多数为食管癌患者, AEG仅为15例(20%), 而Stahl等^[38]研究则全部为AEG患者(在CROSS研究中我们明显看到鳞癌和腺癌对新辅助放化疗病理反应率的显著差别). 在前述Kumagai等^[37]荟萃分析中, 作者将上述两组资料合并进行分析, 仍未得出术前放化疗优于术前化疗的结论, 因此对于新辅助放化疗和新辅助化疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据, 在综合考虑患者耐受性的同时, 为达到较高的病理完全缓解率, 建议照射剂量适当提高.

3 结论

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是AEG患者治愈的主要手段, 在R0基础上的D2淋巴结清扫虽是标准术式, 但多项临床研究及尸检结果显示AEG仍有较高的局部-区域复发和远处转移的发生率. 因此在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要. 目前新辅助治疗依然有许多问题需要高质量的临床试验来回答, 如新辅助放化疗的指征和方案选择、哪一类患者更能

从新辅助放化疗可以获益等, 如何针对患者的病理分期、分子标志物、不同Siewert分型等进行个体化治疗策略等仍是我们亟待回答的问题。

4 参考文献

- 1 Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]
- 2 Yuasa N, Miyake H, Yamada T, Ebata T, Nimura Y, Hattori T. Clinicopathologic comparison of Siewert type II and III adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 2006; 30: 364-371 [PMID: 16485063 DOI: 10.1007/s00268-005-0434-x]
- 3 Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009; 33: 95-103 [PMID: 18958523 DOI: 10.1007/s00268-008-9740-4]
- 4 Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146; discussion 146 [PMID: 15895452 DOI: 10.1002/jso.20218]
- 5 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]
- 6 Omluo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992-1000; discussion 1000-1001 [PMID: 18043101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037]
- 7 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651 [PMID: 16887481 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5]
- 8 Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-361 [PMID: 10973385 DOI: 10.1097/0000658-200009000-00007]
- 9 Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 751-764 [PMID: 17030271 DOI: 10.1016/j.soc.2006.07.015]
- 10 Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007; 246: 1-8 [PMID: 17592282 DOI: 10.1097/01.sla.0000255563.65157.d2]
- 11 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275]
- 12 Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 306-313 [PMID: 11465217 DOI: 10.1016/S0003-4975(00)02570-4]
- 13 von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6608-6613 [PMID: 17075972 DOI: 10.3748/wjg.v12.i41.6608]
- 14 Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delperio JR, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 253-262 [PMID: 16038824 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002]
- 15 Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 125-131 [PMID: 10449684]
- 16 Kim JH, Park SS, Kim J, Boo YJ, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 1870-1876; discussion 1870-1876; [PMID: 16957826]
- 17 Yamashita H, Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 274-280 [PMID: 21772128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182263911]
- 18 陈希, 胡祥, 曹亮. Siewert II 型和 III 型食管胃结合部腺癌的淋巴结转移规律. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 115-119
- 19 王军, 张彦军, 刘青, 郭银, 李娜, 武亚晶, 王祎, 曹峰, 景绍武, 杨从容. 食管胃结合部腺癌淋巴结转移规律对根治性放疗靶区勾画参考. *中华放射肿瘤学杂志* 2015; 24: 367-370
- 20 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934 [PMID: 9869212 DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00280-6]
- 21 Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, D'Angelo E, Dinapoli N, Nicolotti N, Valentini C, La Torre G. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 176-183 [PMID: 19586672 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.06.014]
- 22 Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, Gulyban A,

- Poortmans P, Collette L, Kuten A. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92: 164-175 [PMID: 19375186 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.018]
- 23 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067 [PMID: 19770374 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083]
- 24 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Locks FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 25 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- 26 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]
- 27 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3719-3725 [PMID: 17704421]
- 28 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733 [PMID: 12049861]
- 29 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3149-3158 [PMID: 23800671 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029]
- 30 Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-930 [PMID: 15194636]
- 31 van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Barteldsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg* 2008; 8: 21 [PMID: 19036143 DOI: 10.1186/1471-2482-8-21]
- 32 Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, Ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090-1098 [PMID: 26254683 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6]
- 33 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467 [PMID: 8672151 DOI: 10.1056/NEJM199608153350702]
- 34 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]
- 35 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-313 [PMID: 11208820]
- 36 Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659-668 [PMID: 16129366 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6]
- 37 Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, Ye W, Lundell L, Schuhmacher C, Mauer M, Burmeister BH, Thomas JM, Stahl M, Nilsson M. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 282-294 [PMID: 25491892 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.039]
- 38 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N,

Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]

39 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 354-360 [PMID: 21084184 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景

寻权, 王宏, 何福

■背景资料

临床上对慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)、胰腺癌的治疗效果一直欠佳, 对急性重症胰腺炎患者, 也有较高的死亡率。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在大量实验的基础上, 对胰腺疾病具有一定的治疗效果, 可能也是胰腺疾病治疗方面新的曙光。

寻权, 王宏, 何福, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科 湖南省浏阳市 410300

王宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床和基础研究。

作者贡献分布: 本文由王宏和寻权共同完成, 两人贡献分布均等; 何福审校。

通讯作者: 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科。317209130@qq.com
电话: 0731-83605762

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects

Quan Xun, Hong Wang, Fu He

Quan Xun, Hong Wang, Fu He, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Hong Wang, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China. 317209130@qq.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

Abstract

The incidence of pancreatic diseases is

increasing year by year. Current treatments for pancreatic diseases are mainly symptomatic, and the research on the repair and restoration of function of the pancreatic cells progresses slowly. Stem cells have been widely used in the treatment of diseases in recent years because of their ability of multi-directional differentiation and repair of cell damage caused by disease and injury. Numerous studies confirm that pancreatic stem cells after transplantation can differentiate into pancreatic cells and play an important role in the recovery of external secretory function and repair of the damaged pancreatic cells. Particularly, both *in vivo* and *in vitro* studies show that bone marrow mesenchymal stem cells have achieved remarkable results in the treatment of pancreatic diseases, laying a theoretical and practical basis for clinical treatment of pancreatic diseases with stem cells. This article outlines the progress in treatment of acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer with bone marrow mesenchymal stem cells, demonstrating that stem cells are expected to become one of new methods for the treatment of pancreatic diseases.

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

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Stem cell transplantation; Pancreatic diseases

Xun Q, Wang H, He F. Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3232-3237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3232>

■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

摘要

胰腺疾病的发病率逐年增加, 目前针对胰腺疾病治疗以控制临床症状为主, 但胰腺细胞损伤修复及功能恢复研究进展缓慢. 目前干细胞因其多向分化增殖和对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能, 近年在疾病治疗方面应用广泛. 已有大量实验证实, 胰腺干细胞在移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 尤其是骨髓间充质干细胞, 在治疗胰腺疾病方面的体内外研究成果显著, 为干细胞治疗应用于胰腺疾病的临床治疗奠定了理论和实践基础. 本文概述该细胞在慢性胰腺炎及胰腺癌的研究进展及不足, 证实了干细胞有望成为治疗胰腺疾病新方法之一.

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

关键词: 骨髓间充质干细胞; 干细胞移植; 胰腺疾病

核心提示: 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内、外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 同时BMSCs可减轻急性胰腺炎大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 移植入胰腺癌体内后, 可强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移. BMSCs在胰腺疾病治疗中具有重要的理论基础和实验基础.

寻权, 王宏, 何福. 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3232-3237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3232>

0 引言

随着科技水平进步, 干细胞移植已经成为医学研究热点之一. 而胰腺干细胞移植近年来在胰腺疾病治疗研究中也越来越引起众多学者重视^[1-3]. 胰腺干细胞移植后能分化成胰腺功能细胞, 其在胰腺内、外分泌功能恢复和胰腺细胞损伤修复中扮演着重要作用. 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖能力的原始细胞, 能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 既具有生理性的更新能力, 又对损伤与疾病导致的反应有修复功能^[4-10]. 研究^[11]表明, 胰腺相关干细胞有骨髓间充质干细胞(bone

marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、胰源性干细胞、神经源性干细胞、成体小肝细胞、肠源性干细胞等, 这些干细胞在体内、外实验中均证实可以诱导分化成为胰腺干细胞, 且各类细胞的分离、纯化、移植途径及剂量均有大量报道, 这也为胰腺干细胞应用于胰腺治疗提供了细胞学基础. 目前BMSCs在胰腺疾病治疗方面成果显著^[12-14], 本文主要阐述了近年BMSCs在治疗胰腺疾病方面的体内、外研究成果, 希望BMSCs移植能成为临床治疗胰腺疾病的一种新方法.

1 BMSCs与慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)为多病因所致的胰腺实质细胞纤维化, 继发胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病和胰管高压所致症状. 最终导致胰腺内、外分泌功能永久性丧失. 其基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等改变. CP治疗非常复杂, 不同治疗手段各有利弊^[15,16]. 目前CP的治疗主要着眼于缓解慢性顽固性腹痛, 解除胰管梗阻, 改善胰腺内外分泌功能及并发症的控制, 保护和改善残存的胰腺功能. 手术对缓解CP患者顽固性疼痛效果较好, 但对内外分泌功能不全的效果欠佳, 长期病死率仍较高, 临床疗效欠佳. 实际上很多CP患者胰腺呈弥漫性慢性炎症病变, 并不适合手术治疗, 因此, 寻找能够延迟或预防胰腺实质和功能损害的治疗新方法仍是今后研究工作的主要方向. 胰腺干细胞尤其是BMSCs, 在CP治疗中已有一定实验基础^[13,17].

Marrache等^[18]用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 研究结果显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 表明该细胞对抑制胰腺组织纤维化有一定的作用. 小鼠BMSCs移植后可诱导分化胰岛组织细胞, 分泌胰岛素, 且这些细胞表达鼠胰岛素 I 和 II, 且其表达受葡萄糖诱导, 将细胞移植入患有糖尿病小鼠体内, 能显著降低小鼠血糖水平^[19]. BMSCs移植组外周血和骨髓有核细胞数量明显增多, 且CD29⁺、CD44⁺、CD45⁺细胞比例显著高于未移植组, 表明BMSCs功能状态与CP病情相关, BMSCs能在CP时发挥保护作用, 促进损伤修复^[20]. 刘洪斌等^[21]将BMSCs移植入慢性胰腺损伤的大鼠, 结果显示经BMSCs

■ 研发前沿

当前BMSCs对胰腺疾病的治疗, 主要研究方向为, 体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的调节机制, 以及BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制. 但如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待进一步实验解决, 如何提高细胞的功能修复水平也很重要, 临床实验也较少.

■ 相关报道

Marrache等用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 有抑制胰腺组织纤维化的作用. 这是治疗CP的基础. BMSCs移植后也可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 减少腺泡细胞变性, 胰腺水肿, 减轻胰腺炎炎症细胞浸润, 并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达, 这也是治疗急性胰腺炎的理论基础. Sun等发现, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体. 这些都是BMSCs治疗胰腺疾病的重点和热点, 是下一步研究的基础.

■ 创新盘点

本文概述了BMSCs治疗胰腺疾病(包括CP、急性胰腺炎和胰腺肿瘤这三种疾病)的一些研究进展、研究方向和目前一些亟需解决的研究问题,较为全面。为下一步研究奠定了基础,并指明了方向,同时为转化为临床需要也提出了设想。

治疗的CP大鼠胰腺病变程度及纤维化程度显著减轻,胰腺组织内结缔组织生长因子、转化生长因子 β 、I、III型胶原水平及髓过氧化物酶活性显著降低,提示BMSCs对CP大鼠胰腺损伤有显著的修复作用,其机制可能和抑制结缔组织生长因子、转化生长因子 β 产生、抑制炎症反应、减少胶原增生有关。BMSCs亦可抑制自然杀伤细胞(NK细胞)增殖,减少其毒性,减少细胞因子产生^[22]。在临床方面, Thakkar等^[23]用1例CP患者自己的脂肪组织来源的BMSCs和骨髓造血干细胞分泌诱导的胰岛素入皮下组织注射,所需的胰岛素计量仅为提取胰岛素的一半,并提供了安全可行的治疗1型糖尿病方法。Lazebnik等^[24]将BMSCs植入CP动物模型中,探讨得出列移植细胞最佳剂量和作用时间长短,为BMSCs进行临床研究提供了理论基础。

2 BMSCs与急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是外科常见急腹症,起病急骤,死亡率高,预后差,反复发作性AP可引起CP和胰腺癌。BMSCs已被报道具有潜在的治疗作用,但具体的机制尚不清楚。BMSCs具有免疫调节作用,降低炎症反应,帮助患者修复受损组织及恢复器官功能^[25-27]。

BMSCs移植可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应,可进行自我更新和多向分化能力和免疫调节功能,减少腺泡细胞变性,胰腺水肿,减轻胰腺炎炎症细胞浸润,并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达,同时诱导调节性T细胞的数量增加^[28]。BMSCs在AP多脏器功能损伤方面起到保护作用,体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎症细胞因子的释放^[29]。研究显示BMSCs具有抗炎作用并对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有保护作用^[30,31], BMSCs明显降低AP炎症及AP相关性肺损伤,具有降低血清白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α),降低IL-1、IL-6及胰腺组织中TNF- α 及核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的表达,体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎症细胞因子的释放^[32]。NF- κ B是一种多效调节因子,许多基因与应激和炎症过程的关键,这是大多数细胞胞浆作为定位一

种未加工的前体蛋白活性的配合物^[33]。体内移植的BMSCs定位是由于被动地困在相关的器官,但不主动归巢于AP早期胰腺的炎症部位, BMSCs在AP时起到很多脏器功能损伤时的保护作用。Choi等^[34]实验显示BMSCs受基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其趋化因子受体4(chemokine receptor-4, CXCR4)等多种趋化因子的影响,可迁移至受损组织处,局部定向分化为受损细胞,从而作为组织损伤替代治疗供体。研究结果表明, BMSCs可改善SDF-1/CXCR4轴参与SAP受损胰腺细胞的修复和再生过程,移植的BMSCs能明显减少系统性炎症(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-4下降, IL-10和TGF- β 增加,促进组织修复和新生血管形成(血管内皮生长因子 \uparrow , Ang-1 \uparrow , HGF \uparrow , TGF- β \uparrow , CD31 \uparrow)^[35]。SDF-1/CXCR4在骨髓间充质干细胞迁移的重要调节剂。然而,这种作用在AP的机制尚未调查。在研究中^[36], 用BMSCs特异的细胞表面标志及分化潜能鉴定,体内细胞跟踪,一方面,完全阻断CXCR4表达可抑制BMSCs的迁徙,另一方面,通过SDF-1/CXCR4轴调节BMSCs的迁移,促进胰腺损伤的修复, SDF-1与CXCR4与BMSCs体内迁移的相互作用,表明BMSCs的迁移对AP的胰腺损伤修复具有重要的调节作用。

临床试验方面,将大鼠胰腺60%部分切除,2 d后处死并取出胰腺,处理后取其上清液,在BMSCs已生长至融合时加入培养基,培养1 wk后得到表达胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽的胰岛内分泌细胞,并能感受葡萄糖刺激而分泌胰岛素^[34]。Cui等^[37]通过移植BMSCs或注射粒细胞集落刺激因子的方法治疗L-精氨酸诱导的SAP,结果治疗组48 h和72 h AMY水平明显低于对照组,病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组。国内、外研究表明^[38,39], BMSCs通过分泌调节蛋白和细胞因子等发挥调节细胞凋亡和抑制SAP时大鼠自噬增强,同种异体BMSCs移植能有效减轻SAP时的肾损伤,可能与BMSCs早期通过某信号通路抑制胰腺腺泡细胞自噬,减轻炎症反应有关。同时有学者证实间充质细胞移植可改善AP所致的肾功能损害^[9]。亦证实SAP相关肺损伤有一定作用^[12,40,41]。另外, BMSCs培养基的旁分泌因子移植,作为一个新的安全和操作方便的治疗手段,能与细胞移植同等有效,但生

物安全风险将大大降低, 将含有旁分泌因子的细胞培养悬液注入将是AP治疗细胞移植治疗措施中行之有效的办法^[42]。另有研究通过移植BMSCs的方法治疗L-精氨酸诱导的SAP, 结果治疗组48 h和72 h测得的血淀粉酶水平明显低于对照组, 病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组, 提示BMSCs有助于减轻SAP的病情, 这也为治疗重型胰腺炎提供了新的方法^[43]。

3 BMSCs与胰腺癌

胰腺癌主要指胰外分泌胰腺癌, 是一种最常见的胰腺肿瘤。干细胞定向分化移植在晚期胰腺肿瘤的应用已取得一定成果^[44]。NK4为肝细胞生长因子受体拮抗剂, 常被作为候选靶向治疗^[45]。Sun等^[46]将带有NK4腺病毒转染的BMSCs植入大鼠胰腺癌模型体内, 不仅对胰腺癌细胞有明显趋向性, 而且强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移。这些研究结果表明, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体。有学者还发现与健康对照组相比胰腺癌患者高水平表达IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IL-23浓度。在胰腺癌患者, IL-6、IL-8、IL-10水平, 和IL-23表达与外周血骨髓间充质细胞和胚胎样干细胞水平密切相关, 因此BMSCs移植可能改变胰腺癌临床症状^[47]。此外, Moniri等^[48]研究发现, 转染肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的BMSCs也显著抑制胰腺癌细胞的生长。李亚红等^[49]采用局部放疗联合自体干细胞移植支持下的大剂量化疗治疗手术无法切除的胰腺癌, 取得了较好的疗效。术后应用干细胞移植进行治疗, 将给患者带来希望。

4 结论

BMSCs在胰腺疾病治疗方面已积累了大量经验, 已形成了BMSCs统一的提取、纯化、保存方法, 证实了BMSCs体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的的调节机制, 并通过体内外的实验证实了BMSCs能分化成胰腺功能样细胞并发挥胰腺细胞的功能。大量实验结果阐明了BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制。为胰腺疾病的治疗, 提功了安全、有效的一类治疗方案。然而, BMSCs移植治疗胰腺疾病广泛应用于临床, 还需长期的前期研究, 仍存在很多盲点, 使

BMSCs应用于临床存在许多有待解决的问题。如: (1)目前所熟知的MSCs生物学特性均是在细胞培养扩增状态下, 而对原始状态MSCs的生物学功能却知之甚少。此外, 如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待解决; (2)不同个体来源的胚胎干细胞其组织相容性抗原不尽相同, 进行移植将引起免疫排斥反应, 如何避免异源组织之间的相互排斥仍需进一步解决; (3)研究表明, 诱导分化得到的胰岛细胞的胰岛素分泌量小, 不能满足临床的需要。而有效产生胰岛素的细胞不能很好地增殖, 如何保持二者之间的平衡, 给干细胞的研究带来了新的难题。相信随着当今科技的迅猛发展及对干细胞的不断深入研究, 将有助于我们进一步认识BMSCs在替代治疗中的利弊, 并最终为BMSCs在胰腺疾病应用于临床提供依据。

5 参考文献

- 1 Yin F, Battiwalla M, Ito S, Feng X, Chinian F, Melenhorst JJ, Koklanaris E, Sabatino M, Stroncek D, Samsel L, Klotz J, Hensel NF, Robey PG, Barrett AJ. Bone marrow mesenchymal stromal cells to treat tissue damage in allogeneic stem cell transplant recipients: correlation of biological markers with clinical responses. *Stem Cells* 2014; 32: 1278-1288 [PMID: 24452962 DOI: 10.1002/stem.1638]
- 2 Chen Z, Lu F, Fang H, Huang H. Effect of mesenchymal stem cells on renal injury in rats with severe acute pancreatitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; 238: 687-695 [PMID: 23918880 DOI: 10.1177/1535370213490629]
- 3 Lanzoni G, Oikawa T, Wang Y, Cui CB, Carpino G, Cardinale V, Gerber D, Gabriel M, Dominguez-Bendala J, Furth ME, Gaudio E, Alvaro D, Inverardi L, Reid LM. Concise review: clinical programs of stem cell therapies for liver and pancreas. *Stem Cells* 2013; 31: 2047-2060 [PMID: 23873634 DOI: 10.1002/stem.1457]
- 4 Zhou HX, Liu ZG, Liu XJ, Chen QX. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation combined with hyperbaric oxygen treatment for repair of traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2016; 11: 107-113 [PMID: 26981097 DOI: 10.4103/1673-5374.175054]
- 5 Shafiq M, Jung Y, Kim SH. Insight on stem cell preconditioning and instructive biomaterials to enhance cell adhesion, retention, and engraftment for tissue repair. *Biomaterials* 2016; 90: 85-115 [PMID: 27016619 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.020]
- 6 Jadasz JJ, Lubetzki C, Zalc B, Stankoff B, Hartung HP, Küry P. Recent achievements in stem cell-mediated myelin repair. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 205-212 [PMID: 27035898 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000323]
- 7 Okada K, Kawao N, Yano M, Tamura Y,

应用要点

BMSCs治疗胰腺疾病研究目前主要还是集中在细胞实验和动物实验阶段, 但为大家的临床应用指明了方向和前景, 是研究人员下一步研究的目标。

■ 名词解释

BMSCs: 可以诱导分化成为胰腺干细胞,是具有多向分化增殖能力和的自我更新的原始细胞,不仅能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞,并且具有更新能力,在细胞因子作用下定分化受损细胞,又对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能的细胞。

- 8 Kurashimo S, Okumoto K, Kojima K, Kaji H. Stromal cell-derived factor-1 mediates changes of bone marrow stem cells during the bone repair process. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E15-E23 [PMID: 26530150 DOI: 10.1152/ajpendo.00253.2015]
- 9 Abdelwahid E, Kalvelyte A, Stulpinas A, de Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Foldes G. Stem cell death and survival in heart regeneration and repair. *Apoptosis* 2016; 21: 252-268 [PMID: 26687129 DOI: 10.1007/s10495-015-1203-4]
- 10 Scarfi S. Use of bone morphogenetic proteins in mesenchymal stem cell stimulation of cartilage and bone repair. *World J Stem Cells* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26839636 DOI: 10.4252/wjsc.v8.i1.1]
- 11 Li X, Yuan Z, Wei X, Li H, Zhao G, Miao J, Wu D, Liu B, Cao S, An D, Ma W, Zhang H, Wang W, Wang Q, Gu H. Application potential of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27: 77 [PMID: 26894267 DOI: 10.1007/s10856-016-5684-7]
- 12 白一彤, 蒋贺宇, 陈少夫. 干细胞治疗慢性胰腺炎展望. *实用药物与临床* 2009; 12: 61-63
- 13 Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, Kuwatani M, Onishi R, Masamune A, Takeda H, Sakamoto N. Effect of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rats With Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 707-713 [PMID: 26646279 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000541]
- 14 Gautam A. Islet cell transplantation for patients with chronic pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 470-471 [PMID: 26722212 DOI: 10.1007/s12262-015-1367-8]
- 15 Gong J, Wang Y, Cao Y. Migration path of stem cells involved in the repair of damaged pancreatic tissue caused by pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2438-2445 [PMID: 24966954]
- 16 Stroescu C, Dima S, Scarlat A, Ivanov B, Bouaru O, Ionescu M, Vasilescu C, Popescu I. Surgical treatment of chronic pancreatitis--a 14 years experience. *Chirurgia (Bucur)* 2010; 105: 21-30 [PMID: 20405676]
- 17 Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Discov Med* 2010; 9: 304-310 [PMID: 20423674]
- 18 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkB α 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]
- 19 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]
- 20 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394 [PMID: 11326082 DOI: 10.1126/science.1058866]
- 21 董育玮, 赵航, 张汝玲. 骨髓干预处理L-精氨酸诱导慢性胰腺炎模型的影响. *胃肠病学* 2013; 18: 341-345
- 22 刘洪斌, 杨静, 李东华. 骨髓间充质干细胞移植修复大鼠慢性胰腺损伤. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 4257-4261
- 23 Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008; 111: 1327-1333 [PMID: 17951526 DOI: 10.1182/blood-2007-02-074997]
- 24 Thakkar UG, Vanikar AV, Trivedi HL. Co-infusion of autologous adipose tissue derived neuronal differentiated mesenchymal stem cells and bone marrow derived hematopoietic stem cells, a viable therapy for post-traumatic brachial plexus injury: a case report. *Biomed J* 2014; 37: 237-240 [PMID: 25116721 DOI: 10.4103/2319-4170.132893]
- 25 Lazebnik LB, Trubitsyna IE, Agafonov MA, Kniazev OV, Liundup AV. [Mesenchymal stromal cells transplantation in acute and chronic pancreatitis in rats]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; (7): 28-31 [PMID: 22363996]
- 26 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng 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]
- 27 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]
- 28 Fantuzzi G. Mesenchymal stem cells in models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 256-257 [PMID: 23727495 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.058]
- 29 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]
- 30 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]
- 31 Cyranoski D. Stem cells: a national project. *Nature* 2008; 451: 229 [PMID: 18202606 DOI: 10.1038/451229a]
- 32 Scolding N, Marks D, Rice C. Autologous mesenchymal bone marrow stem cells: practical considerations. *J Neurol Sci* 2008; 265: 111-115 [PMID: 17904159 DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.009]
- 33 Yin G, Hu G, Wan R, Yu G, Cang X, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Fan Y, Xiao W, Qiu L, Wang S, Wang X. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4457-4468 [PMID: 26191136]
- 34 Xiao WQ, Yin GJ, Fan YT, Qiu L, Cang XF, Yu G, Hu YL, Xing M, Wu de Q, Wang XP, Hu GY, Wan R. Catalpol ameliorates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats via inhibiting activation

- of nuclear factor kappa B. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11957-11972 [PMID: 25000266 DOI: 10.3390/ijms150711957]
- 34 Choi KS, Shin JS, Lee JJ, Kim YS, Kim SB, Kim CW. In vitro trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 1299-1305 [PMID: 15823584 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.111]
 - 35 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]
 - 36 Liao A, Shi R, Jiang Y, Tian S, Li P, Song F, Qu Y, Li J, Yun H, Yang X. SDF-1/CXCR4 axis regulates cell cycle progression and epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of survivin in glioblastoma. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 210-215 [PMID: 25421212 DOI: 10.1007/s12035-014-9006-0]
 - 37 Cui HF, Bai ZL. Protective effects of transplanted and mobilized bone marrow stem cells on mice with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2274-2277 [PMID: 14562392 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2274]
 - 38 Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59 [PMID: 17200706 DOI: 10.1172/JCI30082]
 - 39 Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; 311: 1880-1885 [PMID: 16574858]
 - 40 Wu Q, Wang F, Hou Y, Chen S, Wang B, Lu F, Huang H, Chen Y. The effect of allogeneic 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]
 - 41 Sukheeja D, Agarwal L, Choudhary P, Vashist N, Rai NN. Metastatic small cell carcinoma of lung to pancreas mimicking as acute pancreatitis: A case report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: ED13-ED14 [PMID: 26155488 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12685.5980]
 - 42 Chen K, Zhou Z, Zhou B, Li Y. [Potential therapeutic effect of paracrine factors from bone marrow-derived mesenchyme stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 245-248 [PMID: 25997300]
 - 43 贾忠, 封光华. 骨髓间充质干细胞移植对重症急性胰腺炎早期炎症级联反应的调控机制. *医学研究杂志* 2008; 37: 22-24
 - 44 Gong J, Robbins LA, Lugea A, Waldron RT, Jeon CY, Pandol SJ. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol* 2014; 5: 426 [PMID: 25426078 DOI: 10.3389/fphys.2014.00426]
 - 45 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335]
 - 46 Sun YP, Zhang BL, Duan JW, Wu HH, Wang BQ, Yu ZP, Yang WJ, Shan YF, Zhou MT, Zhang QY. Effect of NK4 transduction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on biological characteristics of pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3729-3745 [PMID: 24595237 DOI: 10.3390/ijms15033729]
 - 47 Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, Sałata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, Dołęgowska B, Starzyńska T. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One* 2014; 9: e97613 [PMID: 24849506 DOI: 10.1371/journal.pone.0097613]
 - 48 Moniri MR, Sun XY, Rayat J, Dai D, Ao Z, He Z, Verchere CB, Dai LJ, Warnock GL. TRAIL-engineered pancreas-derived mesenchymal stem cells: characterization and cytotoxic effects on pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 652-658 [PMID: 22767216 DOI: 10.1038/cgt.2012.46]
 - 49 李亚红, 王黎明, 张艳. 自体外周血干细胞移植治疗晚期胰腺癌1例. *西北国防医学杂志* 2005; 26: 193

同行评价

本文综述了骨髓间充质干细胞在胰腺疾病中的应用, 整体行文流畅, 条理清楚, 具有一定的科学性和创新性, 具有一定的临床应用与指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



低位直肠癌外科治疗现状与展望

魏东

■背景资料

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。其中,中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%;治疗理念不断改进,本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点。

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究。

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成。

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所。wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Surgical treatment of low rectal cancer: Current status and future prospects

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Correspondence to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech Zone, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2016-04-01
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

■同行评议者

齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科

Abstract

Rectal cancer is a common type of malignant tumor in China, and its incidence rate is rising year by year. Middle and low rectal cancer

accounts for 70%-80% of all rectal cancer cases. The treatment concept requires not only radical resection of tumor, but also preservation of the anal and urogenital function, in order to improve the quality of life. Improved surgical technique requires laparoscopic minimally invasive surgery, to reduce trauma and shorten hospital stay. To improve the 5-year disease-free survival rate, correct treatment of distant metastases, especially liver metastases, is required. By improving the accuracy of preoperative staging of rectal cancer, applying neoadjuvant therapy, and following the principle of total mesorectal excision, patients can benefit in terms of increased resection rate, decreased operation complication incidence, increased sphincter preservation, decreased local recurrence and increased overall survival rate. With the development of medical technology, minimally invasive surgery for low rectal cancer has been developed rapidly. Surgical resection is the only curative method in the therapy of rectal cancer and liver metastases. However, there are still some doubts concerning what to resect first in cases of synchronous rectal cancer and liver metastases in order to achieve the best results. In this paper, we discuss new progress in the surgical treatment of low rectal cancer and rectal cancer liver metastases.

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

Key Words: Low rectal cancer; Sphincter saving resection; Neoadjuvant therapy; Rectal liver metastases; "Liver-first" approach

Wei D. Surgical treatment of low rectal cancer: Current

status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3238-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3238>

摘要

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。其中,中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%;治疗理念的发展要求不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量;手术技术的提高要求腹腔镜微创治疗,减少创伤,缩短住院时间;提高5年无病生存率要求对远处脏器转移的正确处理,尤其是肝脏转移灶的处理。通过提高低位直肠癌术前分期准确度、新辅助治疗,并遵循全直肠系膜切除原则,能够提高手术切除率,降低手术并发症的发生率,提高保肛率,降低术后局部复发率,延长生存时间。随着医学技术的发展,低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展。对于直肠癌肝转移患者唯一有效的治疗是手术切除,但是直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果,仍存在争论。本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点。

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

关键词: 低位直肠癌; 保肛手术; 新辅助治疗; 直肠癌肝转移; “肝脏手术优先”

核心提示: 低位直肠癌的治疗不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量。近些年,低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展。直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果,仍存在争论。

魏东. 低位直肠癌外科治疗现状与展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3238-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3238>

0 引言

直肠癌是常见并且发病率逐年上升的恶性肿瘤之一,我国直肠癌的发病率每年约为6.85/10万^[1,2],并且中低位直肠癌占的比例约为70%-80%。早期发现,早期诊断,早期手术治疗仍然是直肠癌最有效的方法,鉴于早期发现

和早期诊断的问题至今在世界范围内尚无解决,临床病例仍以中晚期患者居多,致使5年生存率长期徘徊在50%-65%左右,其中约有2/3患者最终死于直肠癌肝转移^[3];因此对于低位直肠癌的治疗的主流仍是以外科手术为主的综合、多学科治疗。低位直肠癌手术治疗的致残性明显,随着医学技术的不断进步和人们对生活质量要求的提高,外科医生不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量;这就要求低位直肠癌的外科治疗不断革新,不断进步。在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移,其10年生存率目前只有5%左右^[4];治疗策略应主要取决于病灶是否可切除^[5]。外科医生关心的另一个问题是II期直肠癌,II期直肠癌是一类在临床及生物学特性均存在异质性的疾病,约占直肠癌病例的1/4;在所有直肠癌中,II期直肠癌微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的比例较高,提示不同分期的直肠癌生物学行为有所不同。

本文就低位直肠癌外科治疗新进展进行总结分析,同时探讨直肠癌同时肝转移患者的手术原则、II期直肠癌在生物学及治疗方面的研究进展,展望未来低位直肠癌外科治疗的发展方向。

1 低位直肠癌的术前分期

低位直肠癌的术前分期对于制订诊疗方案,选择最佳的手术方案尤为重要,而术前分期主要依靠影像学方法来判断。主要的影像学方法包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、直肠腔内超声(transrectal ultrasound, ERUS)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)。MRI和ERUS是诊断低位直肠癌局部分期的首选方法,相比而言,ERUS更适合于早期低位直肠癌的诊断, MRI更适合于局部晚期直肠癌的诊断, CT更有助于肿瘤远处转移的分期,对肿瘤局部分期差于MRI和ERUS。氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像/计算机断层扫描(FDG-PET/CT)对于术前判断淋巴结远处转移有较好的敏感度、特异度及准确度,能够提高低位直肠癌术前分期的准确性,为不同分期的患者提供更为准确的治

■ 研究前沿

在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移,其10年生存率目前只有5%左右,其治疗策略应主要取决于病灶是否可切除。

■ 相关报道

手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%。

疗方案^[6,7]。但由于FDG-PET/CT价格昂贵, 目前尚不是评估低位直肠癌的常规方法。提高低位直肠癌术前分期准确度, 能够降低手术并发症的发生率, 提高保肛率, 改善患者术后生活质量。

2 全直肠系膜切除原则与侧方淋巴结清扫

1982年Heald等^[8]首次提出了全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)的概念, TME手术特点是在直视下, 锐性分离盆腔脏层和壁层之间间隙, 即沿着直肠系膜外缘无血管区锐性分离, 直达肛提肌水平, 将直肠系膜全部切除, 同时还强调了注意保护性功能及膀胱功能所依赖的自主神经。TME操作保证了最初癌肿播散的部位可以真正地得到根治, 从而保证了根治的手术质量, 使局部复发率降到前所未有的水平^[9,10]。TME必须保证直肠系膜的完整性, 直肠系膜周边切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性, 直肠远端系膜切缘(distal mesorectal margin, DMM)阴性。CRM是直肠癌的重要病理分期因素, CRM阳性是指CRM包含有肿瘤细胞, 或者直肠系膜环周切缘距离肿瘤边缘最近距离 ≤ 1 mm。环周切缘是直肠癌预后的重要影响因素之一, CRM阳性将导致预后不良, 是公认的术后复发的高危因素, Nagtegaal等^[11]的一项回顾性分析共纳入1985-01/2006-07的17568例直肠癌患者, 研究表明, CRM阳性是直肠癌远处转移、局部复发及长期生存率的重要影响预测因子, CRM对直肠癌的治疗过程具有重要的影响。2011年NCCN直肠癌诊疗指南中, 明确有CRM规范化检测和TME质量控制的内容^[12]。CRM阳性与否一方面与主刀医师的技术水平密切相关, 另一方面与肿瘤本身的浸润程度有关。新辅助治疗能够降低术前肿瘤分期, 同时降低了CRM阳性率。直肠癌的生长主要以肠腔内和向近端浸润扩散为主, 向下浸润生长通常不超过2 cm。DMM也同样影响低位直肠癌的预后, DMM阳性提示肿瘤残留可能, 导致预后不良。波兰Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre的一项系统回顾共纳入17项研究中的948例DMM < 1 cm病例和4626例DMM > 1 cm病例, 研究表明, DMM < 1 cm并不会影响到直肠癌患者的预后; 同时, 该中心进一步的研究表明, 对于一些严格选择的做过术前新辅助治疗

的进展期直肠癌患者, DMM接近于5 mm也是可以接受的^[13,14]。

侧方淋巴结转移与进展期低位直肠癌的局部复发、预后密切相关, 是否行侧方淋巴结清扫应综合考虑术前检查评估结果、肿瘤分期及术中疑有侧方淋巴结转移。低位直肠癌中侵犯直肠固有筋膜和有侧方淋巴结转移的患者必须行侧方淋巴结清扫, 清扫重点是沿直肠中动脉向髂内动脉周围走行的淋巴结, 特别是髂内淋巴结和闭孔淋巴结是低位直肠癌。侧方淋巴结清扫可以降低局部复发率, 提高长期生存率。日本的一项多中心回顾性研究共纳入1991-1998年间的1977例直肠癌患者, 其中930例在未行新辅助治疗的情况下行侧方淋巴结清扫术, 共有129例患者侧方淋巴结阳性, 通过约57 mo的长期随访, 侧方淋巴结阳性患者局部复发率为25.6%, 侧方淋巴结阴性患者局部复发率为6.8%($P < 0.0001$), 结果表明, 侧方淋巴结阳性对直肠癌长期预后具有重要影响, 对于T3-T4期低位直肠癌更可能出现侧方淋巴结阳性, 应行侧方淋巴结清扫术^[15]。

3 低位直肠癌保肛手术

保肛手术是指按照传统经典手术原则需要行腹会阴联合切除术的低位直肠癌, 通过低位或超低位吻合从而保留肛门功能。低位直肠癌保肛手术的基本原则包括: 不降低生存率, 不增加局部复发率; 术后排便功能正常或接近于正常, 不降低患者生活质量; 保肛手术必须遵循保留自主神经和TME原则。

低位直肠癌行保肛手术有经前方、后方和肛管三种途径, 主要方式包括: (1)经腹低位前切除术(low anterior resection, LAR)与经会阴超低位直肠前切除术(anterior perineal plane for ultra low anterior resection of the rectum, APPEAR); (2)经骶直肠切除术; (3)经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR); (4)各类拖出式吻合术(Bacon和Parks术式)。经骶直肠切除术术后切口感染、吻合口瘘及吻合口狭窄、术后排便功能不良等并发症的发生率较高, 现已很少使用。各类拖出式吻合术主要是经肛门结肠肛管吻合术(Parks术)和改良肛管结肠拖出切除术(Bacon术), 对于直肠残端过短难以完成低位或超低位吻合的患者, 可行Parks术或改良Bacon术。

3.1 LAR与APPEAR术 LAR作为一种主要的保肛术式,是各种低位直肠癌根治术中保留肛门控便功能效果最好的术式, LAR的适用人群仅限于距肛缘4 cm或距齿状线2 cm以上的直肠癌^[16],吻合口位于肛管直肠环以上,保证了肛门内外括约肌和肛提肌功能的完整性,术后患者排便功能良好,并发症相对较少,并发症中影响最大的是吻合口瘘, Warschkow等^[17]回顾性分析527例直肠癌根治术并行结直肠吻合的患者,研究表明,术中出血量大、输注血液替代品、患血管疾病及进展期肿瘤是发生吻合口瘘的危险因素,肿瘤下缘距肛缘越远或做预防性造口则可以减少吻合口瘘的发生。

2008年,英国的Williams等^[18]最先报道了APPEAR术,适用于常规手术不能保肛的良恶性疾病。APPEAR术的腹部操作部分与普通的前切除术相同,将直肠分离到盆底后,通过前会阴平面游离直肠最末端,拖出拟切断的结直肠,切除标本后通过吻合器或手工缝合的方法保肛。APPEAR术式一项新的超低位吻合保肛方法,不管是适用范围还是疗效及手术并发症的发生率,都需要进一步的研究。

3.2 ISR 该手术方式最初由Lyttle等^[19]于1977年提出,用于炎症性肠病行结肠、直肠切除的患者。Schiessel等^[20]将ISR用于低位直肠癌的治疗,并发展成为一种极限保肛手术方式。ISR手术经腹操作部分按照TME原则分离直肠至肛提肌平面,会阴操作部分由肛门口近侧的内外括约肌间沟环形切开,进入内外括约肌之间的间隙,将内括约肌与外括约肌分离,与经腹操作汇合,移除直肠及内括约肌,将结肠与肛管吻合。术中应做冰冻病理检查远端有无浸润。该术式适用于肿瘤距肛缘4-5 cm以内,未浸润内外括约肌高中分化的T1、T2及部分T3期患者。ISR手术方式主要包括:部分ISR、次全ISR、完全ISR、ISR合并部分外括约肌切除术^[21]。

Saito等^[22]对2000-2008年199例行ISR的患者进行随访分析,平均随访78 mo,预计7年生存率为78%,无病生存率为67%,认为ISR达到良好根治效果的同时保留了肛门功能,是一种可选的保肛方法。Akagi等^[21]的一项系统评价表明,ISR平均术后病死率<2%,通过平均40-94 mo的随访,局部复发率0%-22.7%,平均5年总生存率和无病生存率分别为79%-97%和69%-86%。尽

管手术及肿瘤预后方面,ISR都是可以选择的手术方式,但是仍需要从肿瘤复发、肛门生理功能及盆腔解剖方面进一步努力,来减少并发症,改善生活质量。

4 腹会阴联合切除术

腹会阴联合切除术(abdominal perineal resection, APR)由Miles在1908年提出,在很长一段时间内,APR一直是低位直肠癌的标准术式^[23],主要适用于浸润性、分化差的距离肛缘5 cm以内的直肠癌;距离肛缘3 cm以内的直肠癌;肛管和肛门周围癌。APR手术切除较彻底,但是其永久性造口给予患者带来了极大的痛苦,降低了术后生活质量,特别是对患者心理、社会方面的影响很大,导致许多患者不愿接受该手术方式。Holm等^[24]提出的柱状腹会阴切除术,改变手术体位,充分暴露手术视野,切除范围更为充分,降低了局部复发率,对于局部浸润严重、分化差的肿瘤患者具有较好疗效。随着各种保肛手术的不断发展和腹会阴联合切除术逐步成为低位直肠癌的最后选择术式。

5 低位直肠癌的微创治疗

微创是低位直肠癌外科治疗的方向,包括:局部切除术、腹腔镜手术、机器人手术,经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和经肛门全直肠系膜切除(transanal total mesorectal excision, taTME)。目前,NOTES手术和taTME手术在临床上仍属于起步阶段,特别是taTME是一个近两年开始开展的新术式,其临床疗效和安全性都有待于更多的临床试验进行评价。但或许在不久的将来,taTME将会成为中低位直肠癌外科治疗的另一重要手术方式。

5.1 局部切除术 早期直肠癌的局部切除仍存在争议,早期直肠癌的手术方法主要包括LE和根治性切除,两者各有各的优点:LE能够降低手术并发症和死亡率,而根治性切除通过淋巴结清扫获得肿瘤根治效果^[25]。在肿瘤复发率和生存率方面,LE是否不差于根治性切除仍存在较大的争议^[26,27]。

早期低位直肠癌(Tis-T1N0M0)行局部切除术(local excision, LE),因手术仅切除肿瘤原

应用要点

选择最佳手术方式、治疗方案, 为患者提供更为精确的个体化治疗, 将有助于降低复发率, 延长生存时间, 改善生活质量, 使更多的患者受益, 提高我国低位直肠癌治疗的总体水平。

发病灶, 不行区域淋巴结清扫, 所以必须严格把握手术适应证, 以减少术后复发率。LE适用于: pT0N0M0、pT1N0M0期肿瘤, 侵犯肠周径<30%, 肿瘤最大径<3 cm, 切缘阴性, 肿瘤活动、不固定。若术后组织病理学检查出现不良组织病理学特征包括肿瘤直径>3 cm或低分化或血管、淋巴浸润, 或切缘阳性, 则需追加根治手术。

低位直肠癌的局部切除有多种手术方式: 如经肛门局部切除术、经骶尾骨或阴道切除术、经肛门括约肌切除术、经肛门内镜微创手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)。其中, 经肛门局部切除术和TEM是最常用的局部切除术式。经骶尾骨或阴道切除术和经肛门括约肌切除术技术难度稍高, 并且术后并发症如吻合口瘘、脓肿、肛门失禁、肛瘘等发生率较高, 临床较少使用。

5.2 腹腔镜低位直肠癌根治术 Jacobs等^[28]和Fowler等^[29]于1991年率先将腹腔镜应用于结直肠手术, Köckerling等^[30]于1992年成功完成了首例腹腔镜下Miles手术。近二十余年, 腹腔镜直肠癌根治术得到迅速发展。

腹腔镜下低位直肠癌根治术, 与传统手术相比, 视野清晰, 对肿瘤的挤压组织少、用超声刀剪开浆膜出血少, 锐性分离骶前筋膜和直肠固有筋膜之间的疏松结缔组织间隙时, 判断和入路选择更为准确; 较开腹手术解剖层次清晰, 更有效地避免损伤直肠固有筋膜、骶前筋膜、下腹下神经、盆神经丛以及输尿管等周围临近组织。且能够非常顺利的达到高位结扎系膜血管的目的^[31]。COLOR及EnROL等一系列腹腔镜与开腹直肠癌手术的大宗病例多中心随机临床对照研究结果表明, 腹腔镜低位直肠癌根治术的远期疗效与开腹手术相同, 生存率方面甚至优于开腹手术^[32,33], 且腹腔镜手术创伤小, 出血少, 恢复快, 技术成熟。

近几年来, 3D(three-dimensional imaging)腹腔镜技术得到飞速发展, 在许多研究中心已开始应用于直肠癌手术, 3D腹腔镜能够显示清晰的三维立体手术视野, 给术者以精确的层次感和操作纵深感, 更接近真实立体成像, 有利于手术操作, 适用范围将逐渐推广。

5.3 机器人在低位直肠癌手术中的应用 目前主要的两种机器人手术系统是美国Intuitive

Surgical公司的达芬奇机器人手术系统(Davinci Surgery System)和美国Computer Motion公司的宙斯机器人手术系统(ZUES Microwrist System)。

Mak等^[34]2014年的系统评价表明: 机器人直肠癌手术是安全可行的, 相比腹腔镜手术, 机器人手术的中转开腹率更低, 术中出血量更少; 机器人手术术后并发症、肛门失禁、性功能障碍及短期肿瘤预后与腹腔镜手术无明显差异; 但是机器人手术花费更高。Kang等^[35]对比共495例中低位直肠癌开腹(OS组)、腹腔镜手术(LS组)、机器人手术(RS组)的研究表明: RS组和LS组的首次通气时间、进流食时间和术后住院日明显低于OS组, 并且在进流食时间和术后住院日方面, RS组优于LS组; RS组术后第1-5天可视疼痛评分要低于OS组和LS组; RS组的术后肛门失禁发生率和CRM阳性率要明显低于OS组, 三组的术后2年无病生存率无明显差异, 因此, 在发挥中低位直肠癌微创手术的优势方面, 机器人手术是可以选择的有效手术方式。

6 低位直肠癌的新辅助治疗

低位直肠癌的新辅助治疗能够提高手术切除率, 提高保肛率, 延长生存时间^[36]。对于T3N0、任何T分期N1-2可切除直肠癌患者, 建议行术前新辅助放化疗, T4期和局部晚期不可切除的直肠癌患者, 则必须行术前新辅助放化疗, 根据放化疗后的缓解情况再决定是否行手术治疗。Sloothaak等^[37]研究表明, 新辅助放化疗开始后的15-16 wk, 也就是新辅助放化疗结束后的10-11 wk是病理完全缓解率的最高期, 此时, 是手术的最佳时期。De Caluwé等^[38]对可切除的II、III期直肠癌术前放疗(radiotherapy, RT)和放化疗联合(conformal radiation therapy, CRT), 进行Meta分析表明: RT组和CRT组的术后死亡率和吻合口瘘发生率无明显差异, 但CRT组明显增加了急性不良反应(OR: 1.68-10, $P = 0.002$), 轻微增加了术后整体并发症发病率(OR: 0.67-1.00, $P = 0.05$)。与RT组相比, CRT组能够显著增加病理完全缓解率(OR: 2.12-5.84, $P < 0.00001$), 但并没有增加保肛率(OR: 0.92-1.30, $P = 0.32$)。5年局部复发率方面, CRT组要显著低于RT组(OR: 0.39-0.72, $P < 0.001$), 两组的5年整体生存率和5年无病生存率差异

无统计学意义。

7 低位直肠癌同时肝转移的外科治疗

手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%^[39]。外科治疗的最终目标是R0切除, 为了达到最佳的手术效果, 适应症的把握显得至关重要。能否切除取决于: 转移灶的位置及数目、残余肝脏体积、正常肝组织的质量。手术切除需要处理的一个重要问题就是优先切除肝脏转移灶还是直肠原发病灶; 以及何时进行原发灶与转移灶同期切除。

7.1 原发灶与转移灶同期切除 同期切除的优势是可以减少患者的心理压力、低经济支出以及缩短住院时间。而分期切除则避免了肝脏及肠道同期手术的叠加风险。目前报道关于同期与分期切除比较的研究中, 法国一项共纳入1568例结直肠癌同时肝转移患者的多中心研究^[40]显示, 同期切除的手术死亡率为7%, 而分期切除只有2%。这表明同期切除会显著提高围手术期死亡率^[41], 实施同期切除的患者需进行严格筛选。

7.2 分期切除: 肠道手术优先 传统治疗观念中, 合并有肝转移的结直肠癌患者应分期治疗(肠道手术优先), 这主要涉及肿瘤原发灶的根治性切除。术后进行全身化疗, 然后再进行肝脏的手术。

目前推荐的分期手术治疗是在切除原发肿瘤后紧接着进行3-6 mo化疗, 然后再行包括肝脏手术的二期手术。这种治疗的问题在于肝转移对生存的决定作用要强于直肠原发肿瘤。有时候, 直肠原发病灶切除术后的化疗并不能顺利进行, 尤其当发生吻合口瘘等并发症时^[42,43]。另外, 对于进展期直肠癌患者通常推荐进行周期约为5 wk的新辅助放化疗, 而二期手术则一般在新辅助化疗后6-10 wk进行。因此患者有将近15 wk未治疗肝转移灶, 使得肝转移灶持续进展^[44]。还有一些动物实验报道^[45]指出: 原发肿瘤的切除会导致转移灶的快速生长。其分子机制可能是: 原发病灶的切除的同时也去除了原发肿瘤所介导的对转移灶血管生成的抑制作用, 这也支持了临床上常见的原发肿瘤切除术后肝转移灶血管密度增加的现象^[46]。

7.3 分期切除: 肝脏手术优先 与“肠道手术优先”完全相反的“肝脏手术优先”已经被报道是可行、安全和有效的手术方式, 尽管他增加了直肠原发肿瘤生长导致肠梗阻的风险, 但这风险可以通过Hartman手术来解决^[47]。针对1999-2010年期间发表文章的系统回顾证实: 优先行肝脏转移灶切除的患者其总体生存率要高于非优先行肝切除患者, 并表明肝转移患者行肝切除术后其5年生存率在16%-74%(平均38%)之间^[48]。

“肝脏手术优先”策略的主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失。直肠癌患者通常需要一个综合的肿瘤综合治疗策略, 包括化疗、放疗和复杂的盆腔手术, 因此这类患者可能是这种手术策略的最佳适应者^[49]。尽管肝脏优先手术的患者通常有更重的肝肿瘤负荷, 而且往往需要进行肝大部切除, 但这种逆向的治疗策略被证明是安全的, 且较其他治疗策略长期疗效更佳^[50]。

8 II期直肠癌

接近四分之一的结直肠癌患者为II期, 这组患者的临床病理特征、分子生物学及预后均有一定差异。MSI阳性的T3患者预后很好, 可不给予术后辅助化疗, 而T4患者复发风险高, 应考虑给予辅助化疗。II期的辅助治疗必须个体化, 需考虑肿瘤分期和MSI状态。

8.1 II期直肠癌的生物学 II期直肠癌为肿瘤已经突破肌层(T3)或侵犯临近脏器(T4), 但尚无引流区域的淋巴转移或远处转移。尽管与其他分期的直肠癌有相同之处, 但是II期直肠癌与其他分期直肠癌也有显著的差异。其中公认的是II期直肠癌MSI的频率较高, 高度MSI通常具有显著的淋巴细胞浸润特性^[51]。肿瘤的MSI可采用PCR方法检测, 在5个微卫星标志物至少检出2个为不稳定则为阳性; 或通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)方法检测错配修复蛋白, 这些蛋白染色阴性与高度MSI状态有很好的 consistency^[52]。基于MSI对预后及治疗的重要指导意义, 推荐对II期直肠癌进行MSI检测, 尤其是T3病灶。

8.2 II期直肠癌的辅助化疗 FOLFOX方案是III期直肠癌术后辅助化疗的标准方案, 而II期直肠癌术后是否需要辅助化疗, 一直是争论的热

■名词解释

肝脏手术优先: 传统治疗观念中, 同时合并肝转移的直肠癌患者应先行肠道手术治疗, 再行肝脏手术治疗。“肝脏手术优先”与之完全相反, 其主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失。

同行评价

本文内容丰富, 可读性强, 系统总结了低位直肠癌外科治疗新进展, 并深入探讨了低位直肠癌同时肝转移患者的手术原则、II期直肠癌的研究进展, 在低位直肠癌外科治疗的发展方向进行展望, 对临床治疗指导意义大。

点, 至今仍未达成共识. QUASAR研究^[53]表明, 根据传统的组织病理学及分子肿瘤特征对II期患者预后评估和化疗反应性预测作用是有限的. 目前仅建议具有转移复发高危因素的II期直肠癌患者接受化疗. 由于MSI阳性的直肠癌比阴性者表现出更好的预后, 且对5-氟尿嘧啶类化疗药物不敏感, MSI成为直肠癌的预后和预测化疗疗效的重要标志物.

