

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

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 8 日 第 24 卷 第 16 期 (Volume 24 Number 16)



## 16/2016

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

### 总顾问

陈可冀教授  
纪小龙教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

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

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

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

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

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

## 消化外科学

白日星主任医师  
白松主任医师  
白雪副主任医师  
白雪巍副主任医师  
白玉作教授  
白玉奎主任医师  
卜献民教授  
蔡建春教授  
蔡建辉教授  
蔡金贞教授  
柴新群主任医师  
陈炳官教授  
陈大伟主任医师  
陈光教授  
陈海龙教授  
陈积圣教授  
陈进宏主任医师  
陈凜教授  
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  
李小龙教授  
李晓武教授  
李徐奇副教授  
李旭副教授  
李汛教授  
李勇教授  
李幼生教授  
李玉民教授  
李元新教授  
李云龙副教授  
李哲夫主任医师

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

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

许洪卫主任医师  
许建新副主任医师  
许剑民教授  
许庆文主任医师  
薛东波教授  
薛英威教授  
闫峰副教授  
杨柏霖主任医师  
杨家和主任医师  
杨晓军副主任医师  
姚英民教授  
殷佩浩副主任医师  
殷正丰教授  
于则利教授  
俞富祥副教授  
禹正杨副教授  
喻春钊教授  
元海成主治医师  
袁周副主任医师  
臧璐副主任医师  
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  
卡世全主任医师  
兰英华副教授  
梁跃东副教授  
林潮双主任医师  
林世德教授  
刘纯杰研究员  
刘妍副研究员  
刘正稳教授  
楼宏强副教授  
卢秉久教授  
伦永志副教授  
马丽娜主任医师  
毛德文教授  
孟忠吉教授  
缪梓萍主任医师  
聂青和教授  
彭亮副主任医师  
钱福初副主任技师  
钱林学主任医师  
秦波教授  
裘云庆教授  
盛吉芳主任医师  
施光峰教授  
孙明瑜研究员  
孙维会副主任医师  
谭华炳教授  
童巧霞主任医师  
涂相林主任医师  
王春荣副主任技师  
王多春研究员  
王凯教授  
王怡主任医师  
吴君主任医师  
谢仕斌主任医师  
邢卉春教授  
胥婕主任医师  
宣世英教授  
颜学兵教授  
杨东亮教授  
杨贵波教授  
杨江华副教授  
姚鹏主任医师  
于建武教授  
张明辉主任医师  
张婷副主任技师  
张一教授  
张占卿主任医师  
赵春华副主任技师  
赵秀英副教授  
郑瑞丹副教授  
周陶友副教授  
朱传武教授  
朱新宇教授  
庄林主任医师

庄英杰主任医师

### 消化中医药学

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

### 消化肿瘤学

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

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

周福有教授  
周建奖教授  
朱永良副研究员

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

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

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

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



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

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

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

金凤娟副主任护师  
金爽主任护师  
靳雁副主任护师  
孔德玲副主任护师  
李金娜主任护师  
李俊玲主任护师  
李卡副主任护师  
李丽副主任护师  
李连红主任护师  
李琬主任护师  
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  
谢晓芬主管护师  
许璧瑜副主任护师  
薛海燕副主任护师  
薛素梅主任护师  
杨会副主任护师  
杨云英主任护师  
姚丽文副主任护师  
叶海丹副主任护师  
尹安春主任护师  
俞静娴副主任护师  
袁晓青副主任护师  
张彩云主任护师  
张洁副主任护师  
张丽副主任护师  
张丽燕主管护师  
张琳琳副教授  
张敏副主任护师  
张善红副主任护师  
张咏梅教授  
赵艳伟副主任护师  
郑粉善副主任护师  
郑思琳主任护师  
郑雪梅副主任护师  
周文琴副主任护师  
周霞霞副教授  
朱秀琴副主任护师  
朱颖副主任护师

## 目次

2016年6月8日 第24卷 第16期 (总第528期)

## 述评

- 2445 治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康

范一宏, 王诗怡

- 2454 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治

池肇春

## 基础研究

- 2463 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制

马陈皋

- 2470 内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤

## 临床研究

- 2478
- INPP4B*
- 基因在胃癌组织中的表达及意义

胡勤龙, 王红兵, 杨明

- 2485 慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉

## 文献综述

- 2492 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展

黄宇, 梁健

- 2498 EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖

- 2506 抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展

漆江红, 王玉平, 卢启明

- 2513 尿液抗幽门螺旋杆菌抗体检测的临床价值

蔡余利, 张开光

## 研究快报

- 2520 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1
- $\alpha$
- 蛋白表达的影响

宋仕军, 李忠廉, 张西波

- 2525 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉

## 临床经验

- 2531 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性

陈莉丽, 卜平, 方晓华

- 2537 食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性

翁军玲, 田辉, 李鲁波

- 2543 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎

- 2547 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素和内皮素的影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

- 2552 胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征

崔志强

- 2556 整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌

- 2563 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放

- 2571 我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗

- 2577 循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响

周丽珍, 刘小媛

- 2582 腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响

李菊蕊

- 2587 结直肠息肉的临床及病理特征分析180例

王统华, 周喜汉

- 2592 早期大肠癌双镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩

## 病例报告

- 2597 十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例

夏会, 袁学敏, 姜开通

## 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

- 2453 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2477 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2505 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2519 《世界华人消化杂志》正文要求  
2530 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2536 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2562 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
2591 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. 曾担任国际肝病研究与学术交流中心学术委员、英国剑桥国际传记中心(IBC)咨询委员会委员、美国传记研究所(ABI)顾问、加拿大现代医学研究会理事兼顾问、香港中华中医药学院客座教授、香港世界传统医学研究会国际学术顾问、香港中华名医师协会理事、中华临床医学学会副理事长、中华名医师协会理事、山东省消化学会委员、青岛市医学会理事. 担任中华临床内科杂志、今日世界医学杂志等12家杂志编委或顾问、第三届国际肝病学术会议组织委员. 获青岛市科技拔尖人才、青岛市卫生局技术拔尖人才、世界名医称号. 从事消化内科的教学、科研及临床工作近60年, 获国家、省、市科研成果奖12项, 主编医学专著26部, 发表论著、述评、综述等285篇, 在消化专业尤其在肝病研究与临床方面卓有成就, 在国内外享有一定声誉.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

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

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

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 24 Number 16 June 8, 2016

## EDITORIAL

- 2445 Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease

*Fan YH, Wang SY*

- 2454 Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection

*Chi ZC*

## BASIC RESEARCH

- 2463 Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved

*Ma CG*

- 2470 Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis

*Xie RJ, Han B, Yang T, Yang Q*

## CLINICAL RESEARCH

- 2478 Significance of expression of *INPP4B* in gastric cancer

*Hu QL, Wang HB, Yang M*

- 2485 Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways

*Ning WF, Wang F, Deng HJ, Chen HH*

## REVIEW

- 2492 Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp

*Huang Y, Liang J*

- 2498 Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer

*Chen QY, Zhang LJ, Fan H, Yang J, Xu M, Peng Y*

- 2506 Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer

*Qi JH, Wang YP, Lu QM*

- 2513 Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine

*Cai YL, Zhang KG*

## RAPID COMMUNICATION

- 2520 Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 $\alpha$  protein in liver cells of rats with obstructive jaundice

*Song SJ, Li ZL, Zhang XB*

- 2525 Change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect

*Zhou M, Wang DQ, Jiao GJ, Deng WY, Zhong ZH*

## CLINICAL PRACTICE

- 2531 Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease

*Chen LL, Bu P, Fang XH*

- 2537 Correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer

*Weng JL, Tian H, Li LB*

- 2543 Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis

*Tang XH, Sun MZ, Sun H, Zhou CJ, Sun K, Wang YF, Xie YK*

- 2547 Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis

*Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD*

- 2552 MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer

*Cui ZQ*

- 2556 Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis

*Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Yang ZS, Zhang DZ, Zong L*

- 2563 Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis

*Yu A, Huang Q, Liu CH, Lin XS, Xie F*

- 2571 Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China

*Yang LB, Wang JH, Qiao L, Xie N, Bu X, Song YH, An M*

- 2577 Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage

*Zhou LZ, Liu XY*

- 2582 Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section

*Li JC*

- 2587 Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases

*Wang TH, Zhou XH*

- 2592 Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer

*Wang YH, Li SX, Li ZK, Wu YJ, Zhao CQ*

## CASE REPORT

- 2597 Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report

*Xia H, Yuan XM, Jiang KT*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 16 June 8, 2016

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong 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: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** June 8, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL OFFICE

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

#### PUBLISHER

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

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

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

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康

范一宏, 王诗怡

范一宏, 王诗怡, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

范一宏, 副教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的临床及基础研究.

基金项目: 浙江省部共建基金资助项目, No. WKJ-ZJ-1531; 浙江省医药卫生科技计划基金资助项目, No. 2015RCA021.

作者贡献分布: 本文由范一宏与王诗怡共同完成综述; 范一宏负责审核.

通讯作者: 范一宏, 副教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com  
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2016-02-29  
修回日期: 2016-03-23  
接受日期: 2016-03-28  
在线出版日期: 2016-06-08

### Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease

Yi-Hong Fan, Shi-Yi Wang

Yi-Hong Fan, Shi-Yi Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial & Ministry of Health Research Fund for Medical Sciences, No. WKJ-ZJ-1531; Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program, No. 2015RCA021.

Correspondence to: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2016-02-29

Revised: 2016-03-23  
Accepted: 2016-03-28  
Published online: 2016-06-08

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent and idiopathic intestinal disorder whose pathogenesis remains unclear. An increasing amount of evidence has shown that psychological factors are closely related to the progression and recurrence of IBD. Psychotherapy can be an important supplement therapy to traditional IBD treatment. In this article we will briefly review the advances in research of IBD-related psychological factors and the corresponding intervention approaches. Clinicians should strengthen their awareness of IBD-related psychological disorders and put emphasis on psychotherapy.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Psychological health; Psychotherapy

Fan YH, Wang SY. Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2445-2453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2445>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类反复发作的肠道慢性非特异性疾病, 其发病机制迄今未明, 越多的证据表

### 背景资料

流行病学调查显示, 在缓解期约有35%的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者合并有抑郁或焦虑状态, 而当疾病活动时, 则会有60%的患者合并有抑郁, 而高达80%的患者存在焦虑状态. 不良的心理状态不仅会影响生活质量, 更有文献认为压力或抑郁会加重患者肠道症状, 使IBD复发率增加.

### 同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

## ■ 研究前沿

心理治疗是IBD传统疗法的重要补充, 不仅可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果。心理治疗主要包括药物治疗和心理疗法两大类, 而后者可采用压力管理、心理动力学疗法、认知行为疗法和催眠等多种方式。

明精神心理因素与IBD的进展及复发有关, 心理治疗可能是IBD传统疗法的重要补充。本文就近年来IBD相关精神心理因素及治疗干预方式的研究进展进行简要综述, 提示临床医生加强识别IBD伴随的精神心理障碍, 重视精神心理治疗。

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

**关键词:** 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 心理健康; 心理治疗

**核心提示:** 有相当一部分炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者合并有焦虑、抑郁等心理障碍, 心理治疗不但可以缓解精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果, 可预防过度医疗和IBD药物不必要的升级。

范一宏, 王诗怡. 治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2445-2453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2445>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类反复发作的肠道慢性非特异性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和未定型肠炎。其发病机制迄今未明, 可能与免疫、遗传、感染、精神因素等有关。虽然精神心理因素在本病发病中的作用尚存争议, 但已有证据表明精神心理因素与IBD的进展及复发有关。由于病情的反复性、致残性及不可预见性, 使IBD患者心理脆弱; 此外, 补充和替代医学的广泛运用及临床试验中安慰剂的阳性治疗结果<sup>[1]</sup>, 都进一步强调了IBD患者心理治疗的需求, 心理治疗可能是IBD传统疗法的重要补充。因此, 本文就IBD相关精神心理因素及治疗作一概述, 旨在进一步提高临床诊治效果。

## 1 IBD相关精神心理因素

IBD患者有着很多共同的心理特点<sup>[2]</sup>, 包括: 强迫行为、神经质、依赖、焦虑、不恰当的激进或愤怒、完美主义。但目前没有证据支持, 某一种人格特质可诱发IBD的假说<sup>[3]</sup>。IBD症状的出现和加重可能与患者的精神心理因素有关, 但精神心理因素也可以是本病反复发作的

继表现<sup>[4]</sup>, 两者可能互为因果。

流行病学调查显示<sup>[5]</sup>, 在缓解期约有35%合并有抑郁或焦虑状态, 而当疾病活动时, 则会有60%的患者合并有抑郁, 而高达80%的患者存在焦虑状态(在美国正常人群的普查中, 抑郁和焦虑的发生率约为7%和18%), 且IBD抑郁发生率随病程延长而升高<sup>[6]</sup>。在另一项包含1663例IBD患者的研究中, 分别约有11%和41%的患者存在抑郁和焦虑, 影响心理状态的相关因素主要为疾病的活动和社会经济能力的丧失<sup>[7]</sup>。其中抑郁相关因素包括年龄(年轻)、疾病复发、残疾、失业状态、丧失社会经济能力; 而焦虑相关因素有疾病严重、治疗依从性差、致残、失业状态、丧失社会经济能力等。另一项回顾性队列研究<sup>[6]</sup>显示, 女性(HR = 1.3, 95%CI: 1.1-1.7)、疾病进展(HR = 1.4, 95%CI: 1.02-1.9)和病情活动(HR = 1.5, 95%CI: 1.1-2.0)是抑郁症的独立预测因子。所以, 相对于疾病分型, 疾病活动度才是影响心理健康结果的关键因素, 活动期IBD患者应积极评估焦虑和抑郁水平并给予适当干预<sup>[8,9]</sup>。另有研究<sup>[10]</sup>发现, 无论疾病缓解与否, 疲乏感会随着病程的延长而增加, 其中情感抑郁、幸福感以及睡眠质量与疲乏感独立相关。

而关于情绪对IBD的影响, 大部分研究认为压力或抑郁会使IBD恶化<sup>[11]</sup>, 更有研究发现重度抑郁可影响英夫利昔治疗CD的近期(诱导缓解)及远期疗效<sup>[12]</sup>。而IBD患者的焦虑、抑郁情绪亦是影响健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)的独立因素, 并均与HRQOL呈负相关<sup>[13]</sup>。持续处于焦虑、抑郁状态, 可能会加重患者的肠道症状, 减低疼痛的阈值, 从生理领域影响患者的健康相关生存质量; 同时焦虑、抑郁以及孤独感、情绪多变等情绪问题又会使患者不能正常地完成生活、工作和学习, 并同时会与亲戚、朋友逐渐疏远, 社交活动减少, 从社会领域方面影响患者的生存质量。心理因素与受损的HRQOL对IBD病程可能产生不良影响, 而心理健康的IBD患者可以长期处于缓解状态<sup>[14]</sup>。

## 2 心理因素参与IBD的病理生理基础

IBD患者发生情绪障碍的病理生理学机制是多因素的, 结合大量文献分析, 精神心理因素可能通过改变脑-肠轴功能、增加内脏敏感性、促炎细胞因子等途径导致情绪障碍的发生。



**2.1 脑-肠轴理论** 研究表明, 心理-神经-内分泌免疫调节通过脑-肠轴在IBD发病中起着关键作用, 抑郁和应激可能是由IBD本身导致, 但也有可能在发病过程起到激发或者放大的作用。IBD患者自主神经系统、中枢神经系统、应激系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、消化道促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)系统和肠道反应(包括肠屏障、肠微生物和肠道的免疫反应)功能均存在不同程度的失调, 并且与IBD活动密切相关<sup>[15]</sup>。动物模型表明, 处于应激状态时, CRF可直接作用于脑致胃肠道运动、分泌、肠道通透性及局部炎症反应发生变化<sup>[16]</sup>, 并与结肠炎的发生与复发相关<sup>[17]</sup>。所以, 传出迷走神经的胆碱能抗炎通路, 通过TNF效应, 或将成为IBD的药物、营养或神经刺激的治疗靶点。

**2.2 内脏高敏感** 内脏高敏感亦参与了IBD相关性情绪障碍的发生<sup>[18]</sup>。约有70%以上的IBD患者会出现腹痛症状, 慢性疼痛与抑郁症之间的联系, 类似于脑-肠轴, 是双相的。抑郁症本身可表现为慢性躯体疼痛, 而对于IBD患者来说, 疼痛亦是抑郁症发生的独立危险因素<sup>[19]</sup>。对于慢性炎症性疾病, 如IBD、类风湿性关节炎, 可对感觉传入神经形成持续性的增敏作用<sup>[18]</sup>, 导致中枢神经疼痛处理过程发生改变, 继而导致下游情绪及认知过程的变化。

**2.3 炎症与压力** 值得一提的是, 近年来有越来越多的研究者聚焦于炎症与压力的关系, 目前认为促炎细胞因子为引起抑郁症最为关键的因素, 可引起大脑结构和功能的改变, 从而引发情绪障碍<sup>[20,21]</sup>。将两者联系起来的证据主要基于以下3个方面: (1)约有三分之一重度抑郁患者表现为C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6等外周血炎症指标的升高, 即使是在不合并有躯体疾病的患者<sup>[22,23]</sup>; (2)相比炎症指标正常的IBD患者, 伴有高水平急性反应物者具有更高的抑郁症发生率。另有Meta分析显示, 使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)治疗可使IL-1b和IL-6水平下降的同时改善抑郁症状<sup>[24]</sup>; (3)采用细胞因子(如干扰素 $\alpha$ )治疗的患者具有更高罹患重度抑郁症的风险<sup>[25]</sup>。可能的机制包括促炎因子对单胺类神经递质浓度直接的影响、下丘脑-垂体-肾上腺轴调节异

常、小胶质细胞激活、神经重塑功能受损以及大脑结构及功能的改变<sup>[26]</sup>。

**2.4 药物** IBD的药物疗法亦会引发情绪障碍, 有研究表明, 约有四分之一接受糖皮质激素治疗的患者有精神方面的不良反应<sup>[27]</sup>, 约有10%服用强的松剂量超过20 mg/d的患者3 mo内因躁狂症或抑郁症而住院治疗。在研究中, 精神症状为仅次于“满月脸”的不良反应, 其发生率与剂量呈正相关。随着生物制剂等激素替代药物的广泛使用, 因激素引起IBD患者精神症状的发生率已日趋减少, 但仍应引起足够的重视。

### 3 IBD的心理治疗

约有20%的IBD患者需要心理治疗<sup>[28]</sup>, 其方法可分为两大类, 即药物疗法和心理疗法。

**3.1 药物疗法** 目前认为SSRI(如西酞普兰、氟西汀、舍曲林)及五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 如文拉法辛对于治疗伴有焦虑及抑郁的IBD患者均是安全及有效的<sup>[29]</sup>, 可作为一线推荐药物。此外, SSRI/SNRI在控制情绪症状的同时还可减少疼痛, 肠易激及排便紧迫感, 从而改善生活质量<sup>[30]</sup>。一项回顾性病例对照研究<sup>[31]</sup>显示IBD患者在接受抗抑郁药物治疗1年后复发率减少, 这或许可以解释那些良好心理状态的患者具有更少的功能性胃肠道症状。此外, 在动物模型中抗抑郁药物已被证明可以改善可见的胃肠道炎症<sup>[32,33]</sup>, 由此推断抗抑郁药在协助心理健康的同时也可能直接减少肠道炎症。最近的一项调查显示, 约有80%的胃肠道专家会将抗抑郁药物作为辅助治疗, 特别是伴有疼痛及睡眠障碍的患者。值得注意的是, 精神病药物的临床疗效一般需2-4 wk才会显现, 不良反应不在少数并且有可能是确定的(如体重增加和性功能障碍), 终止治疗通常发生在第1周或第1个月, 应及时调整治疗药物以确保最佳的疗效及最小的不良反应。

**3.2 心理疗法** 心理疗法可分为以下四个方面: 压力管理、心理动力学疗法、认知行为疗法和催眠<sup>[34]</sup>, 下面将分别阐述。

**3.2.1 压力管理:** 压力管理也称压力干预, 是指采取一些方法来增强个体应对压力情境和/或事件, 以及由此引起的负性情绪的能力, 并针对由于压力而导致的个人身心不适的症状进行处理<sup>[34]</sup>。由于压力可以影响症状, 而压力是

#### ■相关报道

IBD患者自主神经系统、中枢神经系统、应激系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、消化道促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)系统和肠道反应(包括肠屏障、肠微生物和肠道的免疫反应)功能均存在不同程度的失调, 并且与IBD活动密切相关, Bonaz等对此作了系统性的总结。

### ■ 创新盘点

本文就近年来IBD相关精神心理因素及治疗干预方式的研究进展进行简要综述, 提示临床医生加强识别IBD伴随的精神心理障碍, 重视精神心理治疗。

普遍存在的, 故调节压力可能对IBD症状产生显著影响. 压力管理被证明在改善IBD患者症状方面是有效的<sup>[35,36]</sup>, 表现为腹痛、腹胀、便秘等症状的减少. 有报道称<sup>[37]</sup>, 持续6 wk, 75 min/wk的放松训练课程可有效改善IBD患者的腹痛频率和强度, 并可减少抗炎药物的使用. RCT研究<sup>[38]</sup>显示压力管理能提高UC患者生活质量, 但并不改善疾病的病程以及减少疾病的复发率. 最近的指南中提出压力管理或可改善IBD相关性疲劳, 然而目前证据尚不充分<sup>[39]</sup>.

**3.2.2 心理动力学疗法:** 心理动力学疗法又称为精神分析疗法, 他是建立在弗洛伊德所创立的精神分析理论基础上的治疗方法. 该理论认为, 很多疾病都与人的潜意识中的矛盾冲突有关, 如果把压抑在潜意识中的矛盾冲突、心理创伤和焦虑体验用内省的方法挖掘出来, 使之成为意识的东西并加以认知和疏导, 就达到了治疗目的. 整个治疗过程即是反复交谈、解释、修通, 使患者对其症状的真正含义达到领悟, 学会面对现实, 以更成熟有效的方式处理冲突而避免引发躯体的一系列症状.

研究<sup>[40]</sup>发现心理动力学治疗并不能改善患者的生活质量及焦虑和抑郁的程度, 而仅仅表现为适应性应对方式的减少. 德国的一个研究团队得出相似的结论<sup>[41,42]</sup>, 指出心理动力学疗法仅能轻微地减少手术率及疾病的活动, 未能改善患者的社会心理学状态以及疾病的进程, 且这一微小的差异可能与样本的基线偏差相关<sup>[41]</sup>. 而进一步的亚组分析发现, 心理动力学疗法并非完全无效, 那些医疗资源高度使用者的住院天数及病假日显著减少<sup>[43]</sup>. Oxelmark等<sup>[44]</sup>描述一个由9个课程组成的干预系统, 采用患者教育讲座和由医务社会工作者/心理学家集体心理治疗两种方式交替进行, 虽然仅有短病程的IBD患者表现为生活方式的改善, 但该心理干预方式最大的价值体现在当个体处于一个患者群体中时可以从他人身上获得更多的力量及关于疾病的认知.

**3.2.3 认知行为疗法:** 认知行为治疗(cognitive-behavioral therapy, CBT)是认知与行为相结合的疗法, 其主要治疗策略是分析患者的信念与正常人的差距, 指出其不合理性, 督促患者改变想法和态度, 以理性代替非理性的观念, 在不断的教育中建立健康的认知模式, 同时改变不良的行为. Schwarz等<sup>[45]</sup>对UC和CD患者进行

多重行为治疗干预研究, 干预包括IBD教育及认知应对策略应用, 未发现症状的改善, 但干预组主观感觉疾病压力以及抑郁焦虑的状态有明显减轻. 在另一项回顾性病例分析研究中<sup>[46]</sup>, 研究者发现使用行为认知治疗和焦点解决短期治疗双重心理干预手段不仅可以提高患者的HRQOL, 还能降低疾病的复发率、减少类固醇和其他药物的使用量以及门诊的就诊人次. 从总体角度来说, CBT更表现为对患者心理状态而非疾病的改善. Mussell等<sup>[47]</sup>研究发现CBT可减少UC患者疾病相关的担忧和顾虑, 在女性人群中抑郁状态可以得到稳定的降低. 此外, 还有研究显示CBT可改善患者的生活质量, 特别是对于那些伴有IBS样症状的患者<sup>[48]</sup>以及UC患者<sup>[38]</sup>.

**3.2.4 催眠:** 催眠疗法能使患者进入放松状态, 通过中枢机制改变肠道功能状态从而改善症状. 一般认为, 催眠疗法对于提高患者的生活质量是有效的<sup>[49]</sup>, 亦有学者研究发现其还可减轻症状的严重程度<sup>[50]</sup>及降低疾病的活动度<sup>[51]</sup>, 显著延长UC患者临床缓解时间<sup>[52]</sup>. 在另一项UC患者的研究<sup>[53]</sup>中, 催眠疗法可减少全身和直肠黏膜炎症反应, 降低黏膜血流量、氧化应激以及TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-13水平. 近年来, 肠道定向催眠疗法(gut-directed hypnotherapy, GHT)已被成功应用于治疗功能性胃肠病, 最近, 有系列案例报道<sup>[54]</sup>显示其亦可改善IBD患者的肠道症状以及生活质量, 更有前瞻性研究<sup>[55]</sup>进一步表明GHT似乎有免疫调节作用, 可明显延长UC患者的临床缓解期. 与CBT相比, 催眠疗法似乎对于疾病症状的改善更为明显, 适用于心理状态尚可而IBS样症状较为明显的患者<sup>[34]</sup>.