8.3 MSI对预后的指导意义 一项大型随机临床试验(randomized clinical trials, RCTs)^[54]和一项Meta分析^[55]的数据证实, MSI阳性的肿瘤患者预后好. 这项包括了7642例患者的Meta分析显示, 与微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)患者相比, 1277例MSI阳性患者的死亡风险比为0.65(95%CI: 0.59-0.71)^[55]. MSI阳性的T3患者复发风险极低, 提示他们从术后化疗中的获益极小, 这些患者可不给予辅助化疗. 而MSI阳性的T4患者比例极低, 仅占II期直肠癌的2%, 这部分患者的预后与MSS的T3患者相似, 因此, 对于这部分患者应考虑给予辅助化疗. 判断直肠癌MSI状态对提高直肠癌的预防、诊断和治疗水平, 对降低直肠癌的发病率和死亡率有着重要意义.

9 结论

总之, 随着外科技术的不断发展, 低位直肠癌的外科手术将不断向保肛、微创、个体化、综合治疗方面发展, 在根治肿瘤的同时, 也更加注重提高患者术后生活质量. 生物心理社会医学模式于1977年首次提出, 旨在建立以患者为核心, 以人为本, 综合考虑疾病、心理及社会状况的新型医学模式, 不仅重视人的生物生存状态, 而且更加重视人的社会生存状态, 更高层次上实现了对人的尊重. 在低位直肠癌的治疗中, 该模式要求兼顾生存时间与生活质量, 并充分考虑患者及其家属的心理、经济、社会需求.

随着对健康的日益重视, 特别是亚健康人群不断扩大, 肿瘤的早期诊断将越来越多, 可以预见在不久的将来, 直肠癌中早期肿瘤占的比重将不断增大, 而进展期直肠癌比例较前缩小, 实现直肠癌的早发现、早诊断和早治疗, 直肠癌的疗效将日益改善.

目前, 腹腔镜直肠癌手术, 特别是腹腔镜低位直肠癌手术的开展尚未完全普及, 腹腔镜

超低位直肠癌手术需要手术操作娴熟且经验丰富的外科医师, 因此, 在未来腹腔镜直肠癌手术医师的规范化培训将更加普及, 技术交流将更加广泛. 随着腹腔镜器械的不断进步、微创技术的不断革新、外科理念的不断深入, 腹腔镜手术将成为直肠癌手术的首选术式, 机器人直肠癌手术也将更加普及, 应用更加广泛. 将腹腔镜微创与保肛结合治疗低位直肠癌, 将是低位直肠癌更为合适的手术方式. 直肠癌的手术治疗将进入更加广泛、更加普及、更加大众化的微创时代.

R0切除仍是直肠癌肝转移比较有效的根治性治疗手段, 随着外科理念的不断变化及治疗手段的不断进步, 直肠癌同时肝转移可切除的比例明显增高, 原来很多不可切除的肝脏转移灶转变为可能切除, 术后的生存率也明显提高. 经过筛选的部分患者可以行同期肝脏及直肠手术, 但对于需要行肝大部切除、老年患者以及需要行复杂直肠手术的患者应选择分期手术. “肝脏手术优先”的分期手术方法是一种新的治疗策略, 且能改善那些获得R0切除的患者的预后.

直肠癌的术前分期将更加精确, 根据术前分期更准确的选择更优的手术方式, 根据患者分子标志物、基因检测、术后病理分期、对新辅助放化疗的反应情况指导术后的辅助治疗, 更为精准的个体化辅助治疗将是低位直肠癌的治疗目标. 靶向药物是目前转化性治疗研究的重点, 分子靶向药物的出现, 给晚期直肠癌特别是化疗失败患者, 提供了更多选择, 分子靶向药物的个体化治疗治疗将是研究及治疗的方向, 未来数年, 将有更多的靶向治疗药物临床应用于治疗直肠癌. 直肠癌免疫治疗愈来愈受到关注, 逐渐成为研究热点. 免疫治疗运用现代生物技术, 主要通过提高患者自身机体免疫系统的抗肿瘤能力来控制杀伤肿瘤细胞. 免疫治疗在不久的将来有可能成为直肠癌个体化治疗的重要方式^[56].

MDT是指临床多学科综合治疗团队, MDT在国外的大型医院已经成为直肠癌治疗的重要模式, 一些重要的肿瘤治疗中心, 均建立了MDT治疗工作模式. MDT综合诊疗模式不但在治疗前评估提供了最准确的分期信息, 更为治疗提供了最优化的决策和治疗方法, 也为患者带来了最佳的治疗结局, 应该大力推广.

选择最佳手术方式、治疗方案,更为精确的个体化治疗,将有助于降低复发率,延长生存时间,改善生活质量,使更多的患者受益,提高我国低位直肠癌治疗的总体水平。

10 参考文献

- 1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 179-182
- 2 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- 3 Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499 [PMID: 16230676 DOI: 10.1200/JCO.2004.00.6155]
- 4 Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56-62 [PMID: 19149763 DOI: 10.2174/157488709787047558]
- 5 Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 100-105 [PMID: 18333255 DOI: 10.1080/13651820500496266]
- 6 Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 397-404 [PMID: 16485158 DOI: 10.1245/ASO.2006.04.042]
- 7 Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 347-353 [PMID: 18424814 DOI: 10.1093/jjco/hyn032]
- 8 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616 [PMID: 6751457 DOI: 10.1002/bjs.1800691019]
- 9 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899 [PMID: 9711965 DOI: 10.1001/archsurg.133.8.894]
- 10 Baek JH, McKenzie S, Garcia-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 882-886 [PMID: 20395863 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79114]
- 11 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-312 [PMID: 18182672 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027]
- 12 顾晋, 王林. 中低位直肠癌环周切缘的规范化检测及研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 229-233
- 13 Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 801-808 [PMID: 21879269 DOI: 10.1245/s10434-011-2035-2]
- 14 Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, Gornicki A, Bujko K. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis* 2012; 14: 71-78 [PMID: 21199273 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02542.x]
- 15 Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672 [PMID: 17041749 DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z]
- 16 Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 560-567 [PMID: 23575394 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c]
- 17 Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2772-2782 [PMID: 21468782 DOI: 10.1245/s10434-011-1696-1]
- 18 Williams NS, Murphy J, Knowles CH. Anterior Perineal PlanE for Ultra-low Anterior Resection of the Rectum (the APPEAR technique): a prospective clinical trial of a new procedure. *Ann Surg* 2008; 247: 750-758 [PMID: 18438111 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816b2ee3]
- 19 Lyttle JA, Parks AG. Intersphincteric excision of the rectum. *Br J Surg* 1977; 64: 413-416 [PMID: 871615 DOI: 10.1002/bjs.1800640611]
- 20 Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1376-1378 [PMID: 7953423 DOI: 10.1002/bjs.1800810944]
- 21 Akagi Y, Kinugasa T, Shirouzu K. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: a systematic review. *Surg Today* 2013; 43: 838-847 [PMID: 23139048 DOI: 10.1007/s00595-012-0394-3]
- 22 Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3608-3615 [PMID: 24923221 DOI: 10.1245/s10434-014-3762-y]
- 23 Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 456-463 [PMID: 19013050 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.012]
- 24 Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232-238 [PMID: 17143848 DOI: 10.1002/bjs.5489]
- 25 Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 345-352 [PMID: 25276407 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066]
- 26 Sajid MS, Farag S, Leung P, Sains P, Miles WF, Baig MK. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness

- of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: 2-14 [PMID: 24330432 DOI: 10.1111/codi.12474]
- 27 Heidary B, Phang TP, Raval MJ, Brown CJ. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg* 2014; 57: 127-138 [PMID: 24666451 DOI: 10.1503/cjs.022412]
 - 28 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289]
 - 29 Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 183-188 [PMID: 1669400]
 - 30 Köckerling F, Gastinger I, Schneider B, Krause W, Gall FP. Laparoscopic abdominoperineal excision of the rectum with high ligation of the inferior mesenteric artery in the management of rectal carcinoma. *Endosc Surg Allied Technol* 1993; 1: 16-19 [PMID: 8050003]
 - 31 魏东, 赵艇, 蔡建, 张剑锋, 张辉, 张长山. 腹腔镜低位直肠癌内括约肌切除保肛手术的临床应用. *腹腔镜外科杂志* 2009; 14: 830-832
 - 32 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218 [PMID: 23395398 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0]
 - 33 Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, Dutton SJ. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1804-1811 [PMID: 24799480 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3694]
 - 34 Mak TW, Lee JF, Futaba K, Hon SS, Ngo DK, Ng SS. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 184-193 [PMID: 24936229 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.184]
 - 35 Kang J, Yoon KJ, Min BS, Hur H, Baik SH, Kim NK, Lee KY. The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery. *Ann Surg* 2013; 257: 95-101 [PMID: 23059496 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182686bbd]
 - 36 Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-785 [PMID: 11371736 DOI: 10.1097/00000658-200106000-00007]
 - 37 Sloothak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 933-939 [PMID: 23536485 DOI: 10.1002/bjs.9112]
 - 38 De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD006041 [PMID: 23450565 DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3]
 - 39 Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125-135 [PMID: 18156932 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2]
 - 40 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaecq D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262 [PMID: 8608500 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1254::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I]
 - 41 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481-3491 [PMID: 17805933 DOI: 10.1245/s10434-007-9522-5]
 - 42 Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Zbar AP, Pace U, Crotti C, Biella F, Viale G, Orecchia R, Pruner G, Poldi D, Andreoni B. Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 182-93; discussion 181 [PMID: 16900534 DOI: 10.1002/jso.20518]
 - 43 Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, Kumar R, Stamos MJ. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 873-877 [PMID: 17161111 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.061]
 - 44 Verhoef C, van der Pool AE, Nuytens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 23-30 [PMID: 19273952 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318197939a]
 - 45 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328 [PMID: 7525077 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3]
 - 46 Peeters CF1, de Waal RM, Wobbes T, Westphal JR, Ruers TJ. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006; 119: 1249-1453 [PMID: 16642475 DOI: 10.1002/ijc.21928]
 - 47 Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, Rubbia-Brandt L, Majno PE. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 430-435 [PMID: 19212115 DOI: 10.1159/000184734]
 - 48 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti

- MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- 49 Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg* 2012; 256: 772-778; discussion 772-778 [PMID: 23095621 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182734423]
- 50 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barroso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 707-16; discussion 716-8 [PMID: 23433970 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029]
- 51 Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-2087.e3 [PMID: 20420947 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064]
- 52 Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-1048 [PMID: 11844828 DOI: 10.1200/JCO.20.4.1043]
- 53 Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2]
- 54 Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH, Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1295-1303 [PMID: 10433618 DOI: 10.1093/jnci/91.15.1295]
- 55 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086]
- 56 刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4464-4472

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚

背景资料

近年来, 中国炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率呈持续上升趋势, 但其确切的病因和发病机制仍然未知。目前已大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生。

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 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, 硕士生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系统肿瘤、胆胰疾病的基础与临床研究及内镜诊疗。

基金项目: 第二军医大学优秀青年学者基金资助项目, No. 201301; 2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目, No. 14QA14044800。

作者贡献分布: 王树玲、赵胜兵及方军对本文贡献相同; 柏愚与王树玲负责课题设计; 赵胜兵、方军、马丹及符宏宇负责文献收集、文献整理; 王树玲、赵胜兵及方军共同完成论文写作; 审校由柏愚及李兆申完成。

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海杨浦区长海路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: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-05
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-07-28

Role of stress and intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University, No. 201301; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800.

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

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-07-28

Abstract

Stress, provoked by stressors, can cause a series of physical and psychological reactions and initiate both central and peripheral responses to maintain homeostasis. The causes of inflammatory bowel disease are poorly understood, which may involve complex interactions among environmental, psychological, dietary, immunological and pharmacological factors. This paper reviews the epidemiological and clinical data on how stress may precipitate in the attack, relapse and recurrence of inflammatory bowel disease. A possible biological mechanism is the impaired intestinal barrier including physical barrier, biologic barrier, immunological barrier and chemical barrier. Clinical epidemiological data and many animal studies show that stress may reduce mucous secretion and increase colonic permeability, which are the characteristic changes of inflammatory bowel disease. Understanding the relationship between stress and inflammatory bowel disease can improve the health related quality of life and lower the medical cost.

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

Key Words: Stress; Intestinal barrier dysfunction; Inflammatory bowel disease; Mechanism

Wang SL, Zhao SB, Fang J, Ma D, Fu HY, Li ZS, Bai Y. Role of stress and intestinal barrier dysfunction in

同行评议者

李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3248-3254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3248>

摘要

应激是机体在各种内外环境因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应。肠道是人体重要的消化吸收器官, 同时通过肠黏膜将肠腔与机体内环境相隔, 防止肠腔内的细菌、内毒素等有毒物质进入体内, 发挥重要的屏障功能, 研究表明肠道是应激状态下最易受损的器官。目前, 炎症性肠病的病因和发病机制尚不明确, 研究证实除基因易感性外, 环境因素与其发病率的急剧上升密切相关。众多研究发现应激与炎症性肠病的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关, 因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。

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

关键词: 应激; 肠道黏膜屏障障碍; 炎症性肠病; 机制

核心提示: 肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官。众多研究发现应激主要通过损伤肠道黏膜屏障导致炎症性肠病的发生, 并且两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量。

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚. 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3248-3254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3248>

0 引言

肠道不仅仅是一个消化吸收器官, 还是一个具有重要免疫、内分泌和屏障功能的脏器。在严重创伤、感染、烧伤、脑血管意外以及心理亚健康等应激状态下, 胃肠道黏膜易受到攻击和损害, 造成肠道屏障功能障碍, 导致细菌移位以及内毒素血症, 产生一系列肠道功能紊乱。炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 目前IBD的发病率呈逐年上升的趋势, 已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要作用, 但

其具体的病因和发病机制目前尚不明确。最近有实验发现应激通过损伤肠道黏膜的肠道上皮细胞或细胞间紧密连接, 导致机械屏障损伤、肠道通透性增加、细菌移位并引起内毒素血症、局部或全身炎症反应, 而免疫反应可进一步加重炎症反应, 最终引起IBD。IBD也可导致焦虑、抑郁等情绪的产生, 使患者更容易处于应激状态, 形成恶性循环。因此, 对应激与IBD发病机制、预后的研究有望成为治疗IBD、提高患者生活质量及降低医疗成本的重要方法。

1 应激

应激是机体在各种内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应, 又称为应激反应^[1,2]。机体在应激状态下可导致高度紧张的情绪状态, 主要表现为精神紧张、焦虑、抑郁等, 引起内环境紊乱^[3]。应激源从性质上可以分为以下5类: (1)机械性(如手术、创伤等); (2)物理性(如过冷、过热、电离辐射、运动等); (3)化学性(如酸、碱、毒物等); (4)生物学(如病毒、细菌等); (5)心理性(如悲伤、恐惧等)。研究资料^[4]表明, 各种应激源的刺激对机体活动均有不同程度的影响, 当刺激超过了机体所能适应代偿的程度, 将发生一系列病理生理变化。而肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官。

2 肠道屏障功能

肠道屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质(细菌和毒素等)穿过肠道黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和^[5]。正常的肠道屏障功能主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障、化学屏障四个部分组成。

机械屏障主要由肠道黏液层、肠道黏膜上皮细胞、细胞间连接、上皮基底膜、黏膜下固有层等构成, 其中肠道黏膜上皮细胞及细胞间连接是机械屏障的决定因素。细胞间连接包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒连接等, 其中由紧密连接蛋白构成的紧密连接在控制细胞间渗透作用中最为重要^[6,7]。此外, 机械屏障还包括肠道的运动功能, 研究表明肠道蠕动可通过阻止细菌在局部肠黏膜长时间的滞留而发挥肠道自净作用。

■ 研究前沿

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点。大量研究证实应激可通过损伤肠道黏膜屏障功能引发IBD并影响其发展、治疗及预后, 但尚缺乏足够证据证实其直接效应关系。另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率及其作用机制更有待进一步深入研究。

■ 相关报道

研究发现处于活动期的IBD患者相对于正常组有应激表现的比例明显升高,从而加速病情的进展,严重影响患者生活质量。应激主要通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统、损伤机体的免疫炎症反应,导致肠病屏障功能障碍,参与IBD的发生。

肠道是人体最大的免疫器官之一,在阻止细菌入侵方面发挥关键作用。肠道的免疫屏障主要由肠道相关淋巴样组织(gut associated lymphatic tissue, GALT)及肠道黏膜分泌的IgA、IgM、IgE等构成。其中由肠道淋巴细胞产生和分泌的IgA主要以sIgA的形式存在^[8], sIgA通过与抗原结合形成sIgA-抗原复合物后与IgA抗体结合,将抗原转移到黏膜固有层并递呈给树突状细胞,引发免疫反应。研究发现其在保持消化道上皮完整性、保证肠道消化功能、维持必须营养方面发挥着重要作用。

肠道是人体最大的细菌库,肠道菌群数量和分布的相对稳定形成了一个相互作用的微生态系统,此微生态的平衡则构成肠道的生物屏障,为能量的吸收、储存提供了重要的环境因素^[9]。由小肠杯状细胞分泌的黏蛋白可保护肠道黏膜,其缺失将导致炎症性肠道疾病与直肠癌的发生^[10]。肠道屏障功能正常时,肠腔内的细菌和有毒物质无法穿过肠道黏膜上皮层进入固有层,相反,若肠道功能受损,细胞间渗透性增加,细菌及内毒素等则进入血液循环从而引发一系列疾病。

肠道的化学屏障主要包括进入肠道的胆汁、肠道分泌的各种消化酶、肠道黏膜分泌的黏多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质。其中的黏蛋白是一种高度糖基化的蛋白质,可有效阻止微生物与上皮层的接触。此外,其他化学物质还可有效裂解并杀灭细菌,降低毒素浓度,同时通过与内毒素的结合减少内毒素的吸收,从而防止细菌入侵并减少细菌移位。

因此,肠屏障功能的维持依赖于肠黏膜上皮、肠道内正常菌群、肠道内分泌物、肠道蠕动、肠相关免疫细胞等功能。但研究发现肠道屏障功能可在严重烧伤、休克等应激状态下受到损害并引起一系列病理生理的变化,是应激状态下最早最易受损的器官^[4]。

3 应激后肠道屏障功能障碍

早在20世纪30年代,有研究发现消化系统特别是胃肠道功能较易受到应激刺激的双向影响,即应激既可以对胃肠道起到防御作用,也可以损害胃肠道的屏障功能。例如中小强度的运动应激对肠道黏膜屏障能起到一定的保护作用^[11],大强度运动应激则对肠道黏膜屏障起破坏作用。应激引起肠黏膜损伤的因素主要包

含以下几个方面。

3.1 机械屏障受损 在严重外伤、烧伤、休克等应激状态下,交感神经兴奋,肠道有效循环血容量减少、组织灌注不足导致肠道黏膜缺血缺氧。肠道缺氧可通过黄嘌呤氧化酶、儿茶酚胺、肠道微小脉管系统及中性粒细胞“呼吸爆炸”等途径产生羟自由基、超氧阳离子等氧代谢产物,损伤肠道黏膜细胞的核酸、蛋白质等物质,改变肠道绒毛结构,最终导致肠道上皮功能障碍甚至细胞死亡^[8],并进一步使微生物和内毒素渗入肠道黏膜屏障,激活机体补体系统,产生C3a、C3b、C3c及C3d等大量降解产物,引起内脏血流的进一步下降,形成恶性循环。研究发现,肠道缺血缺氧可引起细胞酸中毒,导致组织损伤并且增加细胞外Ca²⁺内流而加重细胞水肿,引起上皮细胞通透性增加。此外,肠道在应激状态下可产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素、干扰素、一氧化氮等炎症介质,损伤肠道黏膜细胞的形态及功能,破坏细胞间的紧密连接,并引起肠道毛细血管通透性增加^[12,13],从而促使微生物及有毒物质通过肠道黏膜上皮细胞到达黏膜下淋巴管、肠系膜淋巴结等部位并进入血液。

3.2 免疫屏障障碍 肠道免疫系统发挥防御作用的同时,还参与细胞因子和炎症介质的表达及分泌,调节机体的免疫应答及炎症反应。应激可明显抑制肠道的IgA的分泌,合成sIgA的浆细胞功能减弱且数量也相应减少,削弱其抵抗细菌的能力,导致肠道黏膜结构的破坏。研究发现,应激状态下常合并营养不良,使GALT产生Th-2细胞因子减少,降低CD11b/CD18等黏附分子的表达、巨噬细胞的化学趋化及吞噬功能,加速肠道黏膜损伤,同时还可破坏杯状细胞导致黏蛋白减少,降低肠道的非特异性屏障功能。应激状态下,细菌数量增加导致肠道内毒素水平明显升高,造成肠道细胞免疫功能的直接损伤。此外,内毒素还可激活局部和全身炎症介质级联反应,产生大量肿瘤坏死因子、干扰素等细胞因子^[14,15],上调肠道免疫功能,参与肠道微循环障碍,造成肠道上皮细胞及辅助细胞的损害^[16],使其对小分子和大分子物质的通透性增加,通过松弛的紧密连接进入固有层并与免疫细胞相互作用,激活免疫炎症反应,造成屏障功能障碍,形成

恶性循环。

3.3 生物屏障损害 肠道黏膜面积达300-400 m², 寄居细菌达10¹³-10¹⁴, 其中以专性厌氧菌为主, 构成人体最大的细菌库。Wilmore^[17]研究发现肠道是疾病状态下一个大的病原储存库, 是应激反应中重要的靶器官。应激状态下肠道黏膜屏障、免疫屏障受损, 机体胆汁分泌减少, 肝肠循环紊乱, 导致胃肠蠕动减慢、肠道黏膜供氧不足, 使其代谢率降低, 最终导致肠内细菌移位、菌群失衡^[18], 肠道常驻及暂住菌群产生大量致病物质, 引起肠道屏障损伤及炎症反应^[19]。应激还可明显抑制肠道分泌IgA的功能, 合成sIgA的浆细胞数量相应减少, 杀菌能力减弱, 导致革兰阴性细菌过度繁殖, 导致肠道细菌数量增多。此外, 严重外伤、烧伤等应激状态下大剂量广谱抗生素的应用, 也可致使肠道菌群失调。病原微生物通过与肠道表面分子结合改变紧密连接蛋白的表达致使肠道屏障损伤, 其也可通过产生内毒素及蛋白酶等物质造成生物屏障受损。

3.4 化学屏障受损 严重创伤、感染等应激使患者处于禁食状态或者需行胃肠减压, 肠道因缺乏食物及激素的刺激, 黏膜修复更新能力减弱, 同时胃酸、胆汁、胰液、溶菌酶等分泌减少, 导致肠道化学杀菌能力减弱; 此外, 临床工作中为预防应激性溃疡早期应用的胃酸抑制剂, H₂受体阻断剂、质子泵抑制剂等, 降低了胃液等消化液的pH值, 使其抗菌能力减弱。

3.5 其他机制 应激状态可降低肠摄取、利用氧的能力, 减少肠上皮细胞能量供给。另外, 谷氨酰胺作为肠上皮细胞的主要能量来源, 创伤后其摄取、利用及其主要的水解酶活性均明显下降, 影响肠黏膜修复。应激状态导致肠道黏膜组织缺血、缺氧, 而动物及临床实验表明恢复血液再灌注后其损伤反而加重, 这种现象被称为缺血再灌注损伤。应激状态下机体产生的反应性氧中间产物对免疫炎症细胞形成预激作用, 造成心脏、肾脏、肺脏及肝脏的损伤, 形成二次打击。

4 应激导致IBD

IBD是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。Molodecky等^[20]研究发现, IBD的发病率呈

逐年上升的趋势, 亚洲国家特别是中国的发病率也明显上升, 其中以中国的发病率最高(3.44/100000)^[21], 这一现象可能与发展中国家医疗资源的匮乏、治疗方案选择的局限性有关。调查发现IBD患者通常面临生活质量的下降^[22,23]、需药物或手术等终身治疗^[24]、罹患结直肠癌的风险增加^[25]甚至会出现诸多肠外并发症^[26,27]等问题, 因此对IBD病因及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。

已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要的作用^[28,29], 但其具体病因和发病机制目前尚不明确。研究表明IBD易感基因定位可进行疾病的预测^[30], 但是IBD发病率的急剧上升说明环境因素特别是应激与IBD也密切相关^[31]。IBD相关的动物实验、观察性研究以及流行病学证据均表明应激可加重IBD症状甚至导致病情的急剧恶化^[32-36]。最近的观察性随访试验及临床对照试验也表明应激与IBD密切相关: 加拿大的一项观察性队列研究对101例临床缓解的CD患者进行了1年的随访发现应激(HR = 4.5, 95%CI: 1.9-10.7, $P < 0.001$)及处理策略(HR = 1.9, 95%CI: 1.2-2.8, $P = 0.004$)与CD的复发密切相关^[34]; 意大利的一项前瞻性队列研究对62例UC患者在第6个月时进行症状的评估后发现处于应激状态下的患者更容易复发(OR = 6.5, 95%CI: 1.2-34.0, $P < 0.05$)^[37]。加拿大的另一项对704例IBD患者(61%为CD患者)进行随访的研究也发现应激与IBD病情的恶化有显著相关性(OR = 2.40, 95%CI: 1.35-4.26)^[33]。但是Timmer等^[38]进行的一项包含21项心理研究的系统回顾以及欧洲的一项多中心的随机对照试验发现心理治疗并不能降低IBD的复发率。但Heikkilä等^[39]研究发现紧张的工作等应激状态与IBD病情的发展无显著地相关性。因此, 对应激与IBD发生、发展、诊治及预后相关性的临床及基础研究具有重要意义。

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点。有学者认为, IBD相关性应激特别是心理应激是对不良身体状况的心理及生理反应: Graff等^[40]研究发现活动期的IBD患者相对于正常组更容易表现出情绪低落、逃避性应对等反应, 而缓解期患者相对于正常组的表现无明显差异, 因此有研究者认为心理应激与IBD是否处于活动期有关^[33], 而与是否患有IBD无关。此

■ 创新盘点

本文重点阐述了应激通过损伤肠道屏障功能参与IBD的发生, 同时引用最新的临床试验结果, 提出应激在IBD发生、发展、治疗及预后的重要性, 并指出目前尚缺乏应激状态的干预与IBD相关性试验, 为进一步深入研究提供了新的思路。

应用要点

本文对应激及肠道屏障功能在IBD中的作用的相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对应激与IBD间互相影响的潜在机制进行了探索, 为IBD机制的研究及治疗提供了新的思路。

外, 研究发现IBD患者罹患紧张、焦虑等情绪的比率是正常人的3倍^[41], 且约25%的IBD患者患有抑郁, 约30%患有焦虑^[42,43], 因此对IBD患者心理应激问题的研究与解决可有效提高患者生活质量、减轻社会医疗资源负担。但也有学者认为应激状态是IBD发生发展的重要原因: IBD患者相对于正常人罹患焦虑等心理应激的比例明显升高, 应激相关的症状持续时间更长, 且约80%的IBD患者在被确诊前已有2年的焦虑病史^[42]。因此, IBD可以导致焦虑、抑郁等心理应激, 心理应激同样可以加速IBD病情的进展, 两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量^[43-45]。

众多研究发现应激主要通过以下途径损伤肠道黏膜屏障进而导致IBD的发生。Maunder等^[35]发现应激通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统, 进而激活胃肠道的炎症反应, 导致IBD临床症状的恶化。应激还可激活肠道神经系统导致肠道分泌及运动功能的紊乱^[46]。Collins等^[47]研究表明缓解期的IBD大鼠模型在应激状态出现肠道分泌减少、结肠通透性增高。应激可引起T细胞功能障碍从而损伤机体的免疫炎症反应, 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经-肾上腺素、促炎因子、P物质以及巨噬细胞等途径参与IBD的炎症反应。当机体处于应激状态时, 外周血中IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、干扰素- γ 等含量增加^[48-52], 损伤肠道黏膜屏障功能, 最终导致IBD的复发。

5 结论

应激与肠道黏膜屏障功能障碍在IBD的发生发展中发挥着重要作用。近年来, 应激与IBD的发生、发展、诊治及预后相关性已引起研究者的高度重视。大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生。另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率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IBD的诊断及治疗提供新的策略。

6 参考文献

- 1 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:

- 1244-1252 [PMID: 1538563 DOI: 10.1001/jama.1992.03480090092034]
- 2 LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol* 2000 2002; 30: 91-103 [PMID: 12236899 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2002.03009.x]
- 3 Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 854-866 [PMID: 1416562 DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-854]
- 4 李兴照, 蔡晨, 徐庆连, 胡宏, 夏正国. ω -3多不饱和脂肪酸对严重烧伤大鼠肠道炎症反应的影响. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 408-411
- 5 丁连安. 肠屏障功能障碍. *肠外与肠内营养* 2005; 12: 55-58
- 6 Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 119-144 [PMID: 20078218 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092135]
- 7 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 8 Schröder J, Wardelmann E, Winkler W, Fändrich F, Schweizer E, Schroeder P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition reverses gut atrophy, disaccharidase enzyme activity, and absorption in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 502-506 [PMID: 8748366 DOI: 10.1177/0148607195019006502]
- 9 戴鑫. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 656-661
- 10 Croix JA, Bhatia S, Gaskins HR. Inflammatory cues modulate the expression of secretory product genes, Golgi sulfotransferases and sulfomucin production in LS174T cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 1402-1412 [PMID: 22101519 DOI: 10.1258/ebm.2011.011186]
- 11 罗贝贝, 陈佩杰. 运动应激与肠道黏膜屏障. *中国运动医学杂志* 2013; 32: 462-465
- 12 Tunc T, Oter S, Güven A, Topal T, Kul M, Korkmaz A, Ongürü O, Sarici U. Protective effect of sulfhydryl-containing antioxidants against ischemia/reperfusion injury of prepubertal rat intestine. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 681-687 [PMID: 19054265 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05673.x]
- 13 Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 667-675 [PMID: 23090632 DOI: 10.1007/s11920-012-0319-2]
- 14 Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, Hirsch GS, Hottinger-Blanc PM, Gonzalez CJ. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 177-182 [PMID: 18790541 DOI: 10.1016/j.jad.2008.07.022]
- 15 Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 447-458 [PMID: 18771602 DOI: 10.1017/S1461145708009310]

- 16 石刚. 肠道粘膜屏障的损伤与保护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 61-63
- 17 Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131: 2543S-2549S; discussion 2543S-2549S [PMID: 11533310]
- 18 Wang XD, Soltesz V, Andersson R, Bengmark S. Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 per cent hepatectomy in the rat. *Br J Surg* 1993; 80: 66-71 [PMID: 8428299 DOI: 10.1002/bjs.1800800124]
- 19 Wu Z, Milton D, Nybom P, Sjö A, Magnusson KE. *Vibrio cholerae* hemagglutinin/protease (HA/protease) causes morphological changes in cultured epithelial cells and perturbs their paracellular barrier function. *Microb Pathog* 1996; 21: 111-123 [PMID: 8844654 DOI: 10.1006/mpat.1996.0047]
- 20 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 21 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeen MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisessongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwana S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]
- 22 Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 488-496 [PMID: 15867589 DOI: 10.1097/01.MIB.0000159661.55028.56]
- 23 Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603-1609 [PMID: 12197839 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01323.x]
- 24 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X]
- 25 Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 24-30 [PMID: 15352890 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02046.x]
- 26 Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236 [PMID: 16437620 DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7227]
- 27 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831 [PMID: 16937463]
- 28 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- 29 Pierik M, Yang H, Barmada MM, Cavanaugh JA, Annese V, Brant SR, Cho JH, Duerr RH, Hugot JP, McGovern DP, Paavola-Sakki P, Radford-Smith GL, Pavli P, Silverberg MS, Schreiber S, Taylor KD, Vlietinck R. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1-7 [PMID: 15674107 DOI: 10.1097/00054725-200501000-00001]
- 30 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533 [PMID: 12876555 DOI: 10.1038/nri1132]
- 31 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
- 32 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- 33 Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1994-2002 [PMID: 20372115 DOI: 10.1038/ajg.2010.140]
- 34 Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57: 1386-1392 [PMID: 18390994 DOI: 10.1136/gut.2007.134817]
- 35 Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008; 8: 247-252 [PMID: 18537632 DOI: 10.2174/156652408784533832]
- 36 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
- 37 Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220 [PMID: 10811330 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02012.x]
- 38 Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913 [PMID: 21328288 DOI: 10.1002/14651858.CD006913.pub2]
- 39 Heikkilä K, Madsen IE, Nyberg ST, Fransson EL, Ahola K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Ferrie JE, Knutsson A, Koskenvuo

同行评价

应激与IBD的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关,因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义。本文系统性综述了应激对肠道屏障功能的影响以及导致IBD的目前相关研究现状,选题新颖,具有一定的学术价值和参考意义。

- M, Koskinen A, Nielsen ML, Nordin M, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Oksanen T, Shipley MJ, Suominen SB, Theorell T, Väänänen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerlund H, Westerholm PJ, Batty GD, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PLoS One* 2014; 9: e88711 [PMID: 24558416 DOI: 10.1371/journal.pone.0088711]
- 40 Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Bernstein CN. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2959-2969 [PMID: 19755973 DOI: 10.1038/ajg.2009.529]
- 41 Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1105-1118 [PMID: 19161177 DOI: 10.1002/ibd.20873]
- 42 Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfield JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1989-1997 [PMID: 18796096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x]
- 43 Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1994-1999 [PMID: 12190166 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05842.x]
- 44 Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 467-473 [PMID: 22884758 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.07.012]
- 45 Zhang CK, Hewett J, Hemming J, Grant T, Zhao H, Abraham C, Oikonomou I, Kanakia M, Cho JH, Proctor DD. The influence of depression on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1732-1739 [PMID: 23669400 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f395]
- 46 Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 106502 [PMID: 22778720 DOI: 10.1155/2012/106502]
- 47 Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G315-G318 [PMID: 11171612]
- 48 Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 175-177 [PMID: 15625217 DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.175]
- 49 Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199-226 [PMID: 11566046 DOI: 10.1006/brbi.2000.0597]
- 50 Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003; 35: 2-11 [PMID: 12693607 DOI: 10.1080/07853890310004075]
- 51 Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163 [PMID: 17030185 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.022]
- 52 Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licinio J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-1114 [PMID: 12476326 DOI: 10.1038/sj.mp.4001084]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



消化系肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系

高军, 高品

高军, 高品, 青岛大学附属医院(崂山院区)普外科 山东省青岛市 266000

高军, 副教授, 副主任医师, 主要从事腹部消化系统肿瘤扩散转移方面的研究.

作者贡献分布: 本文由高军与高品共同完成.

通讯作者: 高军, 副教授, 副主任医师, 266000, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院(崂山院区)普外科. gmd-2003@163.com
电话: 0532-82913050

收稿日期: 2016-04-03

修回日期: 2016-04-21

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-28

Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas

Jun Gao, Pin Gao

Jun Gao, Pin Gao, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. gmd-2003@163.com

Received: 2016-04-03

Revised: 2016-04-21

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-28

Abstract

Invasion and metastasis are distinctive features

of malignant tumors of the digestive system. Studies show that epithelial-mesenchymal transition (EMT), a conversion process with the loss of epithelial cell features and the gain of mesenchymal phenotype, has been recognized as a key element of invasion and metastasis of malignancies. When EMT occurs, down-regulation of E-cadherins and loss of adhesion in extracellular matrix play critical roles, which are regarded as important indicators in the assessment of EMT. Integrin, one of cell adhesion molecule families, is involved in EMT directly or indirectly through mediating either adhesion among cells and between cells and extracellular matrix, or signal pathways. This paper summarizes the relationship between EMT and integrin.

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

Key Words: Integrin; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion and metastasis; Digestive carcinoma

Gao J, Gao P. Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3255-3261 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3255>

摘要

消化系恶性肿瘤发生侵袭、转移是导致其治疗效果不佳、预后差的主要原因. 许多研究表明, 上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的侵

■背景资料

关于整合素(integrin)和上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在消化系肿瘤侵袭转移中的作用已经进行了大量的研究, 但整合素和EMT相互关系的研究较少. 近来的研究表明整合素和EMT的相互关系, 可能有助于阐明消化系肿瘤侵袭转移的发生机制, 并有望成为新的治疗靶点.

■同行评议者

隋红, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科

■ 研究前沿

整合素介导肿瘤细胞EMT的有效途径、EMT对整合素表达的影响、整合素和EMT相互关系在消化系统肿瘤侵袭转移中的作用及意义、能否成为新的治疗靶点等都是该领域亟待研究的问题。

侵袭和转移过程中具有重要作用, 其主要特征为E-钙黏蛋白(E-cadherins, E-cad)的表达下调和细胞与细胞外基质间黏附力的下降。大量研究发现, 整合素(integrin)也与肿瘤的侵袭和转移密切相关, 整合素一方面在细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的黏附中发挥作用, 另一方面还通过介导多种信号转导通路, 直接或间接的参与EMT。目前, 有关消化系统恶性肿瘤侵袭转移过程中整合素和EMT的作用机制研究均呈“碎片化”, 缺乏“整体化”的系列研究, 本文就肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系作一述评。

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

关键词: 整合素; 上皮间质化; 侵袭转移; 消化系统肿瘤

核心提示: 整合素(integrin)通过多种途径介导肿瘤细胞上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生, 而EMT又可导致整合素表达上调, 结果导致持续不断的EMT发生, 对消化系统肿瘤的侵袭和转移有着重要的作用。

高军, 高品. 消化系统肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3255-3261
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i21.3255>

0 引言

消化系统肿瘤的侵袭转移演进过程涉及上皮组织结构和功能的深刻变化, 去分化、黏附约束力丧失及移动和侵袭力增强都是转变为恶性肿瘤的特征。有趣的是, 这些变化反映了类似的一系列复杂的细胞过程, 即发生在“正常”情况下的生物事件, 如胚胎发生、伤口愈合、组织重构和炎症。实现这些形态转换的高度保守的基本过程被认为是上皮间质转化^[1-3]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得。1982年Greenburg等^[4]在细胞实验中发现, 上皮细胞会暂时丧失其细胞极性且表现出具有迁移能力的间质细胞的某些特征, 并提出EMT的概念。上皮细胞发生EMT后其顶

底极性丧失, 钙黏蛋白等细胞黏附分子表达下调, 细胞骨架结构发生改变, 并演变为纤维细胞形态, 同时其间质细胞特征性分子表达上调, 例如波形蛋白(vimentin)、骨桥蛋白、I型胶原蛋白等间质蛋白高表达, 从而获得高迁移能力及抗衰老和凋亡特性^[5-7]。实质上EMT涉及细胞-细胞黏附系统下调、上皮极性缺失、获得更适合细胞迁移和运动的间叶细胞表型。癌症生物学家目前认为肿瘤细胞的生理学过程类似于其他细胞的生理过程, EMT也是一种病理机制, 该机制促进上皮肿瘤(癌)成为侵入性和攻击性疾病^[8]。迄今为止, 旨在揭示EMT潜在分子基础的大多数研究集中在细胞间黏附分子的活性下调, 最引人注目的是E-钙黏蛋白的表达或功能缺失是EMT的定义特征^[9]。

然而, 令人惊讶的是关于黏附受体整合素家族对EMT的调控却很少关注。整合素(integrin)是一类细胞膜表面跨膜糖蛋白分子, 包括至少25个 α 亚基和11个 β 亚基, 由 α 和 β 亚基经非共价键连接组成20余种不同的整合素。整合素主要介导细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的黏附, 同时整合素还作为细胞外基质分子受体接受细胞外分子信号, 并经过信号传导通路将细胞外信号转导入细胞内, 从而影响基因的表达和参与细胞的信号转导, 起到影响细胞增殖和迁移及调控细胞周期等作用^[10,11]。 α 和 β 亚基均由胞内段(羧基端)、跨膜段、胞外段(氨基端)3部分组成。 α 亚基的胞外段主要参与细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附, β 亚基的胞内段在细胞内通过踝蛋白、 α -辅肌动蛋白等与肌动蛋白纤维连接成整合素-细胞骨架复合物, 经该复合物介导信号转导通路、调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等的表达^[12]。因此, 整合素一方面连接ECM与细胞骨架, 另一方面传导细胞内外信号交流。整合素的配体多是ECM中的大分子基质蛋白, 整合素与这些配体结合使ECM与细胞内骨架蛋白连接在一起, 以维持细胞的形态并影响细胞的黏附和迁移^[13,14]。肿瘤发生侵袭转移时, 肿瘤细胞的膜受体首先要与基底膜表面的配体如胶原、层黏连蛋白(laminin, LN)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)结合, 诱使肿瘤细胞分泌

MMPs等降解酶或诱导基质细胞分泌降解酶以降解基底膜和ECM, 这样肿瘤细胞才能突破ECM的屏障向远处侵袭转移^[11]. 一个浸润性癌的细胞必须获得与不同的间质相互作用的能力并随之侵袭基底膜, 更重要的是, 长期以来在肿瘤细胞的组织侵袭和转移能力方面整合素被认为发挥关键作用^[15].

研究^[16-19]显示, 整合素的异常表达与胰腺癌等多种肿瘤细胞的侵袭转移及其EMT的发生密切相关, 并对疾病的预后产生影响. 研究^[5,20]还发现, EMT与胰腺癌、结肠癌、肝癌等消化系统肿瘤的侵袭和转移也密切相关. 因此, 针对整合素和EMT的研究不仅有助于阐明消化系统肿瘤侵袭转移的发生机制, 同时为消化系统肿瘤侵袭转移的防治提供了新的治疗靶点. 鉴于目前有关消化系统恶性肿瘤侵袭转移过程中整合素和EMT的作用机制研究均呈“碎片化”, 缺乏“整体化”的系列研究, 本文就消化系统肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT相互关系的研究作一述评.

1 整合素介导肿瘤细胞EMT的途径

已有研究^[17,21]显示, 整合素与消化系统肿瘤细胞EMT密切相关. 整合素通过多种途径介导肿瘤细胞EMT的发生, 在消化系统肿瘤的侵袭转移过程中发挥了作用.

1.1 PI3K/AKT信号通路 整合素相关激酶(integrin-linked kinase, ILK)是一种胞质内丝氨酸/苏氨酸激酶, ILK具有3个结构域, N端有4个锚蛋白重复序列, 在ILK和其他信号分子及骨架蛋白之间的相互作用方面发挥作用, 中央区有血小板白细胞C激酶底物同源域(PH结构域), 与磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合能调节ILK的活性. C端(186-451位氨基酸)有整合素 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 亚基结合位点, 与整合素 β 亚基胞浆区结合可使ILK活化^[22]. ILK活化后能使PI3K/AKT信号通路中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的Ser473磷酸化, 同时PI3K对Thr308具有激活作用, 使得丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶完全活化, 调节E-钙黏蛋白、 β -catenin、细胞核内转录抑制因子Snail、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、ZEB等多种信号分子的表达, 诱发EMT的发生^[23,24]. Ke等^[20]测定了120例肝癌组织整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 的表达, 用RNA干扰技术检测整合

素 $\alpha 6 \beta 1$ 与跨膜四蛋白家族成员CD151在癌细胞中的分子效应, 结果显示整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 和CD151先形成高表达复合物, 再激活PI3K/AKT信号通路, 使Snail表达上调, 导致肝癌细胞发生EMT.

1.2 Wnt信号通路 糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase, GSK-3)是PI3K/AKT信号通路中的信号分子之一, ILK激活PI3K/AKT信号通路使GSK-3 Ser9位点磷酸化导致GSK-3失活, 结果一是可活化激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 促使细胞分泌MMPs-9和细胞周期蛋白D1(cyclic D1), 参与EMT的发生; 二是可导致 β -catenin泛素化失败, 进一步激活Wnt/ β -catenin-LEF信号通路^[25]. Groulx等^[26]对直肠癌细胞中整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 的高表达进行研究发现使用短发夹RNA靶向沉默整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 后的癌细胞生长速率下降, β -catenin呈低水平状态. SB21673(GSK-3药物抑制剂)可翻转 β -catenin/TCF4/LEF复合物的低表达. 由此推测整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 能够调节直肠癌细胞的增殖并通过磷酸化GSK-3, 调控Wnt/ β -catenin-LEF信号通路.

1.3 转化生长因子 β 信号通路 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)在胚胎和器官发育及肿瘤生成和转移过程中均发挥重要作用, 是EMT中一个重要的诱导因子. TGF- β 信号通路涉及多种转录因子、蛋白及基因等的参与^[27]. 整合素与TGF- β 信号通路即共用ILK、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等关键分子, 又共同作用于多种信号分子, 因此整合素与TGF- β 信号通路之间存在交互作用. Sarbassov等^[28]报道TGF- β 与相应受体结合, 通过PI3K/AKT信号通路激活mTOR和S6K1, 对EMT进行调节. 研究发现TGF- β 前肽在相关肽、潜在TGF- β 连接蛋白及整合素的共同作用下得到激活, 活化的TGF- β 反过来通过信号转导通路上调整整合素配体如FN、LN, 刺激整合素相关蛋白的表达^[29,30].

1.4 RAS/MAPK信号通路 FAK是一种非受体酪氨酸蛋白激酶, 位于细胞质内近细胞膜侧, 有羧基端、激酶区和氨基端3个结构域. FAK的羧基端含有一个黏着斑靶向序列FAT, 整合素使FAK发生构象改变, 其羧基端借助FAT与踝蛋白、桩蛋白结合将FAK定位于黏着斑; 羧基端还有一个Tyr925位点, 可与接头蛋白Grb2

■ 创新盘点

系统阐述了整合素介导肿瘤细胞EMT的有效途径、EMT对整合素表达的影响、整合素和EMT在消化系统肿瘤侵袭转移中的相互关系及其意义.

应用要点

将整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 对阻断EMT发生及防治消化系统肿瘤侵袭转移具有潜在的应用前景。

的SH2结构域结合。FAK的氨基端有Tyr397位点, 是一种自主磷酸化位点, 可与Src家族的SH2结构域结合使FAK的其他氨基酸磷酸化^[31]。Hwangbo等^[32]研究表明整合素借助FAK介导RAS/MAPK信号通路。FAK与Src形成复合物可使FAK羧基端Tyr925位点磷酸化, 与接头蛋白Grb2的SH2结构域结合, 通过Grb2的SH3结构域与Ras的鸟苷酸交换因子SOS蛋白结合, 实现Ras-Raf-MAPK通路激活。研究表明, FAK参与肝癌^[21]、结直肠癌^[33]等消化系统肿瘤的侵袭转移过程。Chen等^[34]研究发现肝癌细胞FAK通过激活MMPs-2和MMPs-9诱导肝癌细胞发生迁移。Yao等^[35]发现整合素/FAK信号通路的抑制剂虫草素能够抑制肝癌细胞的EMT, 此可作为肝癌治疗新的研究方向之一。

2 EMT与整合素

Bates等^[36]使用结肠癌模型分析具有调节EMT功能的整合素动力学, 出乎意料的发现EMT导致整合素 α 6表达上调。整合素 α 6是细胞外基质蛋白FN和腱生蛋白的受体^[37,38]。整合素 α 6仅仅由上皮细胞表达且主要在进展期间表达, 而整合素 α 6高表达仅限于成人的少数上皮组织。但是, 当与特定的形态形成事件如炎症和创伤修复同时存在时可以再表达这种受体^[39,40]。有研究^[41,42]认为整合素 α 6可能现在被认为是一个发生肿瘤的标记, 如同癌胚抗原。另有研究^[43,44]认为整合素 α 6具有促进体内肿瘤进展的潜在作用, 这即与EMT本身的机制有关, 也与肿瘤宿主之间的微环境有关。值得注意的是, 这种EMT诱导的整合素表达上调不仅提高肿瘤细胞的迁移能力, 而且还引起肿瘤细胞额外的选择性优势并最终影响人类疾病。EMT本身不是一个细胞自动过程, 需要启动信号驱动EMT。特别是, TGF- β 已经被认为是EMT事件的一个关键诱导物^[45-49]。有趣的是现在整合素 α 6显示出体内的主要功能是作为一个潜在TGF- β 活化剂^[50]。Bates等^[36]的研究显示EMT后细胞的确获得激活潜伏TGF- β 的能力, 虽然这种效果完全归因于整合素 α 6的水平增加, 也显示这些细胞发生EMT的结果是能自主分泌细胞因子。因此, 我们预测在一个原位癌的情况下, 自主分泌生产TGF- β 将是维持和稳定EMT过程的途径。反之, 伴随整合素 α 6表达会提供一个激活机制允许邻近细胞

表达活性细胞因子, 结果导致EMT过程持续不断并创造出一个更适合肿瘤发展的局部微环境。

3 消化系统肿瘤的靶向治疗

对人类侵袭性消化系统肿瘤来讲最引人注目的研究是定义一种新的、独立的预后指标和治疗靶点。在增加肿瘤特异性潜力方面, 癌症的分子靶向治疗策略有别于传统的化疗和放疗。这种靶向分子也可能是更好地被接受, 因为他们通常只影响独一无二的特征性癌细胞和或与肿瘤生存相关的可溶性因子。最新批准的治疗结直肠癌的药物, 如贝伐单抗(Avastin)和西妥昔单抗(艾比特思), 都是基于干扰细胞表面的受体-配体相互作用和信号传导通路。整合素通过介导肿瘤细胞EMT在消化系统肿瘤的侵袭转移过程中发挥了作用, 其中FAK、ILK是关键信号分子, 因此以整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 有可能成为防治肿瘤侵袭转移的重要选择。由于整合素的亚型较多, 参与信号转导通路之间的关系复杂且存在交互、协同作用, 因此寻找确切的治疗靶点需要进一步的继续研究。

4 结论

EMT和整合素在消化系统肿瘤的侵袭和转移过程中均具有重要作用。整合素通过多种途径介导肿瘤细胞EMT的发生, 而EMT又可导致整合素表达上调, 结果导致EMT过程持续不断并创造出一个更适合肿瘤侵袭和转移的局部微环境。针对整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 有可能成为阻断EMT发生及防治消化系统肿瘤侵袭转移的重要选择。

5 参考文献

- Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; 154: 8-20 [PMID: 8714286 DOI: 10.1159/000147748]
- Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays* 2001; 23: 912-923 [PMID: 11598958 DOI: 10.1002/bies.1132]
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746 [PMID: 14644200 DOI: 10.1016/j.ceb.2003.10.006]
- Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells.

- J Cell Biol* 1982; 95: 333-339 [PMID: 7142291 DOI: 10.1083/jcb.95.1.333]
- 5 Farahani E, Patra HK, Jangamreddy JR, Rashedi I, Kawalec M, Rao Pariti RK, Batakis P, Wiechec E. Cell adhesion molecules and their relation to (cancer) cell stemness. *Carcinogenesis* 2014; 35: 747-759 [PMID: 24531939 DOI: 10.1093/carcin/bgu045]
- 6 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- 7 Tania M, Khan MA, Fu J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7335-7342 [PMID: 24880591 DOI: 10.1007/s13277-014-2163-y]
- 8 Arias AM. Epithelial mesenchymal interactions in cancer and development. *Cell* 2001; 105: 425-431 [PMID: 11371340 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00365-8]
- 9 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386 DOI: 10.1038/nrc822]
- 10 Gahmberg CG, Grönholm M, Uotila LM. Regulation of integrin activity by phosphorylation. *Adv Exp Med Biol* 2014; 819: 85-96 [PMID: 25023169 DOI: 10.1007/978-94-017-9153-3_6]
- 11 Schwartz MA. Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a005066 [PMID: 21084386 DOI: 10.1101/cshperspect.a005066]
- 12 Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 9-22 [PMID: 20029421 DOI: 10.1038/nrc2748]
- 13 Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25 [PMID: 1555235 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90115-S]
- 14 Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5 [PMID: 1985087 DOI: 10.1172/JCI114957]
- 15 Bates RC. Colorectal cancer progression: integrin alphavbeta6 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Cell Cycle* 2005; 4: 1350-1352 [PMID: 16123591 DOI: 10.4161/cc.4.10.2053]
- 16 Duan W, Ma J, Ma Q, Xu Q, Lei J, Han L, Li X, Wang Z, Wu Z, Lv S, Ma Z, Liu M, Wang F, Wu E. The Activation of $\beta 1$ -integrin by Type I Collagen Coupling with the Hedgehog Pathway Promotes the Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2014; 14: 446-457 [PMID: 24720337 DOI: 10.2174/1568009614666140402105101]
- 17 Masugi Y, Yamazaki K, Emoto K, Effendi K, Tsujikawa H, Kitago M, Itano O, Kitagawa Y, Sakamoto M. Upregulation of integrin $\beta 4$ promotes epithelial-mesenchymal transition and is a novel prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Lab Invest* 2015; 95: 308-319 [PMID: 25599535 DOI: 10.1038/labinvest.2014.166]
- 18 Allen MD, Vaziri R, Green M, Chelala C, Brentnall AR, Dreger S, Vallath S, Nitch-Smith H, Hayward J, Carpenter R, Holliday DL, Walker RA, Hart IR, Jones JL. Clinical and functional significance of $\alpha 9 \beta 1$ integrin expression in breast cancer: a novel cell-surface marker of the basal phenotype that promotes tumour cell invasion. *J Pathol* 2011; 223: 646-658 [PMID: 21341269 DOI: 10.1002/path.2833]
- 19 Han KS, Li N, Raven PA, Fazli L, Ettinger S, Hong SJ, Gleave ME, So AI. Targeting Integrin-Linked Kinase Suppresses Invasion and Metastasis through Downregulation of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1024-1034 [PMID: 25657336 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0771]
- 20 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Huang XY, Shi YH, Ding ZB, Wang XY, Devbhandari RP, Fan J. CD151 amplifies signaling by integrin $\alpha 6 \beta 1$ to PI3K and induces the epithelial-mesenchymal transition in HCC cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 1629-1641.e15 [PMID: 21320503 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.008]
- 21 Chen JS, Huang XH, Wang Q, Chen XL, Fu XH, Tan HX, Zhang LJ, Li W, Bi J. FAK is involved in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 71-82 [PMID: 20180147 DOI: 10.1007/s10585-010-9306-3]
- 22 Ghatak S, Morgner J, Wickström SA. ILK: a pseudokinase with a unique function in the integrin-actin linkage. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 995-1001 [PMID: 23863169 DOI: 10.1042/BST20130062]
- 23 Qiao M, Sheng S, Pardee AB. Metastasis and AKT activation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2991-2996 [PMID: 18818526 DOI: 10.4161/cc.7.19.6784]
- 24 Cortez V, Nair BC, Chakravarty D, Vadlamudi RK. Integrin-linked kinase 1: role in hormonal cancer progression. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 788-796 [PMID: 21196412 DOI: 10.2741/s187]
- 25 Gil D, Ciołczyk-Wierzbicka D, Dulińska-Litewka J, Zwawa K, McCubrey JA, Laidler P. The mechanism of contribution of integrin linked kinase (ILK) to epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Adv Enzyme Regul* 2011; 51: 195-207 [PMID: 21035499 DOI: 10.1016/j.advenzreg.2010.09.005]
- 26 Groulx JF, Giroux V, Beauséjour M, Boudjari S, Basora N, Carrier JC, Beaulieu JF. Integrin $\alpha 6 A$ splice variant regulates proliferation and the Wnt/ β -catenin pathway in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1217-1227 [PMID: 24403311 DOI: 10.1093/carcin/bgu006]
- 27 Chen XF, Zhang HJ, Wang HB, Zhu J, Zhou WY, Zhang H, Zhao MC, Su JM, Gao W, Zhang L, Fei K, Zhang HT, Wang HY. Transforming growth factor- $\beta 1$ induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3549-3556 [PMID: 21713404 DOI: 10.1007/s11033-011-1128-0]
- 28 Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 596-603 [PMID: 16226444 DOI:

同行评价

本文具有科学性、创新性和可读性,能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- 10.1016/j.ceb.2005.09.009]
- 29 Lee KM, Ju JH, Jang K, Yang W, Yi JY, Noh DY, Shin I. CD24 regulates cell proliferation and transforming growth factor β -induced epithelial to mesenchymal transition through modulation of integrin β 1 stability. *Cell Signal* 2012; 24: 2132-2142 [PMID: 22800863 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.07.005]
 - 30 Margadant C, Sonnenberg A. Integrin-TGF- β crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing. *EMBO Rep* 2010; 11: 97-105 [PMID: 20075988 DOI: 10.1038/embor.2009.276]
 - 31 Roy S, Ruest PJ, Hanks SK. FAK regulates tyrosine phosphorylation of CAS, paxillin, and PYK2 in cells expressing v-Src, but is not a critical determinant of v-Src transformation. *J Cell Biochem* 2002; 84: 377-388 [PMID: 11787067 DOI: 10.1002/jcb.10025]
 - 32 Hwangbo C, Kim J, Lee JJ, Lee JH. Activation of the integrin effector kinase focal adhesion kinase in cancer cells is regulated by crosstalk between protein kinase Calpha and the PDZ adapter protein mda-9/Syntenin. *Cancer Res* 2010; 70: 1645-1655 [PMID: 20145126 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2447]
 - 33 Pan N, Zhang AR, Mu MS, Hou YC. [Effects of FAK expression level on proliferation and motility of colorectal carcinoma cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2009; 25: 783-786 [PMID: 19737461]
 - 34 Chen QK, Lee K, Radisky DC, Nelson CM. Extracellular matrix proteins regulate epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *Differentiation* 2013; 86: 126-132 [PMID: 23660532 DOI: 10.1016/j.diff.2013.03.003]
 - 35 Yao WL, Ko BS, Liu TA, Liang SM, Liu CC, Lu YJ, Tzean SS, Shen TL, Liou JY. Cordycepin suppresses integrin/FAK signaling and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 29-34 [PMID: 23855336 DOI: 10.2174/18715206113139990305]
 - 36 Bates RC, Bellovin DI, Brown C, Maynard E, Wu B, Kawakatsu H, Sheppard D, Oettgen P, Mercurio AM. Transcriptional activation of integrin β 6 during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 339-347 [PMID: 15668738 DOI: 10.1172/JCI200523183]
 - 37 Busk M, Pytela R, Sheppard D. Characterization of the integrin α v β 6 as a fibronectin-binding protein. *J Biol Chem* 1992; 267: 5790-5796 [PMID: 1532572]
 - 38 Yokosaki Y, Monis H, Chen J, Sheppard D. Differential effects of the integrins α 9 β 1, α v β 3, and α v β 6 on cell proliferative responses to tenascin. Roles of the β subunit extracellular and cytoplasmic domains. *J Biol Chem* 1996; 271: 24144-24150 [PMID: 8798654 DOI: 10.1074/jbc.271.39.24144]
 - 39 Breuss JM, Gillett N, Lu L, Sheppard D, Pytela R. Restricted distribution of integrin β 6 mRNA in primate epithelial tissues. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1521-1527 [PMID: 8245410 DOI: 10.1177/41.10.8245410]
 - 40 Breuss JM, Gallo J, DeLisser HM, Klimanskaya IV, Folkesson HG, Pittet JF, Nishimura SL, Aldape K, Landers DV, Carpenter W. Expression of the β 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 6): 2241-2251 [PMID: 7673344]
 - 41 Hamidi S, Salo T, Kainulainen T, Epstein J, Lerner K, Larjava H. Expression of α (v) β 6 integrin in oral leukoplakia. *Br J Cancer* 2000; 82: 1433-1440 [PMID: 10780523 DOI: 10.1054/bjoc.1999.1130]
 - 42 Regezi JA, Ramos DM, Pytela R, Dekker NP, Jordan RC. Tenascin and β 6 integrin are overexpressed in floor of mouth in situ carcinomas and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2002; 38: 332-336 [PMID: 12076695 DOI: 10.1016/S1368-8375(01)00062-8]
 - 43 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379 [PMID: 11357145 DOI: 10.1038/35077241]
 - 44 Tuxhorn JA, Ayala GE, Rowley DR. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J Urol* 2001; 166: 2472-2483 [PMID: 11696814 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65620-0]
 - 45 Ellenrieder V, Hendler SF, Boeck W, Seufferlein T, Menke A, Ruhland C, Adler G, Gress TM. Transforming growth factor β 1 treatment leads to an epithelial-mesenchymal transdifferentiation of pancreatic cancer cells requiring extracellular signal-regulated kinase 2 activation. *Cancer Res* 2001; 61: 4222-4228 [PMID: 11358848]
 - 46 Portella G, Cumming SA, Liddell J, Cui W, Ireland H, Akhurst RJ, Balmain A. Transforming growth factor β is essential for spindle cell conversion of mouse skin carcinoma in vivo: implications for tumor invasion. *Cell Growth Differ* 1998; 9: 393-404 [PMID: 9607560]
 - 47 Lehmann K, Janda E, Pierreux CE, Rytömaa M, Schulze A, McMahon M, Hill CS, Beug H, Downward J. Raf induces TGF β production while blocking its apoptotic but not invasive responses: a mechanism leading to increased malignancy in epithelial cells. *Genes Dev* 2000; 14: 2610-2622 [PMID: 11040215 DOI: 10.1101/gad.181700]
 - 48 Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, Aakre M, Lundquist CA, Engel ME, Arteaga CL, Moses HL. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 27-36 [PMID: 11160820 DOI: 10.1091/mbc.12.1.27]
 - 49 Oft M, Peli J, Rudaz C, Schwarz H, Beug H, Reichmann E. TGF- β 1 and Ha-Ras collaborate in modulating the phenotypic plasticity and invasiveness of epithelial tumor cells. *Genes Dev* 1996; 10: 2462-2477 [PMID: 8843198 DOI: 10.1101/gad.10.19.2462]
 - 50 Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, Pittet JF, Kaminski N, Garat C, Matthay MA, Rifkin DB, Sheppard D. The integrin α v β 6 binds and activates

latent TGF beta 1: a mechanism for regulating
pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999;

96: 319-328 [PMID: 10025398 DOI: 10.1016/
S0092-8674(00)80545-0]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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.

LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文廉, 万里新

背景资料

LKB1基因可编码具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的蛋白, 在细胞内广泛存在, 调节多种细胞生理病理过程, 其作为一个较为普遍的抑癌基因, 在许多肿瘤疾病中存在LKB1的基因突变。

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文廉, 万里新, 南阳市中心医院肿瘤科 河南省南阳市 473009

陶海云, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的研究。

基金项目: 河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201403228.

作者贡献分布: 陶海云进行实验设计与实施; 屈中玉、魏光敏及王文廉进行资料收集整理; 陶海云撰写论文、成文并对文章负责; 万里新进行质量控制及审核; 试验试剂由盛晶、万里新提供。

通讯作者: 万里新, 主任医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路312号, 南阳市中心医院肿瘤科. wanlixin319@126.com
电话: 0377-63200088

收稿日期: 2016-06-07
修回日期: 2016-07-04
接受日期: 2016-07-11
在线出版日期: 2016-07-28

Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells

Hai-Yun Tao, Zhong-Yu Qu, Guang-Min Wei, Jing Sheng, Wen-Lian Wang, Li-Xin Wan

Hai-Yun Tao, Zhong-Yu Qu, Guang-Min Wei, Jing Sheng, Wen-Lian Wang, Li-Xin Wan, Department of Oncology, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473009, He'nan Province, China

Supported by: Medical Science and Technology Research Projects in He'nan Province, No. 201403228.

Correspondence to: Li-Xin Wan, Chief Physician, Department of Oncology, Nanyang City Central Hospital, 312 Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, He'nan Province, China. wanlixin319@126.com

Received: 2016-06-07
Revised: 2016-07-04
Accepted: 2016-07-11
Published online: 2016-07-28

同行评议者

杨金娥, 副教授, 中山大学生命科学院

Abstract

AIM: To explore the role of LKB1 in gastric cancer cells and the related mechanism.

METHODS: Real-time PCR and Western blot were used to detect the expression of LKB1 in SGC7901 cells carrying LKB1 expression vector or siRNA against LKB1. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of SGC7901 cells after LKB1 overexpression or knockdown. Reactive oxygen detection kits were applied to detect the impact of LKB1 on ROS production. MTT method was used to determine intracellular ROS production after NAC inhibition. Western blot was used to detect the expression of apoptosis related proteins in SGC7901 cells after LKB1 overexpression or knockdown.

RESULTS: LKB1 expression was efficiently enhanced or silenced by LKB1 expression vector or siRNA against LKB1, respectively. The number of SGC7901 cells decreased as its proliferation rate decreased and apoptosis rate increased (3.54% vs 1.29%). Intracellular ROS production was increased but blunted by the use of NAC. The apoptosis of SGC7901 cells was significantly reduced following the inhibition of intracellular ROS, but the siRNA transfected group exhibited an opposite trend. Western blot analysis showed that LKB1 overexpression up-regulated the expression of cleaved Caspase3 in SGC7901 cells significantly (about 3.12 times), compared with control cells, but the expression of cleaved Caspase3 in the siRNA transfected group was decreased.

CONCLUSION: LKB1 raises the production

of ROS and up-regulates the expression of cleaved Caspase3 to promote gastric cancer cell apoptosis. Hence, LKB1 plays an important role in the development of gastric cancer and it may be a valuable target for chemotherapy of gastric cancer.

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

Key Words: LKB1; Gastric cancer; SGC7901 cell line; Apoptosis

Tao HY, Qu ZY, Wei GM, Sheng J, Wang WL, Wan LX. Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3262-3269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3262.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3262>

摘要

目的: 探讨LKB1在胃癌发生中的作用及相关分子机制研究, 为胃癌化疗药物的研发提供一定的理论基础。

方法: 利用LKB1过表达质粒以及LKB1 siRNA转染人胃癌细胞株SGC7901, 实时荧光定量PCR及Western blot检测质粒以及siRNA转染效果, 流式细胞术检测LKB1过表达以及干扰后的SGC7901细胞(血清饥饿处理2 h)凋亡数量。活性氧检测试剂盒检测LKB1对SGC7901细胞内ROS产生的影响。MTT法检测NAC抑制细胞内ROS产生后LKB1过表达以及干扰后SGC7901细胞数量的改变。Western blot检测LKB1过表达以及干扰后SGC7901细胞中凋亡相关蛋白的表达水平。

结果: LKB1过表达质粒转染后的人胃癌细胞株SGC7901细胞凋亡增加, 胞内ROS产生增加, LKB1过表达后的SGC7901细胞凋亡则明显增多(3.54% vs 1.29%), 转染LKB1 siRNA的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数较转染scramble siRNA组明显减少(0.54% vs 1.39%)。同时Western blot检测发现LKB1过表达后的SGC7901细胞中剪切型Caspase3表达明显升高上升3.12倍, 较对照组差异有统计学意义, 而siRNA干扰后剪切型Caspase3表达则表现为相反的趋势。

结论: LKB1通过促进ROS的产生, 上调剪切型Caspase3介导的凋亡通路促进胃癌细胞凋

亡, 因此LKB1在胃癌发生发展过程中具有重要抑制作用, 其可能作为胃癌化疗药物研发的重要目标分子。

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

关键词: LKB1; 胃癌; SGC7901胃癌细胞系; 细胞凋亡

核心提示: LKB1不仅可以抑制胃癌细胞的增殖, 而且可抑制胃癌组织的血管化, 抑制癌细胞的生长和转移, 在抑制肿瘤发生和发展方面具有重要作用。

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛磊, 王文廉, 万里新. LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3262-3269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3262.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3262>

0 引言

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 流行病学调查显示胃癌的发病和年龄^[1]、感染幽门螺杆菌^[2]、霉菌毒素和亚硝酸盐的摄入量、吸烟等因素有关, 但由于胃癌的病因复杂, 因此胃癌的治疗亦较为棘手, 需要多方面治疗^[3], 包括手术、放疗和化疗^[4-6]。目前胃癌的发病机制尚不明确, 胃癌的发生涉及多种的突变, 因此, 癌基因和抑癌基因在胃癌发生中的作用也成为许多探究胃癌的发病机制以及转移复发机制相关研究的热点问题^[7], 许多癌基因和抑癌基因如*P53*、*PTEN*、*LKB1*等成为胃癌化疗药物研发的重要目标^[8-10]。

*LKB1*基因可编码具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的蛋白, 在细胞内广泛存在, 调节多种细胞生理病理过程, 研究发现LKB1蛋白激酶不仅可以调节细胞能量代谢^[11]、维持细胞骨架以及细胞极性、细胞周期, 而且在细胞生长增殖、自噬^[12]、凋亡^[13]中具有一定的抑制作用, 其作为一个较为普遍的抑癌基因, 在许多肿瘤疾病中存在LKB1的基因突变, 如肝癌、结肠癌、乳腺癌以及上皮细胞性癌症中^[14]基因。对于LKB1在肿瘤发生中的作用, 目前有研究显示在果蝇模型总观察到LKB1依赖Caspase3途径介导细胞凋亡, 同时伴随着线粒体释放细胞色素 γ 诱导氧化应激^[14]。LKB1作为主要的

同行评价

目前LKB1对胃癌细胞凋亡的影响及机制尚不清楚, 因此本文研究有一定的创新性。

表 1 实时荧光定量PCR引物

| 基因名称 | 引物序列 |
|-------|--------------------------------------|
| LKB1 | Forward: ACTTGACTGATCGCTAAGGTTGCT |
| LKB1 | Reverse: ACCCTACCATGTGGCATCGTCTGACCT |
| actin | Forward: ACTCACATGTGGTCTGCTCCTGC |
| actin | Reverse: TGAATTGCCCTGTGGACTATGAC |

抑癌基因之一^[15], 但其在胃癌中的抑癌机制和Caspase途径以及ROS的产生之间的机制关联目前尚不完全清楚, 本研究旨在探究LKB1在胃癌中的表达及其和Caspase途径以及ROS的产生之间的机制关联, 探究LKB1蛋白在胃癌治疗中的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM培养基、Lipo-fectamin 2000、Hanks平衡盐缓冲溶液(HBSS)和TRIzol购自Thermo公司; 胎牛血清、剪切型Caspase3抗体以及actin抗体购自上海银海圣生物科技有限公司. NAC购自sigma公司, M-MLV逆转录试剂盒购自Invitrogen公司; 实时荧光定量PCR荧光染料SYBR Green Supermix购自美国BIORAD公司; LKB1、actin实时荧光定量PCR引物均由上海生工公司合成, 引物序列如表1. LKB1过表达质粒经上海生工公司测序鉴定, LKB1 siRNA设计合成于上海吉玛有限公司, 人胃癌细胞株SGC7901购自上海生命科学院细胞研究所, Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒和MTT试剂盒购自南京建成生物有限公司. ROS试剂盒购自上海碧云天有限公司.

1.2 方法

1.2.1 人胃癌细胞株SGC7901培养: 人胃癌细胞株SGC7901用DMEM培养基静置培养于37℃、含50 mL/L二氧化碳的细胞培养箱中, DMEM培养基中添加有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 μg/mL链霉素. 当细胞汇聚密度约80%时用Trypsin-EDTA消化2 min左右以1:3比例传代.

1.2.2 构建LKB1过表达质粒: 在PubMed上查找LKB1基因序列, 使用Primer Premier 5.0设计引物, 扩增该表达序列. 设计引物序列如下: sense 5'-TACTGGATCTTCGCTATCGT-3'; anti-sense 5'-TTGGCCTCCACGCATGCT-3'. 将扩增片段

用Xho I 和EcoR I 酶切, 同时用上述酶切载体pcDNA3.1, 最后将酶切后的扩增片段和载体用T4DNA连接酶连接. 基因测序验证克隆质粒.

1.2.3 质粒以及siRNA转染: 将人胃癌细胞株SGC7901中制作成细胞悬液, 接种于24孔细胞板中, 分为4组, 分别为LKB1过表达组, 对照质粒组, LKB1干扰组, scramble siRNA组. 转染方法参照Lipo-fectamin 2000说明书操作, 转染6 h后换液, 转染36h后实时荧光定量PCR及Western blot检测质粒过表达效果以及siRNA的干扰效果.

1.2.4 流式细胞术检测发现LKB1过表达后的SGC7901细胞凋亡数量: 转染步骤同上. 将转染36 h后的SGC7901细胞去除培养基, 换为Hanks平衡盐缓冲溶液(HBSS), 对细胞饥饿处理2 h, 最后将细胞消化为单细胞悬液, 离心, 1500 r/min×5 min, 弃上清液. 加入PI(工作浓度50 μg/mL)于500 μL 1×PBS中, 室温避光孵育30 min. 然后加入Annexin V-FITC, 染色5 min, 在流式机器中上机检测细胞的凋亡数量.

1.2.5 活性氧检测试剂盒: LKB1质粒以及LKB1 siRNA转染SGC7901细胞36 h后, 按照1:1000用无血清培养液稀释DCFH-DA, 使终浓度为10 μmol/L, 37℃细胞培养箱内孵育20 min. 每隔3-5 min颠倒混匀一下, 使探针和细胞充分接触. 用无血清细胞培养液洗涤细胞3次, 以充分去除未进入细胞内的DCFH-DA. 搜集细胞, 然后使用570 nm激发波长检测两组细胞的荧光的强弱, 检测LKB1对细胞中ROS的含量的影响.

1.2.6 MTT法检测NAC抑制后SGC7901细胞数量: LKB1质粒以及LKB1 siRNA转染SGC7901细胞36 h后, 在12孔细胞板中每孔加入20 μL 5 mg/mL MTT溶液, 避光继续孵育4 h后每孔加入100 μL DMSO充分融解结晶物, 在酶联免疫

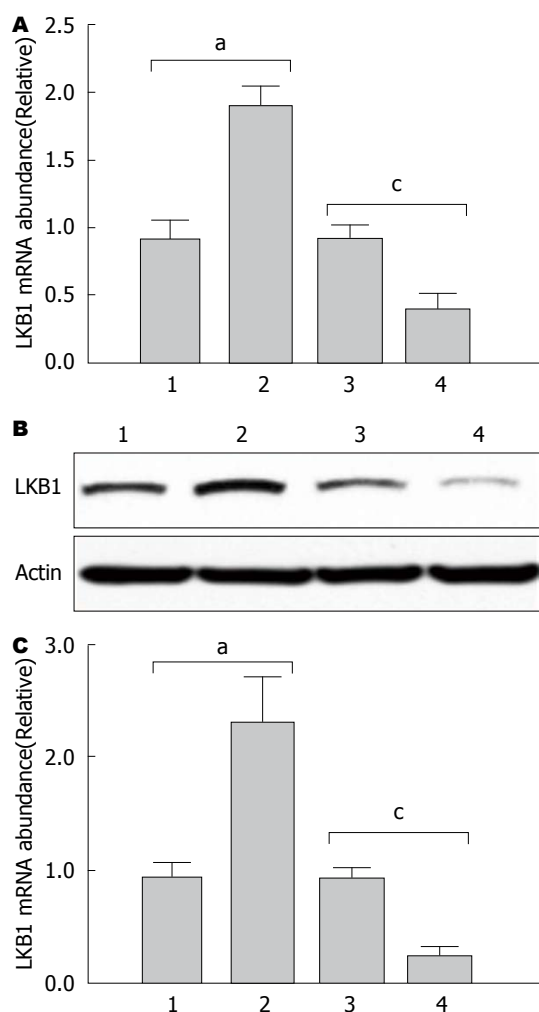


图1 人胃癌细胞株SGC7901中LKB1质粒的表达效果. A: LKB1 mRNA水平; B: 表达条带图; C: LKB1蛋白水平的含量. 1: 对照质粒组; 2: LKB1过表达组; 3: scramble siRNA组; 4: LKB1干扰组. * $P < 0.05$ vs 对照质粒组; ^c $P < 0.05$ vs scramble siRNA组.

检测仪570 nm处测量各孔的吸光值, 计算细胞的相对数量的变化.

1.2.7 Western blot检测LKB1过表达后SGC7901细胞内相关分子的表达: 提取细胞总蛋白, 测量蛋白浓度, 然后进行蛋白样品电泳、转膜、封闭、一抗孵育、二抗孵育、胶片的压片检测、凝胶图象分析剪切型Caspase3的表达变化.

统计学处理 数据采用SPSS16.0软件进行分析, 计量结果以“mean±SD”表示, 两组间比较采用方差齐性 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 人胃癌细胞株SGC7901中LKB1质粒的表达效果 为了检测LKB1质粒的表达效果, 提取

质粒以及siRNA转染36 h后的人胃癌细胞株SGC7901总RNA和蛋白, 分别进行实时荧光定量PCR及Western blot检测LKB1质粒的表达情况如图1. 转染LKB1质粒的人胃癌细胞株SGC7901无论在mRNA水平还是蛋白水平均较对照组显著升高, 而转染LKB1 siRNA组LKB1的表达在mRNA水平和蛋白水平均较转染scramble siRNA组低, 这表明LKB1过表达质粒过表达效果以及LKB1 siRNA的干扰效果显著.

2.2 流式细胞术检测SGC7901细胞的凋亡数量 为了检测LKB1质粒的表达效果, 收集转染36 h后且饥饿处理的的人胃癌细胞株SGC7901进行流式细胞术检测LKB1的表达对细胞数量凋亡的影响图2所示. 转染LKB1质粒的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数的3.54%, 较质粒对照组(1.29%)差异具有显著的统计学意义(图2A, B). 转染LKB1 siRNA的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数的0.54%, 较转染scramble siRNA组(1.39%), 差异具有显著的统计学意义(图2C, D).

2.3 LKB1对SGC7901细胞ROS产生的影响 检测LKB1对胃癌细胞株SGC7901中ROS产生的影响如图3所示, LKB1过表达可显著促进细胞内ROS的产生, 而siRNA干扰LKB1表达后ROS产生减少, 差异具有显著的统计学意义.

2.4 MTT法检测ROS产生抑制后LKB1对SGC7901细胞数量的影响 当NAC抑制SGC7901细胞内ROS的产生, MTT法检测SGC7901细胞数量发现细胞数量变化, 发现LKB1过表达组较对照质粒组, LKB1干扰组较scramble siRNA组差异均无统计学意义(图4).

2.5 Western blot检测LKB1过表达后SGC7901细胞内凋亡相关分子的表达 LKB1过表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显上调, 上调约3.12倍, 差异有显著的统计学意义($P < 0.05$), 当siRNA干扰LKB1表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显下调, 差异有统计学意义(图5).

3 讨论

LKB1在人类所有组织中均有表达, 尤其在肝脏、胃、小肠、胰腺中表达较多, LKB1具有多个氨基酸残基可被磷酸化, 同时LKB1的

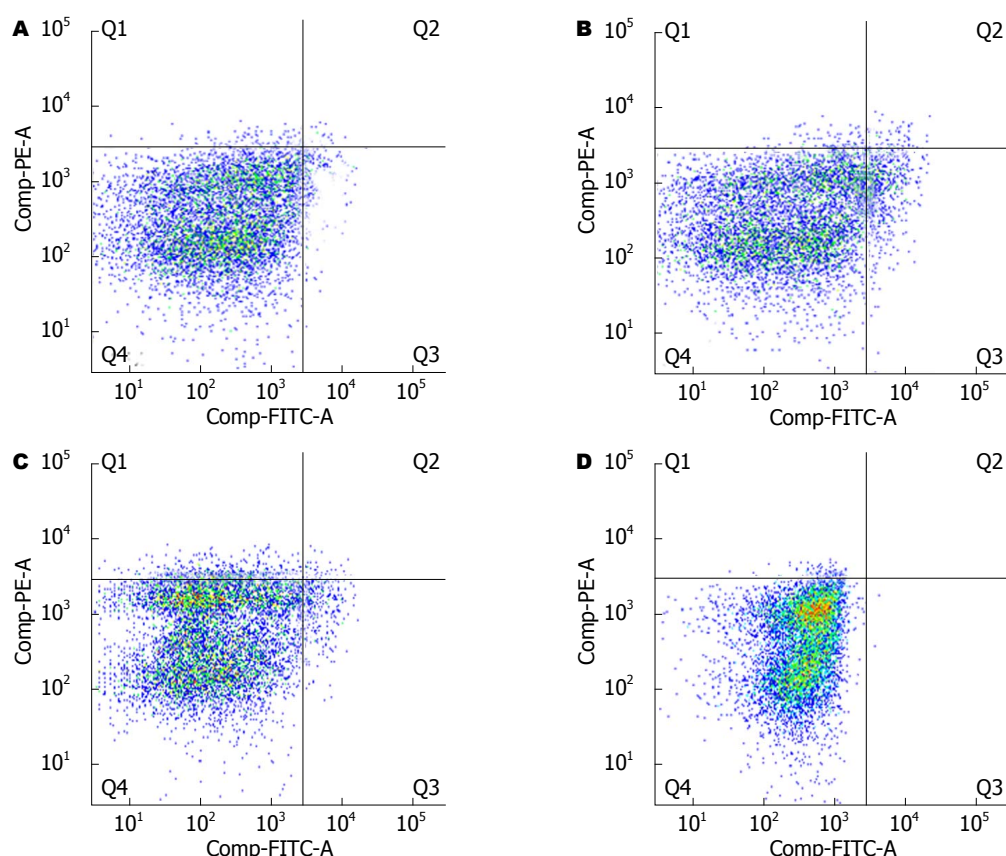


图 2 LKB1对SGC7901细胞凋亡数量的影响. A: 对照质粒组; B: LKB1过表达组; C: scramble siRNA组; D: LKB1干扰组.

激酶区域又可磷酸化其他底物, 通过磷酸化调控相关信号通路^[16]. 在细胞能量供应下降时, LKB1可磷酸化激活AMP激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)^[17], 通过调控代谢过程的多个关键酶, 降低耗能的合成代谢, 促进分解代谢, 抑制合成代谢, 重建细胞能量稳态^[18,19]. 此外LKB1还可抑制mTORC1信号通路^[20], 下调AREBP1活性, 抑制脂类生成. LKB1抑制糖脂合成的作用亦是LKB1抑癌机制的一部分^[21], LKB1可作用于肿瘤细胞, 抑制癌细胞的生长和转移^[22]. 此外LKB1通过抑制mTORC1信号通路调控细胞生长和细胞周期^[23,24].

本研究发现LKB1过表达质粒转染后的人胃癌细胞株SGC7901细胞增殖减少, 凋亡增加, 由流式细胞术结果和ROS检测结果可知, LKB1过表达可促进细胞内ROS的产生以及细胞凋亡, 那么LKB1对细胞凋亡的调控是否是通过促进ROS的产生呢? 为此, 我们利用NAC抑制SGC7901细胞内ROS的产生, 发现细胞凋亡数量较对照组无显著差异, 这表明LKB1即通过促进细胞内ROS的产生促进胃癌细胞的

凋亡. LKB1促进细胞的凋亡, 那么具体哪些分子介导LKB1对凋亡的调控呢? 首先我们在蛋白水平检测了凋亡标志性蛋白剪切型Caspase3的表达变化. 发现LKB1过表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显上调, 这表明LKB1通过促进ROS的产生, 上调剪切型Caspase3介导的凋亡通路促进胃癌细胞凋亡, 因此LKB1在胃癌发生发展过程中具有重要抑制作用, 其可能作为胃癌化疗药物研发的重要目标分子.

此外有研究表明LKB1可参与调控微管稳定性^[25], 进而影响细胞极性^[26]. LKB1通过多种途径调控细胞极性的改变, 如LKB1可磷酸化Emk维持细胞极性^[27], 可磷酸化细胞极性调节激酶MARK^[28], 甚至有研究发现LKB1直接磷酸化肌球蛋白轻链和细胞骨架连接蛋白Ezrin^[29,30], 直接改变细胞极性. 因此下一步我们进一步探究LKB1在胃癌细胞极性调控中的作用以及意义.