**3.3 青少年IBD患者的心理治疗** IBD是慢性病, 影响人群多是青少年, 患者常因为突出的肠道症状不能正常的学习, 来自团体的社会支持较正常的人群为少, 同时需要更多的家庭照护支持. 在此背景下, 患者更容易产生自卑和自我歧视. 此外, 儿童及青少年的IBD患者病变往往更广泛, 预后也更差<sup>[56]</sup>. 基于青少年IBD心理治疗的特殊性, 故本节单独阐述.

一旦确诊为IBD, 应当对患儿的心理健康问题进行筛查, 这不仅影响到疾病的治疗, 还关乎其在学校的学习和生活质量<sup>[57]</sup>. 对患者进行社会心理评估可从抑郁筛查开始, 推荐应用PHQ-9量表进行评估, 操作简单且无需心理

## ■应用要点

本文旨在通过阐述精神心理因素与IBD的关系, 介绍目前常用的心理治疗方式, 提倡IBD生理和心理的综合治疗。

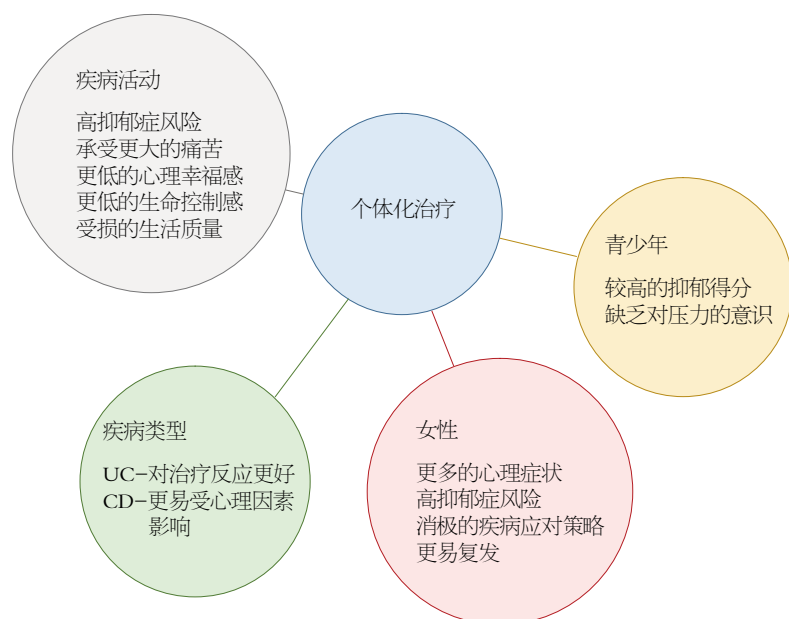


图1 IBD个体化心理治疗策略. IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病。

医生辅助<sup>[58]</sup>, 也可应用儿童抑郁量表(CDI, 7-17岁)、Beck抑郁自评量表(BDI, 18岁及以上)或MESSAGE量表<sup>[59]</sup>。

系统评价显示, 青少年人群更可能从心理治疗中获益<sup>[60]</sup>, 在报道的文献中, 干预多数采用CBT方式, 旨在提高患者的疾病应对策略及进行认知重构。通常, 父母也需同时接受心理学教育。Szigethy等<sup>[61]</sup>将初级和次级的控制强化训练(primary and secondary control enhancement therapy-physical illness, PASCET-PI)应用于青少年IBD患者, 该干预方式包括对患儿疾病的叙述、问题解决策略、放松技巧和自我催眠等, 旨在修正患者的负面认知。结果表明PASCET-PI可有效减少患者抑郁症状, 同时提升健康感知, 降低无助感及增强社交能力。而对于伴有中-重度炎症的青少年, 无论疾病活动与否, 相比于支持治疗CBT在统计学及临床上对躯体抑郁症状和潜在炎症有更显著的效果, 因此在该组人群中应优先考虑<sup>[62]</sup>。

#### 4 未来的研究方向

伴随着越来越多的证据涌现, 已初步显示心理治疗对IBD的病程起到积极作用, 在未来需要通过前瞻性对照试验得出更多的数据, 以明确心理治疗对IBD的作用。目前中国IBD患者心理治疗相关研究较少: 国人对心理治疗的反应是否与国外一致? 哪一类IBD患者最有可能从心理干预中获益? UC和CD患者在接受心理治

疗时是否应该区别对待? 心理干预的最佳治疗时间? 这些问题均还有待进一步的研究来解决。此外, 精神科药物, 包括抗抑郁剂的影响, 必须进一步评估; 药物治疗与心理治疗疗效的差异有待进一步比较。而在基础研究方面, 脑-肠轴具体作用机制及潜在的治疗靶点均值得我们深入探索。

#### 5 结论

心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果, 预防过度医疗和IBD药物不必要的升级, 是IBD传统疗法的重要补充, 具有相当大的发展前景。采用个体化治疗是非常有必要的<sup>[63]</sup>: 处于疾病活动期的患者往往有着更低的心理幸福感及生活质量, 罹患抑郁症的风险增加; 与UC患者相比CD患者更易受心理因素影响; 女性通常采取消极的疾病应对策略, 更易发生抑郁症; 而青少年患者往往具有较高的抑郁得分, 并且缺乏对压力及心理问题的意识(图1)。

从心理干预方案的选择上来说<sup>[34]</sup>, 心理动力学疗法以及CBT, 似乎对于改善IBD相关焦虑和抑郁情绪更为有效。相比之下, 催眠疗法似乎更有利于身体症状和生活质量的提升。而压力管理更多的在于关注患者情绪的放松。此外, 疾病的不同阶段应采用不同的治疗方式<sup>[64]</sup>。在IBD尚未完全确诊或诊断初期, 进行疾病宣教或朋辈心理辅导更为合适; 而随着疾病的进



# ■名词解释

修通: 指心理咨询师通过反复诠释的过程, 让患者以往潜意识中受到压抑的内在冲突浮现在意识层面, 使得患者能够对其心理困扰的原由获得充分的领悟。

展, 个体化使用压力管理、心理动力学疗法、CBT、催眠疗法或抗抑郁药物; 对于合并有严重抑郁或焦虑症的患者, 则应同时进行精神科的检查及治疗。

所以, 基于现今所提倡的生物-心理-社会医学模式, 对于IBD的诊治应当认识到疾病的生理和心理层面, 并提供一个以多学科协作团队为基础的平台使得医生与患者之间更好地交流<sup>[65]</sup>, 这就是IBD治疗的“艺术”, 这对于改善IBD患者症状、减少复发及改善生活质量均有着重要的临床意义。

## 6 参考文献

- 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]
- McMahon AW, Schmitt P, Patterson JF, Rothman E. Personality differences between inflammatory bowel disease patients and their healthy siblings. *Psychosom Med* 1973; 35: 91-103 [PMID: 4145091 DOI: 10.1097/00006842-197303000-00001]
- Häuser W, Moser G, Klose P, Mikocka-Walus A. Psychosocial issues in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3663-3671 [PMID: 24707152 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3663]
- Leone D, Menichetti J, Fiorino G, Vegni E. State of the art: psychotherapeutic interventions targeting the psychological factors involved in IBD. *Curr Drug Targets* 2014; 15: 1020-1029 [PMID: 24975400 DOI: 10.2174/1389450115666140627151702]
- Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 111-117 [PMID: 25848313 DOI: 10.2147/ceg.s57982]
- Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]
- Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF, Gendre JP. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2086-2091 [PMID: 22294486 DOI: 10.1002/ibd.22888]
- Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632 [PMID: 20848528 DOI: 10.1002/ibd.21346]
- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 752-762 [PMID: 26841224 DOI: 10.1097/

- mib.00000000000000620]
- Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1140-1146 [PMID: 23602816 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.031]
- Triantafyllidis JK, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 225-238 [PMID: 23445232 DOI: 10.1586/egh.13.4]
- Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101-110 [PMID: 16011668 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02535.x]
- Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66: 79-84 [PMID: 14747641 DOI: 10.1097/01.psy.0000106907.24881.f2]
- Tabibian A, Tabibian JH, Beckman LJ, Raffals LL, Papadakis KA, Kane SV. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1366-1374 [PMID: 25559754 DOI: 10.1007/s10620-014-3471-1]
- 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]
- Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142 [PMID: 15066020 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00490.x]
- Gué M, Bonbonne C, Fioramonti J, Moré J, Del Rio-Lachèze C, Coméra C, Buéno L. Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *Am J Physiol* 1997; 272: G84-G91 [PMID: 9038880]
- Srinath AI, Goyal A, Zimmerman LA, Newara MC, Kirshner MA, McCarthy FN, Keljo D, Binion D, Bousvaros A, DeMaso DR, Youk A, Szigethy EM. Predictors of abdominal pain in depressed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1329-1340 [PMID: 24983975 DOI: 10.1097/mib.0000000000000104]
- Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, Bousvaros A, Ducharme P, Szigethy E, Nurko S. The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 826-831 [PMID: 23407043 DOI: 10.1097/mib.0b013e3182802a0a]
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014; 140: 774-815 [PMID: 24417575 DOI: 10.1037/a0035302]
- Horst S, Chao A, Rosen M, Nohl A, Duley C, Wagnon JH, Beaulieu DB, Taylor W, Gaines L,

- Schwartz DA. Treatment with immunosuppressive therapy may improve depressive symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 465-470 [PMID: 25274158 DOI: 10.1007/s10620-014-3375-0]
- 22 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lancôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457 [PMID: 20015486 DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033]
  - 23 Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012; 139: 230-239 [PMID: 21872339 DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.003]
  - 24 Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452-2459 [PMID: 21796103 DOI: 10.1038/npp.2011.132]
  - 25 Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Levrero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Maes M. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001; 105: 45-55 [PMID: 11740974 DOI: 10.1016/S0165-1781(01)00315-8]
  - 26 Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 495-502 [PMID: 22423117 DOI: 10.1136/jnnp-2011-301779]
  - 27 Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007; 30: 861-881 [PMID: 17867724 DOI: 10.2165/0002018-200730100-00005]
  - 28 Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, Dejaco C, Reinisch W, Vogelsang H, Machold K, Stamm T, Gangl A, Moser G. Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1273-1280 [PMID: 18393373 DOI: 10.1002/ibd.20462]
  - 29 Filipovic BR, Filipovic BF. Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3552-3563 [PMID: 24707138 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3552]
  - 30 Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 93 [PMID: 22816728 DOI: 10.1186/1471-230x-12-93]
  - 31 Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, Rampton DS. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1232-1239 [PMID: 22234954 DOI: 10.1002/ibd.21846]
  - 32 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/jci32849]
  - 33 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288. e1-e4 [PMID: 19272381 DOI: 10.4166/kjg.2010.55.4.273]
  - 34 Knowles SR, Monshat K, Castle DJ. The efficacy and methodological challenges of psychotherapy for adults with inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2704-2715 [PMID: 23846488 DOI: 10.1097/mib.0b013e318296ae5a]
  - 35 Smith GD, Watson R, Roger D, McRorie E, Hurst N, Luman W, Palmer KR. Impact of a nurse-led counselling service on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Adv Nurs* 2002; 38: 152-160 [PMID: 11940128 DOI: 10.1046/j.1365-2648.2002.02159.x]
  - 36 García-Vega E, Fernandez-Rodriguez C. A stress management programme for Crohn's disease. *Behav Res Ther* 2004; 42: 367-383 [PMID: 14998732 DOI: 10.1016/S0005-7967(03)00146-3]
  - 37 Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. *Pain* 1987; 29: 287-293 [PMID: 3302842 DOI: 10.1016/0304-3959(87)90043-1]
  - 38 Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mogleby K, Tangen T, Jantschek I, Pripp AH, Wojniusz S, Dahlstroem A, Rivenes AC, Benninghoven D, Hausken T, Roseth A, Kunzendorf S, Wilhelmsen I, Sharpe M, Blomhoff S, Malt UF, Jahnsen J. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1863-1873 [PMID: 21287660 DOI: 10.1002/ibd.21575]
  - 39 Kreijne JE, Lie MR, Vogelaar L, van der Woude CJ. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 105-111 [PMID: 26392414 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv168]
  - 40 Maunder RG, Esplen MJ. Supportive-expressive group psychotherapy for persons with inflammatory bowel disease. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 622-626 [PMID: 11582823 DOI: 10.1177/070674370104600706]
  - 41 Keller W, Pritsch M, Von Wietersheim J, Scheib P, Osborn W, Balck F, Dilg R, Schmelz-Schumacher E, Doppl W, Jantschek G, Deter HC. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res* 2004; 56: 687-696 [PMID: 15193965 DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00122-3]
  - 42 Deter HC, Keller W, von Wietersheim J, Jantschek G, Duchmann R, Zeitz M. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients

#### 同行评价

本文就近年来IBD相关精神心理因素及治疗干预方式的研究进展进行综述,指出IBD患者存在伴随的精神心理障碍的风险,在临床工作中应重视并积极治疗.论述准确,条理清楚,文章结构思路清晰,对IBD相关的临床医生在临床工作有裨益.

- with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 745-752 [PMID: 17230495 DOI: 10.1002/ibd.20068]
- 43 Deter HC, von Wietersheim J, Jantschek G, Burgdorf F, Blum B, Keller W. High-utilizing Crohn's disease patients under psychosomatic therapy. *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 18 [PMID: 18851749 DOI: 10.1186/1751-0759-2-18]
- 44 Oxelmark L, Magnusson A, Löfberg R, Hillerås P. Group-based intervention program in inflammatory bowel disease patients: effects on quality of life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 182-190 [PMID: 17206698 DOI: 10.1002/ibd.20061]
- 45 Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1991; 29: 167-177 [PMID: 2021379 DOI: 10.1016/0005-7967(91)90045-5]
- 46 Wahed M, Corser M, Goodhand JR, Rampton DS. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 664-669 [PMID: 19774642 DOI: 10.1002/ibd.21098]
- 47 Mussell M, Böcker U, Nagel N, Olbrich R, Singer MV. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 755-762 [PMID: 12889563 DOI: 10.1080/00365520310003110]
- 48 Vogelaar L, Van't Spijker A, Vogelaar T, van Busschbach JJ, Visser MS, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Solution focused therapy: a promising new tool in the management of fatigue in Crohn's disease patients psychological interventions for the management of fatigue in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 585-591 [PMID: 22115379 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.06.001]
- 49 Keefer L, Kiebles JL, Kwiatek MA, Palsson O, Taft TH, Martinovich Z, Barrett TA. The potential role of a self-management intervention for ulcerative colitis: a brief report from the ulcerative colitis hypnotherapy trial. *Biol Res Nurs* 2012; 14: 71-77 [PMID: 21362636 DOI: 10.1177/1099800410397629]
- 50 Miller V, Whorwell PJ. Treatment of inflammatory bowel disease: a role for hypnotherapy? *Int J Clin Exp Hypn* 2008; 56: 306-317 [PMID: 18569141 DOI: 10.1080/00207140802041884]
- 51 Emami MH, Gholamrezaei A, Daneshgar H. Hypnotherapy as an adjuvant for the management of inflammatory bowel disease: a case report. *Am J Clin Hypn* 2009; 51: 255-262 [PMID: 19216210 DOI: 10.1080/00029157.2009.10401675]
- 52 Keefer L, Kiebles JL, Martinovich Z, Cohen E, Van Denburg A, Barrett TA. Behavioral interventions may prolong remission in patients with inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 2011; 49: 145-150 [PMID: 21256475 DOI: 10.1016/j.brat.2010.12.005]
- 53 Mawdsley JE, Jenkins DG, Macey MG, Langmead L, Rampton DS. The effect of hypnosis on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1460-1469 [PMID: 18510607 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01845.x]
- 54 Moser G. The role of hypnotherapy for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 601-606 [PMID: 24819701 DOI: 10.1586/17474124.2014.917955]
- 55 Keefer L, Taft TH, Kiebles JL, Martinovich Z, Barrett TA, Palsson OS. Gut-directed hypnotherapy significantly augments clinical remission in quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 761-771 [PMID: 23957526 DOI: 10.1111/apt.12449]
- 56 Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340-361 [PMID: 22773060 DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182662233]
- 57 Singh H, Nugent Z, Brownell M, Targownik LE, Roos LL, Bernstein CN. Academic Performance among Children with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *J Pediatr* 2015; 166: 1128-1133 [PMID: 25598305 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.010]
- 58 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606-613 [PMID: 11556941 DOI: 10.3928/0048-5713-20020901-06]
- 59 Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 449-458 [PMID: 23287808 DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182841263]
- 60 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]
- 61 Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, Hardy DM, Fairclough D, Bousvaros A, Keljo D, Weisz J, Beardslee WR, Noll R, DeMaso DR. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1290-1298 [PMID: 17885570 DOI: 10.1097/chi.0b013e3180f6341f]
- 62 Szigethy E, Youk AO, Gonzalez-Heydrich J, Bujoreanu SI, Weisz J, Fairclough D, Ducharme P, Jones N, Lotrich F, Keljo D, Srinath A, Bousvaros A, Kupfer D, DeMaso DR. Effect of 2 psychotherapies on depression and disease activity in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1321-1328 [PMID: 25822010 DOI: 10.1097/mib.0000000000000358]
- 63 Wahed M, Rampton DS. Psychological Stress and related mood disorders, and their therapeutic implications in IBD. *Inflammatory Bowel Disease Monitor* 2013; 13: 143-153
- 64 Mikocka-Walus AA, Turnbull D, Holtmann G, Andrews JM. An integrated model of care for

inflammatory bowel disease sufferers in Australia: development and the effects of its implementation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1573-1581 [PMID: 22179943 DOI: 10.1002/ibd.22850]

65 Van de star T, Banan A. Role of psychosocial

factors on the course of inflammatory bowel disease and associated psychotherapeutic approaches. A fresh perspective and review. *Gastroenterol Hepatol Open Access* 2015; 2: 1-13 [DOI: 10.15406/ghoa.2015.02.00038]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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



## 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治

池肇春

### ■背景资料

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是一种传染病, 我国感染率较高。因此, 加强 *H. pylori* 细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务。

池肇春, 青岛大学医学院 山东省青岛市 266011

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠与肝病感染性疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

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

收稿日期: 2016-03-03

修回日期: 2016-03-17

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-06-08

### Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

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

Received: 2016-03-03

Revised: 2016-03-17

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-06-08

### Abstract

From the first isolation of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) from the gastric mucosa by Marshall and Warren in 1983, 33 years have passed. *H.*

*pylori* has been found to be closely associated not only with chronic gastric diseases but also with multiple system diseases. Advances in research of *H. pylori* infection has led to a better understanding of the pathogenicity of *H. pylori* and the prevention and treatment of related disease. In 2015, Professor Zou's team developed oral recombinant *H. pylori* vaccine, which is promising in the prevention of *H. pylori* infection. Japan aims to reduce the risk of *H. pylori* infection in the whole population in 2014 to reduce the incidence of gastric cancer, which has caused widespread concern. *H. pylori* infection is a kind of infectious disease, and the infection rate in China is about 56%. Therefore, it is of great clinical importance to strengthen the research on bacteriology and pathogenesis of *H. pylori*, improve the prevention and treatment related diseases, and seek antibacterial regimens with better efficacy and lower drug resistance.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pathogenicity; Treatment options; Protective effect; Prevention

Chi ZC. Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2454-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2454>

### 摘要

从1983年Marshall和Warren首次从胃黏膜中分离出幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 迄今已走过了33个年头, 现已

### ■同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院 肿瘤外科

确定*H. pylori*不仅仅与慢性胃病密切相关, 且与多个系统疾病相关. 随着对*H. pylori*感染广泛深入的研究, 对*H. pylori*致病性的认识、防治方法上均有显著的提高. 2015年邹全明教授团队重组*H. pylori*口服疫苗的开发, 为预防*H. pylori*感染显示出广阔的前景. 2014年日本旨在通过全人群根除*H. pylori*感染降低胃癌发病的计划, 引起广泛的关注. *H. pylori*感染是一种传染病, 我国人群感染率约56%, 因此, 加强*H. pylori*细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务.

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

关键词: 幽门螺旋杆菌; 致病性; 治疗方案选择; 保护作用; 预防

**核心提示:** 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染病, 除与消化系统疾病相关外, 还与多个系统疾病相关, 加强其防治仍是首要任务, 口服*H. pylori*重组疫苗已获成功, 消灭*H. pylori*感染将成为可能. 研究报告*H. pylori*在某些情况下对机体有保护作用, 其临床意义有待进一步作深入的研究.

池肇春. 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2454–2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2454>

## 0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是全球最常见的慢性胃炎病因. *H. pylori*可引起胃黏膜损伤, 目前认为其在多种重要疾病包括十二指肠溃疡、胃溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等发挥重要作用<sup>[1-4]</sup>. *H. pylori*胃炎是导致消化性溃疡及其并发症、胃癌的最重要危险因素<sup>[3]</sup>.

*H. pylori*是一种微需氧革兰阴性细菌, *H. pylori*感染是最常见的慢性感染之一, 他可通过人-人传播, 包括粪-口传播、口-口传播<sup>[5]</sup>、胃-口传播和医源性传播, 也可通过水源与环境或动物源性传染给人<sup>[6]</sup>. 一旦感染如不进行根除治疗可能导致终身感染. 迄今已共识*H. pylori*感染是一种传染病, 除了与慢性胃病相关外, 与人体多个系统疾病相关<sup>[7]</sup>.

8年前我们编著了《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》, 全面地阐述了*H. pylori*的病因学、流行病学、相关疾病的诊断、治疗和预防, 为全面认识*H. pylori*感染和防治起到了一定的推动作用. 时间的推移, 8年来人们对*H. pylori*感染的认识与致病性有很大提高, 也有不少关于发病机制、诊治方面的新成就和值得借鉴的经验体会, 提高了卫生部门、临床工作者对根除*H. pylori*感染的重视和必要性的认识. 有鉴于此, 我们有幸正在组织全国从事*H. pylori*工作的专家、学者编著《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》第2版, 为逐步全面开展*H. pylori*感染的防治提供资料. 在这里就有关*H. pylori*感染的一些问题和最新进展进行综述, 提出一些不成熟的见解和认识供广大读者共飨.

## 1 *H. pylori*致病性及其相关疾病

1.1 *H. pylori*致病性 最少有半数的人群*H. pylori*定植在胃黏膜<sup>[8]</sup>, 偶而定植在其他部位, 如胆囊、肝、耳鼻喉、食管、肠、呼吸道、口腔、皮肤和脑等. *H. pylori*通过产生细胞毒素引起组织损伤. 主要有: (1)细胞毒素相关基因A(cytotoxin-A, *CagA*): *CagA*经Cag PAI(*Cag*致病岛)从细菌转运到宿主细胞中, 被磷酸化, 参与宿主细胞的信号传递及细胞骨架结构的重排. *Cdx-2*被认为是诱导肠型化生最重要的特异性转录因子, 而Claudin-2是细胞间紧密连接的重要成分. *CagA*可介导*Cdx-2*调控Claudin-2表达, 导致细胞紧密连接破坏并出现播散和高迁移的异常生物学行为, 直接影响细胞旁屏障渗透性, 与肿瘤、炎症、遗传疾病、病毒感染等多种疾病的发生密切相关<sup>[9]</sup>, 并可加速肿瘤的恶性演进; (2)空泡细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A, *VacA*): 主要与靶细胞结合, 使*VacA*毒素黏附到靶细胞, 使上皮细胞空泡变性; (3)*IceA*基因: 系与上皮细胞接触诱导表达的基因, 在*H. pylori*菌株转录水平调节腺嘌呤甲基转移酶基因表达, 通过DNA甲基化水平的变化来调节相关毒素基因的表达, 间接参与*H. pylori*的致病<sup>[6]</sup>; (4)*BabA*和*SabA*: *H. pylori*编码两个可变的唾液酸结合黏连素表达. *BabA*与Lewis b ABO抗原(Lc<sup>b</sup>)结合, 且存在于红细胞和某些上皮细胞. *BabA2*的表达是可变的, 其结合活性与CAag阳性株

## ■ 研发前沿

2015年邹全明教授团队颁布重组*H. pylori*口服疫苗开发成功, 为预防*H. pylori*感染带来希望, 消灭*H. pylori*成为可能. 在根除*H. pylori*上一致共识以含铋的四联疗法疗效最好. 近年又提倡加用益生菌治疗, 根除率提高, 是一种新的治疗模式, 值得进一步研究.