总之, LKB1不仅可以抑制胃癌细胞的增殖, 而且可抑制胃癌组织的血管化, 抑制癌细胞的生长和转移, 在抑制肿瘤发生和发展方面

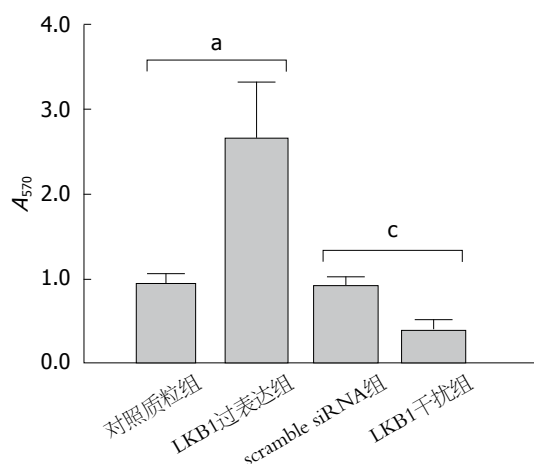


图 3 LKB1对SGC7901细胞中ROS产生的影响。^a $P<0.05$ vs 对照质粒组; ^c $P<0.05$ vs scramble siRNA组。

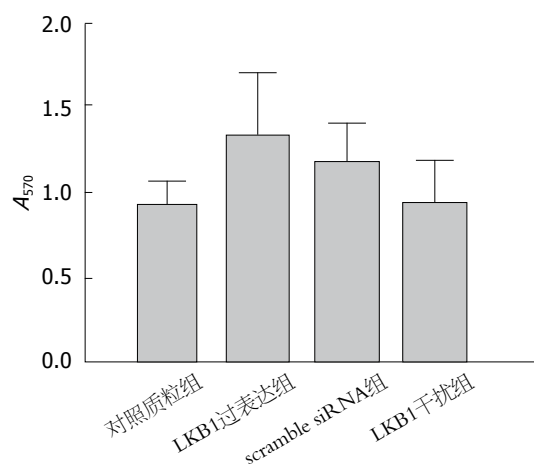


图 4 ROS产生抑制后LKB1对SGC7901细胞数量的影响。

具有重要作用, 因此需要进一步探究其在胃癌血管生成及转移中的作用, 不仅为治疗胃癌的生长转移提供理论依据, 而且进一步发展可调控LKB1活性、及早干预肿瘤生长与转移的药物, 改善胃癌患者的愈后。

4 参考文献

- Ahmad A, Khan H, Cholankeril G, Katz SC, Somasundar P. The impact of age on nodal metastases and survival in gastric cancer. *J Surg Res* 2016; 202: 428-435 [PMID: 27229119 DOI: 10.1016/j.jss.2016.02.043]
- Laird-Fick HS, Saini S, Hillard JR. Gastric adenocarcinoma: the role of Helicobacter pylori in pathogenesis and prevention efforts. *Postgrad Med J* 2016 May 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27222587 DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-133997]
- Kilic L, Ordu C, Yildiz I, Sen F, Keskin S, Ciftci R, Pilanci KN. Current adjuvant treatment modalities for gastric cancer: From history to the future. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 439-449 [PMID: 27190583 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i5.439]

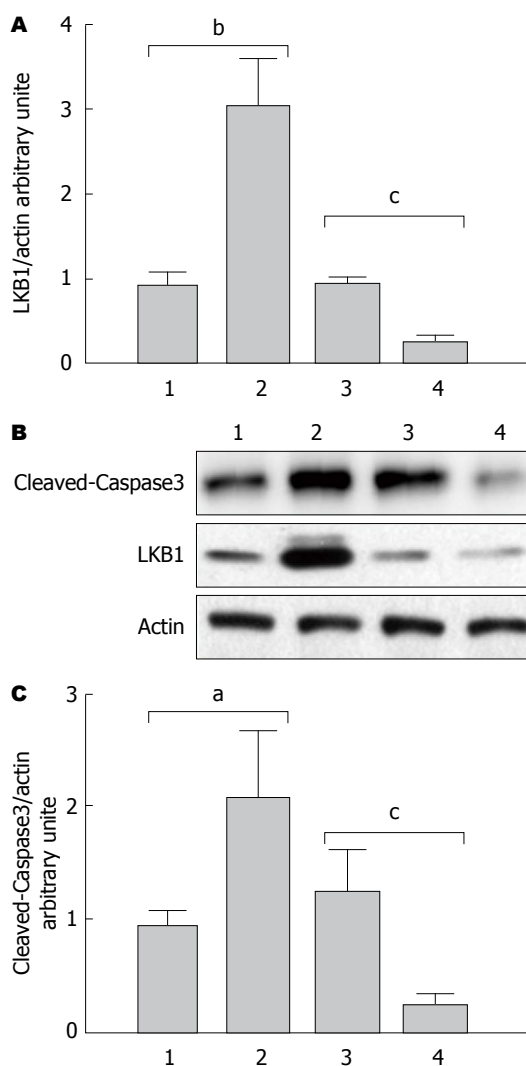


图 5 LKB1对SGC7901细胞内凋亡相关分子表达的影响。

A: LKB1/actin表达量; B: Caspase3表达条带图; C: Caspase3表达量。1: 对照质粒组; 2: LKB1过表达组; 3: scramble siRNA组; 4: LKB1干扰组。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照质粒组; ^c $P<0.05$ vs scramble siRNA组。

- Boniface MM, Wani SB, Schefter TE, Koo PJ, Meguid C, Leong S, Kaplan JB, Wingrove LJ, McCarter MD. Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2016; 8: 39-44 [PMID: 27217796 DOI: 10.2147/CMAR.S101169]
- Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, Roselló S, Cervantes A. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality? *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 41 [PMID: 27215435 DOI: 10.1007/s11912-016-0525-x]
- Kang BW, Kwon OK, Chung HY, Yu W, Kim JG. Taxanes in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Molecules* 2016; 21: pii: E651 [PMID: 27196887 DOI: 10.3390/molecules21050651]
- Gasser M, Waaga-Gasser AM. Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016; 917: 95-120 [PMID: 27236554 DOI: 10.1007/978-3-319-32805-8_6]
- Martelli AM, Chiarini F, Evangelisti C, Ognibene A, Bressanin D, Billi AM, Manzoli L, Cappellini

- A, McCubrey JA. Targeting the liver kinase B1/AMP-activated protein kinase pathway as a therapeutic strategy for hematological malignancies. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 729-742 [PMID: 22686561 DOI: 10.1517/14728222.2012.694869]
- 9 van Veelen W, Korsse SE, van de Laar L, Peppelenbosch MP. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* 2011; 30: 2289-2303 [PMID: 21258412 DOI: 10.1038/onc.2010.630]
- 10 Jakhetiya A, Garg PK, Prakash G, Sharma J, Pandey R, Pandey D. Targeted therapy of gastrointestinal stromal tumours. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 345-352 [PMID: 27231512 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.345]
- 11 Gan RY, Li HB. Recent progress on liver kinase B1 (LKB1): expression, regulation, downstream signaling and cancer suppressive function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 16698-16718 [PMID: 25244018 DOI: 10.3390/ijms150916698]
- 12 Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Uemura K. Impairment of autophagy: from hereditary disorder to drug intoxication. *Toxicology* 2013; 311: 205-215 [PMID: 23851159 DOI: 10.1016/j.tox.2013.07.001]
- 13 Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3448-3459 [PMID: 23770045 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001]
- 14 Herrmann JL, Byekova Y, Elmets CA, Athar M. Liver kinase B1 (LKB1) in the pathogenesis of epithelial cancers. *Cancer Lett* 2011; 306: 1-9 [PMID: 21450399 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.014]
- 15 Gao Y, Ge G, Ji H. LKB1 in lung cancerogenesis: a serine/threonine kinase as tumor suppressor. *Protein Cell* 2011; 2: 99-107 [PMID: 21380642 DOI: 10.1007/s13238-011-1021-6]
- 16 Shan T, Zhang P, Xiong Y, Wang Y, Kuang S. Lkb1 deletion upregulates Pax7 expression through activating Notch signaling pathway in myoblasts. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 76: 31-38 [PMID: 27131604 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.04.017]
- 17 Liu P, Cheng GC, Ye QH, Deng YZ, Wu L. LKB1/AMPK pathway mediates resistin-induced cardiomyocyte hypertrophy in H9c2 embryonic rat cardiomyocytes. *Biomed Rep* 2016; 4: 387-391 [PMID: 26998282 DOI: 10.3892/br.2016.593]
- 18 Swisa A, Granot Z, Tamarina N, Sayers S, Bardeesy N, Philipson L, Hodson DJ, Wikstrom JD, Rutter GA, Leibowitz G, Glaser B, Dor Y. Loss of Liver Kinase B1 (LKB1) in Beta Cells Enhances Glucose-stimulated Insulin Secretion Despite Profound Mitochondrial Defects. *J Biol Chem* 2015; 290: 20934-20946 [PMID: 26139601 DOI: 10.1074/jbc.M115.639237]
- 19 Azim HA, Kassem L, Treilleux I, Wang Q, El Enein MA, Anis SE, Bachelot T. Analysis of PI3K/mTOR Pathway Biomarkers and Their Prognostic Value in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Transl Oncol* 2016; 9: 114-123 [PMID: 27084427 DOI: 10.1016/j.tranon.2016.01.001]
- 20 Han SH, Malaga-Diequez L, Chinga F, Kang HM, Tao J, Reidy K, Susztak K. Deletion of Lkb1 in Renal Tubular Epithelial Cells Leads to CKD by Altering Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 439-453 [PMID: 26054542 DOI: 10.1681/ASN.2014121181]
- 21 Sun G, da Silva Xavier G, Gorman T, Priest C, Solomou A, Hodson DJ, Foretz M, Viollet B, Herrera PL, Parker H, Reimann F, Gribble FM, Migrenne S, Magnan C, Marley A, Rutter GA. LKB1 and AMPK α 1 are required in pancreatic alpha cells for the normal regulation of glucagon secretion and responses to hypoglycemia. *Mol Metab* 2015; 4: 277-286 [PMID: 25830091 DOI: 10.1016/j.molmet.2015.01.006]
- 22 Lu J, Cao Y, Cheng K, Xu B, Wang T, Yang Q, Yang Q, Feng X, Xia Q. Berberine regulates neurite outgrowth through AMPK-dependent pathways by lowering energy status. *Exp Cell Res* 2015; 334: 194-206 [PMID: 25889370 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.04.006]
- 23 Li Z, Wang C, Zhu J, Bai Y, Wang W, Zhou Y, Zhang S, Liu X, Zhou S, Huang W, Bi Y, Wang H. The possible role of liver kinase B1 in hydroquinone-induced toxicity of murine fetal liver and bone marrow hematopoietic stem cells. *Environ Toxicol* 2016; 31: 830-841 [PMID: 25534963 DOI: 10.1002/tox.22094]
- 24 Lu C, Xie C. Radiation-induced autophagy promotes esophageal squamous cell carcinoma cell survival via the LKB1 pathway. *Oncol Rep* 2016; 35: 3559-3565 [PMID: 27109915 DOI: 10.3892/or.2016.4753]
- 25 Reglero-Real N, Alvarez-Varela A, Cernuda-Morollón E, Feito J, Marcos-Ramiro B, Fernández-Martín L, Gómez-Lechón MJ, Muntané J, Sandoval P, Majano PL, Correias I, Alonso MA, Millán J. Apicobasal polarity controls lymphocyte adhesion to hepatic epithelial cells. *Cell Rep* 2014; 8: 1879-1893 [PMID: 25242329 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.007]
- 26 Konen J, Wilkinson S, Lee B, Fu H, Zhou W, Jiang Y, Marcus AI. LKB1 kinase-dependent and -independent defects disrupt polarity and adhesion signaling to drive collagen remodeling during invasion. *Mol Biol Cell* 2016; 27: 1069-1084 [PMID: 26864623 DOI: 10.1091/mbc.E15-08-0569]
- 27 Lin J, Hou KK, Piwnicka-Worms H, Shaw AS. The polarity protein Par1b/EMK/MARK2 regulates T cell receptor-induced microtubule-organizing center polarization. *J Immunol* 2009; 183: 1215-1221 [PMID: 19553522 DOI: 10.4049/jimmunol.0803887]
- 28 Zhang W, Gao Y, Li F, Tong X, Ren Y, Han X, Yao S, Long F, Yang Z, Fan H, Zhang L, Ji H. YAP promotes malignant progression of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through downstream regulation of survivin. *Cancer Res* 2015; 75: 4450-4457 [PMID: 26363011 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3396]
- 29 ten Klooster JP, Jansen M, Yuan J, Oorschot V, Begthel H, Di Giacomo V, Colland F, de Koning J, Maurice MM, Hornbeck P, Clevers H. Mst4 and Ezrin induce brush borders downstream of the Lkb1/Strad/Mo25 polarization complex. *Dev Cell*

2009; 16: 551-562 [PMID: 19386264 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.016]
30 Gungor-Ordueri NE, Tang EI, Celik-Ozenci C, Cheng CY. Ezrin is an actin binding protein that

regulates sertoli cell and spermatid adhesion during spermatogenesis. *Endocrinology* 2014; 155: 3981-3995 [PMID: 25051438 DOI: 10.1210/en.2014-1163]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、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。

侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析

朱明达, 殷红专, 苏琪

■背景资料

欧美学者认为侧方淋巴结转移率低, 一旦发生转移, 说明疾病已经进展较晚, 失去根治可能。而根据日本大肠癌协会报道: 直肠癌侧方淋巴结平均转移发生率为10.0%, T3期为13.5%, T4期为29.0%, 而且常规检查无侧方转移者仍会有4%的隐匿转移灶。

朱明达, 殷红专, 苏琪, 中国医科大学附属盛京医院结直肠肛门病外科 辽宁省沈阳市 110004

朱明达, 硕士研究生, 从事结直肠肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 该研究方向由苏琪确定; 文献检索、数据整理分析以及论文写作由朱明达在苏琪与殷红专的指导下完成。

通讯作者: 苏琪, 教授, 博士生导师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院结直肠肛门病外科. suqi100@hotmail.com

收稿日期: 2016-06-05

修回日期: 2016-06-22

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2016-07-28

Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China

Ming-Da Zhu, Hong-Zhuan Yin, Qi Su

Ming-Da Zhu, Hong-Zhuan Yin, Qi Su, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qi Su, Professor, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. suqi100@hotmail.com

Received: 2016-06-05

Revised: 2016-06-22

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2016-07-28

■同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科

Abstract

AIM: To assess the value of the application of

lateral lymph node dissection (LLND) for low rectal cancer in China.

METHODS: By meta-analysis we made a comprehensive analysis of the application of LLND for low rectal cancer based on 11 articles published in China between January 2005 and September 2015.

RESULTS: Operative time was significantly longer in the LLND group than in the non-LLND (NLLND) group [weighted mean difference (WMD) = 47.79 min, $P < 0.00001$]. Intra-operative blood loss was significantly greater in the LLND group than in the NLLND group (WMD = 27.84, $P < 0.0001$). Five-year survival rate was significantly higher in the LLND group than in the NLLND group (59.38% vs 51.3%, $P = 0.02$). Three-year survival rate was also significantly higher in the LLND group than in the NLLND group (81.6% vs 63.5%, $P < 0.00001$). Local recurrence rate for the NLLND group (16.9%) was significantly higher than that of the LLND group (8.4%) ($P = 0.0003$). Local recurrence rate showed no statistical difference between the LLND group and the NLLND group for stage I or IIA low rectal cancer, but was significantly lower in the LLND group than in the NLLND group for stage III rectal cancer (14.5% vs 22.1%, $P = 0.01$).

CONCLUSION: Lateral lymph node dissection in Chinese patients with low rectal cancer can effectively prolong the 5-year survival rate and 3-year survival rate, decrease the local recurrence rate (especially in stage III

low rectal cancer) and improve the patient's prognosis, but it increases the operative time and the amount of bleeding.

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

Key Words: Rectal cancer; Lateral lymph node; Survival rate; Recurrence rate

Zhu MD, Yin HZ, Su Q. Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3270-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3270.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3270>

摘要

目的: 评价侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用价值。

方法: 运用Meta分析的方法对我国2005-01/2015-09公开发表的有关侧方淋巴结清扫在低位直肠癌中应用的11篇文献资料进行综合分析。

结果: 侧方清扫组手术时间明显长于未清扫组, 合并加权均数差(weighted mean difference, WMD)为47.79 min, 且差异有统计学意义($P < 0.00001$)。侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义($P < 0.0001$)。侧方淋巴结清扫组5年生存率高于未清扫组(59.8% vs 51.3%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$) ($P = 0.02$)。侧方淋巴结清扫组三年生存率明显高于未清扫组(81.6% vs 63.5%), 差异具有统计学意义($P < 0.00001$)。侧方淋巴结清扫组的局部复发率明显低于未清扫组(8.4% vs 16.9%), 差异具有统计学意义($P = 0.0003$)。I期及IIA期行侧方淋巴结清扫对于局部复发的影响差异无统计学意义($P_{I期} = 0.96$, $P_{IIA期} = 0.05$)。III期低位直肠癌侧方淋巴结清扫组局部复发率明显低于未清扫组(14.5% vs 22.1%), $P < 0.05$ ($P = 0.01$)差异具有统计学意义。

结论: 我国低位直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能有效的延长患者的5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率(尤其是III期低位直肠癌), 改善患者预后, 但会增加手术时间及术中出血量。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 侧方淋巴结; 复发率; 生存率

核心提示: 我国低位直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能有效的延长患者的5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率(尤其是III期低位直肠癌), 改善患者预后, 但会增加手术时间及术中出血量。

朱明达, 殷红专, 苏琪. 侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3270-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3270.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3270>

0 引言

侧方淋巴结清扫在日本已成为一种标准术式, 而在欧美国家该术式已遭到遗弃, 欧美国家认为: (1)侧方转移率较低(Grinnell报告为1.9%)^[1]; (2)对局部复发及远期生存率无改善; (3)侧方转移阳性表明疾病进展较晚, 属于全身转移的一部分; (4)侧方淋巴结清扫的扩大切除术后存在较多并发症, 如: 排尿功能障碍及性功能障碍等。而根据日本大肠癌协会报道: 直肠癌侧方淋巴结平均转移发生率为10.0%, T3期为13.5%, T4期为29.0%, 而且常规检查无侧方转移者仍会有4%的隐匿转移灶。Sugihara等^[2]综合了日本12家医院2916例行直肠癌根治性手术资料显示, 低位直肠癌浸润深度为T3或T4者行侧方淋巴结清扫可发现20.1%侧方淋巴结转移阳性。国内学者对侧方淋巴结清扫也存在不同见解, 万远廉等^[3]报道侧方淋巴结清扫使盆腔复发率由17.7%降至5.6%。吴小剑等^[4]报道侧方淋巴结清扫与未清扫组术后总复发率、局部复发率、远处转移率及5年存活率差异均无统计学意义。无论在国际还是国内, 侧方淋巴结清扫作为一种手术方式, 从诞生之日起就饱受争议。因此我们对近10年来国内已经公开发表的文献进行Meta分析, 试图分析进行侧方淋巴结清扫在我国人群低位直肠癌治疗中的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机文献检索《中国期刊全文数据库(中国期刊网CNKI)》, 检索国内自2005-01/2015-09间公开发表的有关侧方淋巴

■ 研究前沿

目前术前新辅助放疗+直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的观点已在NCCN指南中被提出。针对局部复发, 侧方淋巴结清扫、新辅助放疗+TME均优于单纯TME。而侧方清扫组与新辅助放疗+TME相比无明显差异, 对于远期预后情况目前相关研究较少, 尚需将来更多的多中心、大样本、设计合理的随机对照试验来进一步研究。

■ 相关报道

Sugihara等综合了日本12家医院2916例行直肠癌根治性手术资料显示, 低位直肠癌浸润深度为T3或T4者行侧方淋巴结清扫可发现20.1%侧方淋巴结转移阳性。国内学者万远廉等报道侧方淋巴结清扫可以使盆腔复发率由17.7%降至5.6%。均强调了侧方淋巴结清扫的意义。

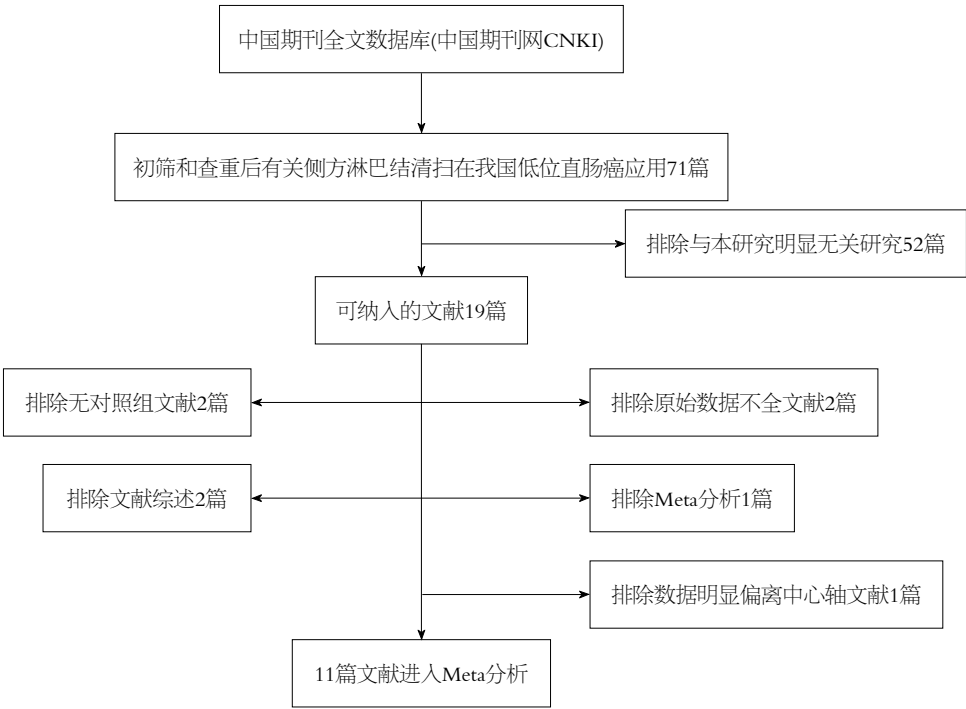


图 1 文献检索流程图.

结在低位直肠癌应用的相关文献. 在标准检索中的题名&关键词&摘要中搜索关键词: 直肠癌, 侧方淋巴结, 生存率, 复发率.

1.2 方法 文献纳入标准: 国内近10年内公开发表的关于我国侧方淋巴结清扫在低位直肠癌治疗中应用的分析性研究的一次文献; 分析资料完整, 至少要一个对照组的独立研究; 各个文献研究方法相似; 干预方式为低位直肠癌中侧方淋巴结清扫与未行侧方淋巴结清扫的直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME); 有明确的随访时间; 均已病理证实为直肠癌. 文献排除标准: 文献综述、无对照的文献; 相同作者相似内容的重复报告; 报告信息少, 无明确随访时间; 资料残缺, 无法进行分析的文献; 研究不是比较低位直肠癌中侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组的情况; 报告为良性疾病.

统计学处理 采用Cochrance协作网提供的RevMan5.3软件进行分析, 应用比值比(odds ratio, OR)合并计数资料, 合并值以95%的置信区间(confidence interval, CI)表示, 绘制森林图. 应用加权均数差(weighted mean difference, WMD)合并计量资料, 合并值以95%CI表示, 绘制森林图, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义. 采用固定效应模型计算, 若结果存在异质性, 剔除明显偏离中心轴位置的

文献, 再次行同质性检验; 如异质性可接受($I^2<50\%$), 则行固定效应模型分析, 否则行随机效应模型分析.

2 结果

检索流程如图1, 初筛共检索相关文献71篇, 最终纳入本研究文献11篇^[5-15]如表1, 其中随机对照研究5篇, 临床对照研究1篇, 病例-对照研究5篇. 5篇随机对照研究^[5,8,10,11,15]以及1篇临床对照研究^[6]采用Delphi清单进行质量评价(表2); 5篇病例-对照研究^[7,9,12-14], 采用NOS评价标准进行质量评价, 其中5篇文献均采用基于档案记录或自我报告的方式确定研究人群, 4篇文献^[7,9,13,14]评分为7分, 1篇文献^[12]评分为5分. 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫与未进行侧方淋巴结清扫3年生存率的情况, 3篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生存率的情况, 5篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组局部复发的情况, 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组手术时间的情况, 3篇文献报道了不同TNM分期进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况.

2.1 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组手术时间情况 7篇文献报道了进行侧方

表 1 国内侧方淋巴结清扫在低位直肠癌应用的分析性研究文献

| 文献题名 | 研究类型 | 总例数 | 侧方淋巴结 清扫组 | 侧方淋巴结 未清扫组 | 作者 | 年份 | 刊名 |
|-----------------------------|---------|-----|--------------|---------------|-----|------|-----------|
| 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌手术中的应用研究 | 随机对照研究 | 112 | 54 | 58 | 成世盈 | 2007 | 中国现代手术学杂志 |
| 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌术中的应用价值 | 临床对照研究 | 45 | 30 | 15 | 陈荣海 | 2008 | 河北医药 |
| 侧方淋巴结清扫在低位直肠手术中的应用探讨 | 病例-对照研究 | 58 | 32 | 26 | 杨剑阁 | 2012 | 黑龙江医药科学 |
| 低位直肠癌不同切除范围的疗效分析 | 随机对照研究 | 426 | 185 | 241 | 刘超 | 2007 | 四川肿瘤防治 |
| 腹膜返折以下进展期直肠癌功能性扩大根治术的临床意义探讨 | 病例-对照研究 | 82 | 50 | 32 | 徐书楷 | 2009 | 福建医药杂志 |
| 直低位直肠癌中侧方淋巴结清扫的应用价值 | 随机对照研究 | 41 | 30 | 11 | 杨进华 | 2005 | 医师进修杂志 |
| 直肠癌侧方淋巴结清扫预后的生存分析 | 随机对照研究 | 58 | 34 | 24 | 王劲松 | 2008 | 中国实用医药 |
| 侧方淋巴结清扫对低位直肠癌患者的治疗效果及生存效率研究 | 病例-对照研究 | 100 | 50 | 50 | 何静波 | 2014 | 现代诊断与治疗 |
| 下段直肠癌腹膜外侧方扩大清扫的临床分析 | 病例-对照研究 | 392 | 219 | 173 | 左明 | 2006 | 四川医学 |
| 扩大淋巴结清扫范围对低位直肠癌预后的影响 | 病例-对照研究 | 327 | 156 | 171 | 王跃华 | 2009 | 临床肿瘤学杂志 |
| 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌根治术中的应用 | 随机对照研究 | 152 | 67 | 85 | 李坚 | 2011 | 中国临床医师杂志 |

■创新盘点
目前对于不同TNM分期进行侧方清扫与远期预后的报道较少,我们将文章中的Dukes分期进行TNM分期的转化,Dukes A期、B期、C期分别相当于TNM分期的I期、IIA期及IIIA期。对IIIA期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫,其局部复发率(14.5%)明显低于未清扫组(22.1%), $P<0.05(P=0.01)$ 差异具有统计学意义。

表 2 文献质量评价情况

| 作者信息 | 是否随机 | 是否分配隐藏 | 基线是否相似 | 是否具体说明了受试者的入选条件 | 是否对研究结果评价者实施盲法 | 是否对实施者实施盲法 | 是否对受试者实施盲法 | 主要结局指标的点测量值和变异值是否提供 | 是否包含“意向性分析治疗” |
|---------------------------|------|--------|--------|-----------------|----------------|------------|------------|---------------------|---------------|
| 成世盈等 ^[5] 2007 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |
| 陈荣海等 ^[6] 2008 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |
| 刘超等 ^[9] 2007 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |
| 杨进华等 ^[10] 2005 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |
| 王劲松等 ^[11] 2008 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |
| 李坚等 ^[15] 2011 | 是 | 不了解 | 是 | 是 | 不了解 | 不了解 | 不了解 | 是 | 否 |

淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组手术时间情况,进行侧方淋巴结清扫组共719例,未进行侧方淋巴结清扫组共722例,纳入研究间统计学异质性($I^2=42\%$, $P=0.11$),尚可接受,采用固定效应模型进行Meta分析结果显示:两组患者手术时间比较,侧方清扫组手术时间明显高于未清扫组,合并WMD为47.79 min, 95%CI:

45.22-50.37, 差异有统计学意义($P<0.00001$).发表偏倚. 图案相对对称,提示纳入研究的大部分资料的点位于95%CI以内,无明显发表偏倚(图2).

2.2 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组术中出血量情况 6篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组术中出血量

■应用要点

对我国低位直肠癌患者进行侧方淋巴结清扫, 能有效地提高5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率, 改善预后。

情况, 进行侧方淋巴结清扫组共365例, 未进行侧方淋巴结清扫组共375例, 纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.88$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组患者手术失血量比较, 侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义($P < 0.0001$)(图3)。

2.3 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组3年生存率的情况 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组3年生存率的情况, 共有299例行侧方淋巴结清扫, 255例未进行侧方淋巴结清扫。侧方清扫组患者生存时间>3年者244例, 3年生存率为81.6%(244/299), 未清扫组生存时间>3年者162例, 3年生存率63.5%(162/255)。纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.99$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组3年生存率比较, 行侧方淋巴结清扫组为81.6%, 未清扫组为63.5%, 行侧方淋巴结清扫组的三年生存率明显高于未清扫组, 差异具有统计学意义($P < 0.00001$)。发表偏倚, 图案比较对称, 提示纳入研究的大部分资料的点位于95%CI以内, 无明显发表偏倚(图4)。

2.4 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生存率的情况 3篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生存率的情况, 共有425例行侧方淋巴结清扫, 其中254例患者生存超过5年, 5年生存率为59.8%, 376例未行侧方淋巴结清扫, 其中有193例生存时间超过5年, 5年生存率为51.3%。纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.48$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组5年生存率比较, 行侧方淋巴结清扫组为59.8%, 未清扫组为51.3%, 行侧方淋巴结清扫组的五年生存率高于未清扫组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)($P = 0.02$)(图5)。

2.5 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组局部复发的情况 5篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组局部复发的情况, 5篇文献均随访3-6年, 共有395例行侧方淋巴结清扫, 其中33例发生局部复发, 局部复发率为8.4%(33/395), 444例患者未进行侧方淋巴结清扫, 其中75例发生局部复发, 局部复发率为16.9%(75/444)。纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.73$),

采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组局部复发率的比较, 进行侧方淋巴结清扫组为8.4%, 未进行侧方淋巴结清扫组为16.9%。行侧方淋巴结清扫组的局部复发率明显低于未清扫组, 差异具有统计学意义($P = 0.0003$)(图6)。

2.6 I期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了I期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, I期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共121例, 其中发生局部复发者7例, 局部复发率为5.8%(7/121); 未进行侧方淋巴结清扫者共129例, 其中7例发生局部复发, 局部复发率为5.4%(7/121)纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.90$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示 $P > 0.05$ ($P = 0.96$), I期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组局部复发情况, 差异无统计学意义(图7)。

2.7 II A期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了II A期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, II A期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共206例, 其中发生局部复发者7例, 局部复发率为3.4%(7/206); 未进行侧方淋巴结清扫者共234例, 其中30例发生局部复发, 局部复发率为12.8%(30/234)纳入研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.50$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示 $P \geq 0.05$ ($P = 0.05$), II A期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组局部复发情况, 差异无统计学意义(图8)。

2.8 III期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了III期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, III期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共332例, 其中发生局部复发者48例, 局部复发率为14.5%(48/332); 未进行侧方淋巴结清扫者共335例, 其中74例发生局部复发, 局部复发率为22.1%(74/335)。纳入研究间统计学异质性较小($I^2 = 33\%$, $P = 0.22$), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示 $P < 0.05$ ($P = 0.01$), III期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组比较, 清扫组局部复发率明显低于未清扫组(14.5% vs

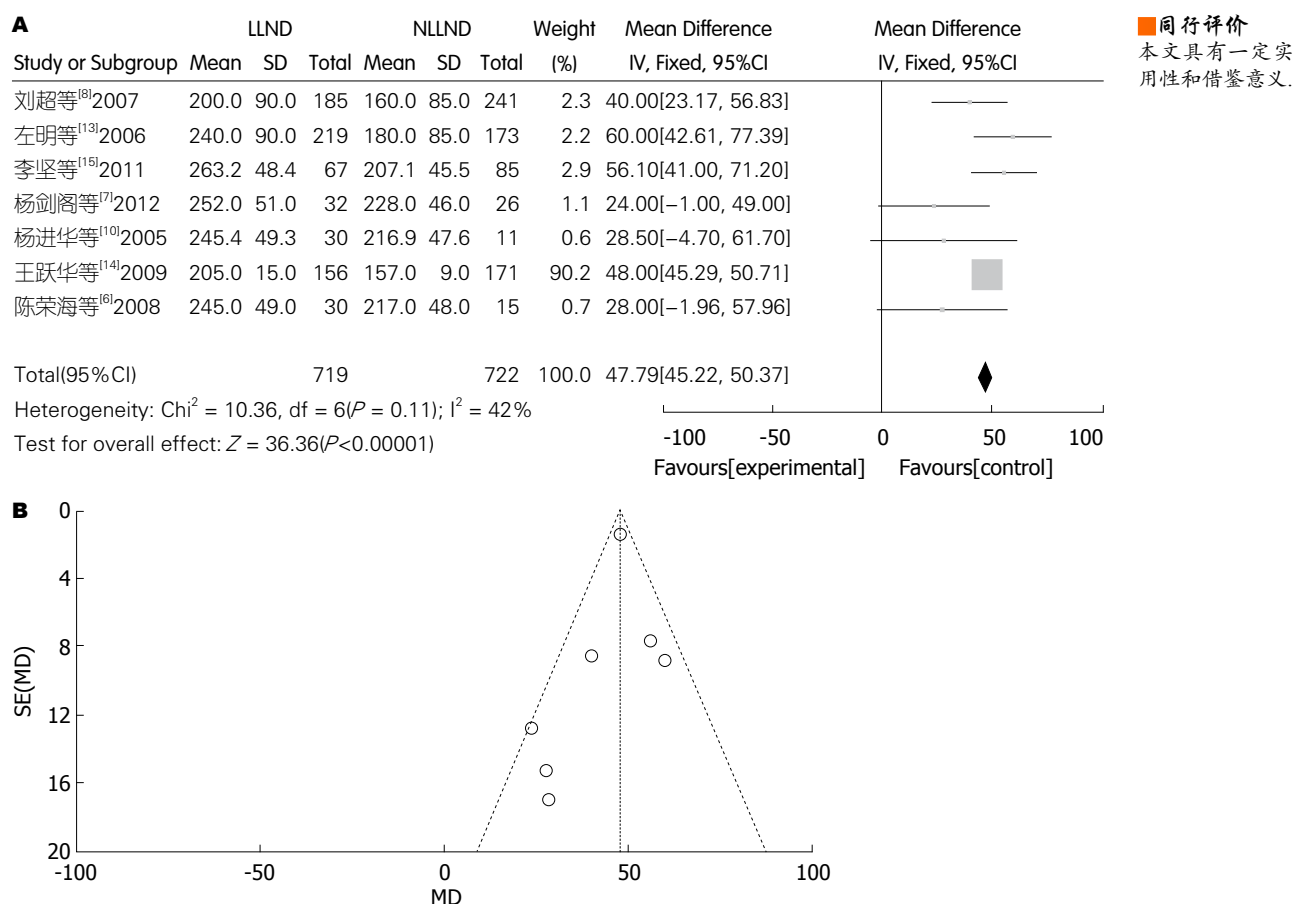


图 2 LLND组与NLLND组手术时间综合分析. A: 森林图; B: 漏斗图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

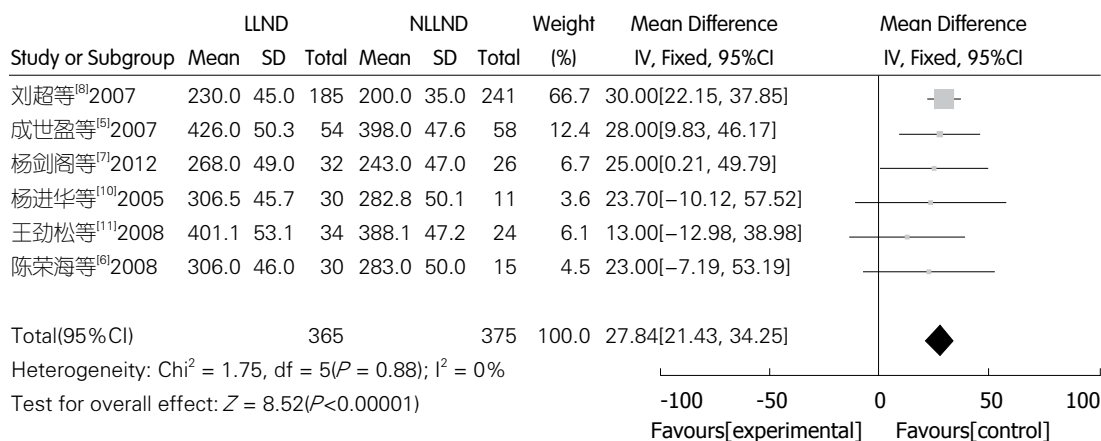


图 3 LLND组与NLLND组术中出血量的综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

22.1%), $P < 0.05$ ($P = 0.01$) 差异具有统计学意义 (图9).

3 讨论

欧美学者Heald自1982年提出TME以来, 其价值已经被大量数据肯定而备受大肠外科医师推崇, 成为了治疗进展期直肠癌的“金标

准”, 其切除范围为盆腔脏层筋膜包绕的全直肠系膜. 而日本学者认为直肠周围筋膜可分3区^[16], I区为直肠固有筋膜覆盖区域; II区为侧韧带区, 即肾前筋膜延续的膀胱腹下筋膜内侧, 盆腔神经丛与髂内血管之间; III区为髂内血管与盆侧壁即闭孔内肌之间. 传统TME是有局限性的, 其清扫范围只能达到I区域, 未

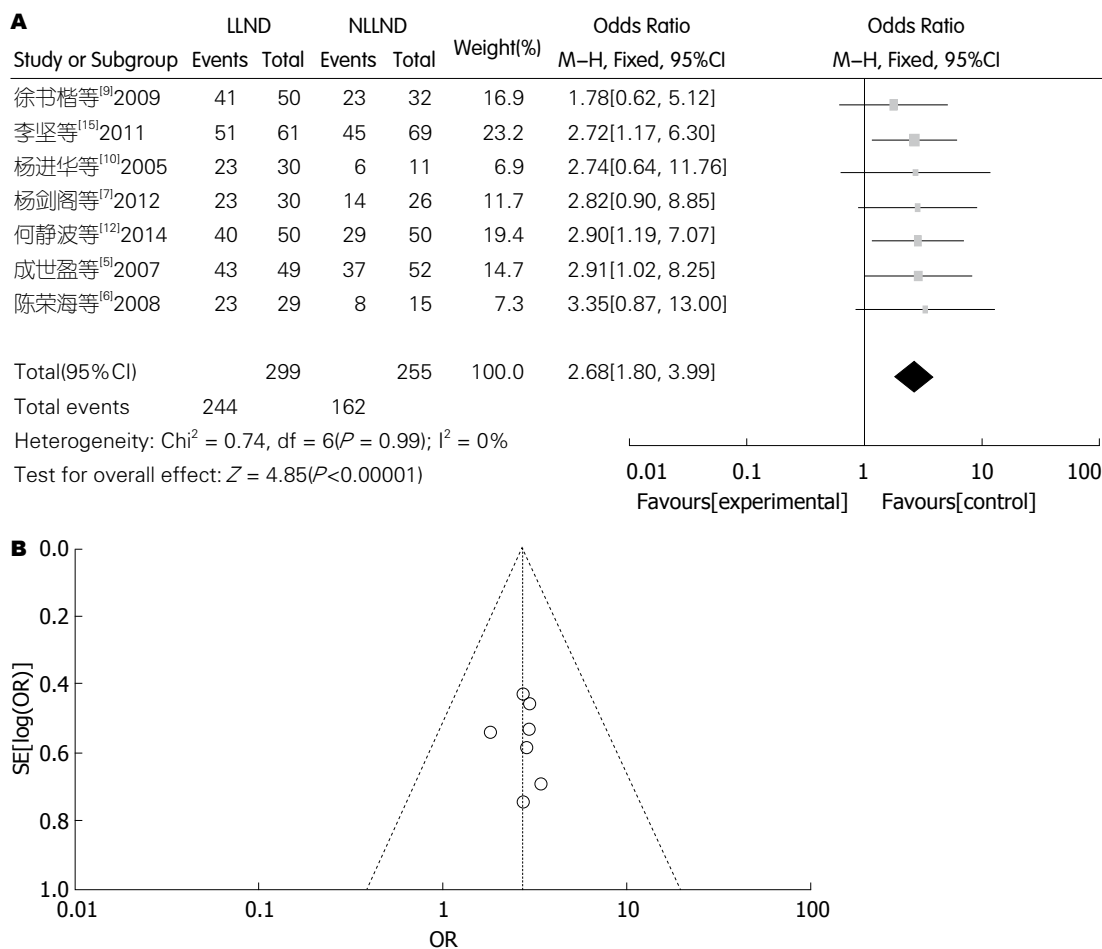


图 4 LLND组与NLLND组3年生存率综合分析. A: 森林图; B: 漏斗图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

能达到Ⅱ区域及Ⅲ区域,不能很好的清扫上方及侧方淋巴结.早在20世纪初有学者发现直肠淋巴引流途径是客观存在的,一旦发生淋巴转移会向上方、侧方及下方进行扩散.其中,上方为全部直肠和肛管的引流途径;下方为肛管的引流途径;而侧方则为腹膜反折以下直肠和肛管的引流途径.日本解剖学家仙波嘉靖于1927年率先提出直肠侧方淋巴结引流存在前、中、后3个方向.随后日本学者久留胜等将仙波嘉靖的研究结果应用于临床并提出了强调侧方淋巴结清扫必要性的直肠癌扩大根治术. Kobayashi等^[17]回顾性分析了1272例来自于12家不同研究中心的低位直肠癌患者资料,发现为未进行侧方淋巴结清扫是不良预后的独立危险因素.西方学者认为,直肠癌侧方淋巴结转移率较低,如已转移(尤其是闭孔淋巴结出现转移)则为直肠癌晚期的表现,已无根治可能,扩大清扫不仅不能提高术后存活期,而且可能增加术中副损伤(血管、神经的

损伤)并导致手术时间延长、出血量增加,甚至发生一系列的并发症,不能改善患者的预后. Georgiou等^[18]的荟萃分析显示,直肠癌扩大切除术与传统直肠癌根治术相比,5年生存率、局部复发率和远处转移率的差异均无统计学意义.

本研究显示:侧方淋巴结清扫组的局部复发率(8.4%)明显低于未清扫组(16.9%),差异具有统计学意义($P = 0.0003$).而目前对于不同TNM分期进行侧方清扫与远期预后的报道较少,我们将文章中的Dukes分期进行TNM分期的转化,Dukes A期、B期、C期分别相当于TNM分期的Ⅰ期、ⅡA期及Ⅲ期.其中Ⅰ期及ⅡA期的患者进行侧方淋巴结清扫后发生局部复发的情况进行分析后结果 $P \geq 0.05$,即差异无统计学意义.而Ⅲ期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组比较,清扫组局部复发率(14.5%)明显低于未清扫组(22.1%), $P < 0.05$ ($P = 0.01$)差异具有统计学意

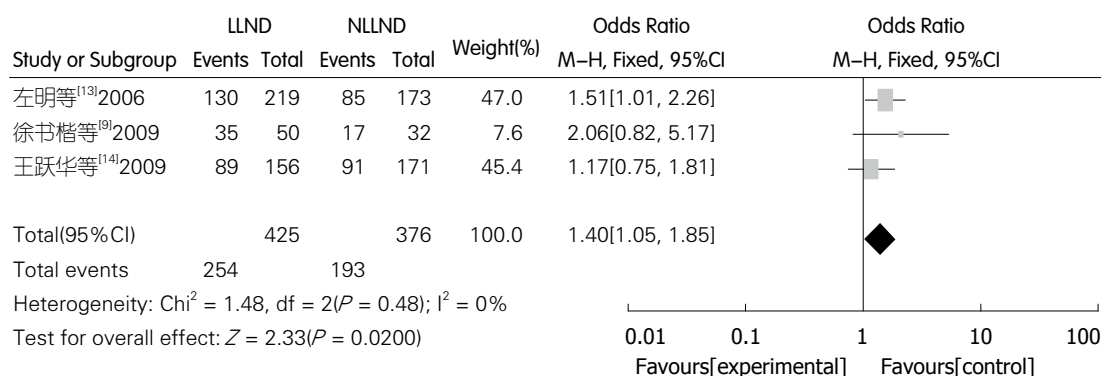


图 5 LLND组与NLLND组5年生存率综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

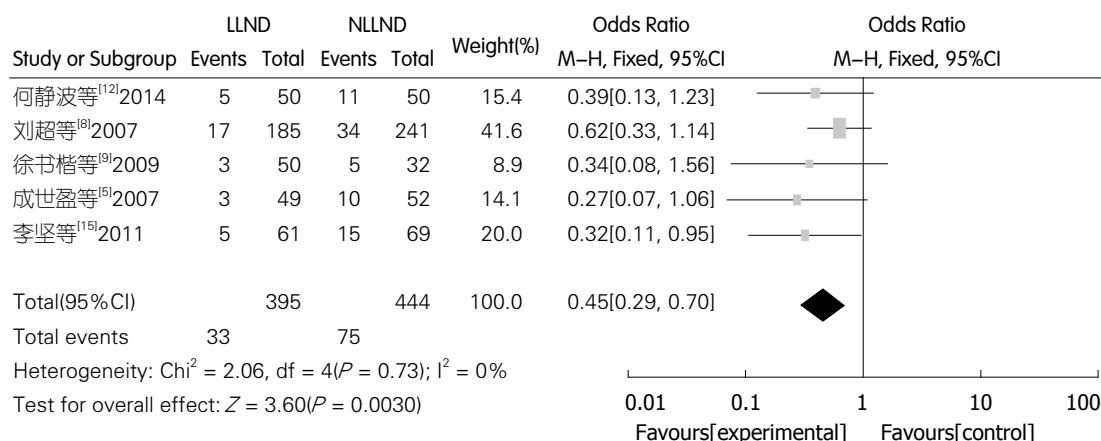


图 6 LLND组与NLLND组局部复发情况的综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

义. 所以TNM分期为III期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能够明显降低局部复发率. 侧方淋巴结清扫组与未清扫组5年生存率比较, 侧方淋巴结清扫组(59.8%)高于未清扫组(51.3%), 差异具有统计学意义 $P < 0.05$ ($P = 0.02$). 三年生存率比较, 侧方淋巴结清扫组的明显高于未清扫组(81.6% vs 63.5%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.00001$), 所以进行侧方淋巴结清扫可以有效地改善患者存活率, 对于三年生存率的改善尤为明显. 两组患者手术时间比较, 侧方清扫组手术时间明显长于未清扫组, 合并WMD为47.9 min, 且差异有统计学意义 ($P < 0.00001$). 两组患者手术失血量比较, 侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义 ($P < 0.0001$). 所以进行侧方淋巴结清扫明显延长了手术时间并且增加了术中失血, 但我们认为对于术中失血的影响相对较小. 对于直肠癌的预后情况, 影响因素较多, 例如患者肿瘤的病理类型等, 但是由于部分原始资料缺失, 所以不能对其进行多因素

分析.

Hojo等^[19]报道直肠癌扩大淋巴结清扫后出现的性功能障碍者达40%-100%, 排尿功能障碍的发生率达7%-70%^[20,21]. 针对侧方淋巴结清扫引起的较高的术后并发症, 日本学者在20世纪90年代提出了保留盆腔自主神经的侧方淋巴结清扫术. Morita等^[22]系统归纳了4种神经保护的方式: (1)完全性植物神经保留; (2)单侧植物神经保留; (3)盆壁丛植物神经保留; (4)单侧盆壁丛植物神经保留. 徐书楷等^[9]报道的50例进行侧方淋巴结清扫的腹膜返折以下直肠癌患者中, 保留植物神经组(双侧+单侧)的排尿功能恢复与性功能情况均优于未保留组 ($P < 0.01$), 双侧植物神经保留组优于单侧保留植物神经组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 经logrank时序检验, 保留植物神经组(双侧+单侧)的术后生存率和局部复发率与未保留组差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 顾晋^[23]的报道中显示, 保留盆腔植物神经的直肠癌扩大根治术的术后排尿功能障碍发生率仅为1.8%-28%.

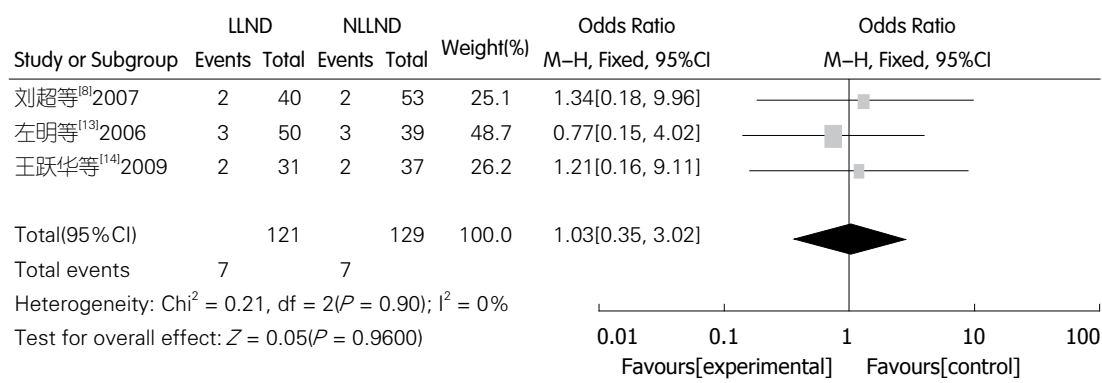


图 7 I 期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图。LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫。

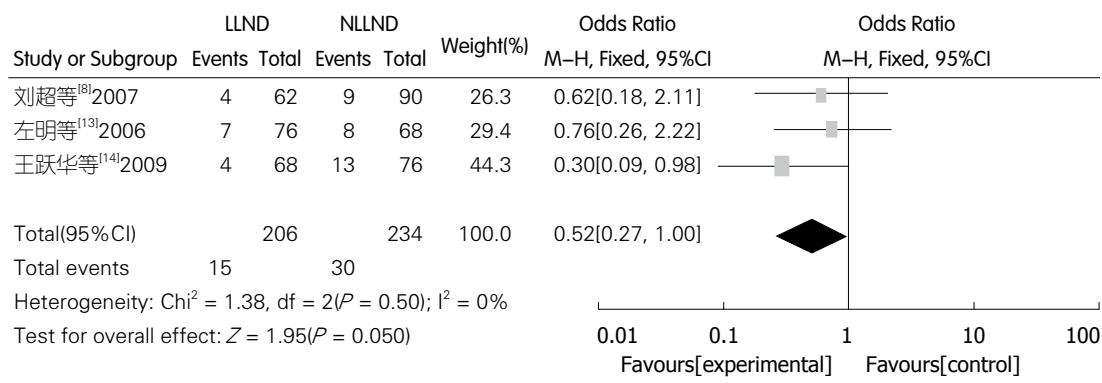


图 8 II A期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图。LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫。

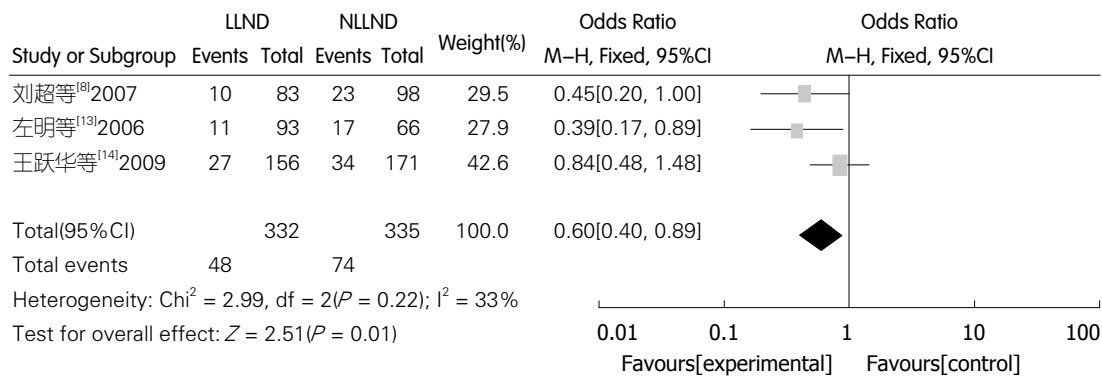


图 9 III期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图。LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫。

Maas等^[24]的研究显示, 保留盆腔自主神经的直肠癌扩大根治术的勃起功能障碍率为12.1%-33.1%, 并且术后男性保留性功能者可达63%-96%。董新舒等^[25]对进行保留盆腔自主神经的直肠癌扩大根治术98例患者进行了问卷调查, 勃起功能正常或接近正常者占79.5%。Furuhata等^[26]认为手术医师运用一定的手术技巧, 通过术中的精细操作, 侧方淋巴结清扫并不会增加并发症。

结直肠癌作为一种常见的恶性肿瘤, 目前

其发病率及病死率均达世界第3位^[27], 而我国人群中直肠癌的比例最高, 约为60%。在直肠癌患者中我国又以中、低位直肠癌患者多见, 约占60%-75%^[28]。目前术前新辅助放疗+TME的观点已在NCCN指南中被提出。荷兰结直肠癌治疗组的一项前瞻性随机对照多中心研究结果显示^[29], TME组与术前新辅助放疗+TME比较, 局部复发率由11.4%下降至5.8%, 对于远期生存率无明显改善。而Kusters等^[30]的研究结果显示, 针对局部复发, 侧方淋巴结清扫、

新辅助放疗+TME均优于单纯TME. 而侧方清扫组与新辅助放疗+TME相比无明显差异, 对于远期预后情况目前相关研究较少, 尚需将来更多的多中心、大样本、设计合理的随机对照试验来进一步研究.

4 参考文献

- Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966; 163: 272-280 [PMID: 5906618 DOI: 10.1097/0000658-196602000-00020]
- Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672 [PMID: 17041749 DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z]
- 万远廉, 潘义生, 刘玉村, 王振军, 张隽, 黄珊君. 462例中下段直肠癌淋巴转移规律与淋巴清扫范围分析. *中华外科杂志* 2001; 39: 425-428
- 吴小剑, 黄美近, 何晓生, 周旭毓, 邹一丰, 汪建平, 兰平. 直肠癌侧方淋巴结清扫术安全性与有效性的系统评价. *中华胃肠外科杂志* 2009; 3: 229-235
- 成世盈, 李丹, 陈超武, 刘祺. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌手术中的应用研究. *中国现代手术学杂志* 2007; 11: 273-275
- 陈荣海, 杨进华, 何国永. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌术中的应用价值. *河北医药* 2008; 6: 795-796
- 杨剑阁, 芮景, 杨为中, 王伟. 侧方淋巴结清扫在低位直肠手术中的应用探讨. *黑龙江医药科学* 2012; 6: 49-50
- 刘超, 刘宝善, 燕锦, 徐琳, 左明, 郑阳春. 低位直肠癌不同切除范围的疗效分析. *四川肿瘤防治* 2007; 2: 103-105
- 徐书楷, 王永忠, 胡安然. 腹膜返折以下进展期直肠癌功能性扩大根治术的临床意义探讨(附82例分析). *福建医药杂志* 2009; 5: 11-13
- 杨进华, 李宗文, 何国永. 低位直肠癌术中侧方淋巴结清扫的应用价值. *医师进修杂志* 2005; 22: 17-18
- 王劲松, 黄鸿武, 马健中, 丁锐. 直肠癌侧方淋巴结清扫预后的生存分析. *中国实用医药* 2008; 3: 52-53
- 何静波, 赵子兵, 彭小伟, 王世军. 侧方淋巴结清扫对低位直肠癌患者的治疗效果及生存效率研究. *现代诊断与治疗* 2014; 12: 52-53
- 左明, 刘宝善, 徐琳, 燕锦, 刘超. 下段直肠癌腹膜外侧方扩大清扫的临床分析. *四川医学* 2006; 27: 824-825
- 王跃华, 贾绍昌. 扩大淋巴结清扫范围对低位直肠癌预后的影响. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 723-726
- 李坚, 张阳德, 龚连生, 李年丰, 彭健, 刘蔚东. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌根治术中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 11: 3141-3145
- 王旻, 杨泽成, 房学东, 金洪勇, 刘莘, 季福建, 安立学, 张国锋. 腹腔镜辅助下低位直肠癌扩大根治术的经验体会. *中华腔镜外科杂志(电子版)* 2012; 6: 451-454
- Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Sugihara K. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 567-576 [PMID: 19404054 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a1d994]
- Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1053-1062 [PMID: 19767239 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70224-4]
- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ilio pelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 128-133 [PMID: 2914526 DOI: 10.1007/BF02553825]
- Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 495-502 [PMID: 8646349]
- Hojo K, Vernava AM, Sugihara K, Katumata K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 532-539 [PMID: 2055138 DOI: 10.1007/BF02049890]
- Morita T, Murata A, Koyama M, Totsuka E, Sasaki M. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: S78-S87; discussion S87-S88 [PMID: 14530662 DOI: 10.1097/01.DCR.0000089111.95420.BD]
- 顾晋. 中低位直肠癌手术盆腔自主神经保护的现状. *中国普外基础与临床杂志* 2005; 12: 4-6
- Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebert GM, Kranenbarg WM, van de Velde CJ. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998; 85: 92-97 [PMID: 9462393 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00530.x]
- 董新舒, 徐海涛, 李志高, 于志伟, 崔滨滨. 直肠癌扩大根治术的盆腔内脏神经保护. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 121
- Furuhata T, Okita K, Nishidate T, Ito T, Yamaguchi H, Ueki T, Akizuki E, Meguro M, Ogawa T, Kukita K, Kimura Y, Mizuguchi T, Hirata K. Clinical feasibility of laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision for advanced rectal cancer. *Surg Today* 2015; 45: 310-314 [PMID: 24792010 DOI: 10.1007/s00595-014-0906-4]
- 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]
- 汪建平, 陈孝平. 直肠癌(外科学8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 406
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for

- resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646 [PMID: 11547717 DOI: 10.1056/NEJMoa010580]
- 30 Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, Putter H, Moriya Y.

A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 2009; 249: 229-235 [PMID: 19212175 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190a664]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

肠道菌群失调与自闭谱系障碍患者胃肠失调的关系研究进展

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩

姜城子, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩, 中国科学院深圳先进技术研究院医药所食品安全及环境技术研究室 广东省深圳市 518055

秦燕燕, 深圳职业技术学院 广东省深圳市 518055

周少明, 深圳儿童医院消化内科 广东省深圳市 518038

姜城子, 研究助理, 主要从事功能性食品及肠道微生物的研究.

基金项目: 深圳市科技计划基金资助项目, Nos. CXZZ20150529144041624, CXZZ20150422152108120; 深圳职业技术学院青年创新基金资助项目, No. 601622K24011.

作者贡献分布: 姜城子与秦燕燕负责论文写作; 潘永龙、颜晓庆及王彦博负责文献数据整理; 梁岩与周少明审校.

通讯作者: 梁岩, 研究员, 518055, 深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道1068号, 中国科学院深圳先进技术研究院医药所食品安全及环境技术研究室. yan.liang@siat.ac.cn
电话: 0755-86585247

收稿日期: 2016-05-12

修回日期: 2016-06-17

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-28

Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders

Cheng-Zi Jiang, Yan-Yan Qin, Shao-Ming Zhou, Yong-Long Pan, Xiao-Qing Yan, Yan-Bo Wang, Yan Liang

Cheng-Zi Jiang, Yong-Long Pan, Xiao-Qing Yan, Yan-Bo Wang, Yan Liang, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Yan-Yan Qin, Shenzhen Polytechnic, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Shao-Ming Zhou, Department of Gastroenterology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Science and Technology Program Fund, Nos. CXZZ20150529144041624 and CXZZ20150422152108120; Shenzhen Polytechnic Innovation Fund for Young Scholars, No. 601622K24011.

Correspondence to: Yan Liang, Researcher, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, 1068 Xueyuan Avenue, Shenzhen University Town, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China. yan.liang@siat.ac.cn

Received: 2016-05-12

Revised: 2016-06-17

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-28

Abstract

Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of neurodevelopmental disorders with increasing morbidity. Gastrointestinal disorders such as diarrhea, constipation and abdominal pain are common among patients with ASDs. This article reviews studies on gastrointestinal disorders among ASD patients, with great importance attached to the role of gut microbiota in ASD pathogenesis. We propose that food rich in probiotics and/or prebiotics should be designed for ASD patients to help improve their gut microbiota disorders.

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

背景资料

自闭谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一系列以社交障碍、沟通困难以及重复刻板行为为特征的广泛发育障碍类疾病, 包括自闭症、阿斯伯格综合征、儿童瓦解性精神障碍、广泛性发育障碍未注明型等. ASD发病率近年来持续攀升, 引起了学界的广泛关注.

同行评议者

刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 汪海峰, 教授, 硕士生导师, 浙江农林大学动物科技学院

■ 创新盘点

目前对ASD相关研究进展的论述较多,但本文从ASD患者胃肠失调着手,综述了肠道菌群与ASD发病的密切联系,介绍了ASD患者胃肠失调机制研究前沿进展,并探讨从改善肠道菌群角度改善ASD胃肠失调的可行性。

Key Words: Autism spectrum disorder; Gastrointestinal disorder; Gut microbiota; Fermented food; Probiotics

Jiang CZ, Qin YY, Zhou SM, Pan YL, Yan XQ, Wang YB, Liang Y. Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3281-3287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3281>

摘要

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一类神经发育障碍疾病,近年来其发病率不断攀升,患者常伴随腹泻、便秘、腹痛等胃肠失调症状,给患者自身及其家庭都带来巨大痛苦。本文综述了ASD患者胃肠失调方面的研究进展,重点关注了肠道菌群失调在其中的影响,并提出可针对ASD患者肠道菌群失调开发富含益生菌和/或益生元食品。

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

关键词: 自闭症谱系障碍; 胃肠失调; 肠道菌群; 发酵食品; 益生元

核心提示: 本文综述了自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)患者胃肠失调的近年研究进展,重点关注了肠道菌群在其中扮演的角色,并提出从调理肠道菌群角度着手改善ASD患者胃肠失调的治疗思路。

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩. 肠道菌群失调与自闭症谱系障碍患者胃肠失调的关系研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3281-3287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3281>

0 引言

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD),或称广泛性发育障碍(pervasive developmental disorders, PDD),是一类以社会功能缺失、语言和非语言沟通异常以及行为和兴趣的刻板局限为主要特征的广泛性发育障碍^[1]。ASD可分为自闭症(autism disorder)、阿斯伯格综合征(asperger syndrome)、儿童瓦解性精神障碍(childhood disintegrative disorder)、广泛性发育障碍未注明型(pervasive developmental

disorder not otherwise specified)等多个类别,自闭症是其中较为严重的一种。ASD发病性别差异显著,男女发病比例达到4:1-6:1^[2]。ASD患儿被喻为“星星的孩子”,因为他们听力视力无碍却不能与人正常沟通,生活在一个人的世界里^[3]。ASD致残率高,难以治愈,给患者和家庭带来巨大痛苦。流行病学研究表明,近40年来,ASD的发病率呈持续上升趋势。以美国为例,2011-2013年的ASD发病率为1.25%,而2014年国民健康调查报告显示发病率已升至2.24%^[4]。作为一种多因素疾病,ASD发病受环境因素和遗传因素的双重影响,其中肠道菌群与ASD发病机制、病程进展和ASD患者特有的胃肠并发症的相关性近年来受到广泛关注^[5]。

1 ASD患者胃肠失调的流行病学初探

ASD患者普遍存在胃肠不适症状^[6]。研究显示,90%以上的ASD患者都不同程度受到胃肠失调的困扰^[7]。美国2012年一项ASD人群调查报告显示,3-17岁ASD患儿发生便秘、腹泻、结肠炎的风险显著高于正常儿童^[8]。在精神发育异常人群中,ASD患者出现便秘或腹泻的概率比智力障碍者高70%,出现胃肠功能障碍的概率比注意缺陷多动症患者高出一倍^[9]。

胃肠失调会影响ASD患者日常营养的摄入,引起体质虚弱和营养不良。Adams等^[10]和Gorrindo等^[11]的研究还分别指出,ASD患儿胃肠不适严重程度和其自闭程度高度相关。Nikolov等^[12]对172例ASD患儿进行调查,发现胃肠不适的ASD患儿更加焦虑易怒,并且表现出更严重的社交回避。Mazefsky等^[13]发现胃肠失调的ASD儿童都存在较严重的情感问题,而Maenner等^[14]发现胃肠不适的ASD儿童更容易产生对立违抗性障碍。临床研究表明,ASD患者部分异常行为可能源自对腹痛等生理痛苦的发泄和表达尝试^[15],因此,一些研究者呼吁,当ASD患者的异常行为突然增加,应首先进行内科检查,以排除消化系统疾病^[7]。胃肠失调还会引起睡眠质量下降,研究显示,胃肠失调的ASD儿童存在睡眠障碍的比例比没有胃肠失调的ASD儿童高出四倍多^[7]。胃肠失调影响了ASD患者的生活质量,干扰了行为评估和康复训练,不利于患者的身心发展。

ASD患者最常见的消化道症状包括便

秘、腹痛和腹泻, 其他如小肠结肠炎^[16]、淋巴结节性增生^[17]、胃炎、食管炎^[18]、反流食管炎、双糖酶活性下降^[19]等消化系统疾病也曾见报道。此外, 研究者还发现, ASD患者的肠道存在器质性改变, 如de Magistris等^[18]报道了36.7%的ASD患者存在肠壁通透性增加的情况, 肠道中某些免疫球蛋白和细胞因子的水平也异常升高^[20]。

除消化系统疾病以外, ASD患者肠道菌群也出现显著异常^[21]。迄今为止, 已经证明肠道菌群失调与多发性硬化症、精神分裂、阿尔茨海默病等多种中枢神经系统疾病存在相关性^[22]。理解肠道菌群在ASD发病及ASD患者胃肠失调中扮演的角色, 对于提出有效的治疗策略有重要意义。

2 肠道菌群失调与ASD

在对ASD患者和正常人粪便样本进行分析时, 研究者发现两者肠道菌群之间存在细菌种类和数量的显著差异。拟杆菌(*Bacteroides*)、变形菌(*Proteobacteria*)、放线菌(*Actinomycetes*)和厚壁菌(*Phylum Firmicutes*)是正常人肠道内的四种优势菌。Finegold等^[23]研究发现, 这四种菌在ASD儿童和正常儿童肠道中的含量显著不同, ASD儿童肠道中拟杆菌(*Bacteroidetes*)数量更多, 厚壁菌(*Firmicutes*)数量更少。De Angelis等^[24]则在ASD儿童肠道发现八叠球菌(*Sarcina*)、喜热菌(*Caloramator*)、梭菌(*Clostridium*)的显著上升, 和优杆菌(*Eubacteriaceae*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)的显著减少。Parracho等^[25]利用荧光原位杂交技术分析粪便样品, 发现ASD儿童粪便中溶组织梭菌(*Clostridium histolyticum*)含量显著高于未患病兄弟姐妹及无血缘关系的其他正常儿童。Martirosian等^[26]则在ASD儿童肠道中检测到产气荚膜杆菌(*Clostridium perfringens*)显著增加。

正常成年人肠道中共生着多达 10^{13} - 10^{14} 个微生物, 是人体自身细胞数量的10-100倍^[27,28]。肠道菌群具有复杂的生理功能, 能合成分泌某些维生素, 构成肠道免疫屏障并参与调节人体代谢^[29]。大部分ASD患者在3岁以前的幼儿期发病, 而这一时期恰好与人类肠道菌群快速发育阶段重合, 这提示ASD发病很可能与早期肠道菌群发育异常有关^[30]。

早在19世纪和20世纪初, 人们就已经认识到肠与脑之间存在联系, 提出了脑-肠轴(brain-gut axis)联合调控人心理行为的理论^[31,32]。随后, 随着肠道菌群在维持身心健康方面的重要影响被逐渐揭示, 人们了解到, 肠道菌群不仅是肠、脑之间沟通的桥梁, 其本身也会对宿主的心理和行为产生复杂影响, 于是肠道菌群被加入肠-脑轴中, 形成“菌-肠-脑轴”(microbiota-gut-brain axis)的新概念, 以指代包含肠道、肠道菌群及大脑在内的, 会对人行为心理产生重大影响的一整个复杂调控体系^[33-35]。目前研究揭示, 肠道菌群、肠、大脑三者之间可以通过免疫系统、分泌神经递质和刺激迷走神经等多种途径传递信息^[31]。健康人体内, 肠道菌群与宿主处于一种微妙的平衡状态, 这种平衡一旦打破, 可能会引起免疫系统、神经系统、机体营养吸收和物质代谢等多方面的失调, 并最终在宿主情绪和行为上体现出来^[36-38]。换言之, 肠道菌群失调将有可能引起免疫系统、神经系统、机体营养和代谢等多方面失调, 从而间接增加中枢神经系统紊乱风险。迄今为止, 肠道菌群失调导致以上病理性改变的证据已十分充分。以免疫系统为例, Olszak等^[39]曾用无菌小鼠证实了早期暴露于不同的微生物, 会长久地影响小鼠自然杀伤T细胞的细胞功能。此外, 许多临床研究也揭示了肠道菌群失调与过度免疫之间的联系, 肠道菌群失调会增加炎症性肠病、类风湿性关节炎、I型糖尿病等自免疫疾病风险^[40]。神经系统方面, Bravo等^[41]在鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)引发的小鼠焦虑模型实验中发现, 切断小鼠的迷走神经会使焦虑行为减少, 提示肠道微生物可以通过迷走神经调控宿主行为。Bercik等^[42,43]研究了小鼠自主神经传导被阻断的情况下, 肠道菌群对中枢神经系统和行为的影响, 发现当肠道菌群被抑制后, 小鼠大脑海马体中神经营养因子显著增加, 且小鼠表现出更多的探索行为, 这说明肠道菌群存在神经传导以外的调节途径。肠道作为人体第一大消化器官, 是吸收食物营养的重要场所, 肠道菌群失调会直接干扰宿主营养摄取和物质代谢过程。以硫元素为例, 食物中以硫酸盐形式存在的硫元素可以被肠道吸收, 若硫酸盐被还原为硫化氢则会逸散导致生物利用率降低。脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)是肠道中一种可以特异性还原硫酸盐为硫化氢的细菌,

应用要点

本文在综述肠道菌群与ASD发病及伴发胃肠失调相关性的研究进展基础上, 提出用植物性原料生产发酵食品用于调理ASD患者肠道菌群, 对于推动ASD治疗方案的完善, 有一定启发意义。

■同行评价

ASD患者普遍存在腹泻、便秘、腹痛等胃肠不适和其他消化系统疾病, 伴随着肠道菌群的群落结构异常, 阐述两者的关系及影响作用机制, 具有重要意义。

正常人肠道中, 脱硫弧菌含量较少。如果脱硫弧菌在肠道异常增殖, 则导致食物中大量硫酸盐被还原为硫化氢逸散, 不能被宿主吸收利用^[44]。长期硫元素摄入不足会引起系统性硫缺乏, 后者与ASD发病存在相关性^[45]。与此相呼应, Finegold等^[46]的研究报道了ASD患者肠道中脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)数量显著上升的事实。 β -丙氨酸是另一种与ASD发病风险相关的化合物, 能透过血脑屏障并与抑制性神经递质 γ -氨基丁酸发生了拮抗, 引发ASD典型的社交障碍^[47]。Emam等^[47]分析了儿童粪便中的真菌, 发现ASD与白色念珠菌(*Candida albicans*)过度增殖显著相关。

肠道菌群位于人体消化吸收的第一大器官肠道, 并与中枢神经系统存在密切联系, 通过分泌活性物质、调控免疫反应和脑外神经的介导, 调控宿主精神状况及外在行为, 在ASD发病占据不容忽视的角色。

3 治疗与干预

目前, 肠-菌-脑和外在行为之间的紧密关联已经获得普遍认同。肠道菌群作为治疗和改善ASD的有效切入点, 可以通过抗生素和益生菌制剂等方式干预。口服抗生素可以快速抑制肠道中有害菌, 矫正肠道菌群结构失衡。动物实验方面已取得较多进展, 如Gareau等^[48]用抗生素治疗因接种鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)而表现出记忆障碍的小鼠, 服用抗生素后小鼠记忆力显著提高。一些ASD患者口服万古霉素和甲硝唑后也表现出自闭行为减少, 胃肠症状减轻^[49]。但抗生素治疗一旦中止, 原有自闭症状会强烈反复。此外, 长时间服用抗生素容易使细菌产生抗药性, 为了保持最佳治疗效果, 服用者往往需要不断加大用量。

通过微生物制剂改善ASD的相关干预实验是近年来ASD研究的另一大热点。Hsiao等^[50]给自闭模型小鼠接种脆弱杆菌(*Bacteroides fragilis*)后, 小鼠肠道通透性下降, 肠道菌群趋于正常, 小鼠的焦虑程度减轻, 重复强迫行为减少。Messaoudi等^[51]研究了瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus* R0052)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum* R0175)对大鼠和健康志愿者的心理状态影响, 发现两种菌制剂能显著减少大鼠焦虑行为, 并有效缓解志愿者心理压力。Kałuzna-Czaplińska等^[52]让ASD儿童口服

嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus Acidophilus*)或安慰剂, 随后进行行为学评分。该研究发现, 实验组儿童注意力更集中, 能更好地根据命令做出相应反应。Parrocho等^[53]研究团队比较了服用植物乳杆菌WCSF1(*Lactobacillus Plantarum*)和安慰剂对ASD患者行为的影响, 发现植物乳杆菌组在反社会行为、焦虑水平和交流障碍方面的表现优于安慰剂组。Tomova及其同事研究发现补充益生菌制剂能矫正ASD儿童的肠道菌群异常, 缓解胃肠失调^[54]。除了纯菌制剂之外, 富含益生菌的食物可能也能对ASD患者有一定改善。如Tillisch等^[55]的研究还指出, 补充含有益生菌的酸奶能使志愿者心情更愉悦, 其机制或许与酸奶对肠道菌群的影响有关。除了益生菌, 食品中的功能性低聚糖也能促进肠道益生菌增殖。针对ASD患者肠道菌群失调的情况, 多食用含有益生菌或益生元的食物也许有助于肠道健康。而一些研究显示某些ASD患者可能存在对酪蛋白和谷蛋白不耐受的情况^[18], 因此ASD患者在补充益生菌或益生元时, 最好同时控制酪蛋白和谷蛋白的摄入。

近年来, 以果蔬作为发酵原料的功能性食品研究在世界多地均有开展。果蔬原料通常具有纤维素含量高、蛋白质含量低的特点。Harima-Mizusawa等^[56]新近发表了用植物乳杆菌(*Lactobacillus Plantarum*)发酵柑橘汁的研究报告, 我们所在的研究团就植物发酵液在抗氧化、抗癌方面的功效进行了相关研究, 取得了积极的进展^[57]。这种以植物性原料发酵的方法, 避免了引入过多蛋白质, 同时保留了功能性低聚糖、矿物质等有益成分, 或可成为开发ASD患者特殊功能性食品的一种思路。相关研究的推进不仅有助于彻底理解肠道菌群与ASD发病的联系, 也能为治疗和改善ASD患者胃肠失调提供新的思路。

4 结论

ASD患者在出现广泛发育障碍的同时, 伴随着胃肠失调, 消化系统疾病风险增加。越来越多的证据表明, 菌-肠-脑轴在ASD发病及胃肠失调中均扮演了重要角色。肠道菌群通过与肠道、大脑的交互沟通调控宿主的心理状况和生理行为。当肠道菌群出现失调, 会通过神经、体液、免疫等多种途径传递至脑与肠道, 引起ASD和胃肠失调。鉴于肠道菌群对于宿主

健康的重要影响, 越来越多针对肠道菌群的治疗与干预手段随之出现. 其中, 利用益生菌和益生元促进肠道菌群平衡是较有前景的治疗思路. 然而, 肠道菌群影响ASD发病和胃肠失调的具体机制尚未彻底阐明, 是肠道菌群结构失衡还是个别菌种异常增殖诱发了ASD目前尚不能明确, 有待进一步研究. 此外, 益生菌和益生元在ASD患者中的应用, 仍主要见于科研报道, 距离广泛地应用于实际治疗, 还有许多工作要做.

5 参考文献

- Whitehouse AJ, Stanley FJ. Is autism one or multiple disorders? *Med J Aust* 2013; 198: 302-303 [PMID: 23545020]
- 郭德华, 杨广学. 环境因素与自闭症: 中国慢性病预防与控 2012; 20: 599-603
- 刘春. 《星星的孩子》: 自闭、麻木与资本时代. 电影艺术 2012; 4: 35-37
- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report* 2015; (87): 1-20 [PMID: 26632847]
- Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cuniff CM, Daniels JL, Kirby RS, Leavitt L, Miller L, Zahorodny W, Schieve LA. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1268-1276 [PMID: 18945690 DOI: 10.1093/aje/kwn250]
- Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 1117-1127 [PMID: 24193577 DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x]
- Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, Whitaker AH, Atkins D, Bauman ML, Beaudet AL, Carr EG, Gershon MD, Hyman SL, Jirapinyo P, Jyonouchi H, Kooros K, Kushak R, Levitt P, Levy SE, Lewis JD, Murray KF, Natowicz MR, Sabra A, Wershil BK, Weston SC, Zeltzer L, Winter H. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 2010; 125 Suppl 1: S1-S18 [PMID: 20048083 DOI: 10.1542/peds.2009-1878C]
- Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, Mawe G, Patterson P, Jones NE. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics* 2012; 130 Suppl 2: S160-S168 [PMID: 23118247 DOI: 10.1542/peds.2012-0900N]
- Bramati-Castellari I, Patel VB. Repeat-measures longitudinal study evaluating behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism before, during and after visceral osteopathic technique (VOT). *J Bodyw Mov Ther* 2016; 1-10 [DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.01.001]
- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 22 [PMID: 21410934 DOI: 10.1186/1471-230X-11-22]
- Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res* 2012; 5: 101-108 [PMID: 22511450 DOI: 10.1002/aur.237]
- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posey DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 405-413 [PMID: 18791817 DOI: 10.1007/s10803-008-0637-8]
- Mazefsky CA, Schreiber DR, Olin TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism* 2014; 18: 493-501 [PMID: 24104507 DOI: 10.1177/1362361313485164]
- Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1520-1525 [PMID: 22012246 DOI: 10.1007/s10803-011-1379-6]
- Carr EG, Owen-Deschryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 413-424 [PMID: 16897378]
- Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2285-2295 [PMID: 11007230]
- Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K, Anthony A. The significance of ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 827-836 [PMID: 16003132]
- de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, Carteni M, De Rosa M, Francavilla R, Riegler G, Militerni R, Bravaccio C. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 418-424 [PMID: 20683204 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dccc4a5]
- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999; 135: 559-563 [PMID: 10547242]
- 段云峰, 吴小莉, 金锋. ASD的病因和治疗方法研究进展. 中国科学: 生命科学 2015; 9: 820-844
- Mangiola F, Ianaro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 361-368 [PMID: 26755882 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.361]

- 22 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 23 Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, Liu M, Molitoris DR, Green JA. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-453 [PMID: 20603222 DOI: 10.1016/j.janaerobe.2010.06.008]
- 24 De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazzanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* 2013; 8: e76993 [PMID: 24130822 DOI: 10.1371/journal.pone.0076993]
- 25 Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 2005; 54: 987-991 [PMID: 16157555 DOI: 10.1099/jmm.0.46101-0]
- 26 Martirosian G, Ekiel A, Aptekorz M, Wiechula B, Kazek B, Jankowska-Steifer E, Jóźwiak J, Moskałewski S. Fecal lactoferrin and Clostridium spp. in stools of autistic children. *Anaerobe* 2011; 17: 43-45 [PMID: 21167951 DOI: 10.1016/j.janaerobe.2010.12.003]
- 27 颜晓庆, 陈宏运, 吴彬彬, 刘春花, 梁岩. 肠道微生物与人体健康综述. 集成技术 2014; 4: 87-93
- 28 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]
- 29 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
- 30 Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 294-307 [PMID: 25313849 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597]
- 31 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712 [PMID: 22968153 DOI: 10.1038/nrn3346]
- 32 Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4-15 [PMID: 23279728 DOI: 10.1111/nmo.12046]
- 33 Rhee SH, Poethoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314 [PMID: 19404271 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35]
- 34 Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735-742 [PMID: 23000955 DOI: 10.1038/nrmicro2876]
- 35 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- 36 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
- 37 Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94 [PMID: 22162969 DOI: 10.3389/fphys.2011.00094]
- 38 Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 187-192 [PMID: 21303428 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x]
- 39 Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, Blumberg RS. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012; 336: 489-493 [PMID: 22442383 DOI: 10.1126/science.1219328]
- 40 Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun* 2010; 34: J220-J225 [PMID: 19963349 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.11.007]
- 41 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 42 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-e3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- 43 Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 405-413 [PMID: 22404222 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x]
- 44 丁俊荣. 不同人群脱脂菌数量及肠道菌群多样性分析. 无锡: 江南大学, 2012
- 45 Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008; 29: 190-201 [PMID: 18031821 DOI: 10.1016/j.neuro.2007.09.010]
- 46 Finegold SM. Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses* 2011; 77: 270-274 [PMID: 21592674 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.04.032]
- 47 Emam AM, Esmat MM, Sadek AA. Candida Albicans infection in Autism. *Am J Sci* 2012; 8: 739-744
- 48 Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, Macqueen G, Sherman PM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60:

- 307-317 [PMID: 20966022 DOI: 10.1136/gut.2009.202515]
- 49 Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, Nelson MN, Wexler HM. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-435 [PMID: 10921511 DOI: 10.1177/088307380001500701]
 - 50 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]
 - 51 Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-764 [PMID: 20974015 DOI: 10.1017/S0007114510004319]
 - 52 Kałużna-Czaplińska J, Błaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* 2012; 28: 124-126 [PMID: 22079796 DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.002]
 - 53 Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind placebo controlled crossover- designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010; 5: 69-74
 - 54 Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015; 138: 179-187 [PMID: 25446201 DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033]
 - 55 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401, 1401.e1-e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
 - 56 Harima-Mizusawa N, Kamachi K, Kano M, Nozaki D, Uetake T, Yokomizo Y, Nagino T, Tanaka A, Miyazaki K, Nakamura S. Beneficial effects of citrus juice fermented with *Lactobacillus plantarum* YIT 0132 on atopic dermatitis: results of daily intake by adult patients in two open trials. *Biosci Microbiota Food Health* 2016; 35: 29-39 [PMID: 26858928 DOI: 10.12938/bmfh.2015-010]
 - 57 李晓青, 刘俊江, 陈宏运, 张艳玲, 崔红燕, 梁岩. 植物发酵液的发展及其功效. *农产品加工(学刊)* 2014; (1): 70-72

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲

背景资料

以往小肠是内镜检查的盲区, 有限的检查方法有各自的局限性。目前胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)已在临床上广泛应用, 显示了其在小肠疾病诊断中的价值。

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲, 上海同济大学附属东方医院消化科上海市 200120

刘雁冰, 主治医师, 主要从事小肠疾病的诊断和治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘菲与刘雁冰设计; 研究过程中由刘雁冰、孙燕及蔡玲燕收集病例并进行相关操作; 刘雁冰与袁琼英进行数据分析及论文写作。

通讯作者: 刘菲, 教授, 主任医师, 200120, 上海市浦东新区即墨路150号, 上海市同济大学附属东方医院消化内科。liufeigu2010@163.com

收稿日期: 2016-06-03

修回日期: 2016-06-30

接受日期: 2016-07-11

在线出版日期: 2016-07-28

Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases

Yan-Bing Liu, Yan Sun, Ling-Yan Cai, Qiong-Ying Yuan, Fei Liu

Yan-Bing Liu, Yan Sun, Ling-Yan Cai, Qiong-Ying Yuan, Fei Liu, Department of Gastroenterology, Oriental Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Correspondence to: Fei Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Oriental Hospital Affiliated to Tongji University, 150 Jimo Road, Pudong District, Shanghai 200120, China. liufeigu2010@163.com

Received: 2016-06-03

Revised: 2016-06-30

Accepted: 2016-07-11

Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess diagnostic value of capsule

endoscopy (CE) combined with computed tomography enterography (CTE) for small bowel diseases.

METHODS: One hundred and fourteen patients with suspected small bowel diseases underwent CE and CTE examinations (interval time 2-7 d). The diagnostic accuracy for small bowel diseases was compared between CE and CTE, based on pathological or follow-up results. The diagnostic accuracy of combined CE and CTE was also estimated.

RESULTS: The symptoms of enrolled patients included obscure gastrointestinal bleeding (OGIB, 35 cases), unexplained abdominal pain (32 cases), suspected Crohn's disease (29 cases) and unexplained weight loss (18 cases). For OGIB, CE had a higher diagnostic accuracy than CTE (51.4% vs 40.0%, $P < 0.05$). The diagnostic accuracy reached 57.1% when the two methods were combined. For unexplained abdominal pain, diagnostic accuracy was comparable between CE and CTE (46.9% vs 40.6%, $P > 0.05$). The diagnostic accuracy reached 59.3% when the two methods were combined, which was higher than that of CE or CTE alone. For suspected Crohn's disease, CE had a higher diagnostic accuracy than CTE (86.2% vs 65.5%, $P < 0.05$). The diagnostic accuracy reached 93.1% when the two methods were combined, which was higher than that of CTE alone.

CONCLUSION: Both CE and CTE prove to be effective procedures for patients with suspected small bowel disease, but the diagnostic value of CE is higher than that of CTE for OGIB and suspected Crohn's disease.

同行评议者

张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

The combination of CE and CTE may be a better strategy.

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

Key Words: Capsule endoscopy; CT enterography; Small bowel disease

Liu YB, Sun Y, Cai LY, Yuan QY, Liu F. Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3288-3292 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3288.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3288>

摘要

目的: 评估胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)联合小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)对小肠疾病的诊断价值。

方法: 回顾分析114例疑似小肠疾病的患者,在间隔2-7 d内先后行CE及小肠CTE检查,参照最终诊断结果(病理诊断或后续随访结果),比较这两种检查方法发现小肠疾病的阳性率,以及二者联合对小肠疾病诊断准确性的影响。

结果: 114例患者中,不明原因消化道出血35例,不明原因腹痛(伴或不伴大便习惯改变)32例,疑诊克罗恩病29例,不明原因消瘦18例。CE和CTE对不明原因消化道出血的诊断阳性率分别为51.4%和40.0%,二者相比有统计学意义($P<0.05$),二者联合诊断阳性率为57.1%。CE和CTE对不明原因腹痛患者的病变检出率差异不大(46.9% vs 40.6%, $P>0.05$),二者联合诊断的阳性率为59.3%,较单独CE和CTE诊断率更高($P<0.05$)。对疑诊克罗恩病患者,CE能更多地发现小肠病变,诊断阳性率高于CTE(86.2% vs 65.5%, $P<0.05$),联合二者检查,诊断阳性率提高到93.1%,与CTE相较有显著差异。

结论: CE和CTE对疑似小肠疾病患者都有较好的诊断价值,但CE对不明原因消化道出血、疑似克罗恩病的诊断价值高于CTE,二者联合意义更大。

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

关键词: 胶囊内镜; 小肠CT造影; 小肠疾病

核心提示: 本文通过分析胶囊内镜(capsule endoscopy)和小肠CT造影(computed tomography enterography)对疑似小肠疾病患者的检查结果,比较这两种检查技术诊断小肠疾病的阳性率,以探讨二者对小肠疾病的诊断价值,为指导临床提供依据。

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲. 胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3288-3292 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3288.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3288>

0 引言

小肠在体内迂曲延长,传统检查手段受到限制。近几年胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)、小肠镜、小肠CT等的应用,极大提高了小肠病变的检出率。而小肠镜属于侵入性检查,部分患者难以耐受,且很大程度上依赖于操作者的经验。CE的优势在于无创、全小肠检查成功率高,能清晰显示小肠微小黏膜病变,揭示病变累及范围^[1]。小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)则可显示肠壁增厚、强化、狭窄等小肠内外病变。二者在临床应用中显示出各自的优势和局限性^[2]。我们回顾研究近10年来上海同济大学附属东方医院应用和小肠CE和CTE对小肠疾病的诊疗情况。

1 材料和方法

1.1 材料 收集上海同济大学附属东方医院2006-06/2015-10共10年间因疑似小肠疾病而接受CE和小肠CT成像的患者,共计114例,其中门诊36例,住院78例。年龄范围19-82岁,平均年龄55.4岁。114例患者的症状分布如下:不明原因消化道出血(显性出血或粪隐血试验阳性)35例,不明原因腹痛(伴或不伴大便习惯改变)32例,疑诊克罗恩病29例,不明原因消瘦18例。所有患者均接受了常规的胃镜、肠镜检查。疑诊克罗恩病指的是肠镜检查显示回肠末端或结肠有溃疡而需进一步明确小肠病变者。受检者中无孕妇、儿童,无吞咽困难、胃肠道瘘管、置入心脏起搏器者,所有受检者均签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查: 所有患者在间隔2-7 d内先后行CE及CTE检查。(1)CE检查: 检查前1 d进食流质,

■ 研究前沿

小肠疾病的诊断依赖于所选择的检查技术。由于CE和小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)各自的优势,二者的联合检查将有助于提高小肠疾病的诊断率,但目前相关的对比研究仍较欠缺。

■ 相关报道

就CE和CTE对小肠疾病的诊断率、敏感性和特异性而言,尽管研究者众多,但得出的结论却差别很大,但多数均支持联合检查。

■创新盘点

本研究将疑似小肠疾病者根据不同临床症状群(腹痛、消化道出血、疑诊克罗恩病、消瘦等)加以分类, 分别比较CE和CTE的诊断差异, 以探讨各自的优势及互补意义。

晚8点后禁食, 口服20%甘露醇500 mL或聚乙二醇4000电解质溶液2包(商品名: 恒康正清)溶解在2000 mL中, 2 h内喝完, 检查当天禁食, 检查前半小时部分患者口服祛泡剂二甲基硅油。采用以色列Given公司提供的PillCamCE或韩国MiroCam CE进行检查。前者以2帧/s的速度拍摄图像, 检查时间累计8 h, 后者以3帧/s的速度拍摄, 检查时间累计12 h; (2)CTE: 患者空腹12 h, 检查前60 min口服25%等渗甘露醇500 mL, 5%葡萄糖氯化钠1500 mL, 作为小肠阴性对比剂使肠腔充分扩张, 并于检查前10 min肌注山莨菪碱10 mg。采用64排螺旋CT对患者进行平扫、动脉期和门脉期扫描, 扫描范围自横膈面至耻骨联合水平, 包括了全部小肠。

1.2.2 图像分析: PillCam CE或韩国MiroCam CE视频图像由2位富有经验的消化科医生进行分析, 记录CE在小肠中的阳性发现。CTE由2名影像科副主任医师对横断面CT图像和多平面重建图像进行分析, 记录包括: (1)肠道病变部位; (2)肠道黏膜病变性质, 即节段性肠壁增厚、分层、异常强化; (3)有无肠腔狭窄、近端肠管扩张或黏连; (4)肠管外病变、肠周脂肪密度增高、肠系膜血管扩张、腹腔淋巴结肿大、瘘管和/或窦道、腹腔脓肿等^[3]。

统计学处理 手术病例以病理诊断为金标准, 非手术病例依据后续检查及随访结果给出最终诊断。可疑病变经其他检查及随访排除器质性病变者按阴性统计; CE仅观察到小肠黏膜出血而无其他器质性异常时按阴性统计。对照最终诊断, 统计CE、CTE对小肠病变的检出率以及2种检查方法联合使用的诊断阳性率。采用SPSS统计学软件进行分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 114例患者中, 46例先行CE检查, 68例先行CTE检查。4例受试者发生胶囊嵌顿, 2例经双气囊小肠镜取出, 2例经手术取出。CE的全小肠检查成功率为93.9%(107/114)。CE所拍摄的图像绝大部分清晰, 一部分患者因小肠气泡及粪渣影响小肠图像质量。手术患者共计13例。所有患者均顺利完成CTE检查。

2.2 诊断结果 35例不明原因消化道出血中, 最

终有26例明确病因, 其中20例经CE或CTE明确, 另6例经血管造影或手术明确。CE和CTE发现的病变包括血管畸形(12例, 在出院后的随访中进一步证实)、间质瘤(1例)、克罗恩病(2例)、小肠非特异性炎症(4例)、小肠息肉(1例)等。其中CE诊断18例, 诊断率为51.4%(18/35), CTE诊断14例, 诊断率为40.0%(14/35), 经检验 $P<0.05$ 。CE和CTE联合诊断的阳性率为57.1%(20/35), 与单纯CE比, $P>0.05$, 与CTE比, $P<0.05$ 。在CE检查中另有6例患者虽显示小肠内活动性出血但不能显示病灶, 按诊断阴性处理, 后行血管造影或手术确诊。最终26例确诊患者中, 有22例经保守治疗后好转, 4例行剖腹探查, 手术切除病灶。

32例不明原因腹痛(伴或不伴大便秘习惯改变)患者中, CE和CTE共检出病变19例, 最后诊断克罗恩病5例, 小肠间质瘤2例, 淋巴瘤2例, 小肠非特异性炎症7例, 小肠息肉3例。另13例未显示任何器质性病变, 结合病史, 诊断为功能性胃肠病。在19例检出者中, CE检出15例, 检出率为46.9%(15/32), CTE检出13例, 检出率为40.6%(13/32), 二者相较无统计学意义($P>0.05$)。CE和CTE联合诊断的阳性率为59.3%(19/32), 较CE及CTE相比有统计学意义($P<0.05$)。其中2例间质瘤和2例淋巴瘤患者均发生胶囊嵌顿于小肠, 1例淋巴瘤患者经小肠镜取出胶囊并接受手术治疗, 另3例在术中取出胶囊, 手术病理获得证实。

29例疑诊克罗恩病的患者中, CE检出小肠病变25例, 检出率为86.2%(25/29), CTE检出19例小肠病变, 检出率为65.5%(19/29), CE比CTE能发现更多的小肠病变, 二者相较有统计学意义($P<0.05$)。此外, CTE还发现2例具有临床意义的肠外病变(1例肛漏, 1例腹腔脓肿)。CE和CTE联合诊断的阳性率为93.1%(27/29), 与CE比较 $P>0.05$, 与CTE相比 $P<0.05$ 。有22例最终确诊为克罗恩病(包括随后的小肠镜检查及手术病理), 其中5例接受了手术治疗, 另17例经规范药物治疗后病情好转。

不明原因消瘦18例, 检出病变6例, 最后诊断小肠克罗恩病2例, 非特异性小肠炎4例。CE检查中, 6例发现小肠病变, 检出率为33.3%(6/18), CTE检查中, 3例发现小肠病变, 检出率为16.7%(3/18), 二者相比有统计学意义($P<0.05$)。CE和CTE联合诊断的阳性率为

■应用要点

CE和CTE均显示出诊断小肠疾病的各自优势, 二者联合可优势互补, 提高小肠疾病的诊断率。在临床上应根据病患的具体情况选择合适的检查时机。

表 1 两种检查方法对小肠病变的检出率比较 $n(\%)$

| 小肠病变 | n | CE(A组) | CTE(B组) | CE+CTE(C组) |
|-----------|-----|-----------------------|----------|------------------------|
| 不明原因消化道出血 | 35 | 18(51.4) ^a | 14(40.0) | 20(57.1) ^a |
| 不明原因腹痛 | 32 | 15(46.9) | 13(40.6) | 19(59.3) ^{ac} |
| 疑诊克罗恩病 | 29 | 25(86.2) ^a | 19(65.5) | 27(93.1) ^a |
| 不明原因消瘦 | 18 | 6(33.3) | 3(16.7) | 6(36.3) |

CE: 胶囊内镜; CTE: 小肠CT造影. ^a $P<0.05$ vs B组; ^c $P<0.05$ vs A组.

33.3%(6/18). 两种检查方法对不同组别小肠病变检出率比较如表1.

3 讨论

CE作为一种直视性的检查手段, 能够观察小肠全段, 获得整个小肠的影像学资料, 较传统的检查手段如小肠钡剂造影、腹部CT等更有优势, 在临床上得到迅速发展, 其适应症包括不明原因的腹痛、腹泻、消瘦、消化道出血和贫血等^[4]. CE的优势在于观察黏膜表面, 尤其是炎症病变、血管病变等, 但也有其局限性, 如不能准确定位、无法了解小肠肠壁全层及肠腔外结构、无法辨别外压所致的改变、不能活检和定性、胶囊滞留风险等^[5]. 而多层螺旋CT成像结合小肠造影技术形成的CTE具有良好的软组织对比度及三维成像能力, 不仅可以观察黏膜, 还能够分析肠壁和肠外结构, 为小肠疾病的诊断提供了新的检查手段^[6]. CE和CTE联合可以克服各自的缺点, 相互弥补, 提高小肠疾病的诊断准确率.

经常规胃、肠镜检查未能诊断的消化道出血称为不明原因消化道出血, 多见于小肠疾病, 是CE的检查指征^[7]. 本研究中, 35例消化道出血患者接受CE和CTE检查, 其诊断率分别为51.4%和40.0%, CE较CTE诊断率更高($P<0.05$). 在具体分析所检出病变时, CE能更清晰地显示小肠黏膜面的血管畸形、黏膜糜烂或溃疡、息肉等, 而CTE可较好显示黏膜下肿块的形态及肠壁增厚等, 对于小肠克罗恩病、间质瘤、淋巴瘤等诊断价值更大. 联合CE和CTE, 对消化道出血的诊断阳性率可提高到57.1%, 与单纯CTE相比有统计学意义($P<0.05$). 在消化道出血中以血管畸形最为多见, CE下表现为黏膜面的血管异常扩张裸露, 诊断时须排除其他病变并在出院后随访中得到进一步确认. CE在一部分病例中虽可发现小肠活动性出血, 但因视

野问题无法明确具体病因, 但可定位小肠出血的部位(小肠口侧或肛侧), 为进一步行小肠镜或血管造影检查创造条件^[8]. Jeon等^[9]对99例消化道出血患者的研究中发现, CE联合CTE对消化道出血的诊断率要比单独使用CE或CTE更高, 但二者检查的先后顺序并无大的差别.