## ■ 相关报道

*H. pylori*根除治疗的时机应在病变萎缩之前。许多研究提示根除*H. pylori*, 可使萎缩病变逆转, 预防胃癌发生。目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群中, 根除*H. pylori*感染具有降低胃癌发病率的作用(OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95)。

存在有关<sup>[10]</sup>。BabA介导与Le<sup>b</sup>结合后导致双股DNA形成, 破坏宿主细胞, 且可能促进癌基因突变<sup>[11]</sup>。BabA也增加*H. pylori* IV型分泌和细胞接触的能力, 引起强烈的炎症反应<sup>[12]</sup>。SabA也是一种唾液酸结合黏连素, 可能累及癌变发生<sup>[13]</sup>。此外, *H. pylori*调节宿主细胞存活。*H. pylori*通过丝氨酸-苏氨酸激酶, 3-磷酸肌醇依赖激酶(PDK-1)调节宿主细胞存活。*H. pylori*感染可影响细胞存活的信号途径, 包括细胞凋亡和增殖的信号途径, 当失控时是发生胃癌的危险因子。*H. pylori*降低PDK-1磷酸化, 而主激酶调节Akt磷酸化(如蛋白激酶B, PKB)其与细胞生存相关。*H. pylori*感染引起胃上皮细胞Akt磷酸化和降解改变。磷酸酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3Ks)信号参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节, 近年来发现, 1A型PI3K和其下游分子蛋白激酶(PKB或Akt)所组成的信号, 其活性异常不仅能导致细胞恶性转化, 而且与肿瘤细胞迁移、黏附、肿瘤血管生成以及细胞的降解等相关, 目前以PI3K-Akt信号通路关键分子为靶点的肿瘤治疗策略正在发展中<sup>[14,15]</sup>。

1.2 *H. pylori*感染相关疾病 迄今为止, *H. pylori*感染遍及全身系统与器官, 直接参与或促进疾病的发生<sup>[7,16-24]</sup>。尽管如此, 仍然以引起各种慢性胃病最为重要和常见。此可能与*H. pylori*主要定植在胃有关。现已共识*H. pylori*是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌的最危险、是重要的致病因子, 根除*H. pylori*可逆转萎缩性胃炎, 但不能逆转肠化, 可治愈消化性溃疡、预防胃癌的发生<sup>[4,15,25,26]</sup>。

*H. pylori*感染导致的相关疾病: (1)慢性食管、胃肠疾病: 慢性*H. pylori*胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良、胃-食管反流病、食管癌、胃癌、胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌; (2)*H. pylori*感染与肝胆疾病: 慢性胆囊炎与胆石病、胆囊肌腺病、胆囊癌、胰腺合流异常、肝细胞癌、肝病高氨血症、脂肪肝; (3)*H. pylori*感染与呼吸系统疾病: 慢性支气管炎、肺结核、支气管扩张、肺癌、慢阻肺、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; (4)*H. pylori*感染与耳鼻喉科疾病: 中耳炎、鼻息肉、扁桃体肥大与扁桃体炎、咽或喉癌; (5)*H. pylori*感

染与眼疾病: 开角青光眼、中央浆液性脉络膜视网膜病变; (6)*H. pylori*感染与心血管疾病: 动脉粥样硬化与冠心病、高血压病、心律失常: 心动过速、房颤、室颤; (7)*H. pylori*感染与血液系统疾病: 缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、白血病; (8)*H. pylori*感染与口腔疾病: 口腔炎、口腔溃疡、牙龈炎、虫牙; (9)*H. pylori*感染与皮肤病: 慢性荨麻疹、酒渣鼻、血管性水肿、其他皮肤病; (10)*H. pylori*感染与自身免疫疾病: 自身免疫性甲状腺炎、Grave/s病、系统硬化病、风湿病、自身免疫性肝炎; (11)*H. pylori*感染与内分泌及代谢疾病: 糖尿病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝; (12)*H. pylori*感染与神经系统疾病: 视神经脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、Alzheimer/s症、脑小血管病; (13)其他。

上述提出的*H. pylori*感染相关疾病除慢性胃病外, 多数尚缺乏系统的论证与研究, 因此需要全面系统的做深入研究, 揭开*H. pylori*与相关疾病的面纱, 以确定其临床意义, 并采取相应的防治措施。

## 2 根除*H. pylori*治疗

2.1 治疗的适应证 国内外曾先后多次提出治疗的适应证, 主要用于治疗慢性胃炎、慢性胃炎伴消化不良、胃癌术后、有胃癌家族史者、功能性消化不良、胃-食管反流病、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等。经过近几年的研究, 对适应证已有新的认识。因感染后难以自行消失, 可终身具有传染性, 因此2014京都共识推荐对所有的*H. pylori*感染者进行根除治疗<sup>[4]</sup>。感染*H. pylori*后多数人并无任何症状, 但事实上不论有无症状或有无并发症, 几乎均存在活动性胃炎的病理改变, 即胃黏膜有淋巴细胞、浆细胞浸润, 活动性胃炎时有嗜中性粒细胞浸润。既然如此, 进行抗*H. pylori*治疗是理在其中的了。问题是按50%人口感染计算, 我国近7亿人感染, 若进行根除治疗, 在经济上、人力上均带来巨大的压力。因此, 有人提出先易后难, 先在我国发达的东部地区开始。根除治疗的最佳时机为胃黏膜萎缩发生之前。根除*H. pylori*可降低胃癌风险, 而风险下降的程度取决于根除治疗时胃黏膜萎缩的程度和范围<sup>[27]</sup>, 目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群



中, 根除 *H. pylori* 感染具有降低胃癌发病率的作用 (OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95). 临床研究<sup>[28]</sup>提出, 胃癌发病率相对风险降低34%. 但根除 *H. pylori* 并不能完全消除胃癌风险, 如患者仍存在胃癌风险, 如黏膜萎缩则应进行内镜和组织学随访. 随访人群还包括高龄的萎缩性胃炎患者、治疗前胃蛋白酶原 I <70 ng/mL 和胃蛋白酶原 I/II ≤3 ng/mL、有不典型增生和早癌风险的高危人群. 2012年我国《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中共有12项适应证, 对于自然人群, 可通过 *H. pylori* 致病性、宿主本身的易感性、经济条件等因素通过量表评估, 进行个体化根除策略.

2.2 治疗方案的选择 迄今为止, 尚无一种单一的药物能根除 *H. pylori*, 因此提倡质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 与抗生素和铋剂联合应用. 目前根除的方案有多种, 包括标准三联和四联、伴随治疗、序贯治疗、混合治疗等<sup>[6,29,30]</sup>. 应选择疗效高、不良反应少、不易产生耐药性的、依从性好的治疗方案, 开始均选用一线药物治疗. 选用哪种治疗方案为好应根据不同国家或地区的 *H. pylori* 耐药率、药物可获得性、经济条件等全面考虑. 近几年来由于甲硝唑、克拉霉素和喹诺酮类药物耐药率的逐年升高, 使标准三联或四联的根除率明显下降, 由开始的80%-90%下降至70%-75%. 因此, 结合国情, 我国第四次共识推荐含铋剂的四联方案, 即铋剂+PPI+2种抗菌药物, 选用耐药率低的抗生素 (阿莫西林、呋喃唑酮、四环素), 疗程10/14 d<sup>[31]</sup>. 强效抑酸PPI为根除方案优选, 其主要作用是提高胃内pH, 破坏 *H. pylori* 生存环境, 加强抗生素的活性, 从而提高抗生素的疗效, 提高 *H. pylori* 的根除率.

含铋剂的四联疗法 (奥美拉唑、次碳酸铋钾或果胶铋、四环素、甲硝唑) 比三联疗法 (奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素) 根除率高, 分别为88%和68.6%<sup>[32]</sup>. 但在我国甲硝唑的耐药率高, 四环素药源困难, 因此, 在实际工作中应全面考虑. 四联疗法比序贯治疗比较有效, 且方法简单, 序贯治疗的疗效在新近报告比早期报告的疗效降低, 方法复杂, 不主张常规推荐, 标准三联的疗效也在持续下降<sup>[33]</sup>. 标准三联治疗失败后甲硝唑耐药可用替硝唑0.5 g代替或呋喃唑酮0.1 g代替, 3次/d, 克拉霉素耐药者用喹诺酮类抗生素代替. 二线治疗用左氧氟沙星

简单有效, 且比含铋剂的四联疗法更能耐受. 四联治疗用PPI、铋剂、左氧氟沙星和阿莫西林根除率≥90%. 如果不含铋剂的三联或四联治疗失败可用新一代喹诺酮如莫西沙星0.4 g, 1次/d或西他沙星 (Sitafloxacin) 对二线或三线挽救治疗有效. 第4次经验主义的挽救治疗有人提出用利福布丁 (Ritabutin) 可能获益<sup>[6,33]</sup>. 由于地区的耐药率不同, 联合药物不同和细菌的致病性不同等众多因素的影响, 因而也出现根除率上的差异. 不同药物的3联组合中, 一份随机分组报告以奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素治疗10 d疗效根除率最高, 意向治疗分析 (intention-to-treat analyses, ITT) 和试验治疗分析 (per-protocol analyses, PP) 分别为92%和93.9%<sup>[34]</sup>. 对一线无铋剂4联治疗失败后, 接受LBAE (左氧氟沙星0.5 g, 1次/d、枸橼酸铋钾220 mg, 2次/d, 阿莫西林1 g, 2次/d、埃索美拉唑20 mg, 2次/d, 应用14 d, 结果根除率ITT: 73.5%, PP: 78.5%, 疗效并不理想<sup>[35]</sup>.

鉴于克拉霉素和甲硝唑耐药率不断增加, 使 *H. pylori* 根除率降低, 有人提出用大剂量PPI+阿莫西林的治疗方案. 即埃索美拉唑40 mg, 3次/d, 阿莫西林1 g, 3次/d, 治疗10 d, 根除率87.5%, 认为是一个有效和安全的一线治疗方案, 延长治疗至14 d有望可提高疗效<sup>[36]</sup>.

2.3 疗效和影响疗效的因素 在儿童 *H. pylori* 根除率序贯治疗高于三联治疗<sup>[37]</sup>, 含铋剂的标准三联或四联仍然是为多数患者应用的治疗方案, 总的趋势是根除率在逐年下降, 耐药率增高是其主要原因<sup>[4,31-34,38]</sup>. 在高耐药时代延长治疗 (14 d) 可升高5%标准三联的疗效, 用大剂量PPI和/或新一代PPIs rabeprazole和esomeprazole也可改善根除率. 益生菌辅助治疗可改善治疗的耐受性和根除率<sup>[39]</sup>. 根据ITT对治疗方案的疗效评估分为5级, 即A级>95%, B级90%-94%, C级85%-90%, D级81%-84%, E级<80%, 理想的根除率应是D级以上.

有许多因素可影响 *H. pylori* 根除率. *H. pylori* 耐药菌株的不断增多, 如前所述这是造成根除率下降的主要原因. 当 *H. pylori* 对克拉霉素耐药, PPI三联疗法 *H. pylori* 根除率下降至30%; 当 *H. pylori* 对甲硝唑耐药时, 其对根除的影响较小. 铋剂三联疗法或PPI三联疗法的根除率均从原来的80%-90%下降到60%-70%. 克拉霉素耐药使克拉霉素+PPI+甲硝唑和克拉霉

#### 应用要点

强调与扩大 *H. pylori* 致病性的认识, 明确 *H. pylori* 感染的重要意义. 评价当前根除治疗现状, 介绍预防新成就与动向.



## ■名词解释

菌影: 是Ph1X174噬菌体裂解基因E在细菌中表达后形成的一种不含核酸、核糖体及其他组分的空细菌体。E基因表达过程中保留了细菌的完整形态及表面抗原成分和结构, 可有效诱导机体的体液免疫与细胞免疫应答。菌影可作为药物递送载体用于装载药物。

素+PPI+阿莫西林方案的有效率下降了35%和66%<sup>[6]</sup>。另*H. pylori*成功治疗也取决于宿主基因因子, 如CYP2C19和白介素(interleukin, IL)-1B多态性, 可严重影响*H. pylori*根除率<sup>[40,41]</sup>。病理组织改变的严重度可导致*H. pylori*根除失败, 其详细机制不明, 但*H. pylori*定植密度不是治疗失败的危险因子。*H. pylori*毒力因子与疗效也有关, 然而在这方面的研究报告不多。补充维生素C和E, 研究并未发现可提高*H. pylori*根除率<sup>[42]</sup>。Kim等<sup>[43]</sup>报告超过10年的研究, 发现女性和吸烟是根除治疗失败的因子。在消化性溃疡患者*H. pylori*根除治疗时, 研究指出, *H. pylori*根除与肾功能之间无关<sup>[44]</sup>。

2.4 益生菌治疗 目前总的趋势是在标准根除*H. pylori*方案基础上, 添加益生菌治疗可以提高根除率。在几个研究报告某些益生菌显示抑制对抗*H. pylori*活性, 加之某些益生菌可减少抗生素治疗不良反应发生。前瞻性双盲安慰对照研究结果提出, 在标准*H. pylori*根除治疗方案中补充酵母菌是一个有效的添加治疗和最有可能增加根除率。益生菌株如酵母菌、伊罗乳杆菌和乳酸杆菌可降低胃肠道抗生素相关不良反应的发生<sup>[45]</sup>。布拉酵母菌可减少人胃肠道的*H. pylori*定植, 但单用益生菌治疗并不能根除*H. pylori*<sup>[46]</sup>。补充益生菌可减少由抗菌素引起的胃肠道细菌失衡和改变, 这个作用可限制抗生素耐药菌的生长, 从而改善根除*H. pylori*的成功率<sup>[47]</sup>。

如前所述由于益生菌对*H. pylori*的作用不同结果其疗效也有所差异。乳酸菌对抗*H. pylori*抑制尿素酶活性、抑制*H. pylori*与人胃细胞的结合、抑制*H. pylori*引起IL-8的产生, 用乳酸菌后胃pH值也恢复到正常, 含乳酸菌的益生菌对根除*H. pylori*有效, 也可降低根除治疗的不良反应<sup>[48,49]</sup>。戊糖片球菌抑制*H. pylori*对MKN-45胃癌细胞的黏连。长歧杆菌抑制尿素酶活性, 乳酸乳杆菌和粪肠球菌在MKN-45和AGS细胞内抑制*H. pylori*产生IL-8。这些益生菌抑制*H. pylori*活力, 虽然达不到抗菌治疗的程度, 但与标准抗*H. pylori*药物联用, 有助于降低胃炎的发生。为了提高根除率益生菌应于用抗生素前或后3 h口服<sup>[48-50]</sup>。

Zhang等<sup>[51]</sup>搜索PubMed、EMBASE、Ovid、Cochrane Libray和3个中文数据库, 从45个随机纳入6997例*H. pylori*感染患者, 治疗组

和对照组根除率分别为82.31% vs 72.08%, PP和ITT分析益生菌+标准三联的根除率增高, 而抗菌治疗的不良反应事件的发生率低, 治疗组和对照组分别为21.44% vs 36.27%, 特别是降低不良事件的范围在30%-54%之间, 但对依从性作用微小或无作用。另一份报告益生菌治疗组与安慰剂组根除率分别为87.38% vs 72.55%( $P<0.001$ )<sup>[52]</sup>。Gong等<sup>[53]</sup>报告的治疗组与对照组根除率分别为80.74% vs 72.26%。从上述数据显示, 益生菌可改善根除*H. pylori*三联疗效, 尤其对亚洲患者<sup>[54]</sup>。

2014年推出卫悦可益生菌复合粉, 其含唾液乳杆菌、乳双歧杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌, 具有修复胃黏膜、杀灭*H. pylori*、平衡胃酸分泌、重建胃黏膜免疫屏障等作用。单用本品, 每次1包, 2次/d。治疗30-60 d, 受损胃黏膜修复, 胃酸分泌达到原始平衡, *H. pylori*转阴, 值得进一步论证。

### 3 *H. pylori*预防

*H. pylori*呈全球性流行, 感染率之高, 发病人数之大, 给患者治疗带来巨大困难。因此显示出预防的重要性。已往口服疫苗的研究一直停留在动物试验阶段, 我国邹全明教授为首的研究团队, 经历了15年的艰苦努力, 最终开发出“口服重组*H. pylori*疫苗”并完成了III期临床试验, 研究论文发表在权威性杂志《柳叶刀》上<sup>[55]</sup>。现疫苗已投入生产, 有望近几年即可投放市场, 供临床使用。这是迄今为止在国际上率先创立了“分子内佐剂亚单位黏膜疫苗”设计原理及其关键技术, 为黏膜感染病原体新型疫苗的研究提供了全新的思路和经验, III期临床试验5000余人, 进行双盲对照, 无*H. pylori*感染受试。疫苗安全性好, 无严重不良反应, 疫苗保护率高, 达到71.8%<sup>[55]</sup>。

*H. pylori*载体疫苗的发展, 还有一段艰难的道路要走。目前多数的文献报告是在鼠模型中进行的。*H. pylori*尿素酶多表位抗原疫苗(CTB-UE, CUE), 可在许多细菌中如乳酸乳杆菌、霍乱弧菌、伤寒沙门菌、大肠杆菌等中高效表达, 具有较强的反应原性。用非基因修饰乳酸乳杆菌为基础的CUE显示在乳酸乳杆菌质粒表面免疫原性增加。这个质粒疫苗CUE-GEM引起血清和黏膜特异性抗体反应对抗*H. pylori*尿素酶, 证明有强大的免疫保护,

可消除*H. pylori*定植和减轻胃炎<sup>[56]</sup>。采用壳聚糖-双核苷酸疫苗, 作为联合佐剂可增加CTB-UR的免疫原性, 是有希望的候选疫苗以对抗*H. pylori*感染<sup>[57]</sup>。尿素酶为*H. pylori*主要的动力因子和定植因子, 尿素酶B亚型是一个优秀的疫苗候选抗原。用霍乱毒素B亚型和表位(尿素酶B321-339)称CtUBE, 用重组CtUBE免疫小鼠可产生特异性较高的抗体, 可有效抑制尿素酶活性, 因此, 为了控制*H. pylori*感染是一个有前途的候选疫苗<sup>[58]</sup>。在鼠的研究指出, 用沙门菌传递编码子优化DNA构建可扩大保护作用。用减毒鼠伤寒沙门菌表达*H. pylori* CagA、UreB和UreB融合蛋白, 他表达融合蛋白CVU, 可见*H. pylori*定植显著减少, 这些保护作用与特异性CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞Th1型反应和血清IgG和黏膜SIgA抗体反应有关<sup>[59,60]</sup>。

Balb/c鼠用BIB(CTB-UreI-UreB, *H. pylori*多表位抗原-尿素酶I亚单位-尿素酶B亚单位)口服免疫, 现已确定2个*H. pylori*抗原的尿素酶片段为UreI20-29, UreI98-107和UreB12-23, UreB229-251, UreB327-400, UreB515-561。研究<sup>[61]</sup>发现用BIB免疫的小鼠其保护作用对抗*H. pylori*率高达83.3%, rIB+rCTB33.3%和rIB11.1%, 而单用rCTB(重组CTB)或PBS(磷酸缓冲盐溶液)则无保护作用。rCTB有很好的分子内/分子外免疫佐剂作用, 以分子内注射和口服使用rBIB(重组BIB)有免疫保护作用对抗*H. pylori*, 并以口服rBIB可发挥更好的免疫保护作用<sup>[62]</sup>。

新近研究一种新的疫苗, 应用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(bacterial ghost, BG)的DNA疫苗来控制*H. pylori*感染。用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(SL7207-BG)递送*H. pylori*外炎性蛋白基因(outer inflammatory protein gene, *oipA*)编码DNA疫苗。在免疫的C57BL/6小鼠有*H. pylori*定植减少, 对于控制*H. pylori*感染可能是一个有前途的候选疫苗<sup>[63]</sup>。另外, 重组嗜乳酸杆菌表达*H. pylori* Hp0410对抗*H. pylori*感染可能是一个有效的、低费用、活菌疫苗<sup>[64]</sup>。

#### 4 结论

*H. pylori*呈全球性流行, 其流行率依国家或地区、种族、经济状况等因素有所不同。我国是一高流行国家, 其流行率高达56%。随着研究的深入, 认识的不断提高, 现已共识*H. pylori*是

胃癌发生的主要病因。现也共识不仅与胃病, 也与身体多个系统疾病的发病或与病情进展相关。2014年京都会议共识*H. pylori*感染是一种传染病, 并提出对所有*H. pylori*阳性的者均实行抗*H. pylori*治疗的新理念。在这个基础上不同国家根据自己的国情提出了各自的防治方案。*H. pylori*感染的根除治疗, 应根据不同国家和地区具体条件, 包括摸清原发耐药和继发耐药的情况, 掌握抗菌药物抗菌活性和不良反应等加以选用治疗方案, 以尽可能地提高根除率。目前, 抗*H. pylori*治疗由于耐药菌株增加等因素的影响, 根除率在不断下降, 因此不断总结, 随时调整治疗方案, 寻求有效抗菌素的发展, 一直是当务之急。PPI+抗菌素+益生菌治疗, 是新的根除治疗模式, 值得认真研究与评估。

重组*H. pylori*疫苗由国内邹全明教授团队通过15年艰苦研究获得成功。这是世界上首个*H. pylori*疫苗问世, 已通过III期临床试验, 疫苗保护率达72%, 已投入生产, 近年即可投放市场供临床应用。今后应进一步提高疫苗质量, 通过临床应用不断总结, 使疫苗保护率得到进一步提高。

#### 5 参考文献

- 1 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7]
- 2 Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500 [PMID: 23752823 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.96]
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 4 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 5 Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 1-5 [PMID: 25167938 DOI: 10.1111/hel.12165]
- 6 池肇春, 元玉琴, 董全江, 司君利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 32-36, 81-114
- 7 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*

#### 同行评价

本文立题目的明确, 有一定的新意, 内容全面详实, 对*H. pylori*防治有一定的指导意义。

- 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 8 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzi F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
- 9 Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: Helicobacter pylori and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11411-11427 [PMID: 26523106 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11411]
- 10 Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 653-659 [PMID: 16220040 DOI: 10.1097/01.mog.0000181711.04529.d5]
- 11 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 12 Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, Borén T, Haas R, Sasakawa C, Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity. *J Biol Chem* 2011; 286: 25256-25264 [PMID: 21596743 DOI: 10.1074/jbc.M111.233601]
- 13 Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 174-181 [PMID: 19738347 DOI: 10.3855/jidc.259]
- 14 Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11654-11672 [PMID: 26556993 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11654]
- 15 King CC, Obonyo M. Helicobacter pylori modulates host cell survival regulation through the serine-threonine kinase, 3-phosphoinositide dependent kinase 1 (PDK-1). *BMC Microbiol* 2015; 15: 222 [PMID: 26487493 DOI: 10.1186/s12866-015-0543-0]
- 16 Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Cheon YK, Sung IK, Park HS, Shim CS. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2184-2194 [PMID: 22669208 DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x]
- 17 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. Helicobacter pylori infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 18 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 19 Bai X, Wang D, Fan Z, Han Y, Xu L, Zhang G, Lu S, Liu W, Li J, Wang H. Helicobacter pylori may cause otitis media with effusion: a pilot study. *B-ENT* 2012; 8: 261-264 [PMID: 23409554]
- 20 Jang SH, Lee H, Kim JS, Park HJ, Jeong SM, Lee SH, Kim HH, Park JH, Shin DW, Yun JM, Cho B, Kwon HM. Association between Helicobacter pylori Infection and Cerebral Small Vessel Disease. *Korean J Fam Med* 2015; 36: 227-232 [PMID: 26435813 DOI: 10.4082/kjfm.2015.36.5.227]
- 21 Ding YJ, Yan TL, Hu XL, Liu JH, Yu CH, Li YM, Wang QY. Association of Salivary Helicobacter pylori Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population. *Int J Med Sci* 2015; 12: 742-747 [PMID: 26392812 DOI: 10.7150/ijms.11050]
- 22 Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015; 40: 1-6 [PMID: 26383021 DOI: 10.1097/01.NPR.0000471366.32982.f2]
- 23 Bahadoran Z, Mirmiran P, Zarif-Yeaganeh M, Zojaji H, Azizi F. Helicobacter pylori Stool Antigen Levels and Serological Biomarkers of Gastric Inflammation are Associated with Cardio-Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30: 280-287 [PMID: 26435133 DOI: 10.3803/EnM.2015.30.3.280]
- 24 Peng YH, Chen CK, Su CH, Liao WC, Muo CH, Hsia TC, Sung FC, Lai CH, Kao CH. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease among patients with Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. *Clin Respir J* 2015 Sep 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26364850 DOI: 10.1111/crj.12382]
- 25 Yu Q, Zhang S, Li L, Xiong L, Chao K, Zhong B, Li Y, Wang H, Chen M. Enterohepatic Helicobacter Species as a Potential Causative Factor in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1773 [PMID: 26559250 DOI: 10.1097/MD000000000000901773]
- 26 Fatema J, Khan AH, Uddin MJ, Rahman MH, Saha M, Safwath SA, Alam MJ, Mamun MA. Chronic Gastritis and its Association with H. Pylori Infection. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 717-722 [PMID: 26620009]
- 27 Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113-1124.e5 [PMID: 26836587 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028]
- 28 Libânio D, Azevedo LF. Analysis of the Cochrane Review: Helicobacter pylori Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7: CD005583. *Acta Med Port* 2015; 28: 684-686 [PMID: 26849750 DOI: 10.20344/amp.7128]
- 29 Liou JM, Chen CC, Lee YC, Chang CY, Wu JY, Bair MJ, Lin JT, Chen MJ, Wu MS. Systematic review with meta-analysis: 10- or 14-day sequential therapy vs. 14-day triple therapy in the first line treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 470-481 [PMID: 26669729 DOI: 10.1111/apt.13495]
- 30 Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for



- Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12954-12962 [PMID: 26668516 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12954]
- 31 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕华农, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国忠, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
  - 32 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.007]
  - 33 Gisbert JP. [*Helicobacter pylori*-associated diseases]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38 Suppl 1: 39-48 [PMID: 26520195 DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30018-2]
  - 34 Masjedizadeh A, Zaeemzadeh N, Mard SA, Vanani GS. Comparing the efficacy of four different protocols for eradicating of *Helicobacter pylori* infection in Ahvaz, southwest Iran. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 94-99 [PMID: 26557940 DOI: 10.5114/pg.2015.49001]
  - 35 Song Z, Zhou L, Zhang J, He L, Bai P, Xue Y. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 506-511 [PMID: 26847964 DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.002]
  - 36 Zullo A, Ridola L, Francesco VD, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, Bellesia A, de Nucci G, Manes G. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 448-451 [PMID: 26423014]
  - 37 Huang Y, Zhan X. Sequential Therapy is Superior to Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Children: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 307-315 [PMID: 26381545]
  - 38 Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, Tsibouris P, Alexandrakis G. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 145-151 [PMID: 26435055 DOI: 10.3109/00365521.2015.1079646]
  - 39 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter Pylori* infection: optimization strategies in a high resistance era. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2307-2317 [PMID: 26330278 DOI: 10.1517/14656566.2015.1084503]
  - 40 Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1637-1650 [PMID: 26245678 DOI: 10.1517/14728222.2015.1073261]
  - 41 Kalkan IH, Sapmaz F, Güliter S, Atasoy P. Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 329-334 [PMID: 26637331]
  - 42 Demirci H, Uygun İlikhan S, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, Köktürk F, Uygun A. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 456-460 [PMID: 26510082 DOI: 10.5152/tjg.2015.0233]
  - 43 Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, Kwon HJ, Ku KH, Yoo CH, Kim JH, Lee GW, Song SE. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 801-807 [PMID: 26552455 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.801]
  - 44 Alimadadi M, Seyyedmajidi M, Amirkhanlou S, Hafezi AA, Homapour S, Vafaeimanesh J, Vakili MA. Impact of creatinine clearance on *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with peptic ulcer disease. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 427-432 [PMID: 26552348]
  - 45 Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10644-10653 [PMID: 26457024 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10644]
  - 46 Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces Boulardii* in *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran. *Iran J Pediatr* 2016; 26: e3768 [PMID: 26848376 DOI: 10.5812/ijp.37658]
  - 47 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]
  - 48 Kim JE, Kim MS, Yoon YS, Chung MJ, Yum DY. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol* 2014; 52: 955-962 [PMID: 25277407 DOI: 10.1007/s12275-014-4355-y]
  - 49 Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 445-453 [PMID: 24274441 DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002]
  - 50 Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Loyd RA, Matrakool L, Panpimanmas S. Improved *Helicobacter pylori* Eradication Rate of Tailored Triple Therapy by Adding *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* in Northeast Region of Thailand: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 518018 [PMID: 26167176 DOI: 10.1155/2015/518018]
  - 51 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
  - 52 Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e685 [PMID: 25929897 DOI: 10.1097/MD.0000000000000685]
  - 53 Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of



- randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6530-6543 [PMID: 26131283]
- 54 Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, Dai WQ, Wang F, Shen M, Cheng P, Zhang Y, Wang CF, Yang J, Li JJ, Lu J, Zhou YQ, Guo CY. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18013-18021 [PMID: 25548501 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013]
- 55 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
- 56 Liu W, Tan Z, Xue J, Luo W, Song H, Lv X, Zheng T, Xi T, Xing Y. Therapeutic efficacy of oral immunization with a non-genetically modified *Lactococcus lactis*-based vaccine CUE-GEM induces local immunity against *Helicobacter pylori* infection. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26846746]
- 57 Xing Y, Liu W, Li X, Guo L, Lv X, Xi T. Immunogenicity characterization of the multi-epitope vaccine CTB-UE with chitosan-CpG as combination adjuvants against *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 269-274 [PMID: 25957472 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.130]
- 58 Guo L, Liu K, Zhao W, Li X, Li T, Tang F, Zhang R, Wu W, Xi T. Immunological features and efficacy of the reconstructed epitope vaccine CtUBE against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice model. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 2367-2378 [PMID: 23064457 DOI: 10.1007/s00253-012-4486-1]
- 59 Chen J, Lin M, Li N, Lin L, She F. Therapeutic vaccination with *Salmonella*-delivered codon-optimized outer inflammatory protein DNA vaccine enhances protection in *Helicobacter pylori* infected mice. *Vaccine* 2012; 30: 5310-5315 [PMID: 22749593 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.052]
- 60 Liu KY, Shi Y, Luo P, Yu S, Chen L, Zhao Z, Mao XH, Guo G, Wu C, Zou QM. Therapeutic efficacy of oral immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* expressing *Helicobacter pylori* CagA, VacA and UreB fusion proteins in mice model. *Vaccine* 2011; 29: 6679-6685 [PMID: 21745524 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.099]
- 61 Yang J, Dai LX, Pan X, Wang H, Li B, Zhu J, Li MY, Shi XL, Wang BN. Protection against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice by oral administration of multi-epitope vaccine of CTB-UreI-UreB. *Pathog Dis* 2015; 73: pii ftv026 [PMID: 25846576 DOI: 10.1093/femspd/ftv026]
- 62 Wang B, Pan X, Wang H, Zhou Y, Zhu J, Yang J, Li W. Immunological response of recombinant *H. pylori* multi-epitope vaccine with different vaccination strategies. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6559-6566 [PMID: 25400734]
- 63 Chen J, Li N, She F. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.014]
- 64 Hongying F, Xianbo W, Fang Y, Yang B, Beiguo L. Oral immunization with recombinant *Lactobacillus acidophilus* expressing the adhesin Hp0410 of *Helicobacter pylori* induces mucosal and systemic immune responses. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 126-132 [PMID: 24285819 DOI: 10.1128/CI.00434-13]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制

马陈皋

马陈皋, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

马陈皋, 主要从事胃癌的基础研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供及数据分析均由马陈皋完成.

通讯作者: 马陈皋, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第二临床医学院. machengao@126.com  
电话: 0571-86613655

收稿日期: 2016-04-17

修回日期: 2016-05-06

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

### Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved

Chen-Gao Ma

Chen-Gao Ma, the 2<sup>nd</sup> Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Gao Ma, the 2<sup>nd</sup> Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. machengao@126.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of emodin on cell apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and to explore the related mechanisms.

**METHODS:** After SGC-7901 cells were treated with different concentrations of Emodin, cell apoptosis was determined by CCK-8 assay and TUNEL assay. The expression of Bcl-2, Bax, cleaved-Caspase3, cleaved-PARP, preCaspase3, and PARP was measured by Western blot. Mitochondrial membrane potential was examined by JC-1 staining and fluorescence microscopy.

**RESULTS:** The apoptotic rate of SGC-7901 cells was increased by emodin in a dose-dependent manner (survival rate 100.73%  $\pm$  8.97% *vs* 45.27%  $\pm$  3.75%,  $P < 0.05$ ). Compared with the control group, treatment with emodin (60  $\mu$ mol/L) significantly increased Bax expression (1.98  $\pm$  0.12 *vs* 1.00  $\pm$  0.08,  $P < 0.05$ ), Caspase3 (1.73  $\pm$  0.13 *vs* 0.98  $\pm$  0.06,  $P < 0.05$ ) and PARP (2.29  $\pm$  0.17 *vs* 1.01  $\pm$  0.08,  $P < 0.05$ ) activation, while decreased Bcl-2 expression (0.31  $\pm$  0.02 *vs* 1.01  $\pm$  0.06,  $P < 0.05$ ), Bcl-2/Bax ratio (0.14  $\pm$  0.01 *vs* 1.02  $\pm$  0.13,  $P < 0.05$ ) and mitochondrial membrane potential.

**CONCLUSION:** Emodin accelerates the apoptosis of SGC-7901 cells *via* the mitochondria-dependent pathway. Our results reveal a novel role for emodin in the treatment of gastric cancer.

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

**Key Words:** Emodin; SGC-7901 cells; Apoptosis; Mitochondria

Ma CG. Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

### 背景资料

大黄素(Emodin, EMO)属于蒽醌类衍生物,是药用植物大黄的主要药用成分单体,具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用.大黄素的应用主要集中于食管癌、肺癌和胰腺癌等的治疗,对胃癌的研究机制尚未深入.本文首次深入探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制.

### 同行评议者

沈克平,主任医师,上海中医药大学附属龙华医院

## ■ 研究前沿

细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子主要有Bax、Bcl-2, 及其下游一系列凋亡级联因子Caspase3、Caspase9以及PARP等, 是细胞凋亡的主要热点通路之一。

2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

## 摘要

**目的:** 探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制。

**方法:** 采用CCK-8法和Tunel染色法检测不同浓度大黄素处理后, SGC-7901细胞凋亡的变化; 免疫印迹法检测Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP的蛋白表达水平; JC-1染色荧光显微镜观察线粒体膜电位的变化。

**结果:** CCK-8法和Tunel染色法显示大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡(存活率 $100.73\% \pm 8.97\%$  vs  $45.27\% \pm 3.75\%$ ,  $P < 0.05$ ); 免疫印迹法显示给予 $60 \mu\text{mol/L}$ 大黄素处理后, 与空白对照组相比, 细胞中Bcl-2的蛋白表达显著降低( $0.31 \pm 0.02$  vs  $1.01 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ ), 而Bax的表达显著增加( $1.98 \pm 0.12$  vs  $1.00 \pm 0.08$ ,  $P < 0.05$ ), 导致Bcl-2/Bax比值显著降低( $0.14 \pm 0.01$  vs  $1.02 \pm 0.13$ ,  $P < 0.05$ ); 再者, JC-1染色显示线粒体膜电位降低; 活性的cleaved-Caspase3( $1.73 \pm 0.13$  vs  $0.98 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ )、cleaved-PARP( $2.29 \pm 0.17$  vs  $1.01 \pm 0.08$ ,  $P < 0.05$ )表达增加。

**结论:** 大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡, 其作用机制可能与线粒体途径凋亡有关。

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

**关键词:** 大黄素; 人胃癌细胞株SGC-7901; 凋亡; 线粒体

**核心提示:** 大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡。

马陈皋. 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

## 0 引言

胃癌的发生率在我国高发消化系统肿瘤中占第1位, 且呈逐年上升的趋势. 胃癌的诱因众多, 发病机制非常复杂<sup>[1]</sup>. 研究<sup>[1,2]</sup>表明, 机体在正常状态下, 胃黏膜上皮细胞的增殖和凋亡之间保持在一定的动态平衡, 这种动态平衡通常是由癌基因和抑癌基因的调控. 胃癌的发病机制主要是由于动态平衡的打破. 诱导肿瘤细胞凋亡是抗癌药物治疗肿瘤的重要机制之一, Bcl-2家族基因是哺乳动物细胞中调节凋亡最重要的调控基因之一, 对肿瘤的发生发展发挥中大的作用<sup>[3-5]</sup>. 报道<sup>[6]</sup>指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。

大黄素属于蒽醌类衍生物, 是药用植物大黄的主要药用成分单体, 具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用<sup>[7-12]</sup>. 目前大黄素的应用主要集中于食管癌, 肺癌和胰腺癌等<sup>[4-6]</sup>, 对胃癌的研究机制尚未深入, 本实验主要针对不同浓度大黄素对胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响及其可能的作用机制进行研究。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胃癌细胞株SGC-7901购自上海细胞所; 大黄素购自山西森弗生物有限公司, 纯度 $>98.0\%$ ; 胎牛血清, RPMI 1640培养基购自Gibco公司; CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; 线粒体分离试剂盒购自Thermo Fisher Scientific公司; Tunel染色试剂盒购自Roche公司; Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP抗体购自Santa Cruz公司,  $\beta$ -actin抗体均购自Cell Signaling Technology公司; 其余试剂均为国产分析纯。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养与分组:** 将SGC-7901细胞株培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 于 $37^\circ\text{C}$ 、 $50 \text{ mL/L CO}_2$ 恒温培养箱中孵育, 每天换液1次. 将大黄素溶于DMSO中, 使浓度分别为15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$ . 设空白对照组, 细胞不给药处理; 溶剂对照组, 细胞中加入等体积的DMSO; 不同浓度(15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$ )的

大黄素溶液处理组。

**1.2.2 CCK-8法检测细胞存活率:** 对处于对数期生长的SGC-7901细胞制成细胞悬液, 接种于48孔板中, 加入无血清培养液继续培养24 h。加药后将各组细胞放于37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱中孵育48 h后, 加入CCK-8溶液, 继续培养4-5 h, 采用酶联免疫检测仪450 nm处测量吸光度值, 实验重复3次。

**1.2.3 TUNEL染色法检测细胞凋亡:** 将各组细胞调节为 $5 \times 10^6$ 个/mL的单细胞悬液, 4%多聚甲醛固定, PBS洗涤, 细胞通透液4℃通透2 min, PBS洗涤2次, 加入TUNEL反应液(TdT+荧光素标记dUTP), 并于37℃湿盒中避光孵育60 min, 洗涤, 加入DAPI, 封片。荧光显微镜下以484 nm激发波长、535 nm发射波长观察绿色荧光凋亡细胞。

**1.2.4 线粒体提取:** 采用线粒体分离试剂盒并根据产品说明书提取细胞中的线粒体, 用10 mL冰预冷的PBS轻轻重悬细胞沉淀, 加入冰预冷试剂A, 匀浆10 s, 于4℃, 800 r/min离心5 min, 加入冰预冷试剂B, 800 r/min离心3 min, 冰上孵育4 min, 其中每隔1 min涡旋震荡1次, 加入冰预冷试剂C, 4℃, 800 r/min离心5 min。沉淀为线粒体部分。取上清液, 4℃, 10000 r/min离心5 min, 为胞浆部分。

**1.2.5 免疫印迹法检测相关蛋白:** 细胞给药培养48 h后, 弃去培养液, PBS洗涤2次, 提取少量细胞蛋白定量, 调整蛋白量。取适量裂解产物, 进行SDS-PAGE电泳分离, 完成电泳后将蛋白转移至PVDF膜上, 脱脂牛奶封闭1 h, 加入一抗孵育过夜, TBST洗涤3次; 加入相应二抗室温孵育1 h, TBST洗涤3次; 进行荧光显色。

**1.2.6 线粒体跨膜电位检测:** 线粒体跨膜电位检测按照跨膜电位检测试剂盒说明书操作。采用JC-1荧光染料指示剂检测线粒体膜电位的改变, 于在荧光显微镜下观察绿色荧光强度(激发波长: 485 nm; 发射波长: 535 nm)与红色荧光强度(激发波长: 550 nm; 发射波长: 600 nm)的比值, 实验重复3次。

**统计学处理** 应用SPSS15.0软件进行数据处理, 各组实验结果均以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大黄素对SGC-7901细胞存活率的影响 实

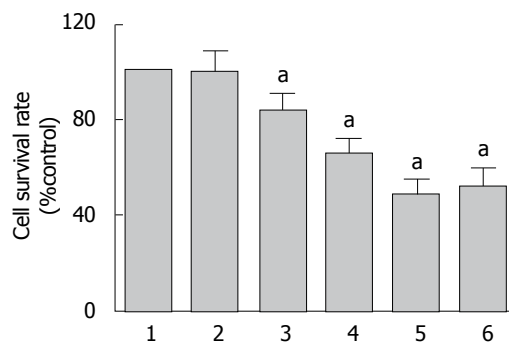


图1 不同浓度大黄素对细胞存活率的影响( $n = 6$ )。1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15 μmol/L 大黄素处理组; 4: 30 μmol/L 大黄素处理组; 5: 60 μmol/L 大黄素处理组; 6: 120 μmol/L 大黄素处理组。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组。

验结果显示大黄素诱导SGC-7901细胞凋亡, 随着其浓度的增大, 细胞存活率降低, 呈浓度依赖关系。与空白对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异。60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞存活率的影响作用相近, 两组间无统计学差异(图1)。

**2.2 TUNEL染色法检测细胞凋亡** 与空白对照组相比, 给予15 μmol/L大黄素培养后的SGC-7901细胞已显示绿色荧光, 且随着浓度的增大而荧光愈发强烈, 提示大黄素呈浓度依赖性诱导SGC-7901细胞凋亡; 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异( $P > 0.05$ )。同样, 60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞凋亡的作用相近, 两组间无统计学差异。故后续实验采用60 μmol/L的大黄素(图2)。

**2.3 免疫印迹法检测Bcl-2和Bax蛋白表达的变化** 结果显示, 与空白对照组相比, 给予60 μmol/L大黄素培养的SGC-7901细胞中Bax的蛋白表达明显增加, Bcl-2的蛋白表达明显减少, 导致Bcl-2/Bax比值显著减少, 具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异( $P > 0.05$ )(图3)。

**2.4 线粒体膜电位变化** 如图4所示, 荧光显微镜下显示空白对照组主要显示红色荧光, 给予60 μmol/L大黄素培养后细胞的绿色荧光增强, 红色荧光减弱, 从而导致绿色荧光与红色荧光比值显著增加, 与空白对照组相比具有统计学差异( $P < 0.05$ ), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异( $P > 0.05$ )。

**2.5 大黄素对活性的Caspase3与PARP的影响** 免疫印迹法结果显示, 与空白对照组相比, 给

### ■ 相关报道

有报道指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。但并没有进一步深入研究下游凋亡级联因子的变化。



#### 创新亮点

本文首次研究大黄素通过改变线粒体膜电位, 激活内源性线粒体通路, 促进胃癌细胞的凋亡, 为临床用于治疗胃癌提供了一定的实验基础。

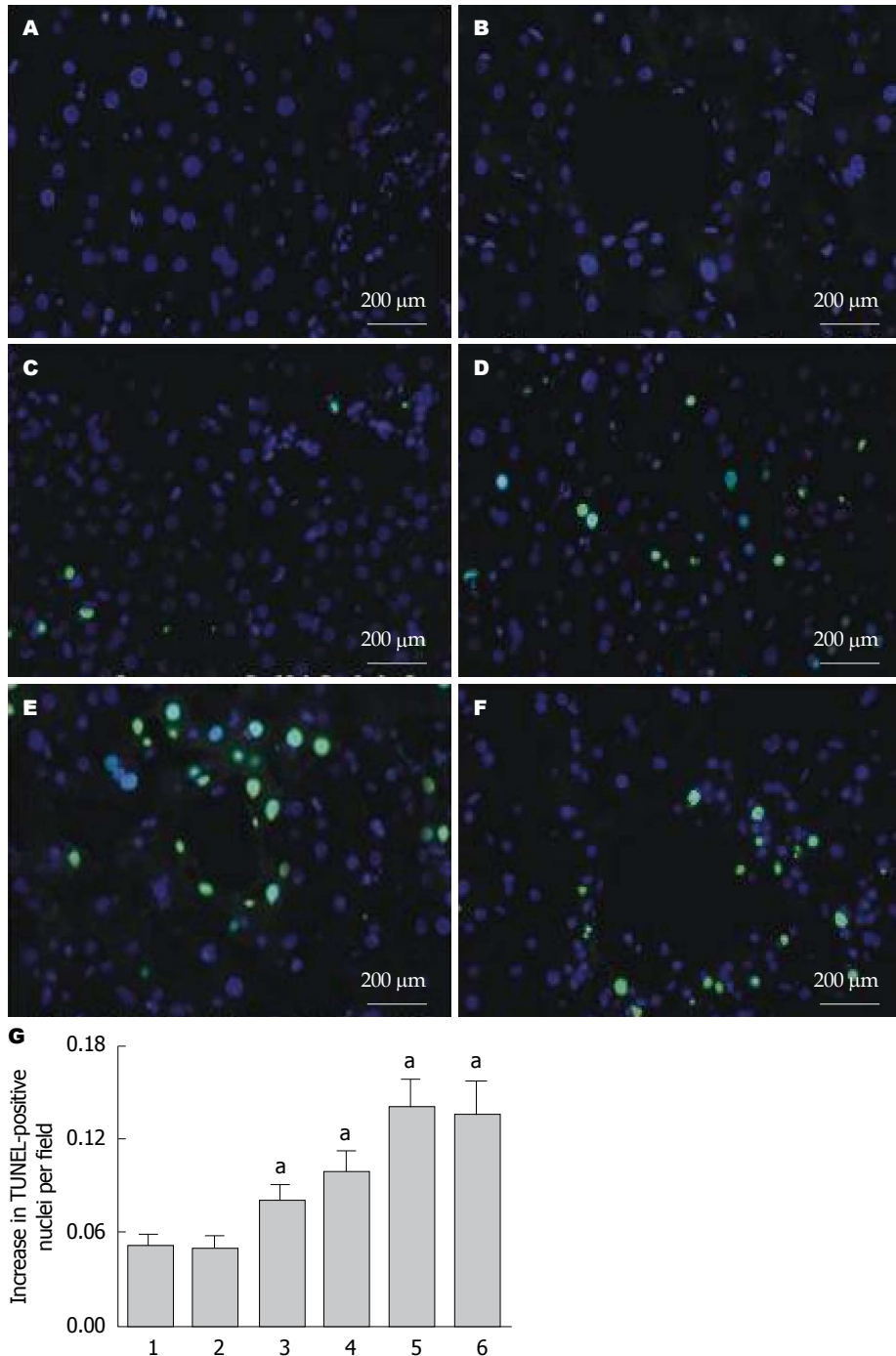


图2 TUNEL染色法检测大黄素对SGC-7901细胞凋亡的影响. A: 空白对照组(无绿色荧光)( $\times 100$ ); B: 溶剂对照组(无绿色荧光)( $\times 100$ ); C: 15  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有明显绿色荧光)( $\times 100$ ); D: 30  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强烈绿色荧光)( $\times 100$ ); E: 60  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组( $\times 100$ ); F: 120  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强绿色荧光)( $\times 100$ ); G: 相对荧光强度. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 4: 30  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 5: 60  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 6: 120  $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组. \* $P < 0.05$  vs 空白对照组.

予60  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素培养后, SGC-7901细胞中活性的cleaved-Caspase3、PARP表达增加, 而preCaspase3、PARP表达减少, 从而增加了cleaved-Caspase3/preCaspase3、cleaved-PARP/ PARP比值, 由 $1.02 \pm 0.05$ 上升至 $2.41 \pm 0.17$ , 与空白对照组相比具有统计学差异( $P < 0.05$ ), 而

空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异( $P > 0.05$ )(图5).

### 3 讨论

细胞凋亡与肿瘤的发生是密切相关的<sup>[13-15]</sup>, 有研究<sup>[16-20]</sup>表明肿瘤的发生可能是由于细胞凋

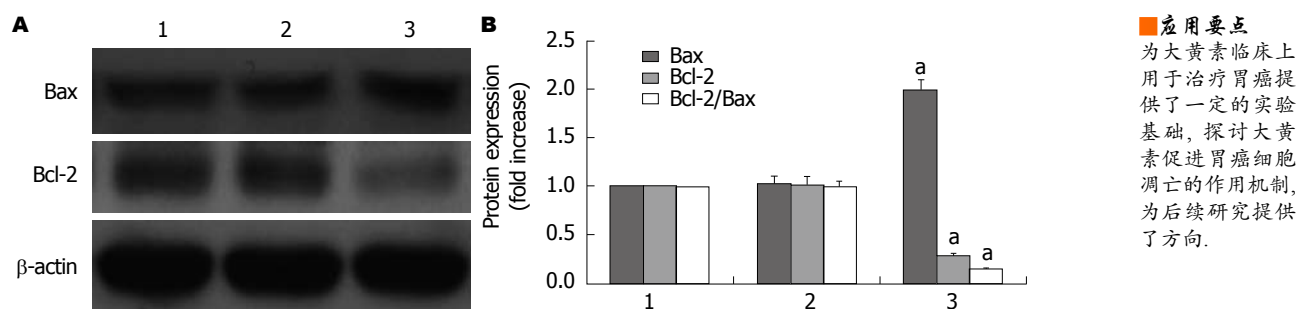


图 3 Bcl-2和Bax蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: 蛋白相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. <sup>a</sup> $P<0.05$  vs 空白对照组.

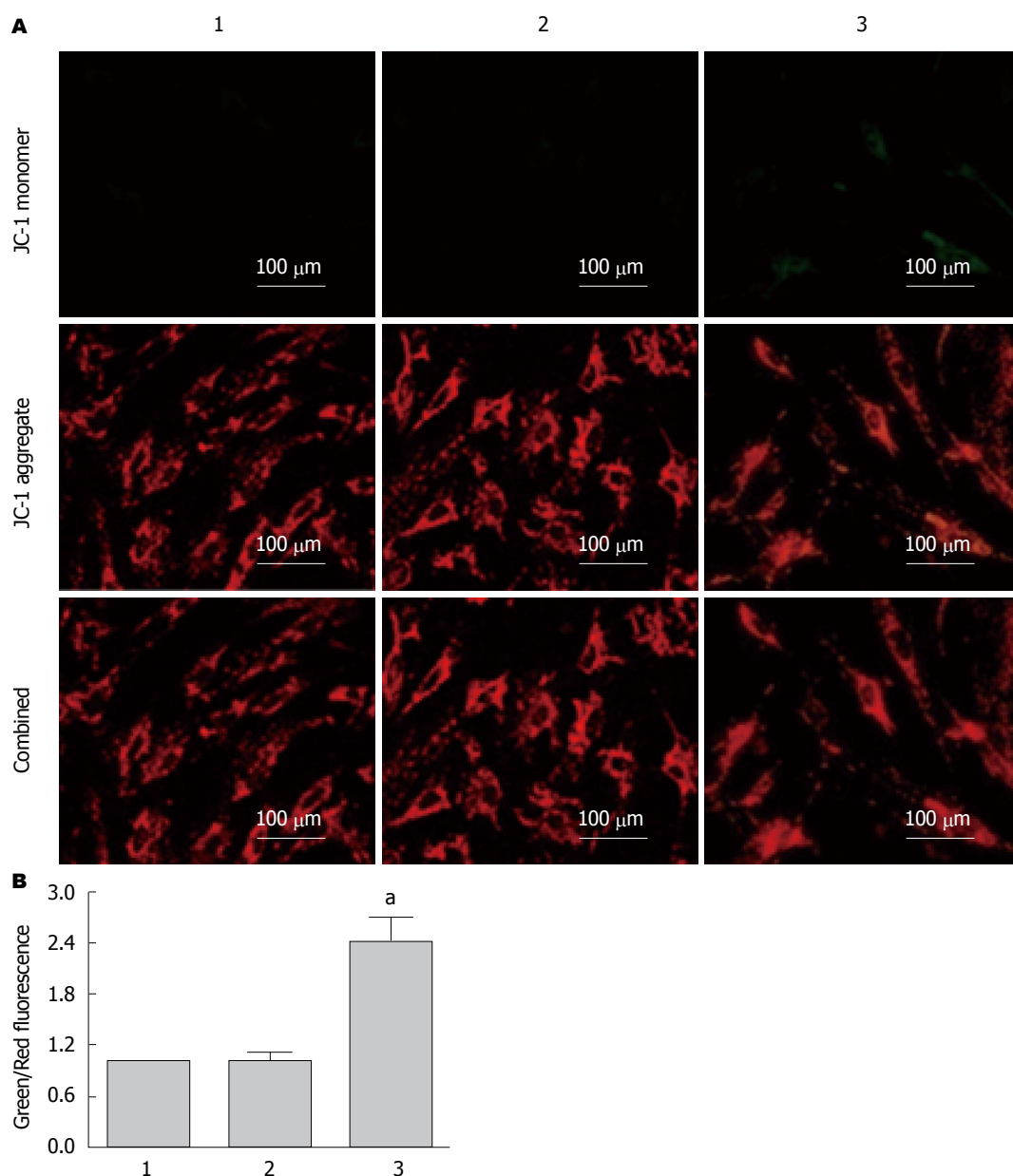


图 4 线粒体膜电位变化. A: 各组荧光表达情况( $\times 200$ ); B: 荧光相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. <sup>a</sup> $P<0.05$  vs 空白对照组.