不明原因腹痛在临床上很常见, 其中一部分属于小肠疾病. 文献报道CE对不明原因腹痛的小肠病变检出率59%-75%^[10]. 本研究中CE病变检出率为46.9%, CTE检出率为40.06%, 二者相较无统计学差异. 同样, CE对非特异性小肠炎、早期克罗恩病检出率高, 而CTE对引起肠壁增厚、肠腔狭窄的克罗恩病, 以及小肠黏膜隆起病变如间质瘤、淋巴瘤等意义较大. 二者联合诊断的阳性率为59.3%, 较单独CE和CTE诊断率更高($P<0.05$). CE的局限性是有一定的胶囊滞留的发生率, 本研究中4例小肠间质瘤和淋巴瘤患者均是在胶囊嵌顿后行小肠镜或手术治疗后证实的, 故应高度重视胶囊嵌顿的风险, 严格掌握检查适应症.

对于肠镜检查显示回肠末端或结肠有溃疡的患者, 须除外小肠克罗恩病, 对于这些疑诊克罗恩病患者也是CE检查的适应症^[11]. 小肠克罗恩病的CTE特征表现为肠壁增厚、肠壁分层、肠壁强化增加. 并对肠外病变有更好的显示, 如受累肠段周围血管束扭曲、扩张和增多, 称为梳征. 梳征的出现提示病情进展、疾病处于活动期; 若提示出现瘘管和脓肿, 有助于选择合适的治疗方法和手术路径^[12]. Triester等^[13]的荟萃分析显示, CE对CD患者小肠病变的检出率比CTE高38%. Jensen等^[14]的研究显示小肠CT对于诊断克罗恩病狭窄病变的敏感性和特异性分别为70%和92%. 还有研究^[15]发现CE与CTE对诊断克罗恩病的敏感性无统计学差别(82% vs 83%), 而CE的特异性显著低于CTE(53% vs 89%). 本研究中的29例疑似克罗

■名词解释

胶囊滞留: 是胶囊在肠道内停留时间超过两周, 或必须采取干预措施才能取出胶囊, 判定为胶囊滞留.

同行评价

本文条理清晰,
内容比较新颖.

恩病患者, CE和CTE对小肠病变的检出率分别为86.2%和65.5%, 二者相比有统计学意义, 提示CE比CTE能发现更多的小肠病变. CTE的优势还在于可发现与克罗恩病相关的肠外病变, 本组中的1例肛漏及1例腹腔脓肿均行手术治疗. 由于该组患者均为先行CTE后行CE检查, 未出现胶囊滞留的并发症.

从本研究可看出, CE和CTE均显示出诊断小肠疾病的各自优势, 二者联合可优势互补, 更能提高小肠疾病的诊断率. 应结合患者的具体情况, 选择检查的时机和先后顺序. 对于不明原因的腹痛或疑似克罗恩病的患者, 为避免胶囊嵌顿的风险, 可考虑先行CTE检查. 尽管二者联合更有助于小肠疾病的识别和诊断, 但仍不能替代小肠钡剂造影、血管造影、小肠镜等其他检查手段. 应在临床实践中, 根据患者的症状特点、耐受程度、经济条件等选择合适的检查手段, 以获得较满意的诊断效果.

4 参考文献

- 1 Kopylov U, Seidman EG. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 129-137 [PMID: 23983481 DOI: 10.2147/CEG.S48005.eCollection2013]
- 2 Ilangovan R, Burling D, George A, Gupta A, Marshall M, Taylor SA. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol* 2012; 85: 876-886 [PMID: 22553291 DOI: 10.1259/bjr/27973476]
- 3 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- 4 Redondo-Cerezo E, Sánchez-Capilla AD, De La Torre-Rubio P, De Teresa J. Wireless capsule endoscopy: perspectives beyond gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15664-15673 [PMID: 25400450 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15664]
- 5 Bouchard S, Ibrahim M, Van Gossum A. Video capsule endoscopy: perspectives of a revolutionary technique. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17330-17344 [PMID: 25516644 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17330]
- 6 Wong J, Roger M, Moore H. Performance of two neutral oral contrast agents in CT enterography. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59: 34-38 [PMID: 25345816 DOI: 10.1111/1754-9485.12256]
- 7 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-187; quiz 1288 [PMID: 26303132 DOI: 10.1038/ajg.2015.246]
- 8 Health Quality Ontario. Capsule Endoscopy in the Assessment of Obscure Gastrointestinal Bleeding: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-55 [PMID: 26357529]
- 9 Jeon SR, Jin-Oh K, Gun KH, Hee LT, Jun-Hyung C, Ju PE, Seop LD, Jung KW, Min KB, Young CJ, Seong LJ, Sung LM. Is there a difference between capsule endoscopy and computed tomography as a first-line study in obscure gastrointestinal bleeding? *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 257-263 [PMID: 25141313 DOI: 10.5152/tjg.2014.5498]
- 10 Yorifuji N, Kakimoto K, Higuchi K. Recurrent abdominal pain accompanied by small intestinal lesions. *Gastroenterology* 2015; 148: 24-25 [PMID: 25450071 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.006]
- 11 Singeap AM, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Trifan A. Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Current Applications. *Arch Iran Med* 2015; 18: 379-383 [PMID: 26058935 DOI: 015186/AIM.0011]
- 12 Morris MS, Chu DI. Imaging for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1143-1158, v [PMID: 26596919 DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.007]
- 13 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954-964 [PMID: 16696781]
- 14 Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, Nathan T. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1449-1457 [PMID: 21905974 DOI: 10.3109/00365521.2011.613947]
- 15 Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Tremaine WJ, Egan LJ, Faubion WA, Schroeder KW, Pardi DS, Hanson KA, Jewell DA, Barlow JM, Fidler JL, Huprich JE, Johnson CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 255-266 [PMID: 18513722 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.017]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值

曾 珺, 韩超群, 丁 震

曾珺, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430014

韩超群, 丁震, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430014

曾珺, 主治医师, 主要从事胆胰系统疾病及胃肠疾病相关方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由曾珺与韩超群设计; 数据搜集及论文写作由曾珺完成; 韩超群负责数据统计与分析; 丁震审核.

通讯作者: 丁震, 副教授, 副主任医师, 430014, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. docd720@126.com

收稿日期: 2016-05-30

修回日期: 2016-06-30

接受日期: 2016-07-13

在线出版日期: 2016-07-28

Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis

Jun Zeng, Chao-Qun Han, Zhen Ding

Jun Zeng, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Chao-Qun Han, Zhen Ding, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen Ding, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430014, Hubei Province, China. docd720@126.com

Received: 2016-05-30

Revised: 2016-06-30

Accepted: 2016-07-13

Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) in the diagnosis of the severity of acute pancreatitis.

METHODS: A total of 51 patients with acute pancreatitis treated from December 2010 to December 2016 at Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were enrolled, including 16 cases with mild acute pancreatitis (MAP) and 35 cases with moderately severe acute pancreatitis (MSAP) or severe acute pancreatitis (SAP). Serum levels of CRP, LDH and amylase (AMY) were measured within 24 h after admission. We compared the sensitivities, specificities and SROC curves of serum CRP, LDH and AMY to predict the severity of acute pancreatitis.

RESULTS: Serum levels of CRP and LDH in the MSAP and SAP group were significantly higher than those of the MAP group ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of CRP were 74.3%, 81.2%, and 77.75%, respectively, and the cut-off level for predicting the severity of AP was 134.5 mg/L. For LDH, the sensitivity, specificity and accuracy were 80%, 100%, and 90%, respectively, and the cut-off level was 299.5 U/L. There was no significant difference in serum AMY levels in all groups ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of combined CRP and LDH were 85.7%, 87.5%, and 86.6%, respectively.

背景资料

随着人们生活水平的提高,急性胰腺炎的发病率也逐年升高,病死率居高不下.尤其是重症胰腺炎,早期即可出现全身性炎症反应及多器官功能衰竭,病死率高达36%-50%,因此,及早发现有重症倾向者,并持续监测其各项生命体征可降低疾病死亡率.

同行评议者

郭晓钟,教授,沈阳军区总医院消化内科;王雪峰,主任医师,上海交通大学医学院附属新华医院普外科

■ 研究前沿

近年来, 为了评估急性胰腺炎严重程度, 各国学者对细胞因子[白介素(interleukin, IL)-6、IL-1、IL-8、肿瘤坏死因子- α]、中性粒细胞弹性蛋白酶、胰蛋白酶原、胰蛋白酶原激活肽、羧肽酶B激活肽、血清淀粉样蛋白A等相关血清学标志物均有些研究, 但有些准确率不高, 有些并不适合临床常规使用。

CONCLUSION: Serum levels of CRP and LDH are simple and useful indexes in predicting poor outcome of acute pancreatitis.

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

Key Words: C-reactive protein; Lactate dehydrogenase; Acute pancreatitis; Diagnosis

Zeng J, Han CQ, Ding Z. Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3293-3298 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3293.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3293>

摘要

目的: 评估C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及乳酸脱氢酶对判断急性胰腺炎严重程度的诊断价值。

方法: 回顾性分析2010-12/2015-12于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊的51例急性胰腺炎患者, 其中轻型胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)16例, 非MAP即中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)共35例, 通过检测入院24 h内患者血清CRP、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及血淀粉酶(amylase, AMY)的水平, 依据CRP、LDH及AMY的敏感性、特异性及SROC曲线判断急性胰腺炎严重程度的诊断价值。

结果: 血清CRP和LDH水平在非MAP组明显高于MAP组($P<0.05$)。CRP预测SAP敏感性、特异性、准确性分别为74.30%, 81.20%, 77.75%, 最佳阈值为134.5 mg/L; LDH诊断SAP敏感性、特异性、准确性分别为80%, 100%, 90%, 最佳阈值为299.5 U/L。CRP联合LDH预测SAP的敏感性、特异性、准确性分别为85.7%, 87.5%, 86.6%。血清AMY在MAP、非MAP组差异不大($P>0.05$)。

结论: 入院24 h内患者的CRP和LDH水平或可成为判断急性胰腺炎严重程度简单易行的指标。

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

关键词: C反应蛋白; 乳酸脱氢酶; 急性胰腺炎; 诊断

核心提示: 急性胰腺炎是消化系统危重病, 如能早期判断病情对疾病预后具有重大指导意义, 目前虽有众多评分系统, 但均复杂繁琐, 不利于临床医师快速准确判断急性胰腺炎严重程度, 本文旨在找到简单快速判断急性胰腺炎严重程度的指标。

曾琨, 韩超群, 丁震. C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3293-3298 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3293.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3293>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症之一, 根据其严重程度, 可分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]。其中MSAP及SAP患者均伴有器官功能衰竭, 尤其SAP起病急, 进展快, 临床病理变化复杂, 早期即可发生SIRS、MODS, 病死率高达20%-30%^[2]。因此, 早期准确判断急性胰腺炎的严重程度对于临床的治疗及疾病的预后有着重要的意义。本文通过回顾性分析2010-12/2015-12在华中科技大学附属协和医院住院的急性胰腺炎患者51例, 依据血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及血淀粉酶(amylase, AMY)的水平预测其判断AP严重程度的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 2010-12/2015-12华中科技大学附属协和医院收治的急性胰腺炎1573例患者中, 以中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的急性胰腺炎诊治指南(2014)^[1]为诊断标准。纳入标准: (1)年龄18-80岁; (2)发病时间<24 h; (3)急性胰腺炎首发; (4)非创伤性胰腺炎; (5)不伴有(如慢性胰腺炎、糖尿病等)慢性疾病; (6)资料数据齐全的患者。

1.2 方法 所有患者均于入院24 h内抽取5 mL外周静脉血并及时送检, 除一般常规检查外, 分别行CRP、LDH及AMY的检测并比较两组患者CRP、LDH及AMY的水平。

统计学处理 所有资料采用SPSS19.0软件

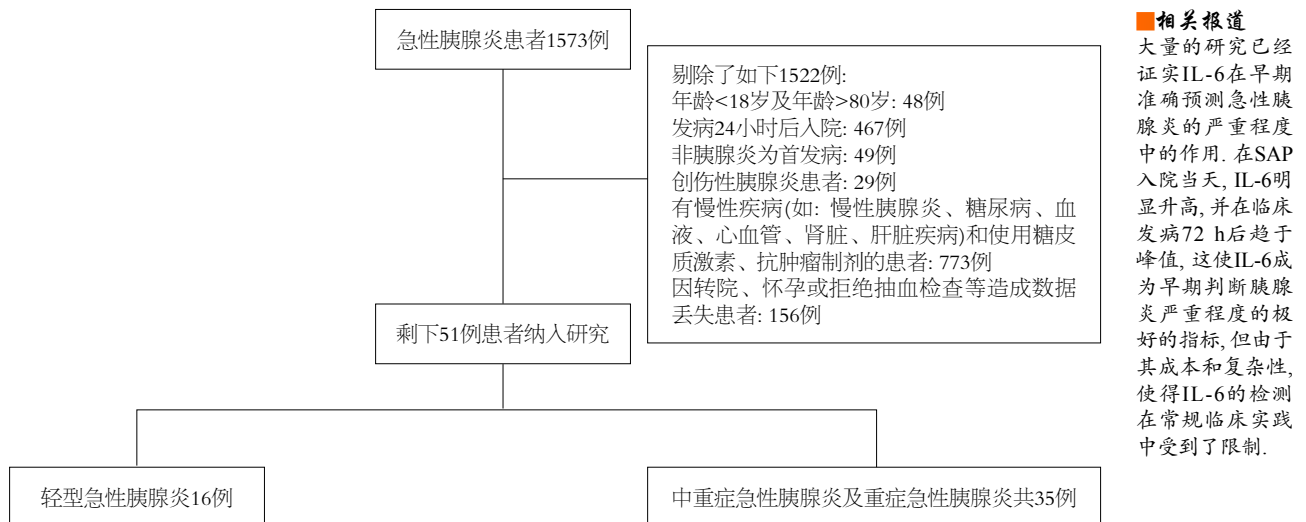


图1 纳入对象流程图。

进行统计学分析处理。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用SPSS软件绘制ROC曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC), 各个指标诊断的灵敏度和特异性用ROC曲线分析来处理; 联合因素检验用Logistic回归分析。

2 结果

2.1 一般情况 共收治1573例患者, 依据纳入标准后排除年龄 <18 岁及年龄 >80 岁的48例, 排除发病24 h后入院的467例, 排除非胰腺炎为首发病的49例, 排除创伤性胰腺炎患者29例, 排除有慢性疾病(如: 慢性胰腺炎、糖尿病、血液、心血管、肾脏、肝脏疾病)和使用糖皮质激素、抗肿瘤制剂的患者773例, 排除因转院、怀孕或拒绝抽血检查等造成数据丢失患者156例, 剩下51例(图1)。其中MAP 16例, 非MAP即MSAP及SAP共35例。男女比分别为9:7和20:15, 平均年龄分别为 41.69 ± 12.48 岁和 44.11 ± 10.43 岁。两组在年龄、性别、既往史、手术史方面无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 不同指标在两组间的比较 入院24 h内非MAP组CRP和LDH水平平均高于MAP组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而AMY在非MAP组的水平与MAP组相比, 无明显差异($P > 0.05$)(表1)。

2.3 CRP判断疾病严重程度的价值 以51例患者入院24 h内测得的CRP值绘制ROC曲线(图2A)。分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.8, 表示CRP对预测AP严重程度具有较高

的诊断价值, 计算最大的约登指数为0.555, 其对应的CRP阈值为134.5 mg/L。该分析表明CRP高于134.5 mg/L时, 可判断AP为非MAP, 其敏感性为74.30%, 特异性为81.20%, 准确度为77.75%(表2)。

2.4 LDH判断疾病严重程度的价值 以51例患者入院24 h内测得的LDH值绘制ROC曲线(图2B)。分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.915, 表示LDH对预测AP严重程度具有高度的诊断价值, 计算最大的约登指数为0.8, 其对应的阈值为299.5 U/L。该分析表明LDH高于299.5 U/L时, 可判断AP为非MAP, 其敏感性为80%, 特异性为100%, 准确度为90%(表2)。

2.5 CRP联合LDH判断疾病严重程度的价值 以CRP及LDH值应用Logistic回归分析, 再绘制ROC曲线(图2C)。分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.916, 表示CRP联合LDH对预测AP严重程度亦具有高度的诊断价值, 其敏感性为85.7%, 特异性为87.5%, 准确度为86.6%(表2)。

3 讨论

AP是由多种病因引起的胰腺内胰酶的激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。临床上, 20%-30%患者临床经过凶险, 总体病死率为5%-10%^[3], 因此早期准确判断AP的严重程度可以更好的指导临床治疗, 提高患者的治愈率, 减少患者的痛苦。目前在临床上区分AP严重程度的指标包括有Ranson评分、APACHE II评分、BISAP

■ 创新盘点

对于判断急性胰腺炎严重程度有很多评分系统及指标, 但对入院24 h内判断急性胰腺炎严重程度的研究还是较少的. 本研究历时脱产10 mo搜集了1573例急性胰腺炎患者的临床第一手资料, 虽然最终剔除后剩下病例不多, 但数据均完整可靠, 其结果对临床有相当指导意义.

表 1 患者入院时的临床资料比较

| 临床资料 | MAP组 | 非MAP组 | P值 |
|---------------|-----------------|-----------------|--------|
| 年龄(岁) | 41.69 ± 12.48 | 44.11 ± 10.43 | 0.4700 |
| 性别(男%) | 9(56.25) | 20(57.14) | 0.9500 |
| 既往有胆石症[n(%)] | 2(12.50) | 4(11.43) | 0.9100 |
| 既往有高血脂症[n(%)] | 2(12.50) | 7(20.00) | 0.5100 |
| 已行胆囊切除术[n(%)] | 2(12.50) | 1(2.86) | 0.1700 |
| 入院24 h | | | |
| CRP(mg/L) | 93.29 ± 73.74 | 215.25 ± 124.94 | 0.0007 |
| LDH(U/L) | 216.63 ± 47.18 | 468.75 ± 223.78 | 0.0001 |
| AMY(U/L) | 502.81 ± 397.02 | 729.51 ± 612.49 | 0.1825 |

MAP: 轻症急性胰腺炎; CRP: C-反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AMY: 血淀粉酶.

表 2 各项指标的分析

| 指标 | 灵敏度 | 特异度 | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 准确度 |
|---------|-------|--------|--------|-------|-------|
| LDH | 80.00 | 100.00 | 100.00 | 83.33 | 90.00 |
| CRP | 74.30 | 81.20 | 79.81 | 75.96 | 77.75 |
| CRP+LDH | 85.70 | 87.50 | 87.27 | 85.95 | 86.60 |

CRP: C-反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AMY: 血淀粉酶.

评分、MCTSI评分、改良Marshall评分系统、CT Balthazar分级等, 他们有的没有统一的评分标准, 有的指标众多、繁琐复杂, 有的还需要长时间(2-3 d)的观察对比, 不利于临床医师简单快速判断病情的严重程度. 通过本研究结果发现, 检测入院24 h内患者的血清CRP和LDH水平就能很好的早期判断AP的严重程度, 从而指导临床治疗, 减少患者死亡率.

CRP是组织产生炎症及损伤时, 由单核巨噬细胞所释放的两种肿瘤坏死因子刺激肝细胞, 从而合成的一种非特异性急性期反应蛋白, 具有促进吞噬、激活补体及调节免疫的作用. 血清CRP水平一般在正常范围, 但在各种急性感染和组织损伤发生数小时后即可迅速升高, 24-48 h达到高峰, 故可作为反映机体炎症情况及评估胰腺炎严重程度的指标^[4-6]. CRP>20 mg/L, 提示发生细菌感染, 发病72 h后CRP>150 mg/L, 提示胰腺组织坏死^[3]. 但由于血清中的CRP峰值通常在24 h后, 因此对于早期快速评估胰腺炎严重程度有一定的局限性. 国外研究认为CRP区分入院24 h后MAP和非MAP的最佳阈值为150 mg/L^[7]和140 mg/L^[8]. 并有多位学者对CRP区分胰腺炎的严重程度做了不同程

度的研究^[9-12]. 本文通过分析CRP的ROC曲线, 并计算AUC, 得到CRP对预测AP严重程度具有较高的诊断价值, 24 h内CRP>134.5 mg/L可考虑为非MAP, 其敏感性为74.30%, 特异性为81.20%, 准确度为77.75%.

LDH是一种糖酵解酶, 广泛存在于机体的各种组织细胞的胞质内, 以心肌、骨骼肌、肾脏、肝脏中含量最丰富, 由于SAP患者容易并发心、肺、肾等器官功能不全, 导致LDH升高, 因此虽然LDH的器官特异性低, 却能有效反映胰腺炎导致其他组织器官的损伤程度, 故可作为判断AP病情发展及严重程度的指标之一^[4,11,13,14]. 国外研究认为发病数天后LDH区分MAP和非MAP的最佳阈值为290 U/L^[8]、270 U/L^[15]. 敏感性可达88%, 准确性为91%^[8]. 本文通过分析LDH的ROC曲线, 并计算AUC, 同样得到LDH对预测AP严重程度具有高度的诊断价值, 入院24 h内LDH>299.5 U/L可评估为非MAP, 其敏感性为80%, 特异性为100%, 准确度为90%. 联合CRP后敏感性可达85.70%. 而血清AMY虽然是目前临床上AP诊断中最常用、最普遍的检测指标, 但胰腺并不是AMY合成的唯一组织, 在患某些胆道疾病(如胆囊结石,

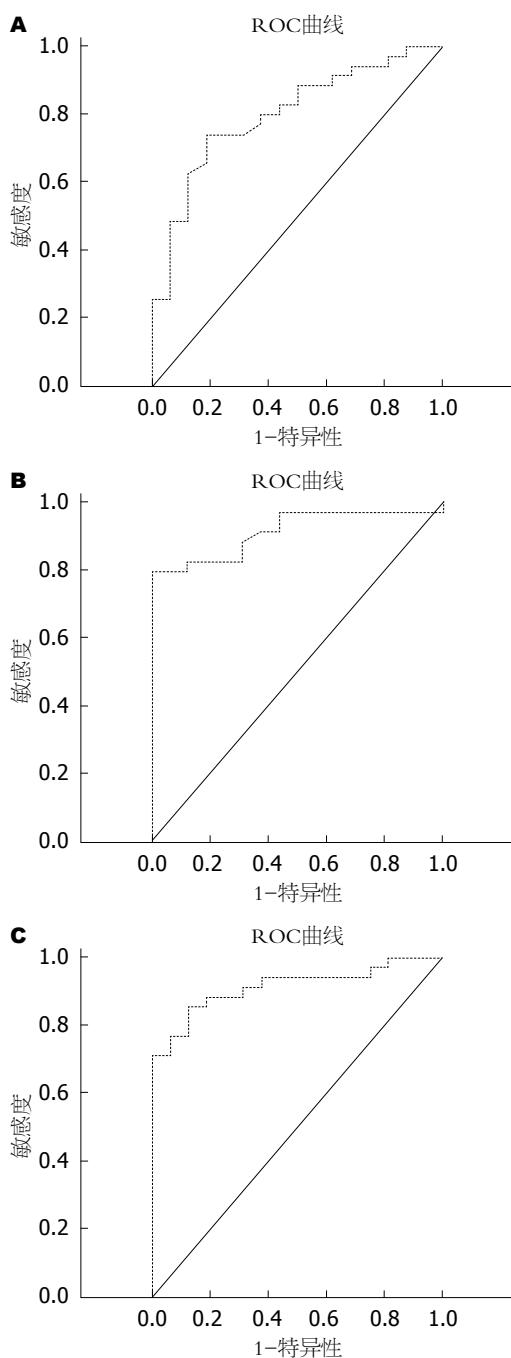


图2 ROC曲线. A: CRP值; B: LDH值; C: CRP联合LDH. CRP: C-反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶.

胆管结石, 急性胆囊炎等)、腮腺炎、肝炎、肿瘤等时, 其活性也会相应增高; 且AMY变化幅度与病情轻重程度不呈正比, 当胰腺组织广泛坏死时, 由于胰腺腺泡破坏增加, 反而导致AMY下降. 故独立的AMY指标并不能完全确诊AP, 更无法判断AP的严重程度^[16,17], 这与本文得到的结果一致.

总之, 入院24 h内血清CRP和LDH水平对预测急性胰腺炎严重程度具有较高的临床诊

断价值, 是早期快速判断AP严重程度简单可行的指标, 但由于本研究经过筛选后, 剩余样本数太小, 还有赖于多中心、大样本的进一步研究.

4 参考文献

- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 17-20
- 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年, 天津). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 327-331
- 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). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 656-660
- Vengadkrishnan K, Koushik AK. A study of the clinical profile of acute pancreatitis and its correlation with severity indices. *Int J Health Sci (Qassim)* 2015; 9: 410-417 [PMID: 26715920]
- Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwittaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, Pausawasdi N, Srikureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 1226-1230 [PMID: 20531240 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181deb33e]
- Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regné S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Algül H. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest* 2013; 123: 1019-1031 [PMID: 23426178 DOI: 10.1172/JCI64931]
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960 [PMID: 10859041 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02327-8]
- Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998; 17: 134-139 [PMID: 9700943 DOI: 10.1097/00006676-199808000-00004]
- Birgisson H, Möller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjónsson SV, Magnússon J. Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg* 2002; 168: 278-282 [PMID: 12375609 DOI: 10.1002/ejs.46]
- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, Kouroumalis EA. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 331-335 [PMID: 12409825 DOI: 10.1097/00006676-20021100-00002]
- Zrnić IK, Milić S, Fisić E, Radić M, Stimac D.

应用要点

本研究旨在找到一个简单、易行的指标来指导临床医师如何在患者入院24 h内迅速判断急性胰腺炎严重程度, 从而尽早对急性重症胰腺炎患者采取相应及时的处理, 降低急性重症胰腺炎的病死率.

■同行评价

本文详细介绍了C反应蛋白及乳酸脱氢酶对早期预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值, 研究设计严谨合理, 数据可靠, 对临床有一定的指导意义.

- [C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 1-4 [PMID: 17489509]
- 12 de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37: 121-126 [PMID: 7672660 DOI: 10.1136/gut.37.1.121]
- 13 Schneider A, Singer MV. [Preoperative laboratory diagnosis in pancreatic surgery--what is necessary?]. *Swiss Surg* 2000; 6: 205-210 [PMID: 11077482 DOI: 10.1024/1023-9332.6.5.205]
- 14 甘磊磊, 王高生, 陈秋星. 急性胰腺炎严重程度床边指数、乳酸脱氢酶及C反应蛋白在急性胰腺炎严重程度和预后评估中的应用. *中国临床保健杂志* 2015;18:581-583
- 15 Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 253-259 [PMID: 1713669 DOI: 10.1097/00006676-199105000-00001]
- 16 Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-1243 [PMID: 2691011 DOI: 10.1002/bjs.1800761205]
- 17 Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 982-986 [PMID: 1379569 DOI: 10.1136/gut.33.7.982]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

血清PCT、CRP检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇, 永康市第一人民医院感染性疾病科 浙江省永康市 321300

李月翠, 主任医师, 主要从事感染性疾病方面研究.

作者贡献分布: 此课题由李月翠设计; 数据分析、文献收集及论文写作由李月翠、胡伟跃、李进、骆红霞、周晶及陈春娇完成.

通讯作者: 李月翠, 主任医师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院感染性疾病科.
liyuecui163@163.com

收稿日期: 2016-06-01

修回日期: 2016-06-20

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-28

Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis

Yue-Cui Li, Wei-Yue Hu, Jin Li, Hong-Xia Luo, Jing Zhou, Chun-Jiao Chen

Yue-Cui Li, Wei-Yue Hu, Jin Li, Hong-Xia Luo, Jing Zhou, Chun-Jiao Chen, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yue-Cui Li, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Yongkang City, 599 Jinshan West Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. liyuecui163@163.com

Received: 2016-06-01

Revised: 2016-06-20

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess the value of serum procalcitonin

(PCT) and C-reactive protein (CRP) for ascites spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with liver cirrhosis and ascites.

METHODS: The clinical data for 168 patients with liver cirrhosis and ascites treated at our hospital from January 2011 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence of SBP or not, the patients were divided into two groups: SBP group and non-SBP group. Factors that can predict the development of SBP were evaluated. The receiver operating characteristic (ROC) curves for significant parameters were generated to assess their sensitivities and specificities for diagnosis of SBP.

RESULTS: Serum ALT, AST and white cell count did not differ significantly between the SBP group and non-SBP group ($P > 0.05$). Serum PCT and CRP in the SBP group were significantly higher than those in the non-SBP group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curves of PCT and CRP were 0.951 and 0.868, respectively. Using the cut-off values of 1.9 ng/mL and 22.6 mg/L, the sensitivities were 89.1% and 86.3%, and specificities were 81.7% and 80.6%, respectively.

CONCLUSION: Abnormally elevated serum PCT and CRP are of significant value for predicting SBP in patients with liver cirrhosis and ascites.

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

背景资料

细菌感染在肝硬化住院患者发生率高达83.9%, 且极易诱发全身炎症及多器官功能衰竭, 致使肝硬化患者的死亡率超过70%.

同行评议者

朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院器官移植中心

■ 研究前沿

肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的临床处理难点是感染的早期诊断, 尽管患者腹水培养阳性率较高, 但是培养时间太长, 不能及时诊断。

Key Words: Liver cirrhosis; Ascites; Spontaneous bacterial peritonitis; C reactive protein; Procalcitonin

Li YC, Hu WY, Li J, Luo HX, Zhou J, Chen CJ. Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3299-3303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3299.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3299>

摘要

目的: 探讨血清血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的预后价值。

方法: 回顾性分析永康市第一人民医院2011-01/2016-01收治的168例肝硬化患者的临床资料。根据是否出现SBP, 分为SBP组和非SBP组, 比较两组患者的临床资料, 评估其发生SBP的预测因子, 选取有统计学意义的指标构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 评价其敏感度和特异性。

结果: SBP组与非SBP组血清ALT、AST、白细胞计数及中性粒细胞比率的比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); SBP组PCT、CRP明显高于非SBP组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析PCT、CRP对应曲线下面积分别为0.951、0.868, 计算所对应诊断准确度最高的临界值分别为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 敏感度分别为89.1%、86.3%, 特异度分别为81.7%、80.6%。

结论: PCT及CRP的升高对肝硬化腹水SBP有较大的早期预后价值。

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

关键词: 肝硬化; 腹水; 自发性细菌性腹膜炎; C反应蛋白; 降钙素原

核心提示: 肝硬化腹水患者血清血浆降钙素原及C反应蛋白异常升高对继发肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎有较大的早期预后价值, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广。

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周磊, 陈春娇. 血清PCT、CRP

检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3299-3303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3299.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3299>

0 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是指无腹腔内脏器细菌感染情况下发生的腹膜炎, 又称原发性腹膜炎, 是失代偿期肝硬化腹水患者最主要的并发症之一。细菌感染在肝硬化住院患者发生率高达83.9%, 且极易诱发全身炎症及多器官功能衰竭, 致使肝硬化患者的死亡率超过70%^[1]。肝硬化腹水SBP的临床处理难点是感染的早期诊断, 尽管患者腹水培养阳性率较高, 但是培养时间太长, 且肝硬化失代偿期许多常规的临床参数不能对感染源作出有效的鉴别诊断, 故SBP的诊断和治疗常常被延误^[2,3]。此外, 临床针对可疑感染的患者常常在未取得客观证据前经验性使用抗生素或使用广谱抗生素治疗, 加重了细菌对抗生素的耐药, 大大降低抗感染效果。因此, 进一步寻找能早期快速辅助诊断肝硬化腹水SBP的可靠方法尤为重要。我们在临床工作中发现, 肝硬化腹水SBP患者常常合并许多炎症指标的异常, 但其临床指导价值到底有多大, 目前系统的研究相对较少。因此, 本研究回顾性分析永康市第一人民医院收治的肝硬化患者的实验室检查资料, 进一步探讨其临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2016-01永康市第一人民医院收治的168例肝硬化患者的临床资料。根据是否出现SBP, 分为肝硬化腹水SBP组(简称SBP组)和单纯肝硬化腹水组(简称非SBP组)。SBP组86例, 其中男52例, 女34例, 年龄55.65岁±8.76岁; 非SBP组82例, 其中男53例, 女29例, 年龄53.39岁±7.96岁。两组患者一般临床资料(如性别、年龄、病因、肝功能Child-Pugh分级等)比较无统计学差异($P>0.05$), 资料具有可比性(表1)。SBP组腹水细菌培养结果: 大肠埃希菌56例; 克雷伯菌8例; 表皮葡萄球菌16例; 粪肠球菌6例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 肝硬化腹水的诊断: 依靠病史、肝功能测量、B超或CT检查明确诊断; 肝

■ 相关报道

血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT)在重症感染者血清含量明显升高, 尤其是对脓毒症者可达100%血清异常表达, 对多器官功能障碍综合征也具有预测作用。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是另一种比较常用的急性炎症反应蛋白质, 常常作为机体炎症性疾病预测及跟踪的化验指标。

表 1 两组患者一般临床资料的比较

| 临床资料 | SBP(<i>n</i> = 86) | 非SBP组(<i>n</i> = 82) | χ^2 / <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| 年龄(岁) | 55.65 ± 8.76 | 53.39 ± 7.96 | 1.712 | 0.196 |
| 性别 | | | 0.311 | 0.577 |
| 男 | 52 | 53 | | |
| 女 | 34 | 29 | | |
| 病因 | | | | |
| 乙型肝炎 | 46 | 49 | 0.671 | 0.413 |
| 丙型肝炎 | 9 | 7 | 0.181 | 0.670 |
| 酒精性 | 17 | 11 | 1.220 | 0.269 |
| 其他 | 14 | 15 | 0.119 | 0.730 |
| 肝功能Child-Pugh分级 | | | 3.532 | 0.060 |
| A | 0 | 0 | | |
| B | 8 | 2 | | |
| C | 78 | 80 | | |

■创新亮点

我们在临床工作中发现,肝硬化腹水SBP患者常常合并许多炎症指标的异常,但其临床指导价值到底有多大,目前系统的研究相对较少。

表 2 两组患者各检验指标的比较

| 血液检测指标 | SBP(<i>n</i> = 86) | 非SBP组(<i>n</i> = 82) | χ^2 / <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| ALT | 272.45 ± 60.60 | 251.06 ± 55.01 | 0.261 | 0.679 |
| AST | 293.31 ± 78.32 | 275.96 ± 81.25 | 0.413 | 0.575 |
| 白细胞计数($\times 10^9/L$) | 5.66 ± 1.76 | 4.16 ± 1.32 | 1.348 | 0.246 |
| 中性粒细胞比率(%) | 67.23 ± 11.51 | 65.91 ± 11.07 | 0.289 | 0.646 |
| PCT(ng/mL) | 7.92 ± 2.31 | 0.81 ± 0.19 | 26.941 | 0.000 |
| CRP(mg/L) | 60.91 ± 17.49 | 5.32 ± 1.21 | 31.180 | 0.000 |

ALT: 血清谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原。

硬化腹水SBP的诊断^[4,5]: (1)除外继发性腹膜炎的腹痛和/或发热($T>37.5^{\circ}C$), 和/或腹膜炎体征(腹部压痛、反跳痛及肌紧张); (2)腹水白细胞计数 $\geq 250\text{ mm}^3$ 和/或细菌培养阳性。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断肝硬化腹水, 伴或不伴SBP; (2)所有腹水及血液测试指标均于入院后予抗生素抗感染治疗前完善。排除标准: (1)合并肝癌、肝功能衰竭患者; (2)合并严重的心、肺功能疾病、真菌感染等患者。

1.2.3 评价指标: 收集患者血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白细胞计数、中性粒细胞比率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT), 选取有统计学意义的指标构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(越靠近左上角, 实验的准确性越高。ROC曲线下面积 >0.7 是较高的诊断指标, 面积越大准确性越高^[6])。根据ROC曲线

计算出诊断准确度最高的临界值及所对应的灵敏度和特异度, 评价各指标对肝硬化腹水SBP的预判价值。

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间两两比较采用 t 检验。计数资料组间两两比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。对有统计学意义的指标构建ROC曲线, 计算ROC曲线下面积和诊断准确度最高的临界值及其对应的灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 检测指标比较 SBP组与非SBP组血清ALT、AST、白细胞计数及中性粒细胞比率的比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); SBP组PCT、CRP明显高于非SBP组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 ROC曲线分析 PCT、CRP对应曲线下面积分别为0.951、0.868, 计算所对应诊断准确度最

■应用要点

肝硬化腹水SBP的早期诊断十分困难, 传统病原体检测技术阳性率低且费时, 目前尚缺乏特异性及敏感度高的诊断方法, 进一步探讨简单、快速的SBP预测指标十分重要。PCT及CRP的检测方法简单、快速, 易为临床医生所有。

■名词解释

SBP: 是指无腹腔内脏器细菌感染情况下发生的腹膜炎, 又称原发性腹膜炎, 是失代偿期肝硬化腹水患者最主要的并发症之一。

表 3 ROC曲线分析

| 指标 | 面积 | SE值 | sig值 | 95%CI | 临界值(ng/mL) | 敏感度 | 特异度 |
|-----|-------|-------|-------|--------------|------------|-------|-------|
| PCT | 0.951 | 0.015 | 0.000 | 0.921, 0.981 | 1.9 | 0.891 | 0.817 |
| CRP | 0.868 | 0.023 | 0.000 | 0.804, 0.932 | 22.6 | 0.863 | 0.806 |

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原。

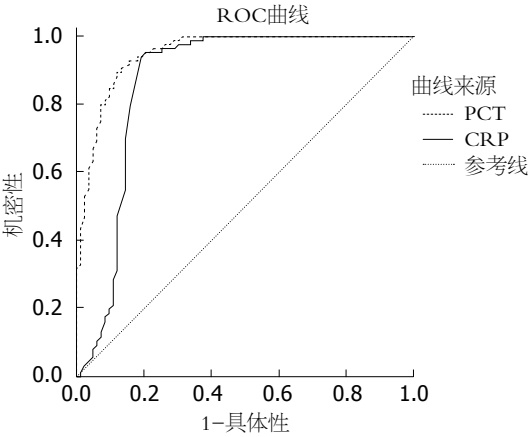


图 1 ROC曲线图. ROC曲线: 受试者工作特征曲线。

高的临界值分别为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 敏感度分别为89.1%、86.3%, 特异度分别为81.7%、80.6%(表3, 图1)。

3 讨论

由于体液、细胞免疫的缺陷及细菌移位, 导致肝硬化患者极易发生细菌感染^[7]。若细菌感染不能早期诊断并及时治疗, 极易继发耐药性感染, 严重影响疗效及增加患者死亡的风险。感染过程中伴随大量的炎症介质释放, 易继发全身多器官功能损害, 出现肾和肝等重要脏器血流动力学障碍, 严重影响患者预后^[8]。迄今为止, 肝硬化腹水SBP的早期诊断仍然十分困难, 一方面是因为该病的早期无明显的临床症状及体征; 另一方面是目前尚缺乏特异性及敏感度高的诊断方法, 传统病原体检测技术阳性率低且费时, 不能及时指导临床抗菌药物的使用^[9]。因此, 进一步探讨简单、快速及可靠的SBP预测指标具有十分重要的医学和社会价值。

PCT是由甲状旁腺C细胞分泌的一种降钙素原, 在机体组织器官感染期间其表达量明显上调, 已成为细菌感染的一种现代炎性标志物^[10-13]。PCT在多种重症感染患者血清含量均会明显升高, 尤其是对脓毒血症及脓毒性休克患者可

达100%血清异常表达, 且对多器官功能障碍综合征也具有一定的预测作用^[14]。此外, PCT的检测方法简单、快速, 易为临床医生所有。CRP是另一种比较常用的急性炎症反应蛋白质, 还可起到部分抗体之作用, 主要由感染患者肝细胞释放入血。在正常情况下CRP表达水平很低, 当机体发生感染时, 血清CRP可迅速升高, 故而常常作为机体炎症性疾病预测及跟踪的化验指标, 目前在重症急性胰腺炎病情评估中的应用较多^[15]。

本研究结果显示, SBP组患者血清ALT、AST、血白细胞计数及中性粒细胞比率与非SBP组相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 提示上述指标不能有效的预测肝硬化腹水SBP的发生。SBP组血清PCT及CRP水平明显高于非SBP组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明血清PCT及CRP的异常升高可能是肝硬化腹水SBP发生的特异性表现。通过构建ROC曲线图发现, 血清PCT及CRP对应曲线下面积分别为0.951和0.868, 所对应诊断准确度最高的临界值为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 且敏感度(分别为: 89.1%、86.3%)和特异度(分别为: 81.7%、80.6%)均较高。提示血清PCT及CRP的异常升高与肝硬化腹水SBP密切相关, 可能是早期预测SBP发生的有效指标。因此, 肝硬化住院患者应常规动态检测血清PCT及CRP, 若其水平异常升高达上述临界值以上, 且除外其他原发性感染病灶, 需高度警惕继发SBP的可能性, 应当早期干预性治疗, 避免严重感染发生, 降低患者死亡率。

总之, 肝硬化腹水患者血清PCT及CRP异常升高对继发SBP有较大的早期预判价值, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广。

4 参考文献

1 Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, Zhang X, Zhao WM, Li B, Li L, Dong PL, Ding HG. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients

- with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 55 [PMID: 25887691 DOI: 10.1186/s12879-015-0776-4]
- 2 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1426-1437 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
 - 3 Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, Parrillo JE, Dodek P, Lapinsky S, Feinstein D, Wood G, Dial S, Zanotti S, Kumar A. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 2305-2315 [PMID: 22753144 DOI: 10.1002/hep.25931]
 - 4 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]
 - 5 Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, Merkel C, Ring-Larsen H, Bernardi M. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
 - 6 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA199早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 445-447
 - 7 Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]
 - 8 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01]
 - 9 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 388-395
 - 10 Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014; 5: 154-160 [PMID: 24335467 DOI: 10.4161/viru.27393]
 - 11 Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013; 25: 277-281 [PMID: 24511275 DOI: 10.5455/msm.2013.25.277-281]
 - 12 Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, Li Y. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B. *Ann Lab Med* 2013; 33: 449-454 [PMID: 24205495 DOI: 10.3343/alm.2013.33.6.449]
 - 13 Cekin Y, Cekin AH, Duman A, Yilmaz U, Yesil B, Yolcular BO. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1367-1374 [PMID: 23983598 DOI: 10.7150/ijms.6014]
 - 14 Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 547818 [PMID: 24800240 DOI: 10.1155/2014/547818]
 - 15 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]

同行评价

SBP是一种肝硬化腹水患者常见的并发症,早期快速的诊断不易.本研究通过回顾性分析168例肝硬化患者的临床资料,探讨血清PCT及CRP对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的临床诊断价值,具有一定的临床指导意义,并且具有一定的创新性.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值

杨舒, 李杰

背景资料

肝局灶性病变是指肝脏的良性病变或恶性病变, 我国的肝病患者众多, 良性肝脏病变的患者出现恶化的病例也逐年增长。如何诊断早期肝脏良性病变, 阻止肝脏恶化病变, 降低患者的死亡率是临床医生面临的一个难题。

杨舒, 山东大学医学院 山东省济南市 250000

杨舒, 枣庄矿业集团中心医院超声科 山东省济南市 277000

李杰, 山东大学齐鲁医院超声科 山东省济南市 250012

杨舒, 医师, 主要从事常见疾病的超声诊断。

作者贡献分布: 杨舒负责论文研究的设计、实施和论文写作; 李杰负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 李杰, 主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院超声科. hei_yuyu@126.com
电话: 0531-88382525

收稿日期: 2016-04-24
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-07-13
在线出版日期: 2016-07-28

Accepted: 2016-07-13

Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of microvascular blood flow signals in focal hepatic lesions.

METHODS: Eighty patients diagnosed with 166 focal liver lesions by magnetic resonance imaging (MRI) and laboratory examination at our hospital from January 2015 to January 2016 were included. All patients received ordinary ultrasound and ultrasound microvascular imaging, and the diagnostic significance of these diagnostic methods was analyzed.

RESULTS: Ultrasound microvascular imaging had a higher detection rate for hepatic focal lesions than conventional ultrasound (97.59% vs 66.27%). In patients with malignant lesions after the use of contrast agents, mean time to enhancement, total duration of enhancement, and time to visualization of enhancement were significantly shorter than those of benign disease patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Ultrasound microvascular imaging of hepatic focal lesions has a high sensitivity and specificity, and can be used for accurate diagnosis of the type, number and size of hepatic focal lesions.