亡的通路受阻而产生. 已有研究<sup>[21]</sup>表明大黄素通过诱导细胞凋亡的途径可抑制人卵巢癌

细胞增殖, 刘岸等<sup>[22]</sup>研究发现大黄素同样以诱导细胞凋亡方式抑制人胰腺癌Panc-1细胞的

### ■名词解释

线粒体凋亡途径: 是细胞凋亡的主要途径之一, 是目前研究凋亡的热点. 各种凋亡刺激信号通过BH3(Bcl-2 homology domain 3)-only蛋白引起Bax(Bcl-2-associated protein X)蛋白移位到线粒体外膜并多聚化, 形成膜通道, 刺激线粒体释放细胞色素C(Cyt C)和Smac(second mitochondrial-derived activator of caspase), Cyt C通过Apaf-1因子的多聚化与Caspases9形成凋亡小体, 导致下游胱天蛋白酶的级联反应. 而凋亡蛋白抑制因子和Smac通过抑制和促进胱天蛋白酶的级联反应来调控细胞凋亡.

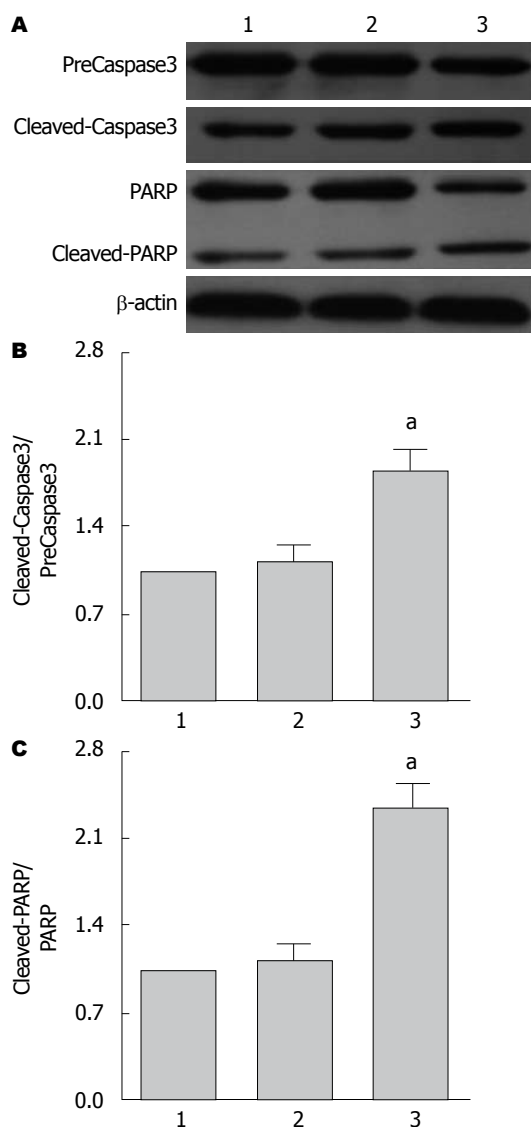


图5 PARP与Caspase3蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: Caspase3相对表达量; C: PARP相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素处理组. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组.

增殖. 本实验发现CCK-8法测定不同浓度大黄素培养24 h后, SGC-7901细胞的存活率随大黄素浓度的增加而降低, 提示大黄素具有诱导SGC-7901细胞凋亡的作用. 此外, TUNEL染色结果显示给药后细胞绿色荧光增强, 再次证明了大黄素对SGC-7901细胞的凋亡具有促进作用. 由于60  $\mu\text{mol/L}$ 和120  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素对细胞的凋亡作用效果没有显著差异, 推测是由于大黄素到达了溶解的最大值, 故后续试验采用60  $\mu\text{mol/L}$ 进行下一步研究.

Bcl-2家族由抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w)和促凋亡蛋白(Bax、Bak、Bim等)组成, 共同构成一个紧密相互作用的控制细胞

凋亡的网络, 是细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子<sup>[23-27]</sup>. Caspase3是Bcl-2的下游调控蛋白, 同时作为引起凋亡的始发因子, 近年研究表明, PARP是Caspase3的底物, Caspase3激活后, 改变构象, 然后与活化子结合而被激活形成剪切体cleaved-Caspase3, 同时剪切PARP, 使总PARP减少, cleaved-PARP增加, 导致其失去正常功能, 最终使得核小体间DNA降解, 细胞发生凋亡性死亡<sup>[28-30]</sup>. 本研究结果发现大黄素处理后细胞Bax呈高表达, Bcl-2呈低表达; 还发现Caspase3剪切体呈高表达的同时PARP剪切体也成呈高表达, 二者具有显著正相关性, 而未被激活的Caspase3、PARP均显著减少, 提示大黄素处理后的胃癌细胞中, Caspase3激活可灭活PARP的活性, 使PARP丧失功能, 导致内源性核酸酶活化, 形成DNA片段化, 加速细胞凋亡, 可抑制癌症的恶化. 总之, 推测大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡. 本实验为临床用于治疗胃癌提供了一定的实验基础.

## 4 参考文献

- Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2009; 63: 159-168 [PMID: 19502677]
- 廖毅, 邓媛, 傅建伟. 胃癌分子机制的研究进展. *中国肿瘤* 2014; 23: 58-62
- 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax比率与细胞“命运”. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 393-396
- 朱玉山, 卢铁元, 王蕊, 黄理, 马洪, 赵丽霞, 高平, 雷晓波, 倪碧云, 林家凌, 郝小江, 陈佳. Bcl-2家族蛋白调控线粒体膜通透性和细胞色素C释放的新机制. *生命科学* 2011; 23: 1076-1080
- Zhu Y, Li M, Wang X, Jin H, Liu S, Xu J, Chen Q. Caspase cleavage of cytochrome c1 disrupts mitochondrial function and enhances cytochrome c release. *Cell Res* 2012; 22: 127-141 [PMID: 21577235 DOI: 10.1038/cr.2011.82]
- 冼书林. 抗能量药物柠檬酸钠对胃癌细胞增殖的影响及其作用机制研究. 南宁: 广西医科大学, 2014
- 李永贵, 李强翔. 大黄素与心血管疾病. *中国老年学杂志* 2012; 24: 5615-5618
- 刘略, 高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展. *中国药理学通报* 2009; 25: 1552-1555
- 张喜平, 李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况. *中国药理学通报* 2003; 19: 851-854
- 关翠雯, 金晶, 朱少华, 王奕菲, 黄芝瑛. 大黄素诱导人肾上皮HK-2细胞凋亡及内质网应激的介导作用. *中草药* 2013; 44: 1621-1627

- 11 周磊, 云宝仪, 汪业菊, 谢明杰. 大黄素对金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制. 中国生物化学与分子生物学报 2011; 27: 1156-1160
- 12 孙桂斌, 张萌, 严方, 朱雅琪, 狄斌. 大黄素抗肿瘤活性剂相关机制研究进展. 药学进展 2013; 37: 248-256
- 13 Wang QJ, Cai XB, Liu MH, Hu H, Tan XJ, Jing XB. Apoptosis induced by emodin is associated with alterations of intracellular acidification and reactive oxygen species in EC-109 cells. *Biochem Cell Biol* 2010; 88: 767-774 [PMID: 20651850 DOI: 10.1139/O10-020]
- 14 Ko JC, Su YJ, Lin ST, Jhan JY, Ciou SC, Cheng CM, Lin YW. Suppression of ERCC1 and Rad51 expression through ERK1/2 inactivation is essential in emodin-mediated cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 655-664 [PMID: 19799875 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.024]
- 15 曾勇, 刘岸, 童洪飞, 邱麦轩, 林胜璋. 大黄素联合吉西他滨对体外人胰腺癌细胞株BxPC-3生长及凋亡的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 552-554
- 16 Litan A, Langhans SA. Cancer as a channelopathy: ion channels and pumps in tumor development and progression. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 86 [PMID: 25852478 DOI: 10.3389/fncel.2015.00086]
- 17 Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung KM, Shih PT, Fang YT, Woolley C, Young G, Lin HK. Boswellia sacra essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 129 [PMID: 22171782 DOI: 10.1186/1472-6882-11-129]
- 18 Xiao B, Liu C, Liu BT, Zhang X, Liu RR, Zhang XW. TTF1-NPs Induce ERS-Mediated Apoptosis and Inhibit Human Hepatoma Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Oncol Res* 2016; 23: 311-320 [PMID: 27131317 DOI: 10.3727/096504016X14567549091341]
- 19 Shen CJ, Chan TF, Chen CC, Hsu YC, Long CY, Lai CS. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon- $\beta$  gene inhibit breast cancer cells via apoptosis. *Oncotarget* 2016 Apr 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27129156 DOI: 10.18632/oncotarget.8997]
- 20 Liu CT, Xin Y, Tong CY, Li B, Bao HL, Zhang CY, Wang XH. Production of interleukin-4 in CD133+ cervical cancer stem cells promotes resistance to apoptosis and initiates tumor growth. *Mol Med Rep* 2016; 13: 5068-5076 [PMID: 27121303 DOI: 10.3892/mmr.2016.5195]
- 21 Li J, Liu P, Mao H, Wanga A, Zhang X. Emodin sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis in vitro. *Oncol Rep* 2009; 21: 1605-1610 [PMID: 19424643]
- 22 刘岸, 邓姿峰, 胡金喜, 韩邵伟, 黄莉莉, 柯品好, 林胜璋. 大黄素对人胰腺癌Panc-1细胞增殖和凋亡的影响. 中草药 2011; 42: 756-759
- 23 许茸茸, 李应东. Bcl-2家族与线粒体凋亡通路相互作用研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2977-2979
- 24 张磊, 王京, 李文赞, 姚其正. Bcl-2家族蛋白小分子抑制剂的研究进展. 国外医药抗生素分册 2014; 35: 196-200
- 25 Zhu Y, Tchkonina T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, Pirtschkhalava T, Giorgadze N, Johnson KO, Giles CB, Wren JD, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Kirkland JL. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 2016; 15: 428-435 [PMID: 26711051 DOI: 10.1111/ace.12445]
- 26 de Brot S, Schade B, Croci M, Dettwiler M, Guscetti F. Sequence and partial functional analysis of canine Bcl-2 family proteins. *Res Vet Sci* 2016; 104: 126-135 [PMID: 26850551 DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.12.001]
- 27 Opferman JT. Attacking cancer's Achilles heel: antagonism of anti-apoptotic BCL-2 family members. *FEBS J* 2015 Aug 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26293580 DOI: 10.1111/febs.13472]
- 28 陈洪雷, 高俊, 梁素美, 刁路明, 邹祖玉. 人肺癌组织中caspase 3及其底物PARP蛋白的表达和意义. 武汉大学学报 2005; 26: 726-729
- 29 Baharara J, Ramezani T, Divsalar A, Mousavi M, Seyedarabi A. Induction of Apoptosis by Green Synthesized Gold Nanoparticles Through Activation of Caspase-3 and 9 in Human Cervical Cancer Cells. *Avicenna J Med Biotechnol* 2016; 8: 75-83 [PMID: 27141266]
- 30 Li WH, Wu HJ, Li YX, Pan HG, Meng T, Wang X. MicroRNA-143 promotes apoptosis of osteosarcoma cells by caspase-3 activation via targeting Bcl-2. *Biomed Pharmacother* 2016; 80: 8-15 [PMID: 27133034 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.03.001]

# 同行评价

本文观察不同浓度大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的作用, 并较深入地研究了其作用机制, 对胃癌的治疗研究具有重要的意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





# 内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤

## ■背景资料

内质网应激时通过激活未折叠蛋白反应以保护细胞免受有害因素的损伤, 恢复细胞的功能; 但如果损伤过于严重, 或细胞内环境稳定不能及时恢复, 此时内质网应激则诱导细胞凋亡的发生。因此, 内质网应激可能与很多肝脏疾病的发生、发展密切相关。

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤, 贵州医科大学病理生理教研室  
贵州省贵阳市 550004

谢汝佳, 副教授, 主要从事肝纤维化发病机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560105; 贵州省教育厅自然科学基金资助项目, No. 黔教合KY字[2014]269; 贵州省科技厅基金资助项目, No. 黔科合LH字[2014]7074。

作者贡献分布: 本研究设计、试剂提供由杨勤与谢汝佳共同完成; 研究内容由谢汝佳、韩冰及杨婷操作完成; 数据分析由谢汝佳与韩冰完成; 论文写作由谢汝佳完成。

通讯作者: 杨勤, 教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学病理生理教研室, [qinyang@gmc.edu.cn](mailto:qinyang@gmc.edu.cn)

收稿日期: 2016-04-14  
修回日期: 2016-05-06  
接受日期: 2016-05-09  
在线出版日期: 2016-06-08

China, [qinyang@gmc.edu.cn](mailto:qinyang@gmc.edu.cn)

Received: 2016-04-14  
Revised: 2016-05-06  
Accepted: 2016-05-09  
Published online: 2016-06-08

## Abstract

**AIM:** To observe the change of activity of Caspase12, a key signaling molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, and to explore its role in the apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis.

**METHODS:** Wistar rats were randomly divided into a 4 wk control group, an 8 wk control group, a 4 wk hepatic fibrosis group and an 8 wk hepatic fibrosis group. Rats of hepatic fibrosis groups received subcutaneous injections of 40% CCl<sub>4</sub> twice a week at doses of 0.3 mL/100 g. Expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 genes in hepatic tissue was detected by RT-PCR. The expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was determined by Western blot. The apoptosis of hepatocytes was evaluated by TUNEL assay.

**RESULTS:** Expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 mRNAs in the 4 wk hepatic fibrosis group was significantly higher than that in the 4 wk control group. In the 8 wk hepatic fibrosis group, expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 mRNAs was also elevated obviously. Western blot analysis revealed that expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was increased obviously in

## Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis

Ru-Jia Xie, Bing Han, Ting Yang, Qin Yang

Ru-Jia Xie, Bing Han, Ting Yang, Qin Yang, Department of Pathophysiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560105; Natural Science Research Project of Education Department of Guizhou Province, No. [2014]269; Project of Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2014]7074.

Correspondence to: Qin Yang, Professor, Department of Pathophysiology, Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province,

## ■同行评议者

金博, 主任医师, 中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

the liver in the 4 wk hepatic group. Compared with the 8 wk control group, expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was elevated obviously in the 8 wk hepatic group. The apoptosis of hepatocytes in the 4 wk and 8 wk hepatic fibrosis groups was significantly higher than that in the control groups.

**CONCLUSION:** Activation of Caspase12, a key signaling molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, may mediate the apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis.

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

**Key Words:** Caspase12; Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis; Hepatic fibrosis

Xie RJ, Han B, Yang T, Yang Q. Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2470-2477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2470>

## 摘要

**目的:** 观察内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12活性变化, 探讨其在肝纤维化大鼠肝细胞凋亡中的可能作用。

**方法:** 将Wistar大鼠随机分为正常4 wk组、正常8 wk组、肝纤维化4 wk组和肝纤维化8 wk组。皮下注射40%CCl<sub>4</sub>花生油溶液诱导肝纤维化形成, 剂量0.3 mL/100 g体重, 2次/wk。肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12基因水平的表达通过实时荧光定量PCR技术测定; GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达采用蛋白质免疫印迹法检测; 肝细胞凋亡通过TUNEL法测定。

**结果:** 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA表达显著高于正常4 wk组大鼠; 肝纤维化8 wk时, 肝组织中GRP78、GRP94、Caspase12 mRNA的表达较正常8 wk组显著增加。通过Western blot对各指标蛋白水平的检测发现, 肝纤维化4 wk时大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达较正常4 wk组大鼠显著增加; 肝纤维化8 wk时, 肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12、活

性Caspase12蛋白的表达仍保持高水平, 但与肝纤维化4 wk时比较无显著差异。细胞凋亡检测发现, 与正常组大鼠比较, 肝纤维化4 wk及8 wk组大鼠肝细胞凋亡均明显升高。

**结论:** 内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12活化可能介导了肝纤维化大鼠肝细胞凋亡的发生。

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

**关键词:** 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶12; 内质网应激; 细胞凋亡; 肝纤维化

**核心提示:** 内质网应激诱导的凋亡是近年来新发现的一种细胞凋亡途径。本文通过观察内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12的活性变化, 证实CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化过程中可通过激活Caspase12诱导细胞凋亡的发生, 从而促进肝细胞损伤及肝纤维化的发生。

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤. 内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2470-2477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2470>

## 0 引言

肝细胞是肝脏内唯一的实质细胞, 近年来关于肝细胞凋亡增加在肝纤维化发病机制中的作用受到了国内外研究人员的广泛关注<sup>[1,2]</sup>。大量研究<sup>[3,4]</sup>证实肝细胞凋亡过度是肝纤维化、肝硬化等病变形成的机制之一。因此, 深入阐明肝纤维化时肝细胞凋亡的分子机制对肝纤维化及肝硬化的防治具有十分重要的意义。目前已知肝细胞凋亡可由死亡受体途径、线粒体依赖的凋亡途径及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)等信号通路介导, 特别是ERS诱导的细胞凋亡是近年来发现的一种新的细胞凋亡途径<sup>[5-7]</sup>, 而关于ERS介导肝细胞凋亡的具体分子机制目前仍不十分清楚。本研究旨在通过观察大鼠肝纤维化形成过程中ERS凋亡通路中关键信号分子Caspase12的活性变化, 探讨其对肝细胞凋亡的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 清洁级♂ Wistar大鼠由贵州医科大学实验动物中心提供[许可证号: SCXK-(黔)2002-0001];

## ■ 研究前沿

关于内质网应激介导肝细胞凋亡的分子机制目前仍不十分清楚, 尤其是内质网应激介导凋亡过程中关键信号分子Caspase12的活化机制尚未完全阐明。因此, 深入研究Caspase12活性变化及其机制可为进一步阐明肝纤维化的发生机制提供理论基础。

■ 创新盘点

本文研究证实了肝细胞在内质网应激状态下可能通过激活特定位于内质网外膜上的促凋亡分子Caspase12并进一步激活下游的Caspase3, 从而促进肝细胞凋亡的发生。

表 1 Caspase12、GRP78、GRP94及β-actin引物序列

引物名称		引物序列
Caspase12	上游引物	5'-GAAGGAATCTGTGGGGTGAA-3'
	下游引物	5'-TCCCTTTGCTGTGGGATACC-3'
GRP78	上游引物	5'-TGGAATCTTCACCTCAGAGTG-3'
	下游引物	5'-ATATCCAAGGTGAACACACAC-3'
GRP94	上游引物	5'-ACTGTTGAGGAGCCCATGGAGG-3'
	下游引物	5'-GCTGAAGAGTCTCGCGGGAAAC-3'
β-actin	上游引物	5'-GAGAGGGAAATCGTGCCTGAC-3'
	下游引物	5'-CATCTGCTGGAAGGTGGACA-3'

Caspase12多克隆抗体购自英国Abcam公司; GRP78及GRP94多克隆抗体由美国Santa cruz公司提供; Bradford蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司; 原位末端标记法(TUNEL)检测试剂盒由武汉博士德公司提供; 增强化学发光试剂盒和PVDF膜购自美国Millipore公司; 吐温20、甘氨酸、三羟甲基氨基甲烷、过硫酸铵、十二烷基硫酸钠由美国Genview公司提供; 丙烯酰胺及甲叉双丙烯酰胺购自美国Amresco公司; TRIzol由美国Invitrogen公司提供; SYBR Green购自大连宝生物工程有限公司; PCR逆转录试剂盒由加拿大Fermentas公司提供; GRP78、GRP94、Caspase12及内参引物购自上海捷瑞生物工程有限公司, 引物序列如表1。

1.2 方法

1.2.1 肝纤维化大鼠模型复制: 选取体质量150-160 g的♂ Wistar大鼠32只, 按照随机数字表法分成正常4 wk、正常8 wk、肝纤维化4 wk和肝纤维化8 wk组, 每组各8只大鼠。参照本课题组前期的实验方法复制肝纤维化模型, 具体方法如下: 肝纤维化4 wk及8 wk组大鼠通过皮下注射40%CCl<sub>4</sub>花生油溶液(剂量0.3 mL/100 g)诱导肝纤维化形成, 2次/wk, 分别注射4 wk和8 wk; 正常4 wk及8 wk组大鼠则通过皮下注射花生油(剂量0.3 mL/100 g), 2次/wk, 注射时间同样为4 wk和8 wk。于实验第4周末和第8周末采用乙醚麻醉后处死实验大鼠<sup>[8]</sup>。

1.2.2 病理学检查: 取大鼠肝右叶组织浸泡于40 g/L中性甲醛溶液中固定48 h, 随后将肝组织进行石蜡包埋切片并进行Masson染色, 通过光学显微镜观察肝组织病理形态学改变。

1.2.3 GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA检测: 取100 mg肝组织, 加入1.0 mL TRIzol提取肝组

织总RNA。采用Fermentas逆转录试剂盒将提取的肝组织总RNA逆转录合成cDNA, 反应体系配制及反应条件严格按照试剂盒说明书进行操作。随后用逆转录合成的cDNA为模板进行实时荧光定量PCR检测, 在冰上配制PCR反应体系(25 μL), PCR反应条件如下: 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 第2、3步重复40个循环。以β-actin为内参, 用2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>法<sup>[9]</sup>计算各组大鼠肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA的相对表达量。

1.2.4 GRP78、GRP94及Caspase12蛋白表达检测: 取200 mg肝组织, 加入1.0 mL细胞裂解液于冰上充分匀浆后, 将匀浆液置于离心机中进行离心(12000 r/min, 4 °C, 15 min)。离心结束后将上清液分装于0.5 mL Epp管中, 置于-80 °C低温冰箱保存, 并采用Bradford蛋白定量试剂盒对上清液中的蛋白进行定量。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质, 随后将聚丙烯酰胺凝胶中的蛋白质转移至PVDF膜上。PVDF膜在封闭缓冲液中封闭1 h, 随后与一抗稀释液(Caspase12稀释倍数为1: 1000, GRP78、GRP94稀释倍数为1: 500)4 °C振荡孵育过夜。次日早上将PVDF膜取出, 用洗膜缓冲液冲洗掉膜上多余的一抗, 随后将PVDF膜与二抗稀释液(1: 2000)在室温下孵育1 h。用洗膜缓冲液冲洗掉膜上多余的二抗, 然后将ECL化学发光试剂均匀的滴加在PVDF膜上进行化学发光。

1.2.5 肝细胞凋亡检测: 采用TUNEL法检测肝细胞凋亡, 具体方法如下: 肝组织石蜡切片经脱腊水化后用蛋白酶K 37 °C消化10 min; 滴加标记液37 °C孵育2 h, 随后封闭液室温封闭30 min; 封闭完后生物素化抗地高辛抗体37 °C孵育30 min; 滴加荧光素+过氧化物



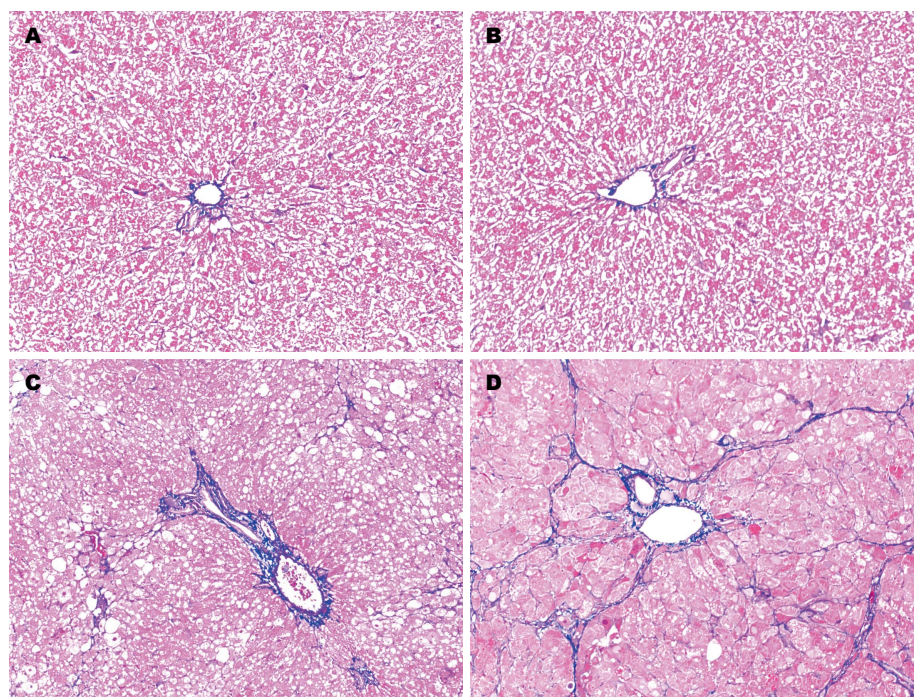


图1 大鼠肝脏病理形态学变化(Masson × 100). A: 正常4 wk组; B: 正常8 wk组; C: 肝纤维化4 wk组; D: 肝纤维化8 wk组.

## 应用要点

内质网应激介导的肝细胞凋亡增加是肝纤维化的重要发病机制之一. 因此, 作为内质网应激介导凋亡过程中的关键信号分子, Caspase12有望成为抗纤维化治疗的新靶点.

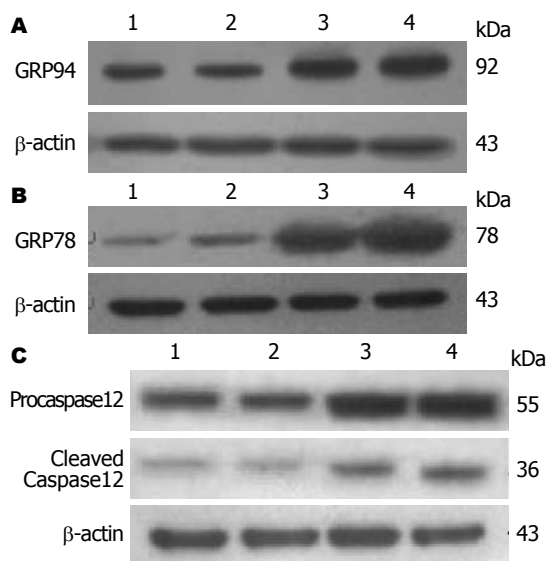


图2 Western blot检测结果. A: GRP94检测结果; B: GRP78检测结果; C: Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平. 1: 正常4 wk组; 2: 正常8 wk组; 3: 肝纤维化4 wk组; 4: 肝纤维化8 wk组.

酶标记的链酶亲和素37 °C孵育30 min, 随后用0.01 mol/L Tris缓冲盐溶液洗片4次, 每次5 min. 在荧光显微镜下进行观察, 每张切片随机抽取5个高倍镜下视野, 以细胞核出现绿色荧光的细胞作为凋亡细胞, 并计算凋亡指数. 凋亡指数 = (凋亡细胞数/细胞总数) × 100%.

**统计学处理** 计量资料采用mean ± SD表示, 使用SPSS14.0进行组间方差分析, 两两比

较采用LSD法,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 大鼠肝脏病理学改变** 大鼠肝脏病理学改变如图1所示: 正常4、8 wk组大鼠肝小叶结构正常, 除汇管区有少量被染成蓝色的胶原纤维外, 其他部位未见胶原纤维增生; 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织内可见部分呈空泡样变的肝细胞, 肝组织内胶原纤维含量较正常4 wk组显著增多; 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝细胞脂肪样变进一步加重, 肝组织内可见大量被染成蓝色的胶原纤维, 胶原纤维包绕、分割肝组织, 导致肝小叶结构遭到破坏, 可见假小叶形成, 纤维化程度较正常8 wk组显著加重.

**2.2 大鼠肝脏GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平** 与正常4 wk组比较, 肝纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平均显著升高, 差异具有显著性 ( $P < 0.01$ ); 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平与正常8 wk组相比均明显增高 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 但与肝纤维化4 wk组比较无显著差异(表2).

**2.3 肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平** 大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平如表3和图2所示: 与正常4 wk组比较, 肝



同行评价

本文对肝纤维化大鼠动物模型肝组织中Caspase12的变化及内质网应激的相关分子GRP78、GRP94进行了初步的研究, 并对肝细胞凋亡的情况进行了观察, 有一定的创新性和科学价值.

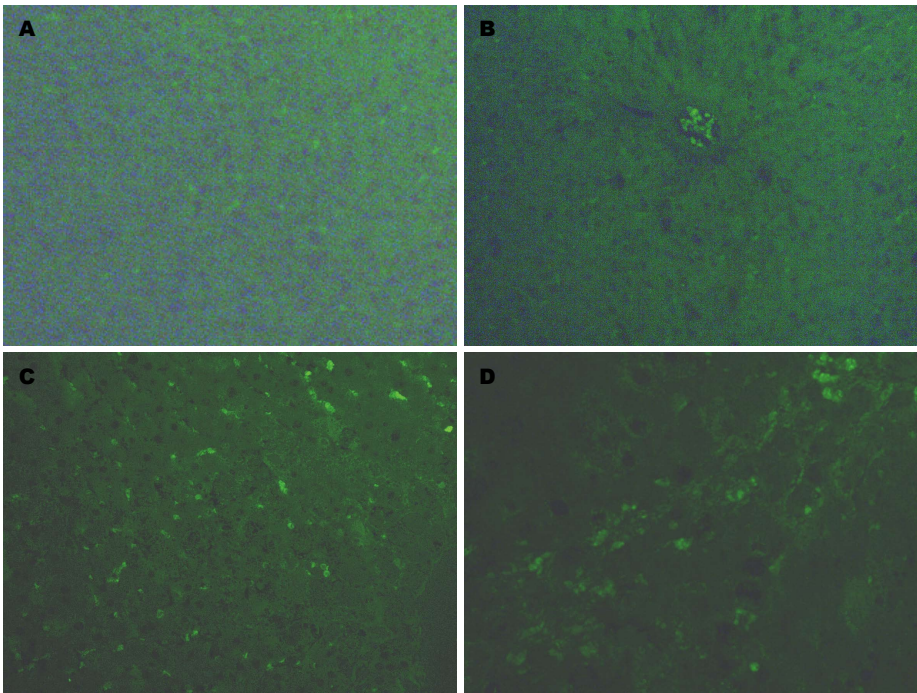


图 3 大鼠肝细胞凋亡(TUNEL × 400). A: 正常4 wk组; B: 正常8 wk组; C: 肝纤维化4 wk组; D: 肝纤维化8 wk组.

表 2 大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平 (n = 8, mean ± SD)

分组	GRP78	GRP94	Caspase12
正常4 wk组	93.97 ± 34.73	115.30 ± 32.04	52.32 ± 17.25
正常8 wk组	82.94 ± 26.58	126.94 ± 41.25	76.45 ± 23.67
肝纤维化4 wk组	173.63 ± 28.60 <sup>b</sup>	287.25 ± 46.13 <sup>b</sup>	163.67 ± 27.95 <sup>b</sup>
肝纤维化8 wk组	167.93 ± 50.39 <sup>d</sup>	302.16 ± 60.51 <sup>d</sup>	186.49 ± 73.52 <sup>c</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs 正常4 wk组; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 正常8 wk组.

表 3 大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12水平 (n = 8, mean ± SD)

分组	GRP78/β-actin	GRP94/β-actin	Procaspase12/β-actin	Cleaved Caspase12/β-actin
正常4 wk组	0.72 ± 0.06	1.04 ± 0.15	0.63 ± 0.13	0.07 ± 0.01
正常8 wk组	0.92 ± 0.23	1.03 ± 0.09	0.69 ± 0.17	0.09 ± 0.02
肝纤维化4 wk组	1.88 ± 0.20 <sup>b</sup>	2.56 ± 0.43 <sup>a</sup>	1.21 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.22 ± 0.05 <sup>b</sup>
肝纤维化8 wk组	2.27 ± 0.22 <sup>d</sup>	2.79 ± 0.57 <sup>c</sup>	1.20 ± 0.18 <sup>d</sup>	0.25 ± 0.05 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 正常4 wk组; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 正常8 wk组.

纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78, GRP94, Procaspase12及活性Caspase12水平显著升高 ( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ); 肝纤维化8 wk时大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12的表达仍保持在高水平, 与正常8 wk组相比差异具有显著性 ( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ), 但与肝纤维化4 wk组比较差异不具有显著性.

2.4 肝细胞凋亡检测 肝纤维化4 wk组大鼠肝细胞凋亡数目与正常4 wk组比较明显增多 ( $9.58 \pm 1.79$  vs  $1.67 \pm 0.23$ ), 差异具有显著性 ( $P<0.01$ ); 肝纤维化8 wk组大鼠肝细胞凋亡数目与正常8 wk组比较也显著升高 ( $11.35 \pm 3.62$  vs  $1.92 \pm 0.45$ ,  $P<0.01$ ), 但与肝纤维化4 wk组比较差异不具有显著性(图3).

### 3 讨论

肝细胞作为肝脏中最丰富的一种细胞, 在各种慢性肝脏疾病中常常会受到有害因素的影响而发生损伤甚至是死亡. 目前所知的细胞死亡方式主要有3种: 即细胞凋亡、细胞坏死和自噬性死亡<sup>[10]</sup>. 研究<sup>[11,12]</sup>发现, 在多数病因所引起的肝损伤中, 除肝细胞坏死外大多有肝细胞凋亡的发生. 而且不论在急性还是慢性肝脏疾病中, 肝细胞凋亡过程中产生的凋亡小体在被吞噬的过程中可激活HSC, 活化的HSC进一步增殖、分化, 并产生大量的细胞外基质, 从而促进肝纤维化的发生、发展. 还有研究<sup>[13]</sup>发现在小鼠肝损伤模型中, 如果抑制肝细胞凋亡就可以逆转肝脏的炎症反应和肝纤维化. 因此, 肝细胞凋亡可能是肝纤维化发展以及转归过程中的一个重要环节, 而抑制肝细胞凋亡有望成为治疗肝纤维化的新途径.

内质网应激是近年来新发现的一条介导细胞凋亡的信号通路<sup>[14,15]</sup>. 众所周知, 内质网是细胞内一个膜包绕的细胞器, 其功能主要与蛋白质的折叠、移位, 脂类、类固醇的合成以及胞浆内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的调节有关<sup>[16-18]</sup>. 肝细胞的代谢功能非常活跃且拥有数量丰富的内质网, 因此内质网功能的紊乱势必会对肝细胞功能造成影响进而导致疾病的发生<sup>[19]</sup>. 本研究通过皮下注射 $\text{CCl}_4$ 的方法复制肝纤维化动物模型, 在此基础上, 采用RT-PCR、Western blot等方法对肝脏中内质网应激标志蛋白GRP78及GRP94在基因及蛋白水平的表达进行了检测. 结果发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78、GRP94在基因及蛋白水平的表达已较正常4 wk组大鼠显著增加; 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝脏中GRP78及GRP94基因及蛋白的表达仍保持在高水平. 由于GRP78、GRP94可作为ERS发生的标志性蛋白<sup>[20-22]</sup>, 因此说明在 $\text{CCl}_4$ 诱导的肝纤维化过程中的确存在肝细胞ERS反应.

ERS的程度及持续时间决定了应激细胞的结局, 适度的ERS有利于细胞的存活, 但当ERS过于严重或持续时间过长时, ERS则诱导细胞凋亡的发生<sup>[23-25]</sup>. 关于ERS启动细胞凋亡的具体机制, 目前仍未完全阐明, 有研究<sup>[26-28]</sup>认为是通过激活下游的凋亡信号分子, 如Caspase12、CHOP及JNK等来实现的. Caspase12位于内质网的胞质面, 是ERS介导

凋亡的特异性蛋白. 研究表明缺乏Caspase12的小鼠能抵抗ERS诱导的细胞凋亡, 而对死亡受体或线粒体途径诱导的凋亡仍有反应, 说明Caspase12信号通路可能是ERS介导凋亡的特异通路之一<sup>[29,30]</sup>.

正常情况下Caspase12以无活性的酶原形式(Procaspase12)存在, 当后者活化转变为有活性的Caspase12(Cleaved Caspase12)后可介导细胞凋亡过程<sup>[31]</sup>. 活化的Caspase12可依次激活其下游的Caspase9和Caspase3而诱导细胞凋亡的发生<sup>[8]</sup>. 本次研究发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中Caspase12 mRNA的表达已开始增加; 到肝纤维化8 wk时, 肝组织中Caspase12 mRNA的表达进一步增高. 对肝组织中Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平的检测发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中Procaspase12及活性Caspase12的表达较正常4 wk组大鼠显著增加; 到肝纤维化8 wk时, 大鼠肝组织中Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达与正常8 wk组比较显著增高, 但与肝纤维化4 wk组比较无显著性差异. 上述结果提示肝纤维化发生发展中肝组织内Caspase12基因及蛋白的表达水平均显著增高, 且活化的Caspase12的表达也是明显增高的, 说明在肝纤维化过程中有Caspase12表达及活性的增加. 前期课题组对Caspase12下游促凋亡分子Caspase3的活性表达形式(Cleaved Caspase3)进行检测, 结果发现肝纤维化4及8 wk组大鼠肝组织中活性Caspase3的表达较正常组明显增多<sup>[32]</sup>, 提示Caspase12/Caspase3凋亡信号通路在肝纤维化发生过程中有明显的激活. 进一步以TUNEL法检测细胞凋亡发现, 肝纤维化4及8 wk组大鼠肝细胞凋亡较正常组显著增加, 但肝纤维化4及8 wk组之间肝细胞凋亡率无显著性差异. 这些结果提示在肝纤维化发生发展过程中, 肝组织中ERS介导的细胞凋亡通路是活化的. 因此, 我们推测肝细胞在ERS状态下有可能通过激活特异定位于内质网外膜上的促凋亡分子Caspase12并进一步激活下游的Caspase3, 从而促进肝细胞的凋亡. 但关于肝细胞内质网应激时如何激活Caspase12的机制目前尚不清楚, 有待进一步深入研究.

### 4 参考文献

- 1 Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Semin*

- Liver Dis* 2010; 30: 402-410 [PMID: 20960379 DOI: 10.1055/s-0030-1267540]
- 2 Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 226-231 [PMID: 20665375 DOI: 10.1055/s-0030-1255352]
- 3 Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273-278 [PMID: 14767974 DOI: 10.1002/hep.20051]
- 4 Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Rucker EB, Hennighausen L, Jinushi M, Miyagi T, Kanazawa Y, Hayashi N. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. *Gastroenterology* 2004; 127: 1189-1197 [PMID: 15480996 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.019]
- 5 Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med* 2014; 33: 809-816 [PMID: 24503896 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642]
- 6 Jiang ZQ, Yao ZH, Deng ZT, Jiang XC, Yan XJ, Chen WP. [Study on antagonistic effect of liangxue huayu recipe on endoplasmic reticulum stress-induced L02 hepatocyte apoptosis and its mechanism]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 3544-3548 [PMID: 24490570]
- 7 Duan XH, Chang JR, Zhang J, Zhang BH, Li YL, Teng X, Zhu Y, Du J, Tang CS, Qi YF. Activating transcription factor 4 is involved in endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis contributing to vascular calcification. *Apoptosis* 2013; 18: 1132-1144 [PMID: 23686245 DOI: 10.1007/s10495-013-0861-3]
- 8 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 邹珂, 杨勤. Calpain2及其抑制剂在肝纤维化细胞凋亡中的机制. *重庆医科大学学报* 2014; 39: 960-963
- 9 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 温静静, 杨勤. 钙中性蛋白酶2及Bax在肝纤维化大鼠肝组织中的表达变化及意义. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 1603-1608
- 10 Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, El-Deiry WS, Golstein P, Green DR, Hengartner M, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Malorni W, Nuñez G, Peter ME, Tschoop J, Yuan J, Piacentini M, Zhivotovsky B, Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 2009; 16: 3-11 [PMID: 18846107 DOI: 10.1038/cdd.2008.150]
- 11 Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* 2003; 38: 1188-1198 [PMID: 14578857 DOI: 10.1053/jhep.2003.50472]
- 12 Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest* 2003; 83: 655-663 [PMID: 12746475 DOI: 10.1097/01.LAB.0000069036.63405.5C]
- 13 Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, Taniai M, Sebo TJ, Gores GJ. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1323-1330 [PMID: 12360492 DOI: 10.1053/gast.2002.35953]
- 14 Qiu ZL, Zhang JP, Guo XC. [Endoplasmic reticulum stress and vascular endothelial cell apoptosis]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2014; 36: 102-107 [PMID: 24581138 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.019]
- 15 Song L, Wang Y, Wang J, Yang F, Li X, Wu Y. Trinitrotoluene Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in HePG2 Cells. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3434-3441 [PMID: 26551326 DOI: 10.12659/MSM.894169]
- 16 刘友平, 严冬梅, 陈川宁, 段春燕, 陈绍坤, 李洪, 代荣阳. PI3K/Akt调控内质网应激对GRP78的诱导. *中国病理生理杂志* 2011; 27: 749-754
- 17 Wu H, Ye M, Yang J, Ding J. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: A possible role in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2016; 208: 65-66 [PMID: 26828383 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.119]
- 18 Guo B, Zhang W, Tume RK, Hudson NJ, Huang F, Yin Y, Zhou G. Disorder of endoplasmic reticulum calcium channel components is associated with the increased apoptotic potential in pale, soft, exudative pork. *Meat Sci* 2016; 115: 34-40 [PMID: 26802614 DOI: 10.1016/j.meatsci.2016.01.003]
- 19 Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006; 7: 880-885 [PMID: 16953201 DOI: 10.1038/sj.embor.7400779]
- 20 王洪岩, 刘晓璐, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 451-459
- 21 Zhang Y, Zhang H, Zhao Z, Lv M, Jia J, Zhang L, Tian X, Chen Y, Li B, Liu M, Han D, Ji C. Enhanced expression of glucose-regulated protein 78 correlates with malondialdehyde levels during the formation of liver cirrhosis in rats. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2119-2125 [PMID: 26668603]
- 22 Zhu X, Zhang X, Yu L, Xu Y, Feng X, Wang J. Hepatic Overexpression of GRP94 in a Rabbit Model of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 269831 [PMID: 25918521 DOI: 10.1155/2015/269831]
- 23 Ying J, Xu H, Wu D, Wu X. Emodin induces apoptosis of human osteosarcoma cells via mitochondria- and endoplasmic reticulum stress-related pathways. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12837-12844 [PMID: 26722474]
- 24 Jiang ZQ, Ma YX, Li MH, Zhan XQ, Zhang X, Wang MY. 5-Hydroxymethylfurfural protects against ER stress-induced apoptosis in GalN/TNF- $\alpha$ -injured L02 hepatocytes through regulating the PERK-eIF2 $\alpha$  signaling pathway. *Chin J Nat Med* 2015; 13: 896-905 [PMID: 26721708 DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30095-9]
- 25 Lin F, Chen Y, Liao C, Sun Y, Bai Y, Liao Y, Li M, Qi Y. [Hydrogen sulfide attenuates bronchial epithelial cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2015; 95: 2297-2301 [PMID: 26710957]
- 26 翟丽, 杨月, 郭秀丽, 刘新泳. 内质网应激介导的细胞凋亡途径及新靶点药物. *中国药理学杂志* 2008; 43: 1361-1364
- 27 Guo G, Meng Y, Tan W, Xia Y, Cheng C, Chen X, Gu Z. Induction of Apoptosis Coupled to Endoplasmic Reticulum Stress through Regulation of CHOP and JNK in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res* 2015; 2015: 183738



- [PMID: 26090483 DOI: 10.1155/2015/183738]
- 28 Liu M, Wang XR, Wang C, Song DD, Liu XH, Shi DZ. Panax quinquefolium saponin attenuates ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting chop-mediated apoptosis. *Shock* 2013; 40: 339-344 [PMID: 23856922 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a3f9e5]
- 29 Pal S, Ghosh M, Ghosh S, Bhattacharyya S, Sil PC. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent pathways. *Food Chem Toxicol* 2015; 83: 36-47 [PMID: 26051349 DOI: 10.1016/j.fct.2015.05.016]
- 30 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤. Caspase12在ERS介导的肝细胞凋亡中的作用. 贵阳中医学院学报 2014; 36: 32-35
- 31 Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Sari FR, Meilei H, Giridharan VV, Soetikno V, Suzuki K, Kodama M, Watanabe K. Modulation of AT-1R/CHOP-JNK-Caspase12 pathway by olmesartan treatment attenuates ER stress-induced renal apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 627-634 [PMID: 22033153 DOI: 10.1016/j.ejps.2011.10.009]
- 32 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 温静静, 杨勤. 肝纤维化过程中calpain2与caspase3表达变化及意义. 中国公共卫生 2014; 30: 82-85

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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



## INPP4B基因在胃癌组织中的表达及意义

胡勤龙, 王红兵, 杨明

### ■背景资料

II型多磷酸肌醇4-磷酸酶(inositol polyphosphate 4-phosphatase type II, *INPP4B*)作为一种新发现潜在的抑癌基因, 通过阻断PI3K/AKT信号传导通路, 减弱肿瘤细胞的生长、增殖能力, 从而诱发肿瘤凋亡。本文研究*INPP4B*在胃癌组织中的表达情况, 有助于大家进一步了解胃癌的发生、发展机制, 并为胃癌的治疗提供新的方向。

胡勤龙, 杨明, 徐州医学院研究生学院 江苏省徐州市 221004

王红兵, 徐州医学院附属医院肿瘤内科 江苏省徐州市 221002

胡勤龙, 主要从事胃癌的临床与基础研究。

**作者贡献分布:** 此文主要由胡勤龙完成; 此课题由胡勤龙与王红兵共同设计; 病例收集与研究过程由胡勤龙与杨明完成; 数据分析与论文写作由胡勤龙、王红兵及杨明共同完成。

**通讯作者:** 王红兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院肿瘤科。  
hbw0316@163.com  
电话: 0516-85802024

收稿日期: 2016-03-23

修回日期: 2016-04-21

接受日期: 2016-04-25

在线出版日期: 2016-06-08

### Significance of expression of *INPP4B* in gastric cancer

Qin-Long Hu, Hong-Bing Wang, Ming Yang

Qin-Long Hu, Ming Yang, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Hong-Bing Wang, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Wang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. hbw0316@163.com

Received: 2016-03-23

Revised: 2016-04-21

Accepted: 2016-04-25

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the expression of inositol

polyphosphate-4-phosphatase, type II (*INPP4B*) in gastric cancer, and to analyze its relationship with clinical and pathological characteristics.

**METHODS:** The expression of *INPP4B* mRNA and protein in 50 gastric cancer tissues and matched tumor-adjacent normal tissues was detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and immunohistochemistry (IHC), respectively. The relationship between *INPP4B* expression and clinical and pathological characteristics was then analyzed.

**RESULTS:** *INPP4B* mRNA expression was significantly lower in gastric cancer tissue than in adjacent normal tissues ( $P < 0.01$ ). The expression of *INPP4B* protein in gastric cancer tissues was also significantly lower compared with adjacent normal tissues (28.0% vs 82.0%,  $P < 0.01$ ). The expression of *INPP4B* mRNA and protein was significantly related to tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage in GC ( $P < 0.05$ ), but not to gender, age or tumor size ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Both *INPP4B* protein and mRNA are down-regulated in gastric cancer, and its expression significantly correlates with tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage. *INPP4B* may be a tumor suppressor gene for gastric cancer.