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

Key Words: Microvascular imaging; Focal liver lesion; Microvascular blood flow signal; Diagnostic value

Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging

Shu Yang, Jie Li

Shu Yang, Shandong University School of Medicine, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Shu Yang, Department of Medical Ultrasonics, Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Ji'nan 277000, Shandong Province, China

Jie Li, Department of Medical Ultrasonics, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department of Medical Ultrasonics, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. hei_yuyu@126.com

Received: 2016-04-24
Revised: 2016-06-24

同行评议者

马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科

Yang S, Li J. Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3304-3308 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3304>

摘要

目的: 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的诊断价值。

方法: 对2015-01/2016-01收治的80例肝局灶性病变患者进行观察, 所有患者经MRI结合实验室检查确诊80例患者中病灶有166个。对所有患者先后进行超微血管成像和常规超声检查进行诊断, 根据诊断结果, 分析诊断方法的意义。

结果: 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率高, 且明显优于常规超声检查(97.59% vs 66.27%)。且恶性病变患者造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均低于良性病变患者($P<0.05$)。

结论: 超微血管成像对肝局灶性病变微血管血流信号的敏感性高, 特异性强, 可以准确诊断肝局灶性病变的类型、数量、大小, 为下一步治疗方案提供诊断依据。

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

关键词: 超微血管成像; 肝局灶性病变; 微血管血流信号; 诊断价值

核心提示: 随着临床对超声技术的改进, 超声微血管成像技术在肝局灶性病变的诊断优势逐渐突显。肝动脉的血供丰富, 肝脏病变患者的供血情况、血流信号会随之发生变化, 微血管成像可以准确检测患者的微血管血流信号, 从而准确判定病变类型及病变情况。

杨舒, 李杰. 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3304-3308 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3304>

0 引言

肝局灶性病变是指肝脏的良性病变或恶性病变, 我国的肝病患者众多, 良性肝脏病变的患

者出现恶化的病例也逐年增长^[1]。如何诊断早期肝脏良性病变, 阻止肝脏恶化病变, 降低患者的死亡率是临床医生面临的一个难题^[2]。目前诊断肝局灶性病变的常用方法有影像学检查、体格检查、病理学检查等, 影像学检查是最主要的诊断方法, 包括有超声诊断、CT、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等。超声检查具有操作简单、价格合理的特点, 重复性高, 在临床应用广泛^[1]。但是对于难以诊断的肝脏病变, 常规超声诊断具有一定的局限性。随着临床对超声技术的改进, 超声微血管成像技术在肝局灶性病变的诊断优势逐渐突显。肝动脉的血供丰富, 肝脏病变患者的供血情况、血流信号会随之发生变化, 微血管成像可以准确检测患者的微血管血流信号, 从而准确判定病变类型及病变情况。特异性高, 在临床肝脏病变的诊断中有着重要的诊断价值^[3,4]。本文就超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的诊断价值进行探讨, 现将内容报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选用2015-01/2016-01收治的80例肝局灶性病变患者作为观察对象, 所有患者经MRI结合实验室检查明确诊断有166个病灶。对所有患者先后进行超微血管成像和常规超声检查进行诊断, 所有患者均了解实验目的, 签署知情同意书, 表示愿意配合实验。其中男49例, 女31例, 年龄31-86岁, 平均年龄63.2岁±3.8岁。166个病灶经手术治疗后证实, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶28个, 局灶性结节样增生18个, 肝脓肿病灶13个, 血管瘤病灶28个, 炎性结节病灶10个, 肝癌患者20例, 病灶30个。纳入标准: (1)根据患者的临床症状结合实验室检查有肝脏占位性病变, 无其他脏器实质性病变; (2)经其他影像检查明确有肝脏病灶, 需要进一步明确在诊断; (3)有肝脏肿瘤病史, 怀疑有恶性病变的患者; (4)有肝脏损伤症状, 需要明确诊断的患者。排除标准: (1)单发大肝癌; (2)向肝脏转移的恶性肿瘤患者; (3)有超微血管成像检查禁忌证患者; (4)不愿意配合实验的患者, 对超声造影剂过敏的患者^[5]。

1.2 方法 常规超声检查: 采用飞利浦彩超诊断仪进行检查, 检查前12 h禁食, 探头频率为6.5 MHz。对患者的肝脏及其周围组织进行全面探

■ 创新盘点

不同病理类型具有各自不同的血供来源、血流分布和廓清方式, 超声微血管成像检查技术可以连续实时动态观察病灶的灌注及廓清过程, 显示病灶实质内组织血管结构及血供特点, 并与周围肝组织对比, 能提高肝脏局灶性病变的鉴别诊断能力。

应用要点

早期诊断慢性肝炎患者有无肝硬化病变、肝脏局灶性病变的类型、性质等是早期判定肝损伤患者预后的主要诊断指标, 可以预测患者的生存期和预后情况。对患者进行明确诊断可以为下一步治疗方案提供诊断依据, 明确区别良恶性病变, 预测患者的疾病转归。

照, 准确探测病灶的大小、范围与周围组织的关系等。利用强度曲线、超声成像技术对检测数据进行分析, 检查时间约为5-10 min。

超声微血管成像检查: 取仰卧位, 将肝脏部分充分暴露, 选择合适的检查位置, 调整超声探测仪的相关参数, 使图像成像清晰。对肝组织及其周围组织进行准确探查。患者要全身放松、保持安静状态, 根据检验医师的要求配合呼气, 所有操作由同1名检验医师严格按照检验要求操作。先对整个肝脏进行全面扫描, 搜集肝脏的微血管信号、病灶范围、直径、回声等信息。记录较大病灶数量, 然后20 min后对较大的病灶进行二次超声微血管成像技术检查, 对直径较大的多病灶肝脏病变患者采取固定探头进行检查, 对患者使用造影剂辅助检查, 使图像清晰。造影剂为冻干粉与5 mL生理盐水的混合液, 取2.4 mL混合液通过外周静脉进行注射, 注射完毕后再注入5 mL生理盐水。根据患者需要设定对应参数及探照模式, 设定为低机械指数, 使超声诊断仪仅仅能探测到造影剂信号。密切观察造影剂注射后患者的肝脏图像显现情况, 观察6-15 min, 并将观察过程全盘记录在仪器中, 利用强度曲线、超声成像处理技术对检测数据进行分析。记录峰值强度、轮廓清晰时间、信度分级评分、疾病类型、病灶大小等相关信息。同时, 选用造影剂时要对患者进行药物过敏测试, 询问患者的过敏史, 注意药物的禁忌症, 选用安全性高的造影剂, 准备好急救药品, 做好急救措施。观察指标有: 病灶大小、病灶性质、峰值强度、轮廓清晰时间、峰值时间, 检测方法的敏感性、特异性情况。

统计学处理 以SPSS19.0软件进行统计学分析, 并应用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述计量数据, 应用百分率描述计数数据, 同时应用 t 检验对计量数据进行统计分析, 应用 χ^2 检验对计数数据进行统计分析。所得统计结果中, 以 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 常规超声、超声微血管成像检查对病灶大小、病灶性质的检出情况 常规超声对肝局灶性病变的检出率为66.27%, 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率为97.59%(表1)。

2.2 MRI结合实验室检查结果与两种诊断方法

检测结果对比 166个病灶经MRI结合实验室检查结果证实, 良性病灶总共93个, 其中局灶性结节样增生18个, 炎性结节病灶10个, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶26个。恶性病灶73个, 其中肝脓肿病灶15个, 血管瘤病灶28个, 肝癌患者20例, 病灶30个。常规超声检查出110个, 良性病灶51个, 其中局灶性结节样增生10个, 炎性结节病灶7个, 肝硬化结节20个, 囊肿病灶14个; 恶性病灶59个, 其中肝脓肿病灶10个, 血管瘤病灶20个, 肝癌患者20例, 病灶29个。超声微血管成像检查出病灶162个, 良性病灶90个, 其中局灶性结节样增生18个, 炎性结节病灶9个, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶24个; 恶性病灶72个, 其中肝脓肿病灶15个, 血管瘤病灶27个, 肝癌患者20例, 病灶30个。

2.3 超声微血管成像检查中良性病变和恶性病变的造影增强情况 恶性病变患者造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均低于良性病变患者($P < 0.05$)(表2)。

2.4 病灶的定性 80例肝局灶性病变患者经MRI结合实验室检查结果证实有166个病灶, 常规超声检查有110个病灶, 诊断准确率为66.27%, 其中良性病灶51个, 恶性病灶59个。对恶性病灶的检出率为53.64%, 对良性病灶的检出率为46.36%。常规超声检查对肝局灶性病变的准确性、特异性、免疫性分别为66.27%, 68.55%, 85.00%。超声微血管成像检查对肝局灶性病变162个, 检出率为97.59%。其中良性病灶90个, 恶性病灶72个。对恶性病灶的检出率为44.44%, 对良性病灶的检出率为55.56%。超声微血管成像检查对肝局灶性病变的准确性、特异性、免疫性分别为97.59%, 74.86%, 95.89%。超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率明显比常规超声检查高。

3 讨论

我国携带肝炎病毒的人群超过1.2亿, 且感染肝炎病毒的人数在不断增加。HBV感染导致肝细胞和肝组织的慢性炎症反应, 出现组织坏死, 发生再生改变、甚至激活原癌基因。除病毒感染、遗传因素外, 长期吸烟、生气、不良生活方式也会损伤肝脏^[6,7]。肝脏是清除毒素的主要器官, 一旦毒素量过大超过肝脏的负荷, 就会损伤肝脏, 对全省系统造成不利影响, 所以针

表 1 常规超声检查、超声微血管成像检查的检出情况对比 ($n = 166$)

| 病灶直径(mm) | 恶性病灶 | 良性病灶 | 合计 | 比例(%) |
|-----------|------|------|-----|-------|
| 常规超声检查 | | | | |
| <10 | 17 | 21 | 38 | 22.89 |
| 11-30 | 20 | 17 | 37 | 22.29 |
| >30 | 22 | 13 | 35 | 21.08 |
| 合计 | 59 | 51 | 110 | 66.27 |
| 超声微血管成像检查 | | | | |
| <10 | 18 | 12 | 30 | 18.07 |
| 11-30 | 32 | 43 | 75 | 45.18 |
| >30 | 22 | 35 | 57 | 34.34 |
| 合计 | 72 | 90 | 162 | 97.59 |

同行评价

本文有一定的研究意义。

表 2 超声微血管成像检查中良性病变和恶性病变的造影增强情况 (mean \pm SD, s)

| 项目 | 恶性病灶($n = 32$) | 良性病灶($n = 48$) | t 值 | P 值 |
|----------|------------------|------------------|---------|-------|
| 平均开始增强时间 | 25 \pm 4 | 33 \pm 10 | 4.2949 | <0.05 |
| 增强总持续时间 | 42 \pm 5 | 192 \pm 45 | 18.7399 | <0.05 |
| 轮廓开始清晰时间 | 70 \pm 24 | 224 \pm 36 | 21.2346 | <0.05 |

对我国庞大的肝患者数这一现状, 尽早明确诊断、及时治疗、加强对肝病知识的宣讲, 提高全民对肝脏损伤的重视相关知识的了解对肝病的防治有重要作用^[8,9]。对患者进行明确诊断可以为下一步治疗方案提供诊断依据, 明确区别良性病变、恶性病变, 预测患者的疾病转归^[10-12]。乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒容易转化为肝癌, 威胁患者生命安全。慢性乙型肝炎-乙型肝炎肝硬化-肝癌是肝脏慢性损伤持续发展到肝癌的一个过程, 乙型肝炎发生肝癌的概率较高, 死亡率高。肝癌患者早期无特异性症状表现, 病情隐匿, 一旦出现典型的症状时已经到了中晚期, 有肝痛、黄疸、消瘦、腹胀等症状, 肝功能损伤严重, 治疗难度大, 预后差。中晚期肝癌患者的生存期约为5年左右, 因此, 早期诊断慢性肝炎患者有无肝硬化病变、肝脏局灶性病变的类型、性质等是早期判定肝损伤患者预后的主要诊断指标, 可以预测患者的生存期和预后情况^[13,14]。肝脏的门静脉主要为肝脏提供需要的血流, 肝动脉为肝脏提供血氧, 门静脉和肝动脉是为肝脏输送血氧的两条主要途径^[15]。肝总血流量约为心脏血液总排出量的1/4, 每分钟可以达到1500 mL, 可见, 肝脏的血流量大、且血流丰富。肝脏功能受到损伤时, 肝脏内的血管结构也会相应发生改变。所以,

针对这一特性, 临床对肝脏丰富的血流信号进行研究, 通过临床实践证实, 超声微血管成像检查对微血管信号的特异性强, 在常规扫描基础上对较大的病灶进行再次检查。并使用造影剂使视野更清晰, 增强造影强度。将超声探测器设定为低机械指数, 使超声诊断仪可以准确捕捉造影剂信号, 然后对搜集到的血管信号利用强度曲线、超声成像处理技术进行处理, 提高了诊断的准确性和特异性。肝损伤的患者使用造影剂后, 与正常肝组织相比可能会出现不同程度的增强显像。病例结构改善明显时表现为高增强, 血流出现异常症状时也会出现高增强、低增强或者等增强。肝脏严重损伤或病变较轻时主要表现为等增强。通过与周围正常组织的对比, 利用分析技术处理搜集的血液信号, 可以判定肝局部病变的性质。

本文通过常规超声检查与超声微血管成像检查对比观察结果显示, 80例肝局灶性病变患者经手术治疗证实有166个病灶, 常规超声检查有110个病灶, 诊断准确度为66.27%, 其中良性病灶51个, 恶性病灶59个。超声微血管成像检查出病灶162个, 其中肝癌病灶29个, 肝脓肿病灶12个, 血管瘤病灶28个, 肝硬化结节38个, 囊肿病灶27个, 局灶性结节样增生18个。说明超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检

出率高, 且明显优于常规超声检查. 而且超声微血管成像检查诊断良性病变48例, 恶性病变32例, 且恶性病变造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均比良性病变时间短. 说明病变程度与造影增强情况呈正相关. 因此, 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号进行准确诊断, 对肝局灶性病变的诊断特异性和敏感性高, 值得临床使用.

4 参考文献

- 1 张春莉, 陈文卫, 柏刚. 动态血管模式在肝局灶性病变超声造影鉴别诊断中的应用价值. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 226-230
- 2 李凯, 袁树芳, 郑荣琴. 虚拟导航超声造影与常规超声造影定位检测肝局灶性病变的比较. 中华超声影像学杂志 2014; 20: 390-392
- 3 戴社教, 王深皓, 李红. 中晚期肝癌的异常血液供应影像及对介入治疗的影响. 生物医学工程与临床 2012; 16: 238-241
- 4 李响, 康妹, 王学梅, 李银燕, 樊智颖, 王健楠. 超微血管成像与彩色多普勒血流成像在乳腺肿瘤诊断中的应用. 中国医学影像学技术 2015; 31: 663-667
- 5 刘强, 罗渝昆, 吕发勤, 宋青, 焦子育, 唐杰. 超声造影微血管成像评价肝外伤合并活动性出血的实验研

- 6 究. 中华医学超声杂志(电子版) 2014; 10: 1662-1667
- 林晓娜, 周路遥, 谢晓燕, 黄光亮, 田文硕, 谢晓华, 王伟, 林满霞, 吕明德. 超微血管成像评价肝局灶性病变的临床应用. 中华超声影像学杂志 2015; 10: 850-854
- 7 王静, 谢明星, 王新房, 卢晓芳, 袁莉, 鲁成发, 吕清, 冷松. 高频超声结合增强型能量多普勒成像评价 II 型糖尿病患者指尖微血管变化的应用研究. 中华超声影像学杂志 2015; 15: 601-604
- 8 李丽艳, 周顺科, 刘军, 谭泽兵, 李代强, 孙划. 乳腺癌多层螺旋CT灌注成像与微血管生成的相关性研究. 中国医学影像学杂志 2012; 20:13-18, 21
- 9 马燕, 李刚, 李晶. 超微血管成像技术检测乳腺良恶性肿瘤物血流. 中国医学影像学技术 2015; 31: 659-662
- 10 韦虹, 周显礼, 孙爱霞, 车德红, 薛伟力, 纪巧, 董雪迎. 超声造影对肝脏局灶性病变的诊断价值. 临床超声医学杂志 2013; 15: 337-339
- 11 武晓燕. 超声造影对肝脏局灶性病变性质的鉴别诊断价值. 中国现代药物应用 2014; 8: 51-53
- 12 张拾命, 黄道中. 超声造影对良恶性肝脏局灶性病变的鉴别诊断价值. 放射学实践 2014; 26: 553-556
- 13 雷志辉, 陈文卫, 刘艳, 黄文理, 黄秀娟. 超声造影成像参数在肝脏良恶性局灶性病变中的诊断价值. 武汉大学学报(医学版) 2013; 33: 224-227
- 14 刘洪媛, 薛莉, 宋长悦, 刘微, 杨先. 超声造影在肝脏局灶性病变的诊断价值. 中国医疗设备 2013; 28: 171-173
- 15 赵志华, 廖锦堂, 唐宏伟. 超声造影在肝脏局灶性病变定性诊断中的价值. 临床超声医学杂志 2014; 16: 637-640

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

瞿紫微, 主要从事消化系统肿瘤的治疗及临床研究.

基金项目: 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063.

作者贡献分布: 文章起草及文章的撰写由瞿紫微完成; 临床手术由瞿紫微、肖新波、陈华涛、赵春翔及孟庆彬共同完成; 课题的设计, 临床资料的整理及文章修改由孟庆彬完成.

通讯作者: 孟庆彬, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科.
mengqingbin_007@163.com

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-28

Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Health and Family Planning Commission Research Fund, No. WX16C39; Hubei Province Health and Family Planning Commission Research Fund, No. WJ2015Z063.

Correspondence to: Qing-Bin Meng, Associate Chief

Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Street, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mengqingbin_007@163.com

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer.

METHODS: We retrospectively analyzed the clinicopathological data for 25 low rectal cancer patients who underwent laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy at the First Hospital of Wuhan from January 2013 to February 2015.

RESULTS: Laparoscopic surgery was successful in all the 25 cases. Operative time was $162.5 \text{ min} \pm 35.6 \text{ min}$, and intraoperative blood loss was $55.5 \text{ mL} \pm 26.8 \text{ mL}$. Fat liquefaction and infection at the perineal incision occurred in two cases. After a median follow-up of 25 mo (range, 3-36 mo), no recurrence occurred.

CONCLUSION: Laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection plus extraperitoneal sigmoidostomy is feasible for low rectal cancer and is associated with few complications, low recurrence rate, and satisfactory short-term

背景资料

目前国内但大多数医院针对低位直肠癌采用腹会阴直肠癌联合根治术及乙状结肠造瘘, 而直肠癌柱状切除术已经开展了多年, 但没有得到推广, 文献报道不多, 另外腹膜外造口因为在操作上的繁琐, 临床上运用也不多.

同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

■ 研究前沿

近年来, 针对低位直肠癌的手术方式, 腹腔镜下的根治手术逐渐增多并已成为主流手术之一, 但腹腔镜联合柱状切除的手术式文献报道较少。在结肠造口方面, 腹膜外结肠造口由于术后并发症相对较少, 其运用也日渐增多。但针对腹会阴联合切除直肠癌后盆底的关闭问题, 处理方式较多, 各有优缺点, 目前尚无统一的处理方式, 另外该术式能否降低肿瘤的局部复发率还有待更长时间的术后随访。

curative effect.

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

Key Words: Laparoscopy; Rectal neoplasms; Cylindrical abdominoperineal resection; Sigmoidostomy

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX. Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3309-3313 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3309.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3309>

■ 摘要

目的: 评价腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床疗效。

方法: 回顾、总结武汉市第一医院于2013-01/2015-02对25例低位直肠癌患者运用腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口的临床资料。

结果: 25例均顺利完成手术, 手术时间 $162.5 \text{ min} \pm 35.6 \text{ min}$, 术中出血 $55.5 \text{ mL} \pm 26.8 \text{ mL}$, 术后平均 $1.2 \text{ d} \pm 0.5 \text{ d}$, 2例患者会阴切口脂肪液化感染, 经换药愈合, 随访24例, 随访时间3-36 mo, 平均时间25 mo, 无复发病例。

结论: 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口具有操作可行、并发症少、复发率低、近期疗效满意, 是针对低位直肠癌较好的治疗方法。

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

关键词: 腹腔镜检查; 直肠肿瘤; 柱状切除; 乙状结肠造口

核心提示: 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口是针对低位直肠癌较好的治疗方法, 该术式有柱状切除较低的术中穿孔率和环周切缘阳性率的特点, 另兼有腹膜外造口较低术后造口并发症的优点。

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔. 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3309-3313 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3309.htm>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3309>

0 引言

低位直肠癌主要的手术方式为经腹会阴联合直肠癌根治术, 目前国内但大多数医院采用腹腔镜辅助下腹会阴直肠癌联合根治术及乙状结肠造瘘^[1-4]。武汉市第一医院自2013年来, 采用腹腔镜辅助低位直肠癌经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造瘘的方式进行根治手术, 效果良好。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组低位直肠癌患者25例, 其中男性16例, 女性9例; 年龄52-78岁($63.7 \text{ 岁} \pm 4.7 \text{ 岁}$); 肿瘤下缘距离齿状线0-3 cm; 术前病理: 低分化腺癌16例, 中分化腺癌7例, 高分化腺癌1例, 黏液腺癌1例; 术前磁共振成像显示直肠肿瘤未侵及周边脏器。

1.2 方法 所有病例均采用全身麻醉, 取改良截石位(截石位右下肢放平)。采用脐上打孔建立气腹, 气腹压力维持在12-14 mmHg, 采用四孔法操作: (1)建立气腹后, 先腹腔镜探查, 确定是否有肝脏、腹膜转移病灶、明确肿瘤部位等; (2)从乙状结肠系膜根部黄白交界线处切开腹膜, 向上分离显露出肠系膜下动脉根部, 注意保护腹主动脉旁的上腹下神经丛, 完全清扫系膜根部的淋巴及脂肪组织, 于根部离断肠系膜下动脉, 向外侧游离系膜并离断肠系膜下静脉; (3)沿乙状结肠系膜后方的Told's筋膜向外侧及下方游离, 在此处壁层腹膜的切开过程中应尽可能多的保留腹膜, 以方便术后盆底的关闭; (4)分离外侧直至降乙结肠的外侧缘, 下方游离直至骶前; (5)切断Waldeyer筋膜进入提肛上腔, 再向两侧及前方游离直肠。前方沿Denonvilliers筋膜前游离, 在前列腺后间隙处切断Denonvilliers筋膜进入直肠前间隙, 直肠游离完成后, 骶前超过尾骨尖, 前方越过男性精囊腺, 腹腔的直肠游离就已完成; (6)再游离乙状结肠系膜直至结肠边缘, 裸化结肠5 cm, 用直线切缝器于裸化肠管处(预定造口处结肠)离断乙状结肠; (7)于左侧辅助操作孔扩大, 并逐层切开皮肤、皮下脂肪, 纵行切开腹外斜肌腱膜。在腹外斜肌腱膜下方的肌间隙中可见白色的肋下神经穿行, 避开神经, 钝性分离并拉开肌肉, 可见下方的腹横筋膜, 切开腹横筋膜

■ 创新盘点

本文针对低位直肠癌采用腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口的术式具有操作可行、并发症少、复发率低、近期疗效满意的特点, 该手术方式是针对低位直肠癌较好的治疗方法。

即可进入腹膜前间隙, 再关闭腹膜小裂口, 再沿腹膜前间隙向外侧分离隧道进入腹腔(图1A), 扩大隧道后用无损伤的卵园钳提出近端离断的乙状结肠, 行单腔造瘘(图1B); (8)腹腔镜下连续缝合关闭盆底(图1C), 如远端肠管肥厚等原因造成暂时无法完全关闭盆底, 可由近端开始关闭部分, 保留最后一根关闭缝线并固定于远端肠管或系膜上; (9)通过会阴取出标本时能牵引出关闭盆底的缝线, 再通过会阴切口连续关闭盆底(图1D); (10)腹部手术操作结束后, 再翻转体位(折刀位)重新消毒、铺巾, 缝合肛门外括约肌皮下部的外侧, 下方至会阴; (11)分层切开, 游离至浅横肌后缘, 两侧沿外括约肌、耻骨直肠肌、肛提肌外游离至肛提肌起始处; (12)切断尾骨进入骶前间隙, 再由后至前向两旁切除肛提肌, 扩大切口后拖出乙状结肠及直肠, 直视下行直肠肿瘤柱状切除; (13)盆底如在腹腔镜下未完全关闭, 可通过会阴切口牵引出腹腔内关闭盆底的最后一根缝线, 再继续连续或间断关闭盆底(图1E); (14)清理切口后, 于会阴切口旁置引流管一根后关闭切口, 术后48 h后引流管加负压装置促进会阴切口的愈合。

2 结果

本组病例无手术死亡病例, 25例患者均顺利完成手术, 未发生术中肿瘤穿孔, 手术时间为 $162.5 \text{ min} \pm 35.6 \text{ min}$ 。术后病检直肠肿瘤环周切缘均阴性, 2例患者术后会阴切口脂肪液化, 通过负压吸引2 wk愈合。1例患者术后5 mo因急性心梗死亡, 随访24例, 随访时间3-38 mo, 平均时间25 mo。无肿瘤复发病例, 无造瘘口坏死, 无造瘘口旁疝, 造瘘口周围皮肤炎3例; 造瘘口狭窄2例, 经造瘘口扩张好转。

3 讨论

直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升^[5,6]。我国直肠癌中低位(距肛缘7 cm)直肠癌的发生多见, 约占直肠癌的70%-75%。APR(Miles术)是1908年由Miles提出, 一直作为治疗低位直肠癌的标准手术方式^[7]。但APR的术后并发症可高达40%, 肿瘤的局部复发率仍很高, 5年生存率相对较低, 直到Heald提出了直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的概

念, TME的手术核心技巧就是在直视下沿间隙锐性解剖的完整切除技术^[8,9]。多项研究均证实了TME对低位直肠癌的外科治疗具有重要意义^[10,11]。直肠全系膜切除术主要适用于直肠中下部的进展期直肠癌病变且未侵及盆筋膜脏层者, 对已侵及周围器官及骶骨者则失去原有意义。

尽管直肠全系膜切除术和新辅助放化疗的应用使得低位直肠癌的治疗效果得到了进一步提高^[12,13]。然而与前切除(anterior resection, AR)相比, APR的环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阳性率、肿瘤局部复发率仍很高, 5年生存率仍相对较低, 术后并发症也相对较高, 如果术前患者接受过放疗, 则术后并发症发生率会更高。因此针对APR的治疗效果欠佳, 斯德哥尔摩Karolinska医院West等^[14]报道了一种比传统APR手术根治性更好的术式, 即柱状APR(cylindrical abdominoperineal resection, CAPR)。与传统APR不同在于柱状APR行广泛的会阴部切除, 柱状切除使标本成为无狭窄腰部的圆柱状, 增加远端直肠癌周组织的切除, 降低CRM阳性率和术中穿孔率, 从而降低了肿瘤的局部复发率^[14,15]。

而腹腔镜直肠癌根治术相比传统手术, 具有腹壁切口小、手术视野清晰、术中操作精细、胃肠道干扰小、术中肿瘤受挤压少及术后疼痛轻等优点。大多数文献证实近期疗效方面腹腔镜根治术在术中出血量、术后至下床时间、术后并发症、肠道功能恢复时间及住院时间等方面均显著优于开腹传统手术, 而在手术时间、淋巴清扫数上和传统手术无明显差异^[16,17]。由于腹腔镜的放大作用以及视野、视角方面的优势, 腹腔镜镜头可以深入狭小盆腔, 手术过程均可以在直视下进行, 因此手术的入路、层面和神经的辨认更为精准, 在超声刀的帮助下直肠系膜得以更完整的切除, 并且可以减少盆腔自主神经以及周围临近器官组织的损伤, 从而减少或避免术后尿潴留、排尿功能障碍、性功能障碍等并发症^[18]。目前腹腔镜直肠癌手术得到了广泛开展。因此我们在低位直肠癌根治手术中选用了腹腔镜联合经肛门柱状切除及乙状结肠腹膜外造口的手术得到了良好的效果。

由于经会阴手术需完整切除直肠肿瘤、直肠周围的肛提肌及肛门, 盆底的缺损较大,

应用要点

熟练掌握腹腔镜下直肠癌根治术联合柱状切除能明显降低术中肿瘤穿孔发生率及环周切缘阳性率, 腹膜外造口也降低了造口相关并发症。

名词解释

环周切缘: 切除后直肠标本横断面上, 镜下可见肿瘤组织、癌结节或转移淋巴结与实际环周切缘间距离, 当该距离 $<1\text{ mm}$ 时被认为存在环周切缘阳性。将整个直肠肿瘤和直肠系膜沿冠状面连续切片, 观察其整个周边切缘是否有肿瘤侵犯, 是评价直肠全系膜切除手术效果的重要指标。

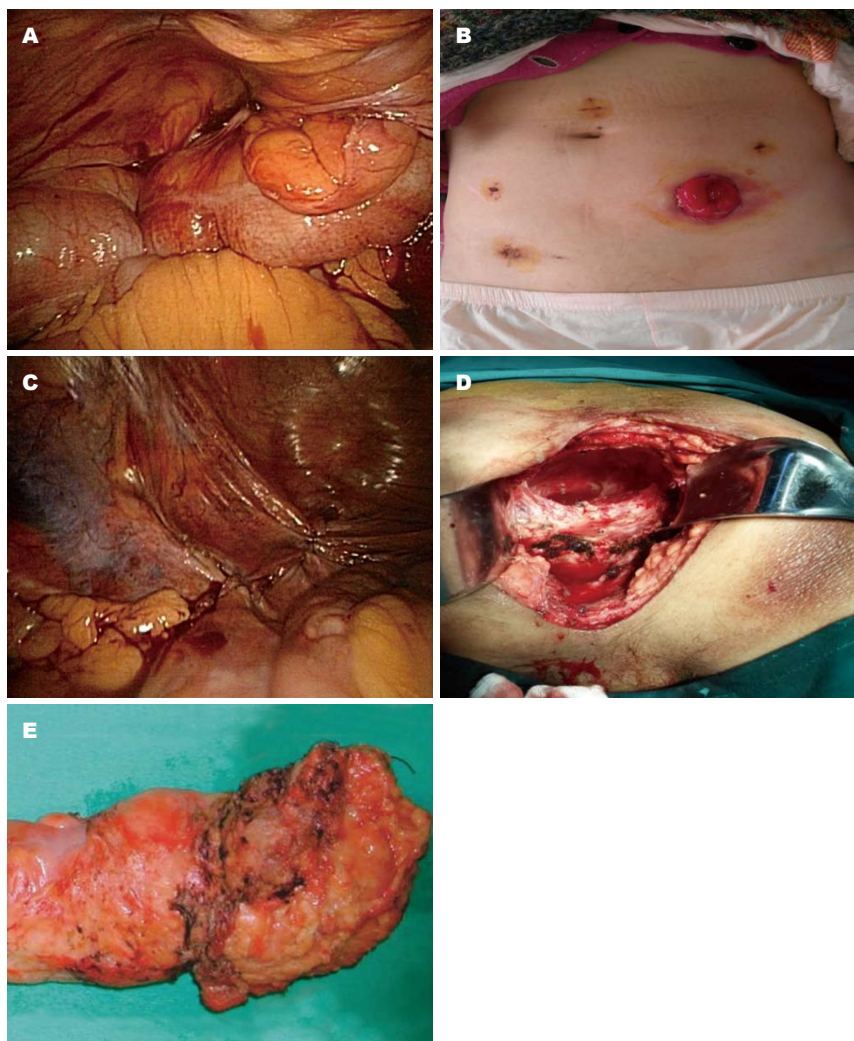


图 1 手术图片. A: 结肠造口腹膜外通道; B: 术后腹壁造口; C: 腹腔镜下盆底关闭; D: 会阴部盆底关闭; E: 术后标本。

常需要行不同方式的盆底修复^[19,20]。尽管很多因素会导致会阴部伤口愈合不良, 但不行盆底修复可能导致会阴疝等并发症。因此我们在腹腔镜操作时, 于两侧盆壁黄白交界线切开腹膜时, 应稍许保留直肠系膜侧的腹膜, 但其覆盖下方的直肠系膜均需完整切除。腹腔镜操作完成后可在腹腔镜下于骨盆入口处向远端逐步关闭盆腔, 由于有远端肠管的阻碍, 并不能完全在腹腔镜下关闭盆腔。把关闭最后一针缝线固定于需切除的远端肠管上, 待翻转体位行柱状切除后, 取出标本时便可从会阴切口带出经腹关闭盆腔的最后一根缝线, 经肛门提出缝线, 在缝线的牵引下即可顺利的关闭整个盆底。

目前大多数医生在行直肠癌根治性切除后选择近端结肠造瘘的术式上仍采用将拟造口肠段经造口切口处直接提出的方式。直接造口的方式虽然简单, 但是术后并发症的发生率较高, 尤其是造瘘口旁疝的发生几率, 而经腹膜外造口的方式大大降低了造口并发症, 并

且可使患者的排便控制功能大为改善, 显著提高了患者的术后生存质量。并且在手术操作上因为腹腔镜可在直视下操作, 操作更显得简单易行, 手术操作难度及时间均有下降。在行腹膜外造口时, 避免肋下神经的损伤可以保护造口周围肌肉的收缩力, 另外腹膜外造瘘的造口结肠从侧腹壁腹膜外穿出, 一定程度上改变了腹腔压力在造瘘口上的作用, 从而减少了造口旁疝的发生几率。另外, 造口结肠与侧腹壁之间没有了间隙, 也减少了腹内疝发生的可能性。

虽然该手术术式需要手术中变换体位和重新消毒, 导致手术时间及麻醉时间一定程度上有延长, 但更改折刀位后行柱状切除, 相比常规meils手术, 手术视野清晰, 对于直肠肿瘤与前列腺或阴道后壁的分离更加简单易行, 因此手术时间延长并不明显, 且因手术时间的相对延长而导致的相关并发症未见明显增加。另外在本组病例的手术操作中, 会阴部切口已

提供了取出切除标本的良好通道, 因此腹部无需再加做辅助切口, 减少了手术创伤, 也减少了腹壁切口相关并发症的发生机率。

4 参考文献

- Dong J, Wang W, Yu K, Gao Y, Cheng X, Liu P, Li M, Yang Z, Li Y. Outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer in elderly patients. *J BUON* 2016; 21: 80-86 [PMID: 27061534]
- Li S, Jiang F, Tu J, Zheng X. Long-Term Oncologic Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Middle and Lower Rectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0135884 [PMID: 26335944 DOI: 10.1371/journal.pone.0135884]
- Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1324-1332 [PMID: 25830422 DOI: 10.1056/NEJMoa1414882]
- 池畔, 陈致奋. 低位直肠癌的腹腔镜手术-内括约肌切除术、Miles手术还是肛提肌外腹会阴联合直肠切除术. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 750-754
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]
- Campos FG. The life and legacy of William Ernest Miles (1869-1947): a tribute to an admirable surgeon. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59: 181-185 [PMID: 23582561 DOI: 10.1016/j.ramb.2012.09.001]
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482 [PMID: 2425199]
- Zedan A, Salah T. Total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Electron Physician* 2015; 7: 1666-1672 [PMID: 26816592 DOI: 10.19082/1666]
- Buchs NC, Wynn G, Austin R, Penna M, Findlay JM, Bloemendaal AL, Mortensen NJ, Cunningham C, Jones OM, Guy RJ, Hompes R. A two centre experience of transanal total mesorectal excision. *Colorectal Dis* 2016 May 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27218423 DOI: 10.1111/codi.13394]
- Feroci F, Vannucchi A, Bianchi PP, Cantafio S, Garzi A, Formisano G, Scatizzi M. Total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: Laparoscopic vs robotic surgery. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3602-3610 [PMID: 27053852 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3602]
- Yegen G, Keskin M, Büyük M, Kunduz E, Balık E, Sağlam EK, Kapran Y, Asoğlu O, Güllüoğlu M. The effect of neoadjuvant therapy on the size, number, and distribution of mesorectal lymph nodes. *Ann Diagn Pathol* 2016; 20: 29-35 [PMID: 26706785 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.008]
- Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 769-774 [PMID: 25787162 DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2]
- West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3517-3522 [PMID: 18541901 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.5961]
- Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012; 204: 274-282 [PMID: 22920402 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001]
- Clark J, Evans T, Codd RJ, Williams GL, Stephenson BM. Laparoscopic or open resection of rectal cancer: specimen scrutiny in a single multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis* 2016 Jun 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27316860 DOI: 10.1111/codi.13418]
- de Jesus JP, Valadao M, de Castro Araujo RO, Cesar D, Linhares E, Iglesias AC. The circumferential resection margins status: A comparison of robotic, laparoscopic and open total mesorectal excision for mid and low rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 808-812 [PMID: 27038996 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.002]
- 候雷, 刘志满, 张学敏, 赵明明. 腹腔镜下低位直肠癌手术中保留盆腔自主神经的临床价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2113-2116
- Artioukh DY, Smith RA, Gokul K. Risk factors for impaired healing of the perineal wound after abdominoperineal resection of rectum for carcinoma. *Colorectal Dis* 2007; 9: 362-367 [PMID: 17432991 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01159.x]
- Chan S, Miller M, Ng R, Ross D, Roblin P, Carapeti E, Williams AB, George ML. Use of myocutaneous flaps for perineal closure following abdominoperineal excision of the rectum for adenocarcinoma. *Colorectal Dis* 2010; 12: 555-560 [PMID: 19341404 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01844.x]

同行评价

尽管直肠癌柱状切除已经开展多年, 但没有得到推广, 文献报道较少, 本文较好的介绍了腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的手术术式. 该术式有一定的创新性、系统性, 具有自己的特色, 方法较为合理。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值

李 军, 吕愈敏

■背景资料

肠 黏 膜 组 织 巨 细 胞 病 毒 (cytomegalovirus, CMV) 免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限。在临床实践中, 有一部分CMV肠病患者全身症状较轻, 在血中难以检测到CMV抗体或DNA, 而等待组织病理学检查的时间长, 且阳性率低, 对临床诊断治疗的指导意义有限。因此, 急需简便、快速的检测肠道CMV感染的方法, 用于指导临床工作。

李军, 吕愈敏, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

李军, 副主任医师, 主要从事大肠疾病临床诊治的研究。

基金项目: 北京大学第三医院回国人员启动基金资助项目, No. B74489-04。

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由李军与吕愈敏共同设计; 研究过程 and 数据分析由李军完成。

通讯作者: 李军, 副主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科。yanwt2003@163.com
电话: 010-82265021

收稿日期: 2016-06-02
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-28

Clinical value of PCR detection of cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease

Jun Li, Yu-Min Lv

Jun Li, Yu-Min Lv, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Supported by: Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Peking University Third Hospital, No. B74489-04.

Correspondence to: Jun Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. yanwt2003@163.com

Received: 2016-06-02
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess the diagnostic efficacy of quantitative polymerase chain reaction (PCR) in detecting cytomegalovirus (CMV) DNA in stool samples of inflammatory bowel disease (IBD) patients.

METHODS: Clinical data of all hospitalized IBD patients at Peking University Third Hospital from January 2013 to March 2015 were reviewed. Blood and stool samples were qualitatively and quantitatively analyzed for CMV DNA using real-time PCR in 116 patients who were included in the study.

RESULTS: Of 116 patients who underwent both serum and stool CMV DNA detection, 16 had detectable CMV DNA in stool samples, four had detectable CMV DNA in serum, and 100 had negative findings for CMV DNA in both serum and stool samples. The average number of CMV DNA copies in four stool samples in the serum positive group was 1.23×10^5 (6.05×10^4 - 2.58×10^5), which was much higher than that of patients who were only stool positive (5.66×10^4 copies, 2.59×10^3 - 2.82×10^5 copies).

CONCLUSION: Detection of CMV in stool samples is a highly sensitive, non-invasive testing method as compared to blood CMV DNA PCR.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Cytomegalovirus; Stool

Li J, Lv YM. Clinical value of PCR detection of

■同行评议者

霍丽娟, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化科

cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3314-3318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3314.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3314>

摘要

目的: 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA含量, 并与血CMV DNA等检测方法进行比较, 以期揭示粪便CMV DNA含量的临床意义。

方法: 总结2013-01-01/2015-03-31所有在北京大学第三医院住院的炎症性肠病患者资料, 收集同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者资料并进行比较。

结果: 共有116例炎症性肠病住院患者同时检测了血清、粪便CMV DNA含量, 其中血清CMV DNA含量阳性者4例(3.4%)(血清阳性组), 粪便阳性组16例(13.8%)(单纯粪便阳性组)。血清阳性组粪便CMV DNA含量均为阳性, 平均值为 1.23×10^5 copies(6.05×10^4 - 2.58×10^5 copies)。单纯粪便阳性组粪便CMV DNA含量平均为 5.66×10^4 copies(2.59×10^3 - 2.82×10^5 copies)。

结论: 对于需要明确是否存在肠道CMV感染的炎症性肠病患者, 无创的粪便CMV DNA含量检测比血清学检测更为敏感。

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

关键词: 炎症性肠病; 巨细胞病毒; 粪便

核心提示: 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA含量, 提示只有在肠道中CMV达到相当的数量后才能在血清中检测出CMV DNA。进一步证实粪便CMV DNA检测敏感性高于血清检查, 对于检出肠道CMV水平较低的患者更具有临床意义。

李军, 吕愈敏. 粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3314-3318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3314.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3314>

0 引言

胃肠道巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感

染是导致器官移植、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者死亡的重要原因。对于炎症性肠病患者, 特别是接受免疫治疗者, 是治疗失败、疾病复发的重要原因。

胃肠道CMV感染最常见的类型是肠炎, 也称CMV肠病(CMV intestinal disease, CMV-ID), 临床表现为发热、腹泻、血便、腹痛、体质量下降, 单凭临床表现很难与其他肠病相鉴别。目前CMV-ID诊断标准为临床表现+内镜下表现+肠黏膜组织免疫组织化学或PCR。但是肠黏膜组织CMV免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限。而其他检测方法, 包括外周血CMV DNA, CMV PP65、血CMV抗体(IgG、IgM)均为检测全身CMV感染的方法, 对单纯胃肠道CMV感染的意义也有限。而检测粪便中CMV DNA的报道较少, 与外周血结果的比较亦罕见。本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便CMV DNA含量, 并与血CMV DNA PCR、血CMV IgM、结肠黏膜组织CMV染色等方法进行比较, 以期揭示粪便CMV DNA含量的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01-01/2015-03-31所有在北京大学第三医院住院的炎症性肠病患者。入选标准: 根据临床、化验检查、影像学、内镜和组织病理学检查资料, 符合2012年中华医学会消化病学炎症性肠病协作组“中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”的诊断标准, 同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者。排除标准: 未同时检测血清学和粪便CMV DNA含量的患者; 资料不完整者。

1.2 方法 收集所有同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者资料, 记录患者性别、年龄、发病时间。根据2012年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见进行诊断, 记录IBD的临床类型、分度、病程、主要临床表现、肠外表现及并发症情况。同时记录免疫相关治疗情况, 包括皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂等使用情况。记录患者血清学和粪便CMV DNA含量。根据粪便CMV PCR结果分别将患者分为粪便CMV PCR阳性组和粪便CMV PCR阴性组, 并与血CMV PCR结果进行比较。

统计学处理 使用SPSS19.0进行数据分析。

■ 研究前沿

粪便CMV DNA的灵敏性高于血CMV DNA检测。并且本研究中粪便CMV DNA阳性仅见于活动期患者, 进一步证实CMV感染与炎症性肠病的活动有关。

■ 相关报道

目前, CMV感染在炎症性肠病情发展和预后中的作用尚不明确。有研究认为暴发型或激素难治性溃疡性结肠炎患者的结肠切除标本存在CMV包涵体, 活动性CMV感染在新发病、使用免疫调节剂和需要手术的IBD患者中更为常见。也有研究质疑活动性IBD患者中CMV的致病性, 认为CMV感染可能是黏膜炎症的继发感染, 是无作用的旁观者。总体而言, CMV感染可使IBD患者的临床诊断及治疗变得复杂。

■ 创新盘点

由于CMV肠病患者的CMV病毒存在于肠道中, 可以随粪便排出。因此, 我们推测在CMV肠病患者粪便中应该能够检测出CMV病毒DNA, 从而协助诊断肠道CMV感染。

表 1 患者的一般情况

| 项目 | 粪便CMV DNA阳性组 (n = 16) | 粪便CMV DNA阴性组 (n = 100) | P值 |
|----------|--------------------------|---------------------------|-------|
| 性别(男:女) | 9:7 | 53:47 | >0.05 |
| 年龄(岁) | 45.9(19-67) | 41.3(15-79) | >0.05 |
| 疾病类型 | | | >0.05 |
| 溃疡性结肠炎 | 13 | 84 | |
| 克罗恩病 | 3 | 16 | |
| 病变活动情况 | | | >0.05 |
| 活动期 | 16 | 78 | |
| 缓解期 | 0 | 22 | |
| 使用免疫相关药物 | 8 | 28 | >0.05 |

CMV: 巨细胞病毒。

计量资料用mean±SD表示, 计数资料用百分率表示, 各组间计量资料用t检验评价, 各组间计数资料用χ²检验进行评价。全部采用双侧检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症性肠病患者的一般情况 共有116例炎症性肠病住院患者同时检测了血清、粪便CMV DNA。其中, 男性62例, 女性54例, 平均年龄42.1岁±17.9岁(15-79岁)。溃疡性结肠炎97例, 克罗恩病19例。活动期患者94例, 缓解期患者22例, 服用免疫相关药物者36例。其中粪便CMV阳性者16例(13.8%), 阴性100例。两组间在性别、年龄、疾病类型、是否处于活动期、是否使用免疫相关药物等方面均无明显差异(P>0.05, 表1)。值得指出的是, 粪便CMV阳性者均处于病情活动期(100%), 且使用免疫相关药物者占50%(8/16), 而阴性组患者活动期为78%(78/100), 使用免疫相关药物者为28%(28/100)。二者间无显著性差异可能与样本量有关。

2.2 血清、粪便CMV DNA的炎症性肠病患者的比较 116例患者中, 粪便CMV DNA阳性组16例(13.8%), 血清CMV DNA阳性者4例(3.4%)。4例血清阳性患者粪便CMV DNA含量均为阳性(P<0.01)。血清阳性患者粪便CMV DNA平均值为1.23×10⁵ copies(6.05×10⁴-2.58×10⁵ copies)。单纯粪便阳性组(粪便CMV DNA阳性, 而血清CMV DNA阴性)中, 粪便CMV DNA含量平均为5.66×10⁴ copies(2.59×10³-2.82×10⁵ copies)。血清阳性组患者粪便

CMV DNA含量高于单纯粪便阳性组, 但二者之间无显著性差异(P = 0.257), 可能与样本量有关(表2)。

3 讨论

胃肠道CMV感染是导致器官移植、AIDS患者死亡的重要原因^[1]。对于炎症性肠病患者, 特别是接受免疫治疗者, 是治疗失败、疾病复发的重要原因^[2-4]。

CMV是人类常见的病毒感染之一, 属于β疱疹病毒科^[5]。健康成人感染CMV后通常无症状, 而在免疫力低下的患者中CMV感染可导致症状性疾病^[6]。CMV感染对获得性免疫功能丧失综合征、接受器官移植、恶性肿瘤的患者, 或者经过化学疗法、激素治疗的患者来说是一种常见的引起结肠炎的病因^[7]。

胃肠道CMV感染最常见的类型是肠炎, 也称CMV-ID, 临床表现为发热、腹泻、血便、腹痛、体质量下降, 单凭临床表现很难与其他肠病相鉴别。

目前, CMV感染在炎症性肠病病情发展和预后中的作用尚不明确。有研究证实暴发型或激素难治性溃疡性结肠炎患者的结肠切除标本存在CMV包涵体^[8]。一项Meta分析显示CMV阳性的IBD患者中激素抵抗的发生率几乎是CMV阴性IBD患者的2倍^[9], 而最近发表的一项前瞻性研究^[10]显示活动性CMV感染在新发病、使用免疫调节剂和需要手术的IBD患者中更为常见。因此推测CMV感染可能是导致疾病进展的一个原因。但是也有研究质疑活动性IBD患者中CMV的致病性, 认为CMV感染可能是黏膜

表 2 粪便CMV DNA阳性患者的临床特点

| 项目 | 单纯粪便CMV DNA阳性组(<i>n</i> = 12) | 合并血CMV DNA阳性组(<i>n</i> = 4) | <i>P</i> 值 |
|-------------------|--|--|------------|
| 性别(男:女) | 7:5 | 2:2 | — |
| 年龄(岁) | 44.7 ± 19.7(19–67) | 49.8 ± 4.84(23–60) | — |
| 疾病类型 | | | — |
| 溃疡性结肠炎 | 9 | 4 | |
| 克罗恩病 | 3 | 0 | |
| 粪便CMV-PCR(copies) | 5.66 × 10 ⁴ (2.59 × 10 ³ –2.82 × 10 ⁵) | 1.23 × 10 ⁵ (6.05 × 10 ⁴ –2.58 × 10 ⁵) | 0.257 |

CMV: 巨细胞病毒.