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

**Key Words:** Gastric cancer; Inositol polyphosphate-4-phosphatase type II; qRT-PCR; Immunohistochemistry

Hu QL, Wang HB, Yang M. Significance of expression

### ■同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

of *INPP4B* in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2478-2484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2478>

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2478>

## 摘要

**目的:** 本研究通过检测人类胃癌组织及相应的癌旁组织中 II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶 (inositol polyphosphate-4-phosphatase type II, *INPP4B*) 的 mRNA 及蛋白表达情况, 分析其与胃癌临床病理特征的关系, 探讨其在胃癌发生发展中的意义。

**方法:** 采用实时荧光定量 PCR 法 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 及免疫组织化学 SP 法检测 50 例胃癌患者的癌组织及相应的癌旁组织 (距癌组织边缘 > 5 cm) 中 *INPP4B* mRNA 及蛋白表达情况, 并分析 *INPP4B* 表达与胃癌临床病理特征的关系。

**结果:** qRT-PCR 结果显示, 胃癌组织中 *INPP4B* mRNA 表达均明显低于相应的癌旁组织 ( $P < 0.01$ )。免疫组织化学结果显示胃癌组织中 *INPP4B* 蛋白的表达阳性率明显低于相应癌旁组织的阳性率 (28.0% vs 82.0%,  $P < 0.01$ )。 *INPP4B* mRNA 及蛋白表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关 ( $P < 0.01$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径无关 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** *INPP4B* mRNA 及蛋白均在胃癌组织中表达下调, 与胃癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关; *INPP4B* 可能在胃癌中起着抑癌基因的作用, 其研究可能为胃癌的治疗提供新的方向。

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

**关键词:** 胃癌; II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶; 实时荧光定量 PCR; 免疫组织化学

**核心提示:** 为了延长胃癌患者的生存时间, 提高胃癌患者的生存质量, 胃癌分子靶向治疗药物的研发越来越成为医学研究的热点。本文研究发现 II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶在胃癌组织中表达下调, 提示其可能在胃癌的发生、发展过程中起到抑制作用, 该发现可能为胃癌的靶向治疗提供新的方向。

胡勤龙, 王红兵, 杨明. *INPP4B* 基因在胃癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2478-2484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm>

## 0 引言

国际癌症研究机构 2012 年的统计数据表明, 胃癌是世界上 5 种最常见的恶性肿瘤之一, 并且每年因胃癌死亡的人数在恶性肿瘤中位于第 3 位<sup>[1]</sup>。目前手术切除仍是胃癌首选的治疗手段, 对于复发或者不适合手术的患者, 化疗或放疗是主要的治疗方式, 尽管近年来胃癌的死亡率有所下降, 但总体疗效未得到明显改善, 因此寻求新的治疗手段有着重大的意义<sup>[2]</sup>。胃癌的发生、发展是一个多方面, 多因素相互作用的长期过程, 涉及癌基因的激活、抑癌基因的突变失活、多种传导通路失调等多方面<sup>[3-5]</sup>, 因此针对胃癌发生、发展机制的研究, 无疑会对胃癌治疗提供新的思路。II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶 (inositol polyphosphate 4-phosphatase type II, *INPP4B*) 作为一种新发现潜在的抑癌基因<sup>[6]</sup>, 通过抑制 AKT 激酶, 阻断 PI3K/AKT 信号传导通路, 减弱肿瘤细胞的生长、增殖能力, 诱发肿瘤凋亡<sup>[7,8]</sup>。研究<sup>[9-13]</sup>发现其在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、白血病等恶性肿瘤中表达减少。但目前国内外关于 *INPP4B* 在胃癌组织中表达的情况尚无相关性报道。本研究采用实时荧光定量 PCR 法 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 及免疫组织化学 SP 法对 50 例胃癌患者癌组织及癌旁组织中的 *INPP4B* 核酸及蛋白进行检测, 分析其表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理特征的相关性及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究用新鲜组织标本取自徐州医学院附属医院胃肠外科及肿瘤外科 2015-08/2015-11 的 50 例胃癌手术标本, 50 例胃癌患者术前均未接受任何抗肿瘤治疗, 且临床病理资料均完整。50 例标本均为腺癌, 术后均经病理证实。其中男性 36 例, 女性 14 例, 年龄 45-81 岁, 中位年龄 63 岁。标本中肿瘤直径 < 5 cm 31 例, ≥ 5 cm 19 例; 低分化腺癌 29 例, 中分化腺癌 17 例, 高分化腺癌 4 例; 无淋巴结转移 21 例, 有淋巴结转移 29 例; TNM 分期 (UICC, 2010): I 期 12 例、II 期 10 例、III 期 28 例。所有组织标本均于样本离体后立即取材, 每份标本分别取癌组

## ■ 研究前沿

目前研究发现 *INPP4B* 在多种恶性肿瘤中的发生、发展过程中起到负调控作用, 并与预后密切相关。但目前关于 *INPP4B* 在胃癌中的表达尚无相关性报道。

## ■ 相关报道

目前国内外研究人员发现INPP4B在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、白血病等恶性肿瘤中表达下调, 并且发现INPP4B的表达与肿瘤侵袭、转移以及肿瘤患者的预后有关。

组织和癌旁组织, 癌旁组织取自距癌组织边缘5 cm以上的正常胃黏膜组织。标本分两部分处理, 一份经40 g/L甲醛溶液固定后石蜡包埋, 切成4  $\mu$ m厚的连续石蜡切片备用; 另一份用液氮速冻后-80  $^{\circ}$ C冰箱保存用于提取组织总RNA。INPP4B兔抗人多克隆抗体(购自美国CST公司), 免疫组织化学试剂盒(SP法, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司), 浓缩型DAB试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司), RNA提取试剂(TRIZOL)(购自美国invitrogen公司), qRT-PCR试剂盒(日本TAKARA公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 RNA提取及qRT-PCR法: 实验步骤如下: 按照TRIZOL试剂说明书操作提取组织总RNA, 紫外分光光度计检测其浓度及 $A_{260/280}$ 比值。取总RNA 2  $\mu$ g, 按照PrimeScript<sup>TM</sup> RT Master Mix(TAKARA公司)逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 然后通过美国ABI公司的7500型RT-PCR仪进行荧光定量PCR, INPP4B引物序列为: 上游引物5'-GAAGAGTGGGACAGGGTGTG-3', 下游引物5'-GGGTGAGAGGGAATGGCATC-3';  $\beta$ -actin作为内参对照,  $\beta$ -actin引物序列为: 上游引物5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3', 下游引物5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3'。PCR反应体系为10  $\mu$ L, 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 30 s, 95  $^{\circ}$ C 5 s, 60  $^{\circ}$ C 34 s, 以上40个循环。癌组织组及癌旁组织均设3个复孔。采用相对定量的方法, 取 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值进行比较。

1.2.2 免疫组织化学SP法: 实验步骤如下: (1)将组织石蜡包块按4  $\mu$ m厚度切片, 置于65  $^{\circ}$ C烤箱3 h; (2)二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化; (3)柠檬酸盐缓冲液中抗原修复, PBS冲洗3次; (4)3% $H_2O_2$ 室温孵育10 min, PBS冲洗3次; (5)滴加50  $\mu$ L试剂A(山羊血清工作液), 室温封闭45 min后甩干; (6)滴加约50  $\mu$ L稀释一抗(比例为1:400), 4  $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜; (7)次日去除一抗, 复温45 min, 滴加二抗, 室温孵育30 min, PBS冲洗3次; (8)DAB显色, 显微镜下观察染色程度, 染色充分后, 立即水洗终止; (9)苏木素复染3 min; 逐级乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。用已知阳性切片作为阳性对照, 以PBS缓冲液替代一抗作为阴性对照。免疫组织化学结果判断: INPP4B免疫组织化学以细胞质内出现棕黄色颗粒或棕褐色颗粒为阳性结果。根据染色细胞百分比及染色强度进行评判及分析: 阳性染色细胞数

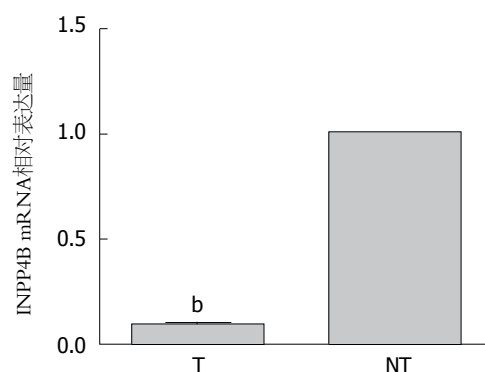


图1 INPP4B mRNA在胃癌组织及癌旁组织中的相对表达。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 癌旁组织。T: 胃癌组织; NT: 癌旁组织; INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶。

的百分比计分: >75%为4分, 51%-75%为3分, 6%-25%为1分, <5%为0分。染色强度计分: 棕褐色为3分, 棕黄色为2分, 浅棕黄色为1分, 无着色为0分。两项结果乘积为最后评价结果: 0-1分为阴性(-), 2-4分为弱阳性(1+), 5-8分为中等阳性(2+), 9-12分为强阳性(3+)。在统计分析中将(-/1+)定为阴性表达, 将(2+/3+)定为阳性表达。

**统计学处理** 运用SPSS16.0软件进行统计学分析。数据采用以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料的差异性采用 $t$ 检验或ANVOA检验; 计数资料的差异性采用Pearson  $\chi^2$ 检验法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 INPP4B mRNA在胃癌患者癌组织及其癌旁组织中的表达 qRT-PCR结果显示: 50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中均有INPP4B mRNA表达。定义癌旁组织中INPP4B mRNA相对表达量为1, 胃癌组织中INPP4B mRNA表达量约为癌旁组织的0.0943倍 $\pm$ 0.0449倍, 明显低于癌旁组织, 有统计学意义( $P < 0.01$ )(图1)。

2.2 INPP4B mRNA表达与胃癌临床病理特征的关系 胃癌组织中, INPP4B mRNA表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移及TNM分期明显相关, 差异显著, 有统计学意义( $P < 0.01$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等无关, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

2.3 胃癌患者癌组织及癌旁组织中INPP4B蛋白的表达 免疫组织化学结果显示: 50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中INPP4B蛋白有着不同程度的表达, 在癌旁组织中INPP4B多呈现出高



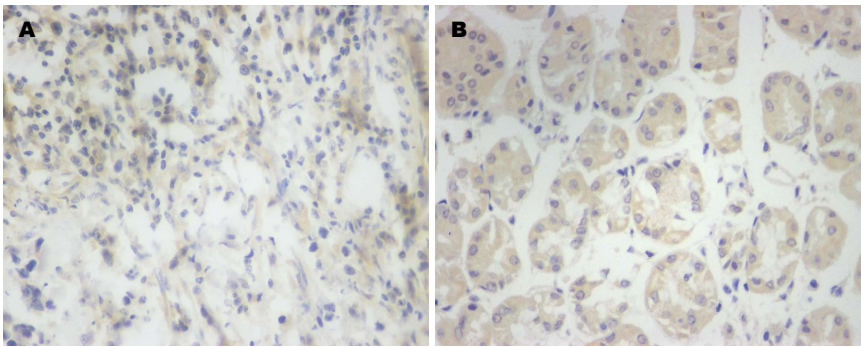


图 2 INPP4B蛋白在癌组织及癌旁组织中的表达(SP × 400). A: INPP4B蛋白在胃癌组织中的阳性表达; B: INPP4B蛋白在癌旁组织中的阳性表达. INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶.

**创新点**  
本文研究发现, INPP4B在胃癌组织中表达下调, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示INPP4B在胃癌的发生发展过程中起负调控作用, INPP4B可能是胃癌的一种抑制基因, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点.

表 1 INPP4B mRNA表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	INPP4B mRNA相对表达量	P值
性别			0.270
男	36	0.0899 ± 0.0451	
女	14	0.1056 ± 0.0437	
年龄(岁)			0.631
≤63	25	0.0918 ± 0.0415	
>63	25	0.0968 ± 0.0488	
肿瘤直径(cm)			0.813
<5	31	0.0955 ± 0.0450	
≥5	19	0.0924 ± 0.0459	
组织分化程度			<0.01
低分化	29	0.0764 ± 0.0371	
中或高分化	21	0.1190 ± 0.0436	
淋巴结转移			<0.01
无	21	0.1277 ± 0.0397	
有	29	0.0701 ± 0.0310	
TNM分期			<0.01
I 期	12	0.1577 ± 0.0179	
II 期	10	0.1094 ± 0.0116	
III期	28	0.0618 ± 0.0228	

INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶.

表达, 表现为细胞质内均匀分布的棕褐色颗粒, 而癌组织多呈现低表达或阴性表达(图2). 癌旁组织阳性表达率为82.0%(41/50), 癌组织阳性表达率为28.0%(14/50), 癌旁组织中INPP4B蛋白阳性表达率显著高于癌组织, 两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 29.455, P < 0.01$ )(表2).

2.4 INPP4B蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系 胃癌组织中, INPP4B蛋白表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移及TNM分期明显相关, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等无关, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2).

**3 讨论**

胃癌是一种多因素相互作用引起的疾病, 其发病的主要危险因素包括吸烟、过度饮酒、饮食、地域、遗传、感染幽门螺杆菌等, 但也不仅仅局限于此<sup>[14]</sup>, 目前胃癌的治疗, 包括手术治疗, 放化疗, 分子靶向治疗等<sup>[15]</sup>, 通过合理的治疗, 目前我国胃癌患者生存期得到了延长, 并且生活质量也有所改善. 但由于胃癌具有高度的侵袭性及转移性, 超过50%的患者初诊时已进入进展期, 使得术后患者的复发率居高不下<sup>[16]</sup>. 侵袭和转移是胃癌等恶性肿瘤最重要的生物学行为, 也是胃癌患者术后复发和死亡的



应用要点

本文研究初步探讨了INPP4B在胃癌中的表达情况, 并通过与胃癌的临床病理特征的相关性分析, 发现INPP4B的表达与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 为进一步研究以INPP4B为靶点的胃癌靶向治疗提供理论依据。

表 2 胃癌组织中INPP4B蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	INPP4B蛋白表达n(%)		P值
		阳性表达	阴性表达	
部位				<0.01
胃癌组织	50	14(28)	36(72)	
癌旁组织	50	41(82)	9(18)	
性别				0.449
男	36	9(25.0)	27(75.0)	
女	14	5(35.7)	9(64.3)	
年龄(岁)				0.529
≤63	25	8(32.0)	17(68.0)	
>63	25	6(24.0)	19(76.0)	
肿瘤直径(cm)				0.836
<5	31	9(29.0)	22(71.0)	
≥5	19	5(26.3)	14(73.7)	
组织分化程度				<0.01
未或低分化	29	4(13.8)	25(86.2)	
中或高分化	21	10(47.6)	11(52.4)	
TNM分期				0.015
I / II 期	22	10(45.5)	12(54.5)	
III 期	28	4(14.3)	24(85.7)	
淋巴结转移				<0.01
无	21	12(57.1)	9(42.9)	
有	29	2(6.9)	27(93.1)	

INPP4B: II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶。

最主要原因<sup>[17,18]</sup>。

目前胃癌发生、发展的机制尚未完全明确, 但涉及一系列传导通路失调, 有报道表明PI3K/AKT/mTOR信号传导通路异常激活在胃癌的发生、发展过程中起着重要作用, 并且与预后密切相关<sup>[2,19]</sup>。PI3K/AKT通路参与调控许多重要的生物过程, 比如细胞的生长、增殖、凋亡及迁移, 其调节异常与肿瘤的血管生成、恶性增殖及侵袭转移密切相关<sup>[6,20,21]</sup>。因此寻求途径调节PI3K/AKT信号通路, 可能为胃癌治疗提供新的思路。近期, Gewinner等<sup>[22]</sup>发现INPP4B在抑制PI3K/AKT信号通路中起着重要作用。INPP4B定位于人染色体4q31.21, 其分子量约110 kDa, 主要高表达于骨骼肌、心脏、脑、肝脏和胰腺等组织, 除此之外还存在于乳腺及前列腺上皮细胞中。INPP4B结构包括N末端C2脂质结合域, NHR 2及C-末端磷酸酶结构域<sup>[23-25]</sup>。INPP4B可促使PI(3,4)P2的D4位磷酸基团去磷酸化, 使其降解为3磷酸磷脂酰肌醇[PI(3)P], 从而抑制AKT活化, 阻断PI3K/AKT信号通路传导, 进而抑制肿瘤进一

步发展<sup>[26,27]</sup>。Ross等<sup>[28]</sup>对132例急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿的白血病细胞的基因分析, 发现与其他的所有亚型相比, INPP4B在BCR-ABL融合基因阳性的急性淋巴细胞白血病中的表达增加了12.4倍。Perez-Lorenzo等<sup>[29]</sup>通过对59例黑色素痣、67例原发黑色素瘤及56例转移性黑色素瘤的患者研究发现INPP4B在原发黑色素瘤或转移性黑色素瘤中的表达明显低于黑色素痣。在小鼠的肿瘤试验中, 利用小干扰RNA敲除INPP4B后, 黑色素瘤的成瘤能力及细胞的增殖能力均有提升。Hodgson等<sup>[26]</sup>利用免疫组织化学技术检测发现相对于正常前列腺上皮组织INPP4B蛋白在前列腺癌组织中表达下调, 并且INPP4B表达减少会增加前列腺癌生化指标复发的风险。INPP4B在人类的一些乳腺癌中出现杂合性缺失, Fedele等<sup>[30]</sup>发现INPP4B只有在非增殖状态下的雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的正常人类乳腺癌细胞株中表达, 并且敲除INPP4B后, 乳腺癌细胞的增殖、侵袭能力增强。相反, 在ER阴性的乳腺癌细胞中重构INPP4B表达后, 乳腺癌

细胞的生长能力减弱. 这些研究表明INPP4B的表达在多种恶性肿瘤的发生、发展起着负调控作用. 本研究通过qRT-PCR分别检测50例胃癌患者癌组织及其相应癌旁组织中INPP4B mRNA表达情况, 我们发现胃癌组织中INPP4B mRNA的表达量明显低于癌旁组织, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 同时我们采用免疫组织化学法对50例胃癌患者癌组织及其相应癌旁组织中INPP4B蛋白表达情况进行检测, 证实胃癌组织中INPP4B蛋白的表达水平同样明显减低( $P<0.01$ ). 并且通过与胃癌相关病理特征的统计分析, 我们发现INPP4B mRNA及蛋白的表达与胃癌的肿瘤分化程度有关, 分化程度越高, INPP4B mRNA及蛋白的表达量越高, 提示INPP4B的表达可能影响胃癌的分化过程. 我们还发现有淋巴结转移的患者胃癌组织中INPP4B mRNA及蛋白表达明显低于无淋巴结转移的患者, III、IV期的INPP4B mRNA及蛋白阳性表达亦明显低于I、II期, 提示INPP4B与胃癌的侵袭、转移密切相关.

总之, INPP4B mRNA及蛋白在胃癌组织中表达量均减少, 并且INPP4B在胃癌的发生、发展、侵袭、转移中起着负调控作用, 提示我们INPP4B可能是胃癌的一种抑制基因, 可作为胃癌治疗的新靶点, 为我们研究胃癌的治疗提供新的方向.

志谢: 感谢杜贝贝女士对此研究提供的帮助.

#### 4 参考文献

- 1 Yuan DD, Zhu ZX, Zhang X, Liu J. Targeted therapy for gastric cancer: Current status and future directions (Review). *Oncol Rep* 2016; 35: 1245-1254 [PMID: 26718131 DOI: 10.3892/or.2015.4528]
- 2 Liu Y, Chen S, Xue R, Zhao J, Di M. Mefloquine effectively targets gastric cancer cells through phosphatase-dependent inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 350-355 [PMID: 26780727 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.046]
- 3 Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013; 30: 150-158 [PMID: 23867592 DOI: 10.1159/000350876]
- 4 Zagouri F, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Pectasides D. Molecularly targeted therapies in unresectable-metastatic gastric cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 599-610 [PMID: 21676549 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.03.007]
- 5 Sasaki T, Kuniyasu H. Significance of AKT in gastric cancer (Review). *Int J Oncol* 2014; 45: 2187-2192 [PMID: 25270272 DOI: 10.3892/ijo.2014.2678]
- 6 Yuen JW, Chung GT, Lun SW, Cheung CC, To KF, Lo KW. Epigenetic inactivation of inositol polyphosphate 4-phosphatase B (INPP4B), a regulator of PI3K/AKT signaling pathway in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e105163 [PMID: 25126743 DOI: 10.1371/journal.pone.0105163]
- 7 Hakim S, Bertucci MC, Conduit SE, Vuong DL, Mitchell CA. Inositol polyphosphate phosphatases in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012; 362: 247-314 [PMID: 23086422 DOI: 10.1007/978-94-007-5025-8\_12]
- 8 Zhang Q, Claret FX. Phosphatases: the new brakes for cancer development? *Enzyme Res* 2012; 2012: 659649 [PMID: 22121480 DOI: 10.1155/2012/659649]
- 9 Chi MN, Guo ST, Wilmott JS, Guo XY, Yan XG, Wang CY, Liu XY, Jin L, Tseng HY, Liu T, Croft A, Hondermarck H, Scolyer RA, Jiang CC, Zhang XD. INPP4B is upregulated and functions as an oncogenic driver through SGK3 in a subset of melanomas. *Oncotarget* 2015; 6: 39891-39907 [PMID: 26573229 DOI: 10.18632/oncotarget.5359]
- 10 Salmena L, Shaw P, Fans I, McLaughlin B, Risch H, Mitchell C, Sun P, Narod SA, Kotsopoulos J. Prognostic value of INPP4B protein immunohistochemistry in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36: 260-267 [PMID: 26189250]
- 11 Kofuji S, Kimura H, Nakanishi H, Nanjo H, Takasuga S, Liu H, Eguchi S, Nakamura R, Itoh R, Ueno N, Asanuma K, Huang M, Koizumi A, Habuchi T, Yamazaki M, Suzuki A, Sasaki J, Sasaki T. INPP4B Is a PtdIns(3,4,5)P3 Phosphatase That Can Act as a Tumor Suppressor. *Cancer Discov* 2015; 5: 730-739 [PMID: 25883023 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1329]
- 12 Hodgson MC, Deryugina EI, Suarez E, Lopez SM, Lin D, Xue H, Gorlov IP, Wang Y, Agoulnik IU. INPP4B suppresses prostate cancer cell invasion. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 61 [PMID: 25248616 DOI: 10.1186/preaccept-2663637391256502]
- 13 Gasser JA, Inuzuka H, Lau AW, Wei W, Beroukhim R, Toker A. SGK3 mediates INPP4B-dependent PI3K signaling in breast cancer. *Mol Cell* 2014; 56: 595-607 [PMID: 25458846 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.09.023]
- 14 Hu J, La Vecchia C, Negri E, de Groh M, Morrison H, Mery L. Macronutrient intake and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 839-847 [PMID: 25791128 DOI: 10.1007/s10552-015-0557-9]
- 15 Xu W, Yang Z, Lu N. Molecular targeted therapy for the treatment of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 1 [PMID: 26728266 DOI: 10.1186/s13046-015-0276-9]
- 16 Montagnani F, Turrise G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011; 14: 50-55 [PMID: 21340667 DOI: 10.1007/s10120-011-0007-7]
- 17 Zhao X, Dou W, He L, Liang S, Tie J, Liu C, Li T, Lu Y, Mo P, Shi Y, Wu K, Nie Y, Fan D. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. *Oncogene* 2013; 32: 1363-1372 [PMID: 22614005 DOI: 10.1038/

#### 同行评价

本文可能为胃癌的治疗打下一定的基础. 内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义.

- onc.2012.156]
- 18 刘琼芝, 张琳. 胃癌细胞侵袭与转移相关基因的研究进展. *社区医学杂志* 2013; 23: 20-22
- 19 Ying J, Xu Q, Liu B, Zhang G, Chen L, Pan H. The expression of the PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer and its role in gastric cancer prognosis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2427-2433 [PMID: 26366097 DOI: 10.2147/ott.s88592]
- 20 Chew CL, Chen M, Pandolfi PP. Endosome and INPP4B. *Oncotarget* 2016; 7: 5-6 [PMID: 26700619 DOI: 10.18632/oncotarget.6663]
- 21 Bertucci MC, Mitchell CA. Phosphoinositide 3-kinase and INPP4B in human breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1280: 1-5 [PMID: 23551093 DOI: 10.1111/nyas.12036]
- 22 Gewinner C, Wang ZC, Richardson A, Teruya-Feldstein J, Etemadmoghadam D, Bowtell D, Barretina J, Lin WM, Rameh L, Salmena L, Pandolfi PP, Cantley LC. Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling. *Cancer Cell* 2009; 16: 115-125 [PMID: 19647222 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.006]
- 23 Liu Y, Cheney MD, Gaudet JJ, Chruszcz M, Lukasik SM, Sugiyama D, Lary J, Cole J, Dauter Z, Minor W, Speck NA, Bushweller JH. The tetramer structure of the Nervy homology two domain, NHR2, is critical for AML1/ETO's activity. *Cancer Cell* 2006; 9: 249-260 [PMID: 16616331 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.03.012]
- 24 Lopez SM, Hodgson MC, Packianathan C, Bingol-Ozakpinar O, Uras F, Rosen BP, AgoulNIK IU. Determinants of the tumor suppressor INPP4B protein and lipid phosphatase activities. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440: 277-282 [PMID: 24070612 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.09.077]
- 25 Ferron M, Vacher J. Characterization of the murine Inpp4b gene and identification of a novel isoform. *Gene* 2006; 376: 152-161 [PMID: 16631325 DOI: 10.1016/j.gene.2006.02.022]
- 26 Hodgson MC, Shao LJ, Frolov A, Li R, Peterson LE, Ayala G, Ittmann MM, Weigel NL, AgoulNIK IU. Decreased expression and androgen regulation of the tumor suppressor gene INPP4B in prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 572-582 [PMID: 21224358 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2314]
- 27 AgoulNIK IU, Hodgson MC, Bowden WA, Ittmann MM. INPP4B: the new kid on the PI3K block. *Oncotarget* 2011; 2: 321-328 [PMID: 21487159 DOI: 10.18632/oncotarget.260]
- 28 Ross ME, Zhou X, Song G, Shurtleff SA, Girtman K, Williams WK, Liu HC, Mahfouz R, Raimondi SC, Lenny N, Patel A, Downing JR. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102: 2951-2959 [PMID: 12730115 DOI: 10.1182/blood-2003-01-0338]
- 29 Perez-Lorenzo R, Gill KZ, Shen CH, Zhao FX, Zheng B, Schulze HJ, Silvers DN, Brunner G, Horst BA. A tumor suppressor function for the lipid phosphatase INPP4B in melanocytic neoplasms. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1359-1368 [PMID: 24288008 DOI: 10.1038/jid.2013.511]
- 30 Fedele CG, Ooms LM, Ho M, Vieusseux J, O'Toole SA, Millar EK, Lopez-Knowles E, Sriratanana A, Gurung R, Baglietto L, Giles GG, Bailey CG, Rasko JE, Shields BJ, Price JT, Majerus PW, Sutherland RL, Tiganis T, McLean CA, Mitchell CA. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22231-22236 [PMID: 21127264 DOI: 10.1073/pnas.1015245107]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



# 慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

宁文锋, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 衡阳市科技局基金资助项目, No. 2010ks16; 湖南省卫生计生基金资助项目, No. C2013-013.

作者贡献分布: 宁文锋与王芳对此文所作贡献均等; 此课题由宁文锋与陈宏辉设计; 研究过程由宁文锋与王芳操作完成; 数据分析由宁文锋、王芳及邓宏军完成; 本论文写作由宁文锋与王芳完成.