炎症的继发感染, 是无作用的旁观者^[3,11]. CMV感染可使IBD患者的临床诊断及治疗变得复杂. 总体而言, 在IBD患者中出现下列情况考虑CMV感染^[12]: (1)出现系统症状和体征比如高热、呼吸困难、淋巴结疾病或者脾肿大; (2)对于激素治疗无反应的肠病; (3)使用免疫抑制剂后出现短暂的症状改善, 之后临床症状进一步恶化.

目前CMV-ID诊断标准为临床表现+内镜下表现+肠黏膜组织免疫组织化学或PCR. 但是肠黏膜组织CMV免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限. 而其他检测方法, 包括外周血CMV DNA, CMV PP65、血CMV抗体(IgG、IgM)均为检测全身CMV感染的方法, 对单纯胃肠道CMV感染的意义也有限. 在临床实践中, 有一部分CMV肠病患者全身症状较轻, 在血中难以检测到CMV抗体或DNA, 而等待组织病理学检查的时间长, 且阳性率低, 对临床诊断治疗的指导意义有限. 因此, 急需简便、快速的检测肠道CMV感染的方法, 用于指导临床工作.

由于CMV肠病患者的CMV病毒存在于肠道中, 可以随粪便排出. 因此, 我们推测在CMV肠病患者粪便中应该能够检测出CMV病毒DNA, 从而协助诊断肠道CMV感染. 检索文献, 检测粪便中CMV DNA的报道较少, 与外周血结果的比较亦罕见^[13]. 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便CMV DNA含量, 并与血CMV DNA进行比较, 发现粪便CMV DNA的检出率(13.8%)明显高于血CMV DNA(3.4%). 并且血清CMV DNA阳性的患者均能在粪便中检测到CMV DNA, 说明二者的符合率很高, 并且粪便CMV DNA的灵敏性高于血CMV DNA检测. 并且本研究中粪便CMV DNA阳性仅见

于活动期患者, 进一步证实CMV感染与炎症性肠病的活动有关^[14].

在临床工作中, 我们遇到一例溃疡性结肠炎患者, 在病程中反复出现腹泻、便血, 同时存在激素抵抗现象, 多次发作均在粪便中检出CMV DNA, 经过更昔洛韦抗病毒治疗后对激素的敏感性增加, 能够达到缓解. 该患者仅有一次血中检测出CMV DNA阳性. 提示粪便CMV DNA对于部分经规范激素、免疫抑制剂治疗效果不佳患者寻找病因的提示意义高于血清检测.

2010年, Herfarth等^[15]报告了对发生严重的结肠炎的IBD患者粪便CMV DNA的PCR检测结果, 发现6例检测了粪便CMV DNA的患者中, 5例(83%结果为阳性. 提示粪便CMV DNA PCR是一种准确性较高的非侵袭性检测方法. 随后, Ganzenmueller等^[13]用实时PCR法检测了66例患者粪便CMV DNA, 并于结肠黏膜活检组织进行比较, 发现10/66例患者粪便CMV PCR阳性, 但是水平很低(<1000–11000 copies/mL), 在确诊CMV肠病的12例患者中, 8例粪便CMV PCR阳性, 其敏感度为67%. 而非CMV肠病组中, 45/47例患者粪便CMV PCR阴性, 特异度为96%. 而且, 能否在粪便中检测到CMV DNA与结肠黏膜内CMV DNA水平高低有关. 与本研究结果一致.

本研究结果还发现, 在粪便和血清中均能检出CMV DNA的患者中, 粪便CMV DNA水平 1.23×10^5 copies(6.05×10^4 – 2.58×10^5 copies)明显高于单纯粪便CMV DNA阳性组 5.66×10^4 copies(2.59×10^3 – 2.82×10^5 copies). 提示只有在肠道中CMV达到相当的数量后才能在血清中检测出CMV DNA. 进一步证实粪便CMV DNA检测敏感性高于血清检查, 对于检出肠道

应用要点

粪便CMV DNA对于部分经规范激素、免疫抑制剂治疗效果不佳患者寻找病因的提示意义高于血清检测.

同行评价

本文选题密切结合临床实际, 设计合理, 方法恰当, 其研究结论对临床治疗IBD具有一定的指导意义。

CMV水平较低的患者更具有临床意义。

本研究的缺陷在于样本量小, 同时没有和CMV肠炎的金标准-肠黏膜组织免疫组织化学/PCR进行对照, 实际上, 本研究中部分患者检测了肠黏膜组织CMV免疫组织化学, 但是阳性率低, 无法进行深入分析。今后将进一步扩大样本量, 同时和病理组织学检查进行对照, 同时观察抗病毒治疗对患者病情和预后的影响, 以期进一步明确粪便CMV DNA PCR检测的临床意义。

总之, 粪便CMV DNA含量检测比血清学检测和组织病理学检查更为敏感, 对于临床规律、正规治疗效果不满意或病情复发的患者, 特别是使用激素、免疫抑制剂应进行粪便CMV DNA含量检测, 如果呈阳性结果可考虑抗病毒治疗, 有利于更好的控制病情。

参考文献

- Lemonovich TL, Watkins RR. Update on cytomegalovirus infections of the gastrointestinal system in solid organ transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 33-40 [PMID: 22125047 DOI: 10.1007/s11908-011-0224-6]
- Siciliano RF, Castelli JB, Randi BA, Vieira RD, Strabelli TM. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 71-73 [PMID: 24406737 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.11.008]
- Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-1627 [PMID: 20232408 DOI: 10.1002/ibd.21275]
- 姚雪洁, 吴小平. 巨细胞病毒与炎症性肠病的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 955-959
- de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2: S1-12 [PMID: 12361752]
- Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 76-98, Table of Contents [PMID: 19136435 DOI: 10.1128/CMR.00034-08]
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-935 [PMID: 8215005]
- Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 823-829 [PMID: 17940835]
- Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3203-3208 [PMID: 26031424 DOI: 10.1007/s10620-015-3733-6]
- Thörn M, Rorsman F, Rönnblom A, Sangfelt P, Wanders A, Eriksson BM, Bondeson K. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study (.). *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1075-1080 [PMID: 27142339 DOI: 10.3109/00365521.2016.1156154]
- do Carmo AM, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Frota CS, Gomes FU, Leite AZ, Pannuti CS, Boas LS, Teixeira MG, Sipahi AM. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. *PLoS One* 2014; 9: e111574 [PMID: 25387236 DOI: 10.1371/journal.pone.0111574]
- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias E. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645]
- Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014; 61: 517-522 [PMID: 25453330 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.10.009]
- 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1174-1177
- Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, Sandridge M, Miller MB. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1053-1058 [PMID: 20165976 DOI: 10.1007/s10620-010-1146-0]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素

刘申坤, 彭红

刘申坤, 彭红, 天津市第二医院内分泌科 天津市 300141

刘申坤, 主治医师, 主要从事内分泌常见病及其合并症方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由刘申坤与彭红完成; 写作由刘申坤完成.

通讯作者: 刘申坤, 主治医师, 300141, 天津市河北区中山路296号, 天津市第二医院内分泌科. tjliushenkun@163.com

收稿日期: 2016-06-28

修回日期: 2016-07-07

接受日期: 2016-07-11

在线出版日期: 2016-07-28

Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Shen-Kun Liu, Hong Peng

Shen-Kun Liu, Hong Peng, Department of Endocrinology, the Second Hospital of Tianjin City, Tianjin 300141, China

Correspondence to: Shen-Kun Liu, Attending Physician, Department of Endocrinology, the Second Hospital of Tianjin City, 296 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300141, China. tjliushenkun@163.com

Received: 2016-06-28

Revised: 2016-07-07

Accepted: 2016-07-11

Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To analyze the risk factors for reflux esophagitis (RE) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: From January 2013 to January 2016, 92 patients with T2DM were chosen as

study subjects, and they were divided into an RE group and a non-RE group based on endoscopic findings. Baseline data, blood biochemistry, autonomic nervous function and gastric emptying were compared between the two groups. The risk factors for RE were analyzed.

RESULTS: Of the 92 patients included, 35 (38.04%) were diagnosed with RE. Disease duration, special eating habits, usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), serum hormone, rate of autonomic nervous dysfunction and rate of gastric emptying dysfunction were significantly different between RE and non-RE patients ($P < 0.05$). Special eating habits, usage of NSAIDs, FPG, HbA1c, high gastrin and motilin levels, autonomic nervous dysfunction and gastric emptying dysfunction were risk factors for RE in T2DM patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: T2DM combined with RE is related to multiple factors. Controlling blood glucose, correcting bad habits and avoiding using gastric esophageal mucosa-stimulating agents can help prevent the occurrence of RE in elderly T2DM patients.

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

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; Reflux esophagitis; Risk factors

Liu SK, Peng H. Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3319-3324 URL:

■背景资料

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见合并症, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义. NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估.

■同行评议者

王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院; 崔彦, 主任医师, 中国人民解放军第306医院普通外科

■ 研究前沿

肝穿刺活检是NASH诊断的金标准,因其有创性很难作为筛查的有效方法。腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点,在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛。但普通超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH,随着超声诊断技术的发展,量化检查成为可能。本次研究旨在分析超声量化检查对NASH的诊断价值。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3319.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3319>

摘要

目的: 分析老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者合并反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的危险因素。

方法: 选取2013-01/2016-01天津市第二医院收治的92例T2DM患者作为研究对象,所有患者均经过内镜检查确诊是否存在RE。比较RE患者及非RE患者的基线资料、血生化检查结果、自主神经功能及胃排空,分析T2DM合并RE的危险因素。

结果: 92例患者中35例(38.04%)患者合并RE。RE及非RE患者的病程、特殊饮食习惯、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血清激素、自主神经功能障碍及胃排空障碍的发生率具有统计学差异($P<0.05$)。特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍与RE发生具有显著相关性($P<0.05$)。

结论: T2DM合并RE的与多种因素有关。积极控制血糖、纠正不良生活习惯及慎用对胃食管黏膜有刺激作用的药物对RE预防具有重要意义。

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

关键词: 2型糖尿病; 反流性食管炎; 危险因素

核心提示: 常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。本次研究中,与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异,40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度,明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%),且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性,因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义。

刘申坤, 彭红. 老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3319-3324 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3319.htm>

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的内分泌疾病,随着生活水平逐渐升高和饮食改变, T2DM的发病率逐年升高,患者以老年人为主。老年患者基础状态较差,常合并有多重并发症^[1]。糖尿病胃肠病变十分常见,糖尿病胃肠病可见于3/4以上的糖尿病患者,且病变可发生在从食管至直肠的消化道的各个部分,临床表现多样,给患者带来不同程度的不适和痛苦^[2]。食管反流病是胃十二指肠内容物反流入食管引起的不适症状和/或并发症的一种,包括反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病和Barrett食管。近些年来,DM合并RE的发生率呈现上升趋势,二者之间的相关性引起临床上的广泛关注,但目前关于T2DM合并RE危险因素的报道较少^[3,4]。本次研究旨在分析老年T2DM患者合并RE的危险因素。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-01天津市第二医院收治的92例T2DM患者作为研究对象,其中男性57例,女性35例,患者年龄61-79岁,平均68.4岁±7.1岁,病程2-17年,平均8.2年±5.7年。所有患者均符合以下标准: (1)所有患者均符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的T2DM诊断标准^[5]; (2)患者均接受胃镜检查,诊断是否有RE。排除因误食造成的化学性、物理性食管炎等理化因素造成的食管黏膜损害,排除具有消化性溃疡、食管裂孔疝、胃肠道肿瘤的患者,排除有腹部外伤或手术史的患者; (3)排除具有精神神经系统疾病的患者,排除不能配合完成检查的患者,所有患者均自愿参与本次研究,符合医学伦理学原则。利多卡因气雾剂(商品名: 利舒卡,生产单位: 上海信谊药厂有限公司,批号: 20121207)。

1.2 方法

1.2.1 内镜检查: 所有患者于检查前禁食禁水8 h,术前15 min用利多卡因气雾剂麻醉,每1-2 min 1次,共2-3次。采用GIF-Q260J奥林巴斯电子胃镜,检查过程中患者采左侧卧姿,双腿微曲。当医师把胃镜由受检者口中所含的塑胶器伸入时,叮嘱患者全身放松,稍微吞咽动作,使

■ 相关报道

肝穿刺活检是NASH诊断的金标准,因其有创性很难作为筛查的有效方法。当甘油三酯含量超过肝脏湿重的5%时,常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”,据此可对NAFLD患者进行定性诊断,研究表明常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%,特异度为84%-95%,腹部超声筛查肝脏病变的价值较高。但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH。

胃镜顺利通过喉咙进入食道, 观察患者食管-胃黏膜形态. RE诊断标准参照《反流性食管炎诊断及治疗指南(2003)》^[6], 将患者根据内镜检查结果分为RE组及非RE组.

1.2.2 临床资料收集: (1)基线资料: 记录患者性别、年龄及糖尿病病程. 所有患者均在清晨空腹状态下使用天津市第二医院标准体重计测量体质量(kg), 测量身高(m)并计算患者的身体质量指数(body mass index, BMI), BMI \geq 28 kg/m²为肥胖^[7]. 记录患者生活习惯, 包括烟酒史、特殊饮食习惯(如经常饮浓茶/咖啡、进食过热、过冷、过快或进食后平躺等), 是否服用非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)等, 应用降糖药种类(双胍类、 α -糖苷酶抑制剂药物胃肠道反应较明显); (2)血生化检查: 所有患者均于清晨抽取空腹血5 mL置于抗凝试管中, 血液生化学检测由天津市第二医院检验科完成, 记录患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平; 记录患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C). 患者胰岛素、胃动素、胃泌素及胰高血糖素水平采用放射免疫法, 试剂盒由上海研生实业有限公司提供; (3)自主神经功能检查: 所有患者分别于卧位、立位测量肱动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)改变, \geq 30 mmHg为神经功能异常; (4)胃排空试验: 患者实验前禁食10 h, 早晨7点于15 min内进完标准餐, 随即服用装有10根钡条的胶囊(上海红星胶丸有限公司). 进食后1, 2, 4, 6 h采用X线检查并记录不同时刻胃内的钡条数量, 6 h内仍有钡条在胃内为胃排空障碍.

统计学处理 对文中所得数据进行统计学处理, 采用SPSS13.0软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料用mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, T2DM合并RE的危险因素分析采用Logistic多元回顾分析, $P<0.05$ 表示具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 92例患者中35例

(38.04%)患者合并RE. RE组及非RE患者的年龄、性别、肥胖、烟酒史的差异无统计学意义($P>0.05$), 两组病程、特殊饮食习惯、NSAIDs应用及糖尿病药物应用的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组患者血生化检查、自主神经功能及胃排空检查结果比较 RE及非RE组患者的FPG、HbA1c、空腹胰岛素、胃泌素、胃动素及胰高血糖素水平差异具有统计学意义($P<0.05$), 患者血脂水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表2). 两组患者自主神经功能异常及胃排空障碍发生率的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.3 T2DM合并RE危险因素的多元回归分析 根据两组患者临床资料比较结果筛选T2DM合并RE的危险因素并进行Logistic多元回归分析: 特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍与RE发生具有显著相关性($P<0.05$)(表4).

3 讨论

糖尿病是一种严重影响生活质量, 能够引起多种并发症的疾病, 目前在世界范围内的发病趋势呈上升趋势. 胃内容物(包括十二指肠)反流入食管产生症状或并发症称为胃食管反流病. 反流性食管炎是由于胃与食管交界处抗反流屏障功能障碍而导致的胃或十二指肠内容物反流入食管, 引起食管组织黏膜损害, 临床上常表现为反酸、烧心、胸骨后疼痛等症状, 严重影响患者生活质量^[8]. 糖尿病患者常合并胃、食管运动功能障碍, 其中部分患者可合并反流性食管炎^[9], 本次研究旨在分析T2DM合并RE的危险因素.

研究中, 与未发生RE的患者相比, RE患者的病程显著延长, 具有特殊饮食习惯及服用NSAIDs的患者比例明显增高, 两组患者的糖尿病药物的应用存在显著差异, RE患者的胰岛素及类似物药物应用比例高于非RE患者, 其原因可能是随着糖尿病病程的延长, 患者胰岛 β 细胞分泌功能下降, 患者血胰岛素水平下降, 需要进行胰岛素的替代治疗. 两组患者的空腹血糖及HbA1c的差异具有统计学差异, RE患者的血糖控制不良. 既往研究发现, 随着病程延长, 患者RE的发生率逐渐升高^[10], 但本次

■创新点

本次研究中分析了是肝脏的超声定量检查与肝脏炎症的相关性, 研究中, 单纯性脂肪肝及NASH患者的超声定量检查结果具有显著差异, 且Logistic多因素分析显示超声定量检查结果与NASH具有相关性, 影像学检查结果高级对NASH的诊断具有提示意义, 具有提示意义尽管少数NASH患者的检查结果可能呈低级别, 但结合其他血生化检查结果指标可以增强其筛查. 研究中并未用超声检查作为鉴别单纯性脂肪肝及NASH, 主要关注的是超声量化检查对NASH提示意义.

应用要点

超声定量检查结果与NASH具有相关性,影像学检查结果高级对NASH的诊断具有提示意义,具有提示意义尽管少数NASH患者的检查结果可能呈低级别,但结合其他血生化检查结果指标可以增强其筛查。尽管腹部超声量化检查不能取代病理检查对NASH及单纯性脂肪肝进行诊断及鉴别,但结合其他的指标(血糖、血脂及肝功能检查指标),腹部超声在糖尿病患者合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值。

表 1 两组患者基线资料比较 *n*(%)

| 项目 | RE组 | 非RE组 | <i>t</i> / χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------|------------|------------|-----------------------|------------|
| 年龄(岁) | 69.2 ± 5.3 | 67.9 ± 6.0 | 0.049 | >0.05 |
| 病程(年) | 11.4 ± 4.6 | 7.2 ± 2.5 | 3.874 | <0.05 |
| 男/女 | 21/14 | 36/21 | 0.089 | >0.05 |
| 肥胖 | 15(42.86) | 16(28.07) | 1.724 | >0.05 |
| 烟酒史 | 12(34.29) | 11(19.30) | 2.601 | >0.05 |
| 特殊饮食习惯 | 19(54.29) | 16(28.07) | 6.132 | <0.05 |
| 应用NASIDs | 12(34.29) | 7(12.28) | 6.411 | <0.05 |
| 胰岛素促泌剂 | 4(11.43) | 24(42.11) | 7.193 | <0.05 |
| 双胍类 | 8(22.86) | 12(21.05) | | |
| α -糖苷酶抑制剂 | 7(20.00) | 11(19.30) | | |
| 噻唑烷二酮类 | 6(17.14) | 8(19.30) | | |
| 胰岛素及其类似物 | 10(28.57) | 2(3.51) | — | — |

RE: 反流性食管炎; NSAIDs: 非甾体抗炎药。

表 2 两组患者血生化检查结果比较 (mean ± SD)

| 项目 | RE组 | 非RE组 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------|----------------|----------------|------------|------------|
| FPG(mmol/L) | 8.31 ± 0.58 | 7.62 ± 0.45 | 3.192 | <0.05 |
| HbA1c(%) | 8.12 ± 0.24 | 6.59 ± 0.35 | 7.569 | <0.05 |
| TC(mmol/L) | 4.92 ± 0.13 | 4.88 ± 0.21 | 1.024 | >0.05 |
| TG(mmol/L) | 1.49 ± 0.09 | 1.44 ± 0.12 | 0.927 | >0.05 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.69 ± 0.17 | 2.61 ± 0.21 | 0.577 | >0.05 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.01 ± 0.14 | 1.08 ± 0.18 | 0.845 | >0.05 |
| 胰岛素(μ U/mL) | 7.21 ± 1.04 | 11.42 ± 0.85 | 5.084 | <0.05 |
| 胃泌素(ng/L) | 357.82 ± 14.01 | 88.13 ± 35.12 | 4.174 | <0.05 |
| 胃动素(ng/L) | 409.12 ± 47.24 | 174.28 ± 56.13 | 7.188 | <0.05 |
| 胰高血糖素(ng/L) | 264.17 ± 87.84 | 159.84 ± 47.16 | 5.925 | <0.05 |

RE: 反流性食管炎; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 3 患者自主神经功能及胃排空检查 *n*(%)

| 分组 | 自主神经功能异常 | 胃排空障碍 |
|------------|-----------|-----------|
| RE组 | 21(60.00) | 19(54.29) |
| 非RE组 | 14(24.56) | 15(26.32) |
| χ^2 值 | 8.551 | 5.728 |
| <i>P</i> 值 | <0.05 | <0.05 |

RE: 反流性食管炎。

研究中病程与T2DM合并RE无明显相关性。血糖控制不良、NSAIDs应用及特殊饮食习惯是T2DM合并RE的危险因素。周旭萍等^[11]的研究发现T2DM患者的血糖控制情况可以明显影响RE的治疗有效性及严重程度,血糖控制不佳患

者并发症的发生率明显升高,提示积极控制血糖对患者RE的预防及治疗具有重要意义。老年糖尿病常合并有多种躯体性疾病,部分患者需要口服阿司匹林等药物预防心血管并发症,但上述药物的长期应用可以诱发胃食管反流及食管黏膜等损害,增加RE的发生风险^[12]。不良的饮食习惯是诱发RE的重要因素:大量饮浓茶或咖啡可以刺激胃酸分泌;餐后平卧造成腹压及胃压上升,增加胃内容物逆流的机会;进食过快使食物难以消化,胃排空延迟,增加胃食管反流的发生风险^[13]。

自主神经功能异常、胃排空障碍及胃肠道激素分泌增加与T2DM合并RE的密切相关。自主神经病变是糖尿病的常见并发症,可以累

表 4 T2DM合并RE危险因素的Logistic分析

| 因素 | β | Wald值 | P值 | OR(95%CI) |
|----------|---------|-------|-------|--------------------|
| 病程 | 1.098 | 0.132 | 0.069 | 1.698(0.931-3.186) |
| 特殊饮食习惯 | 0.176 | 0.112 | 0.049 | 1.971(0.975-3.489) |
| NSAIDs | 0.198 | 0.083 | 0.029 | 2.752(1.152-4.688) |
| 糖尿病药物 | 0.291 | 0.079 | 0.135 | 1.154(0.884-1.571) |
| FPG | 0.174 | 0.102 | 0.045 | 2.217(1.019-4.876) |
| HbA1c | 0.097 | 0.127 | 0.012 | 2.971(1.165-4.724) |
| 胰岛素 | 1.125 | 0.145 | 0.074 | 0.985(0.475-1.794) |
| 胃泌素 | 0.224 | 0.111 | 0.048 | 2.175(1.874-5.817) |
| 胃动素 | 0.178 | 0.145 | 0.041 | 2.245(1.752-4.812) |
| 胰高血糖素 | 0.873 | 0.124 | 0.065 | 1.017(0.672-1.576) |
| 自主神经功能异常 | 0.872 | 0.097 | 0.039 | 2.598(1.147-4.790) |
| 胃排空障碍 | 0.817 | 0.094 | 0.038 | 2.610(1.514-5.127) |

T2DM: 2型糖尿病; RE: 反流性食管; NSAIDs: 非甾体抗炎药; HbA1c: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖。

及全身各个系统,累及消化系统可以影响食管蠕动及胃排空。糖尿病患者食管常呈普遍性扩张,患者存在原发性蠕动减少和缺乏,非蠕动性收缩增加,食管排空延迟,部分患者食管下方括约肌压力降低;糖尿病自主神经病变还可以导致胃排空延迟,蠕动波减少或缺乏,甚至发生逆蠕动,患者出现胃食管反流,进展为RE^[14,15]。糖尿病患者常存在微血管病变,局部缺血、神经营养障碍,胃肠道平滑肌变性,正常舒缩功能障碍^[16]。胃肠道激素在消化道内分布广泛,对胃肠运动具有重要的调节作用,糖尿病患者的胃肠激素发生明显变化,本次研究中,与非RE患者相比,RE患者胃动素、胃泌素水平明显升高。胃动素是调节胃肠运动的主要激素,能选择性引起消化间期以移行复合运动III相的强烈收缩,促进胃排空。RE患者胃排空延迟导致胃潴留,胃壁持续扩张及松弛,胃动素分泌增加,食物中脂肪及蛋白质对胃动素的分泌具有刺激作用,患者的胃动素水平升高;同时患者血糖升高可以降低胃内平滑肌对胃动素的反应性,故胃动素水平的升高是T2DM合并RE的危险因素^[17,18]。伴有神经病变的T2DM患者的胃泌素水平显著升高,胃泌素可以抑制胃壁自发性及胃动素诱导的活动,抑制胃肠蠕动,引起胃电节律紊乱,影响胃排空^[19]。胰高血糖素不仅可以抑制胰岛素的分泌,还可以降低胃动力,阻碍胃排空。RE患者胰高血糖素水平显著升高,但胰高血糖素与RE发生无明显相关性^[20]。

总之,特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍是T2DM合并RE的危险因素。积极控制血糖对T2DM合并RE具有重要意义,同时临床上应重视RE的预防工作,纠正不良生活习惯,并慎用对胃食管黏膜有刺激作用的药物。

4 参考文献

- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167 [PMID: 14578255 DOI: 10.2337/diacare.26.11.3160]
- 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜军, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 834-838
- 翟春颖, 邢玉静. 胃食管反流病与2型糖尿病及其并发症的相关性研究. *中国医刊* 2014; 49: 45-46
- 周旭萍, 刘尚忠. 老年糖尿病合并胃食管反流患者的临床观察. *中国糖尿病杂志* 2015; 23: 251-253
- 郭立新. 无创筛查糖尿病的方法. *中华糖尿病杂志* 2013; 5: 268-269
- 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年). *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 221-222
- 何英剑, 陶秋山, 李晓婷, 孙凤, 詹思延. 性别、年龄对成人BMI超重与肥胖诊断标准影响. *中国公共卫生* 2009; 25: 441-443
- 向旭. 胃肠激素与糖尿病并发胃食管反流病. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 823-825
- 向旭, 朱妍, 朱海杭. 糖尿病与胃食管反流病临床流行病学研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 292-295
- 王颖, 史云菊, 燕树勋, 李桓, 潘延, 林艳杰. 泮托拉唑联合伊托必利治疗2型糖尿病合并反流性食管炎

■名词解释

超声量化检查: 即利用超声检查对脂肪肝进行分级。肝区近场回升弥漫性增强,远场回声逐渐衰减;肝内管道结构不清;肝脏轻度肿大,边缘角钝;彩色超声多普勒显示肝内彩色血流信号减少或不易显示,血管走向真长;肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。符合第一项及二至四项任意一项为轻度;具备第一项及二至四项两项为中度;具备第一项及二至四项两项及第五项为重度。

■同行评价

本文研究设计较为合理, 切合临床实践, 结论对临床治疗具有一定的指导意义。

- 11 疗效观察. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 35-36
- 12 周旭萍, 何荣海, 全红, 钟义春, 周樱, 王剑美, 徐湘华. 老年2型糖尿病患者反流性食管炎临床特点和疗效的影响因素. 胃肠病学 2014; 19: 730-733
- 13 周文武, 吴华勇, 邹多武. 胃食管反流病相关因素研究. 中国医师杂志 2013; 15: 729-731
- 14 韩佰花, 李玉琴, 唐彤宇. 老年人胃食管反流病的研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 5211-5214
- 15 赫广玉, 刘玉佳, 谢晓娜, 李梅, 王桂侠. 糖尿病自主神经病变-胃轻瘫发病机制及诊治研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2987-2990
- 16 严晋, 卜平. 糖尿病患者消化道自主神经病变研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 478-480
- 17 何莉莉. 厄贝沙坦对糖尿病胃轻瘫大鼠瘦素及胃微血管病变的影响. 石家庄: 河北医科大学, 2014
- 18 李九文, 吕娜. 2型糖尿病胃动力变化及枸橼酸莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者的疗效. 重庆医学 2014; 43: 840-842
- 19 刘云, 孙岩, 薛琦萍, 李建民. 糖尿病胃轻瘫的诊断及发病机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 290-293
- 20 薛蓬. 2型糖尿病伴胃动力液体排空功能障碍患者胃黏膜组织胃泌素、生长激素和神经降压素的临床观察. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 924-926
- 21 李雪梅, 魏良洲, 田字彬, 王利华, 丁雪丽, 苗瑛晖. 胰高血糖素样肽-1对糖尿病大鼠胃排空的非受体通路的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 279-282

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, 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, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容, 自贡市第五人民医院胃镜室 四川省自贡市 643000

蒋远洪, 副主任医师, 主要从事消化内科方面的研究.

基金项目: 2014年度全市卫生系统科研立项课题基金资助项目.

作者贡献分布: 蒋远洪与傅萍对此文所作贡献均等; 此课题由蒋远洪与傅萍设计; 研究过程与数据分析由蒋远洪、傅萍及邹鲜容操作完成; 研究所用试剂及分析工具由蒋远洪提供; 本论文写作由蒋远洪与傅萍完成.

通讯作者: 蒋远洪, 副主任医师, 643000, 四川省自贡市贡井区青杠林138号, 自贡市第五人民医院胃镜室.
jyg2006yj@163.com
电话: 0813-5532106

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-09
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-07-28

Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication

Yuan-Hong Jiang, Ping Fu, Xian-Rong Zou

Yuan-Hong Jiang, Ping Fu, Xian-Rong Zou, Department of Gastroscopy, the Fifth People's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, Sichuan Province, China

Supported by: 2014 Health System Research Project of Zigong City.

Correspondence to: Yuan-Hong Jiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroscopy, the Fifth People's Hospital of Zigong City, 138 Qingganglin, Gongjing District, Zigong 643000, Sichuan Province, China. jyg2006yj@163.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-09

Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To investigate the gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication.

METHODS: Sixty schizophrenics with digestive diseases treated at our hospital were divided randomly and equally into two groups according to medication course (group A: < 0.5 year; group C (> 1 year). Diabetes or high blood pressure patients taking long-term medication were included as controls (group B). All patients underwent painless gastroscopy and examination of fasting serum gastrin.

RESULTS: The rates of bile reflux gastritis and gastric stasis were significantly higher in group C (34.37% and 30.21%, respectively) than in groups A and B ($P < 0.05$). The level of serum gastrin was significantly lower in group C than in groups A and B ($78.43 \text{ pg/mL} \pm 10.68 \text{ pg/mL}$ vs $88.72 \text{ pg/mL} \pm 11.35 \text{ pg/mL}$, $90.14 \text{ pg/mL} \pm 9.57 \text{ pg/mL}$; $P < 0.05$).

CONCLUSION: Schizophrenics taking long-term medication tend to develop bile reflux gastritis, gastric stasis and lowered serum gastrin.

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

Key Words: Schizophrenia; Gastrin; Endoscopic imaging

背景资料

人们常关注糖尿病和高血压的胃镜特点和胃泌素特点属于热点, 但服药精神分裂症患者的胃镜特点和胃泌素特点研究是盲区, 可以通过研究服药精神分裂症患者内镜成像及血清胃泌素特点来指导临床诊治.

同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科

■ 创新盘点

本文更进一步发现服药疗程也影响精神分裂症患者的胃镜和胃泌素特点。

Jiang YH, Fu P, Zou XR. Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3325-3328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3325.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3325>

摘要

目的: 探讨精神分裂症患者长期服药后内镜下成像与血清胃泌素特点。

方法: 将自贡市第五人民医院精神科收治的60例有消化系统疾病的精神分裂症患者按其服药疗程分为A组和C组各30例, 自贡市第五人民医院综合科收治的长期服药的30例糖尿病或高血压患者分为B组。分别对其进行无痛胃镜检查 and 空腹血清胃泌素检测。

结果: C组胆汁反流性胃炎、胃潴留34.37%和30.21%明显高于A、B组($P<0.05$), 差异有显著性。C组血清胃泌素明显低于A组与B组($78.43 \text{ pg/mL} \pm 10.68 \text{ pg/mL}$ vs $88.72 \text{ pg/mL} \pm 11.35 \text{ pg/mL}$, $90.14 \text{ pg/mL} \pm 9.57 \text{ pg/mL}$)($P<0.05$), 差异有显著性。

结论: 精神分裂症患者长期服药后易发生胆汁反流性胃炎、胃潴留, 血清胃泌素降低。

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

关键词: 精神分裂症; 胃泌素; 内镜成像

核心提示: 胃镜可以为消化系统疾病诊断和治疗提供帮助, 胃泌素可以影响胃酸的分泌和胃肠黏膜再生及增生, 与消化系统疾病形成有关, 那么特殊患者群胃镜诊断和胃泌素测值有何特点是亟待研究的问题。

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容. 长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点. *世界华人消化杂志* 2016; 24(21): 3325-3328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3325.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3325>

0 引言

因为精神分裂症患者属于特殊弱势人群, 无痛胃镜及胃泌素特殊检查项目在这类人群中还没有常规开展。如果能够了解服药精神分裂症患者内镜成像及血清胃泌素特点, 通过检测以上2种项目或其中一种项目。用于指导精神科医师选用消化科药物; 或者用于监测消化系统

疾病的性质、恶性程度、预后及降低患者的检查费用, 或许有着重要的积极意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择三甲医院精神科2014-07/2014-12有消化系统疾病的精神分裂症住院患者60例, 按照其服药疗程分为A组短期和C组长期各30例, 按照既往有过胃镜检查均示慢性非萎缩性胃炎, 无其他消化系统疾病并存; 两组按照两两配对原则使用同一药品、同一剂量为一对, A组和C组间使用药物为功能和作用机制相似的同一种类药品; 服药疗程为A组0-0.5年、C组1年以上; 同时在这家三甲医院综合科选择患受大家公认关注度高、已经有所研究、数据容易取得的患有糖尿病或高血压30例, 长期服药1年以上且有消化系统疾病为B组, 除外服药前有消化系统疾病病例。入选病例性别组成有男59例, 女31例, 平均年龄 $41.32 \text{ 岁} \pm 10.71 \text{ 岁}$, 平均服药疗程 $11.41 \text{ 年} \pm 6.82 \text{ 年}$ 。

1.2 方法 入选病例出现消化道症状经主管医师向患者及家属签署知情同意后, 采用OLYMPUS CV-260SL胃镜行无痛胃镜检查。采用深圳新产业的全自动生化发光分析仪MAGLUM4000仪器; 使用化学发光法定量检测血清胃泌素, 胃泌素检测试剂盒由北京百奥莱博生物科技有限公司提供, 按照试剂盒说明书进行操作。观察各组患者内镜下成像、空腹血清胃泌素的检查结果。

统计学处理 采用SPSS18.0软件分析系统处理结果, 组间计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料比较采用 t 检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

C组胆汁反流性胃炎、胃潴留明显高于A组和B组, 反流性胃炎: ($34.37\% \text{ vs } 26.67\%, 27.91\%$)、胃潴留($30.21\% \text{ vs } 25.56\%, 25.58\%$)。C组溃疡、肿瘤性疾病明显低于A组和B组, 溃疡($11.46\% \text{ vs } 17.77\%, 19.77\%$)、肿瘤性疾病($3.13\% \text{ vs } 6.67\%, 5.81\%$)($\chi^2 = 9.48, P<0.05$), 差异有统计学意义。C组胃泌素明显低于A组和B组($78.43 \text{ pg/mL} \pm 10.68 \text{ pg/mL}$ vs $88.72 \text{ pg/mL} \pm 11.35 \text{ pg/mL}$, $90.14 \text{ pg/mL} \pm 9.57 \text{ pg/mL}$), ($t = 8.65, P<0.05$), 差异有统计学意义(表1)。

3 讨论

以前认为胃泌素主要由胃窦、十二指肠G细

■ 应用要点

无痛胃镜检查可指导精神科医师使用消化科药物。监测长期服药精神分裂症患者血清胃泌素高低, 可以决定患者是否必须胃镜检查, 或及早发现恶性病变。

表 1 各组间内镜下成像检查及空腹血清胃泌素检测结果比较 [$n = 30, n(\%)$]

| 项目 | A组 | B组 | C组 | χ^2/t 值 | P 值 |
|------------------|---------------|--------------|-----------------------------|-----------------|---------|
| 内镜检查结果 | | | | $\chi^2 = 9.48$ | <0.05 |
| 溃疡 | 16(17.77) | 17(19.77) | 11(11.46) ^{ac} | | |
| 肿瘤 | 6(6.67) | 5(5.81) | 3(3.13) ^{ac} | | |
| 息肉 | 8(8.89) | 6(6.98) | 7(7.29) | | |
| 糜烂性胃炎 | 13(14.44) | 12(13.95) | 13(13.54) | | |
| 胆汁反流性胃炎 | 24(26.67) | 24(27.91) | 33(34.37) ^{ac} | | |
| 胃潴留 | 23(25.56) | 22(25.58) | 29(30.21) ^{ac} | | |
| 血清胃泌素检测结果(pg/mL) | 88.72 ± 11.35 | 90.14 ± 9.57 | 78.43 ± 10.68 ^{ac} | $t = 8.65$ | <0.05 |

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组.

胞分泌的胃肠激素, 具有促进盐酸分泌和营养胃肠黏膜作用, 从而影响胃酸的分泌和胃肠黏膜再生及增生^[1,2]. 目前研究发现胃泌素广泛存在于消化道, 甚至消化器官如胰腺外分泌细胞分泌胃泌素肽促进胃泌素瘤的发生, 是迄今为止发现胃泌素含量最高的来源^[3,4]. 胃泌素不仅与胃泌素瘤有关, 还与消化道炎症、出血、溃疡、肿瘤、息肉形成有关. 如Han等^[5]通过慢性萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎、胆汁反流性胃炎、糜烂性胃炎, 发现胃泌素有增多或减少的趋势, 静脉曲张出血和非静脉曲张出血与正常人比较^[6], 胃十二指肠溃疡及溃疡性结肠炎与正常人比较^[7,8], 胃癌、食道癌、大肠癌、息肉、不典型增生与正常人比较^[9-11], 胃泌素都有明显升高; 同时发现恶性程度越高、转移越广泛, 胃泌素水平越高. 研究^[12,13]同样还发现大家广泛关注的糖尿病、高血压合并消化系统疾病时, 与正常人比较, 胃泌素水平也有所升高. 但是作为特殊弱势人群的精神分裂症患者, 胃泌素在这类人群中还没有过研究. 通过本研究发现B组长期服药糖尿病、高血压患者胃泌素明显高于C组(90.14 pg/mL ± 9.57 pg/mL vs 78.43 pg/mL ± 10.68 pg/mL, $P < 0.05$), 与A组(88.72 pg/mL ± 11.35 pg/mL)短期服药精神分裂症患者胃泌素接近($P > 0.05$). 正如研究^[14,15]常关注糖尿病和高血压服药能引起功能性胃潴留和器质性胃潴留(除外腔外压迫和肠系膜上动脉综合征所致), 本研究发现空腹8 h以上内镜下胃内残留物>200 mL的B组胃潴留低于C组(25.58% vs 30.21%, $P < 0.05$), 与A组25.56%接近($P > 0.05$). 与功能性胃潴留有关的B组胆汁反流性胃炎低于C组(27.91% vs 34.37%, $P < 0.05$), 与A组26.67%接近($P > 0.05$); 而与器质

性胃潴留有关的溃疡、肿瘤性疾病B组19.77%和5.81%高于C组11.46%和3.13%($P < 0.05$), 与A组17.77%和6.67%接近($P > 0.05$). 上述提示我们不能依据经常关注的容易取得的糖尿病和高血压的胃镜特点和胃泌素特点来推测服药精神分裂症患者的胃镜特点和胃泌素特点, 而不同疗程的服药精神分裂症患者的胃镜和胃泌素特点也有所不同, 需要区别对待; 即C组胆汁反流性胃炎、胃潴留所占比例较A、B组高, 血清胃泌素较低; 而A、B组溃疡、肿瘤所占比例较C组高, 血清胃泌素较高.

总之, 了解了长期服药精神分裂症患者内镜成像以胆汁反流性胃炎、胃潴留为主, 可用于指导精神科医师使用消化科药物. 以正常人群血清胃泌素为标准, 监测长期服药精神分裂症患者血清胃泌素高低, 可以决定患者是否需要胃镜检查, 从而减少检查费用或及早发现恶性病变.

诚然, 本研究是在样本较少条件下进行的, 所得出的结论不免有失偏颇, 还需要多中心、多层次研究来进一步验证.

4 参考文献

- Kim BC, Jung SW, Kim JB, Han AR, Jang SI, Park SH, Lee MS, Yoon JH, Baik GH, Jang HJ, Kim JH, Kim HS, Shin MK, Kim JW, Kim HY. Serum gastrin levels in different stages of distal gastric carcinogenesis: is there a role for serum gastrin in tumor growth? *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 611-618 [PMID: 25599769 DOI: 10.5152/tjg.2014.8131]
- Kasajima A, Fujishima F, Morikawa T, Kawasaki S, Konosu-Fukaya S, Shibahara Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iijima K, Koike T, Watanabe M, Shibata C, Sasano H. G-cell hyperplasia of the stomach induces ECL-cell proliferation in the pyloric glands in a paracrine manner. *Pathol Int*

■名词解释

胃潴留: 或称胃排空延迟, 是指胃内容物积贮而未及时排空. 凡呕吐出4-6 h以前摄入的食物, 或空腹8 h以上, 胃内残留量>200 mL者, 表示有胃潴留存在.

同行评价

本文研究了长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素的特点, 为临床诊治提供依据, 具有一定的新颖性.

- 2015; 65: 259-263 [PMID: 25727368 DOI: 10.1111/pin.12276]
- 3 Pereira RT, Costa LS, Oliveira IR, Araújo JC, Aerts M, Vigliano FA, Rosa PV. Relative distribution of gastrin-, CCK-8-, NPY- and CGRP-immunoreactive cells in the digestive tract of dorado (*Salminus brasiliensis*). *Tissue Cell* 2015; 47: 123-131 [PMID: 25771084 DOI: 10.1016/j.tice.2015.01.009]
- 4 Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen* 2015; 4: 465-474 [PMID: 25771812 DOI: 10.1002/mbo3.252]
- 5 Han YM, Park JM, Kangwan N, Jeong M, Lee S, Cho JY, Ko WJ, Hahm KB. Role of proton pump inhibitors in preventing hypergastrinemia-associated carcinogenesis and in antagonizing the trophic effect of gastrin. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 159-167 [PMID: 25903947]
- 6 Kumar JD, Steele I, Moore AR, Murugesan SV, Rakonczay Z, Venglovecz V, Pritchard DM, Dimaline R, Tiszlavicz L, Varro A, Dockray GJ. Gastrin stimulates MMP-1 expression in gastric epithelial cells: putative role in gastric epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G78-G86 [PMID: 25977510 DOI: 10.1152/ajpgi.00084.2015]
- 7 de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, Lombard-Bohas C, Hammel P, Diebold MD, Couvelard A, Ruszniewski P, Cadiot G. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 682-689 [PMID: 25984844 DOI: 10.7326/M14-2132]
- 8 Zhang S, Mo F, Luo Z, Huang J, Sun C, Zhang R. Flavonoid Glycosides of *Polygonum capitatum* Protect against Inflammation Associated with *Helicobacter pylori* Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0126584 [PMID: 25993258 DOI: 10.1371/journal.pone.0126584]
- 9 Zhao X, Qian Y, Suo H, Du M, Li G, Liu Z, Li J. Preventive Effect of *Lactobacillus fermentum* Zhao on Activated Carbon-Induced Constipation in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015; 61: 131-137 [PMID: 26052143 DOI: 10.3177/jnsv.61.131]
- 10 Bonnavion R, Teinturier R, Jaafar R, Ripoché D, Leteurtre E, Chen YJ, Rehfeld JF, Lepinasse F, Hervieu V, Pattou F, Vantghem MC, Scoazec JY, Bertolino P, Zhang CX. Islet Cells Serve as Cells of Origin of Pancreatic Gastrin-Positive Endocrine Tumors. *Mol Cell Biol* 2015; 35: 3274-3283 [PMID: 26169832 DOI: 10.1128/MCB.00302-15]
- 11 Fossmark R, Sagatun L, Nordrum IS, Sandvik AK, Waldum HL. Hypergastrinemia is associated with adenocarcinomas in the gastric corpus and shorter patient survival. *APMIS* 2015; 123: 509-514 [PMID: 25939315 DOI: 10.1111/apm.12380]
- 12 Guillem P, Vlaeminck-Guillem V. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis. *Endocrine* 2015; 49: 867-868 [PMID: 25957667 DOI: 10.1007/s12020-015-0617-7]
- 13 Skarbaliene J, Secher T, Jelsing J, Ansarullah TS, Billestrup N, Fosgerau K. The anti-diabetic effects of GLP-1-gastrin dual agonist ZP3022 in ZDF rats. *Peptides* 2015; 69: 47-55 [PMID: 25849341]
- 14 段淑杰, 林爱军, 李元元. 糖尿病致功能性幽门梗阻的治疗观察. *菏泽医学专科学校学报* 2014; 24: 46
- 15 余玲莉, 曾维, 黄娟, 赵芸芸, 方傲华, 周金蔓. 胃潴留量与脑出血危重症病人预后的相关性研究. *肠外与肠内营养* 2015; 15: 46-47

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或 $T_{\frac{1}{2}}$, Vmax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, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{\max} , C_{\max} , Vd, $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M_r 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_r 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, 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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 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 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

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.wjgnet.com>

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/bpg/GerInfo/222>。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。

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS) 会议地点: 美国 联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO) 会议地点: 美国 联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL) 会议地点: 日本 联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05 第16届肠胃病学教育年会(AEMG) 会议地点: 美国 联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR) 会议地点: 捷克 联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS) 会议地点: 西班牙 联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES) 会议地点: 荷兰 联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC) 会议地点: 瑞士 联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO) 会议地点: 加拿大 联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25 2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS) 会议地点: 印度 联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17 第51届欧洲肝病学会年会(EASL) 会议地点: 西班牙 联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN) 会议地点: 加拿大 联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20 2016年美国癌症研究协会大会(AACR) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO) 会议地点: 丹麦 联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG) 会议地点: 奥地利 联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24 2016年美国消化疾病周(DDW) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05 2016年亚太消化病周(APDW) 会议地点: 日本 联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28 第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN) 会议地点: 希腊 联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR) 会议地点: 美国 联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

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

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

季光 教授 主任医师
上海中医药大学脾胃病研究所

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

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

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

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

孟繁杰 教授 主任医师
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

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

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

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

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

吴杰 主任医师
武汉市中心医院消化科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

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

谢斌辉 主任医师
赣南医学院第一附属医院普外科

谢春娥 主任医师
北京中医药大学东方医院

谢会忠 教授 主任医师
海南省农垦总医院消化科

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

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

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

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张淑坤 副研究员
南开医院急腹症研究所细胞及分子生物学实验室

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

诸葛宇征 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科



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