通讯作者: 陈宏辉, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科.  
chhhhcchh@sina.com.cn  
电话: 0374-8899880

收稿日期: 2016-03-27  
修回日期: 2016-04-19  
接受日期: 2016-04-23  
在线出版日期: 2016-06-08

## Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways

Wen-Feng Ning, Fang Wang, Hong-Jun Deng, Hong-Hui Chen

Wen-Feng Ning, Fang Wang, Hong-Jun Deng, Hong-Hui Chen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: Foundation of Science and Technology Bureau of Hengyang, No. 2010ks16; Foundation of Hu'nan Health Department of China, No. C2013-013.

Correspondence to: Hong-Hui Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated

Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Zhengxiang District, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. chhhhcchh@sina.com.cn

Received: 2016-03-27  
Revised: 2016-04-19  
Accepted: 2016-04-23  
Published online: 2016-06-08

## Abstract

**AIM:** To study the molecular mechanism of pathogenesis of chronic hepatitis B.

**METHODS:** Based on microarray experiment, GeneSpring software was used to screen differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients, and GeneTrail software was used to perform enrichment analysis of related biological pathways.

**RESULTS:** A total of 417 differentially expressed genes were identified, of which 205 were upregulated and 212 downregulated. Significant pathways to which downregulated genes belong include ErbB, non-small cell lung cancer, mTOR, RNA degradation, T cell receptor, chronic myeloid leukemia, and renal cell carcinoma pathways. Significant pathways to which upregulated genes belong include chemokine, lysosomes, Vibrio cholerae infection, and IgG Fc receptor-mediated phagocytosis pathways.

**CONCLUSION:** PI3K/AKT downregulation is likely a major molecular mechanism of persistent hepatitis B.

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

## 背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 治疗效果不理想与CHB的发病机制研究相关, 研究受限于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的易变异性、宿主免疫状态的变化、研究模型限制等因素. 基因芯片产生海量的生物学信息, 如何客观、真实、全面地反映其生物学意义是目前后基因组时代研究的难点和重点.

## 同行评议者

朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染内科



## ■ 研发前沿

目前乙型肝炎研究的热点及重点为: 乙型肝炎致肝癌的分子机制、抗病毒药物的临床应用、乙型肝炎的免疫分子机制研究、HBV转录表达的分子机制、新的抗HBV药物靶点的选择。开发能清除共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的治疗乙型肝炎药物是研究的共同方向。

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Microarray; Differentially expressed gene; Pathway

Ning WF, Wang F, Deng HJ, Chen HH. Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2485-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2485.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2485>

## 摘要

**目的:** 研究慢性乙型肝炎发病的分子机制。

**方法:** 通过基因表达谱芯片, 运用GeneSpring软件筛选慢性乙型肝炎患者的差异表达基因; 运用GeneTrail软件, 对差异表达基因进行信号通路富集分析。

**结果:** 发现417个差异表达基因, 其中表达上调的基因数目为205个, 表达下调的基因数目为212个; 下调基因的显著性信号通路为ErbB、非小细胞肺癌、mTOR、RNA降解、T细胞受体、慢性粒细胞白血病、肾细胞癌信号通路, 上调基因的显著性信号通路为趋化因子、溶酶体、霍乱弧菌感染、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路。

**结论:** PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎患者持续感染的主要分子机制之一。

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

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 基因芯片; 差异表达基因; 信号通路

**核心提示:** 使用基因芯片及生物信息学分析等方法研究慢性乙型肝炎的发病分子机制, 提出PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎病毒患者持续感染的主要分子机制之一。差异表达基因PTPRC与T细胞功能是乙型肝炎患者分子免疫机制研究的新方向之一。

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉. 慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2485-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2485.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2485>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种嗜肝DNA病毒, 基因组长约3.2 kb, 为部分双链

环状DNA<sup>[1]</sup>。HBV感染了约20亿人口, 约5%的成年人和95%的新生儿感染HBV后发展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)<sup>[2,3]</sup>, WHO报告全球现有3.5亿CHB患者, 约25%-35%的CHB患者死于肝癌和肝硬化<sup>[4,5]</sup>。目前临床治疗乙型肝炎的药物干扰素及核苷类似物主要作用为抑制HBV, 不能清除cccDNA, 造成HBV感染的持续存在, HBV的慢性化机制是目前的研究热点之一<sup>[6]</sup>。

乙型肝炎的慢性化与人的遗传易感性、HBV的复制、免疫功能缺陷等多种因素有关。主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II)与细胞因子受体的基因多态性与乙型肝炎的持续感染有关; HBV特异性的复制机制及HBV DNA聚合酶纠错功能差容易产生变异的HBV都有利于逃避机体的免疫监视、免疫应答, 造成HBV的持续感染; T淋巴细胞持续暴露于高浓度的HBV抗原, 乙型肝炎特异性的CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞功能缺陷是乙型肝炎持续感染的主要免疫因素, 其分子机制与细胞膜高表达PD-1、LAG-3、Tim-3等抑制性分子有关<sup>[7,8]</sup>。HBV本身不引起肝细胞病变, 乙型肝炎患者的临床表现是HBV与宿主免疫系统相互作用的结果, 宿主的免疫及炎症反应是清除HBV和介导肝炎、肝硬化及肝癌发生和发展的主要病理生理机制<sup>[9]</sup>。病毒性乙型肝炎研究由于HBV的易变性、宿主免疫状态的动态变化, 以及HBV种属特异性原因导致研究模型限制等的原因, 目前CHB的发病分子机制研究仍有一定的局限性<sup>[10]</sup>。

基因表达谱芯片能同时检测上万个基因mRNA的表达种类及丰度, 高通量分析基因之间变化的相互关系, 能够在基因组的层面对基因表达谱进行研究, 研究结果有一定的代表性和普遍性<sup>[11]</sup>。但如何解读基因芯片实验结果产生的成千上万个基因的表达信息, 将无机的信息数据与有机的生命活动联系起来, 阐释生命特征和规律以及基因的功能, 是生物学研究难点之一<sup>[12,13]</sup>。本研究通过基因芯片研究, 筛选CHB患者的差异表达基因, 并通过生物信息学软件对差异表达基因进行信号通路的富集分析, 从而探讨CHB的主要发病分子机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择南华大学附属第二医院2010-08/

2013-07门诊CHB患者, 共收集9例CHB患者, CHB患者组男性5例, 女性4例, 平均年龄 $32.3 \pm 10.7$ 岁, 平均总胆红素(total bilirubin, TBIL) $57.2 \mu\text{mol/L}$ ( $41\text{--}67 \mu\text{mol/L}$ ), 平均丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) $92 \text{ IU/mL}$ ( $45\text{--}221 \text{ IU/mL}$ ). 纳入标准: 确诊为CHB患者. 排除标准: 所有患者均排除合并肝癌、肝硬化、肝功能衰竭, 排除其他肝炎病毒混合感染、无自身免疫性疾病、无肝毒性药物使用史、未使用核苷类抗HBV药物和干扰素等免疫调节剂. 各型肝炎的诊断符合中华医学会制订的诊断标准<sup>[14,15]</sup>. 另选取南华大学附属第二医院同期5例健康体检者为对照组, 男性3例, 女性2例, 平均年龄 $32.6 \pm 10.3$ 岁, 健康对照组均无明确的甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒以及巨细胞病毒、EB病毒等感染史. 两组在性别、年龄等一般资料均无统计学差异( $P>0.05$ ). RNeasy mini试剂盒、RNeasy Total RNA Isolation kit购自德国QIAGEN公司; GeneChip Scanner 3000、基因芯片购自美国Affymetrix公司; cDNA Synthesis Kit购自美国Promega公司.

## 1.2 方法

1.2.1 细胞RNA的提取: 采集9例CHB患者及5例正常对照静脉血5 mL, 分离外周血单核细胞. TRIzol一步法提取细胞中的总RNA, 异丙醇沉淀法浓缩RNA, 采用RNeasy mini试剂盒对总RNA进行过柱纯化, 分光光度计定量, 甲醛变性胶电泳质检.

1.2.2 样品RNA标记及芯片杂交: 取5  $\mu\text{g}$ 总RNA, cDNA Synthesis Kit合成双链cDNA并进行纯化. 用Genechip IVT Labeling kit合成生物素标记的cRNA, 并按RNeasy Total RNA Isolation kit提供试剂盒操作手册对生物素标记cRNA进行纯化. cRNA片段化后与Affymetrix U133 Plus 2.0表达谱芯片在Hybridization Oven 640中 $45^\circ\text{C}$ 杂交16 h.

1.2.3 芯片图像扫描与数据分析: 芯片结果采用GeneChip Scanner 3000进行扫描, Expression Console Version 1.1读取原始数据, 质控合格的数据采用GeneSpring Software 11进行归一化处理及统计分析. 采用单因素方差分析法对样本不同分组的表达信号值进行统计学分析, 组间差异倍数 $>2$ 且 $P<0.05$ 定义为差异表达基因.

1.2.4 生物学通路的富集分析: 将上述差异表

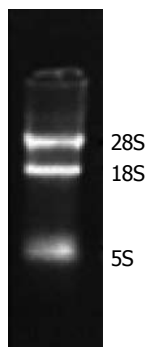


图1 细胞样品提取的RNA凝胶电泳图.

达基因, 导入GeneTrail软件, 在KEGG数据库进行信号通路富集分析, 显著性筛选的标准为 $P<0.05$ .

1.2.5 实时荧光定量PCR: 将实验组、阴性对照组和空白对照组细胞提取总RNA并逆转录为cDNA, 以 $\beta$ -actin为内参进行qRT-PCR, 引物如表1. 扩增条件为:  $95^\circ\text{C}$ 预变性2 min,  $95^\circ\text{C}$ 变性15 s,  $60^\circ\text{C}$ 退火1 min,  $70^\circ\text{C}$ 延伸40 s, 共40个循环. 结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算相对表达量.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析, 各组数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 两组数据间比较采用独立样本 $t$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 芯片检测的质量控制 RNA样品 $A_{260/280}$ 在1.96-1.99之间, 18S和28S电泳条带清晰, 28S条带无明显降解(图1).

2.2 基因芯片数据分析结果 基因芯片数据归一化处理结果如图2, 基因芯片之间基因表达强度的中位数相近, 表示数据具有可比性. 差异表达基因筛选的标准为: 倍数(Fold Chang) $>2$ 或 $<-2$ 、 $P<0.05$ , 显示基因的差异显著性及倍数见“火山图”(图3).

2.3 生物学通路的富集分析结果 GeneTrail软件对差异表达基因信号通路富集分析结果如表2, 3, 表的左侧为信号通路在KEGG数据库的“注释名称”, 表的中间为信号通路相关的具体差异表达基因. 下调的差异表达基因被富集到7条信号通路(表2), 上调的差异表达基因被富集到4条信号通路(表3).

2.4 实时荧光定量PCR验证芯片初筛结果 运用Real-time PCR测得验证基因的表达强度, 经过与内参的比较及转换, 得到验证基因的差异倍数, 从中可以看出PCR验证结果与芯片分析结果基本一致(图4).

## ■ 相关报道

Liu等报道免疫调节分子Tim-3在CHB患者免疫细胞中表达上调, 从而降低免疫细胞清除HBV的能力. Witt-Kehati等最近提出联合应用免疫调节剂、HBV抑制剂才有可能根除HBV. 路东方等提出在后基因组时代, 单一的统计模式逐渐被智能化与综合分析相结合的方式所取代.

■ 创新盘点

通过生物信息学软件来预测差异表达基因的生物功能, 是基因芯片研究的常用方法, 但多数研究仅仅是罗列生物信息学软件的预测结果. 本研究以“富集”到的差异表达基因为基础, 研究分析“富集”到的信号通路之间的联系, 再结合文献对“富集”到差异表达基因的生物功能进行“二次挖掘”, 发现信号通路之间的内在联系及关键的“子信号通路”.

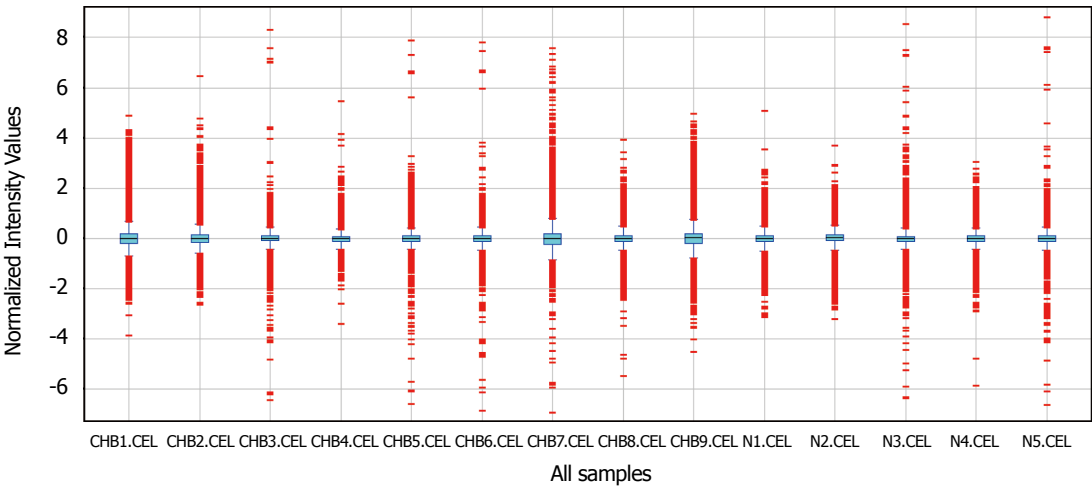


图 2 基因芯片表达数据归一化处理后基因表达强度箱式图. 图中水平轴为实验样本(N1、N2、N3、N4、N5为正常对照组, 余为CHB患者), 纵轴为归一化处理后各基因的表达强度, 归一化处理后各基因芯片的表达强度的中位数在同一水平“0”.

表 1 引物序列表

基因名称	引物序列
<i>PRKCD</i>	上游: 5'-CCTGACTATATCGCCCTGA-3' 下游: 5'-GTCCTTGGACTCCTTGGTGA-3'
<i>PIK3R1</i>	上游: 5'-AGCATTGGGACCTCACATTACACA-3' 下游: 5'-ACTGGAACACAGTCCATGCACATA-3'
<i>PTPRC</i>	上游: 5'-AGCACCTGAGACCCTACC-3' 下游: 5'-TGAAATGCCTTAATCCCCTT-3'
<i>FOXO3</i>	上游: 5'-GCAAAGCAGACCCTCAAAGTG-3' 下游: 5'-TGAGAGCAGATTGGCAAAGG-3'
<i>STAT3</i>	上游: 5'-ACCTGCAGCAATACCATTGAC-3' 下游: 5'-AAGGTGAGGGACTCAAAGTGC-3'
<i>GNAI2</i>	上游: 5'-GCCTACTACCTGAACGACCT-3' 下游: 5'-ATGATGGACGTGTCTGTGAACC-3'

3 讨论

基因芯片能够在基因组的层面整体而全面地分析生物学过程的变化. 本研究选用了美国 Affymetrix 公司生产的 Human Genome U133 Plus 2.0 寡核苷酸芯片, 该芯片包含了 >22000 个探针组, 代表 14500 个已知功能的人类基因<sup>[16]</sup>. GeneSpring 是一套非常实用的生物芯片数据分析软件, 软件预设了基因芯片数据分析流程及参数, 其流程包括数据归一化处理、数据分组、芯片数据质量控制、探针数据质量控制、显著性差异分析、差异性倍数选择等<sup>[17]</sup>. 本研究 GeneSpring 软件对基因芯片数据进行归一化处理后得到约 54680 个转录本, 通过统计学分析, 差异有显著性的基因数目约为 5420 个, 差异大于 2 倍定义为差异表达基因<sup>[18,19]</sup>, 差异表

达基因数目为 417 个, 其中表达上调的基因数目为 205 个, 表达下调的基因数目为 212 个. 基因功能富集分析是目前分析基因芯片数据生物功能的基本方法之一, 基因功能富集分析又称功能聚类分析<sup>[20,21]</sup>. GeneTrail 是一个常用且开放的基因富集分析软件, 整合了 KEGG、TRANSPATH、TRANSFAC 等信号通路数据库<sup>[22]</sup>, 本研究在“KEGG PATHWAY”数据库中, 运用 GeneTrail 软件对差异表达基因进行信号通路的富集分析, KEGG PATHWAY 数据库包括细胞生化过程如代谢、膜转运、信号传递、细胞周期等信号通路信息<sup>[23]</sup>. GeneTrail 软件在下调的 212 个差异表达基因中富集到 7 条信号通路(表 2), 具体为: ErbB、非小细胞肺癌、mTOR、RNA 降



表 2 表达下调差异表达基因的信号通路

信号通路	基因	P值
ErbB通路	<i>EREG</i> 、 <i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i>	0.029282
非小细胞肺癌通路	<i>STK4</i> 、 <i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i>	0.029282
mTOR通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>RHEB</i> 、 <i>RICTOR</i>	0.029282
RNA降解通路	<i>DDX6</i> 、 <i>PAPOLA</i> 、 <i>DIS3</i> 、 <i>TTC37</i>	0.030507
T细胞受体信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i> 、 <i>PTPRC</i>	0.037193
慢性白血病信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i>	0.037765
肾细胞癌信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>ETS1</i>	0.037765

表 3 表达上调差异表达基因的信号通路

信号通路	基因	P值
趋化因子信号通路	<i>STAT1</i> 、 <i>GNB2</i> 、 <i>GNAI2</i> 、 <i>GRK6</i> 、 <i>NCF1</i> 、 <i>HCK</i> 、 <i>STAT3</i> 、 <i>FOXO3</i> 、 <i>PRKCD</i> 、 <i>ARRB1</i> 、 <i>ADCY3</i> 、 <i>JAK3</i>	0.000616
溶酶体信号通路	<i>CTSA</i> 、 <i>CTSD</i> 、 <i>PSAP</i> 、 <i>AP3D1</i>	0.030655
霍乱弧菌感染信号通路	<i>ATP6V0D1</i> 、 <i>CTSB</i> 、 <i>AP1M1</i>	0.030655
IgG Fc受体介导的吞噬作用通路	<i>ACTB</i> 、 <i>ARF1</i> 、 <i>ADCY3</i> 、 <i>ATP6V0D1</i> 、 <i>ATP6V0E1</i>	0.030655
	<i>PRKCD</i> 、 <i>INPP5D</i> 、 <i>NCF1</i> 、 <i>HCK</i> 、 <i>ARPC4</i> 、 <i>SPHK1</i>	0.032924

# 应用要点

本研究对乙型肝炎的发病分子机制研究、新的药物靶点选择和开发有一定的指导作用。也对于基因芯片数据的生物信息学分析提供了一定的经验。

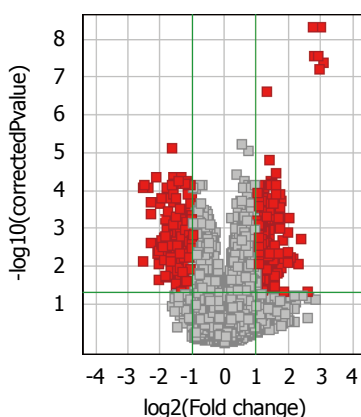


图 3 差异基因“火山图”。图中水平轴代表基因表达量的倍数对数值, 纵轴代表基因差异显著性的“P值”对数值。两条绿色直线对应2倍差异, 绿色横线对应 $P = 0.05$ , 每个红色“方格”代表差异表达基因, 图的右侧红色“方格”代表CHB患者中表达上调的差异表达基因, 图的左侧红色“方格”代表表达下调的差异表达基因。

解、T细胞受体、慢性粒细胞白血病、肾细胞癌等信号通路有显著性差异。

从表2中各信号通路及相关的差异基因可发现除“RNA降解”信号通路以外, 其他信号通路都与PI3K/AKT信号通路相关, 可见PI3K/AKT信号通路是下调差异表达基因的共同信号通路, 提示PI3K/AKT信号通路可能是CHB

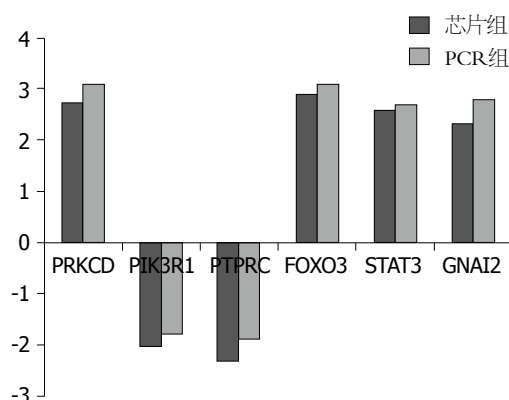


图 4 差异基因RT-PCR验证结果与基因芯片结果比较。图中纵轴代表基因表达的相对倍数, 水平轴为验证的基因。正值表示基因表达上调, 负值则表示基因表达下调。RT-PCR: 逆转录聚合酶链反应。

发病机制的中心环节之一。

PI3K/AKT是一经典的促癌信号通路, 与人体多种肿瘤的发生发展密切相关, 同时也与病毒感染有关<sup>[24,25]</sup>, 近期研究发现: 抑制PI3K/AKT信号通路, 可以促进HBV的转录与复制, 该机制与AKT磷酸化核转录因子HNF4 $\alpha$ 后减少HNF4 $\alpha$ 核定位和与HBV启动子区域结合等密切相关<sup>[26]</sup>。同时Li等<sup>[27]</sup>研究发现PI3K/AKT下调可促进CHB患者T细胞PD-1分子的表达,

# ■名词解释

归一化: 归一化(normalization)的目的是使各次/组测量或各种实验条件下的测量可以相互比较, 消除测量间的非实验差异; 信号通路富集分析: 又称功能聚类分析, 将研究的差异表达基因群“投射”到已知的生物学信息数据库, 利用分析工具进行统计分析, 每个有差异表达基因存在的一个 $p$ 值, 小的 $p$ 值表示差异表达基因在该信号通路中出现了富集。

PD-1的表达是功能缺陷性T细胞的标志性分子。

本研究的差异表达基因分析显示PI3K、AKT在CHB患者中下调, 基因功能富集分析提示PI3K/AKT信号通路可能是CHB发病机制的中心环节之一, 结合现有的研究发现PI3K/AKT的抑制病毒表达、抑制T细胞免疫等作用, 提示PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎患者持续感染的主要环节之一。

下调的差异表达基因信号通路也提示“T细胞受体信号通路的下调”, 其中的差异表达基因PTPRC是T细胞活化的协同刺激信号分子, 是T淋巴细胞发育、活化的重要调节分子, PTPRC的多态性与乙型肝炎、丙肝的易感性相关, 但具体的分子机制不明确<sup>[28]</sup>, PTPRC可能是乙型肝炎免疫抑制机制研究的新位点。

对上调的差异表达基因分析结果显示(表3): 趋化因子、溶酶体、霍乱弧菌感染、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路具有显著性差异。趋化因子信号通路与炎性细胞募集有关<sup>[29]</sup>, 溶酶体、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路与大分子物质降解、清除病毒、抗原递呈等固有免疫反应相关<sup>[30]</sup>, 上述结果提示上调差异表达基因的信号通路与机体的固有免疫为主, 提示CHB患者的固有免疫反应增强。

本研究由于样本量的原因未对CHB患者进行分组对照研究, 未考虑到乙型肝炎患者免疫状况及肝功能不同对研究结果的影响, 故不能对CHB患者的分子免疫机制有更深入的了解。

从本研究也可以发现, 在信号通路数据库内进行差异基因的生物学功能分析, 与信号通路相关的基因数量不到差异基因总数的20%(表2, 3), 遗漏了一部分有生物学意义的差异表达基因, 其原因与信号通路数据库的“注释”有关, 同时这些差异基因也可能是实验的误差所致。

通过CHB患者基因表达谱芯片及差异表达基因的生物学功能等的研究, 对CHB的发病分子机制有了进一步的了解, PI3K/AKT信号通路对于乙型肝炎的药物治疗提供了新的思路, 差异基因PTPRC与T细胞功能是乙型肝炎患者分子免疫机制研究的新方向之一。

## 4 参考文献

- 1 Yoshio S, Kanto T. Host-virus interactions in hepatitis B and hepatitis C infection. *J Gastroenterol*

- 2016; 51: 409-420 [PMID: 26894594 DOI: 10.1093/nar/gkh131]
- 2 Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 2980-2991 [PMID: 26730277 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980]
- 3 Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S71-S83 [PMID: 27084039 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026]
- 4 Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016; 77: 32-39 [PMID: 26895227 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.003]
- 5 Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36 [PMID: 26929917 DOI: 10.5493/wjem.v6.i1.21]
- 6 Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64: 1972-1984 [PMID: 26048673 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809]
- 7 Liu Y, Gao LF, Liang XH, Ma CH. Role of Tim-3 in hepatitis B virus infection: An overview. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2294-2303 [PMID: 26900291 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2294]
- 8 Wang XL, Ren JP, Wang XQ, Wang XH, Yang SF, Xiong Y. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3268-3274 [PMID: 27004005 DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3268]
- 9 Said ZN, Abdelwahab KS. Induced immunity against hepatitis B virus. *World J Hepatol* 2015; 7: 1660-1670 [PMID: 26140085 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1660]
- 10 Witt-Kehati D, Bitton Alaluf M, Shlomai A. Advances and Challenges in Studying Hepatitis B Virus In Vitro. *Viruses* 2016; 8: pii E21 [PMID: 26784218 DOI: 10.3390/v8010021]
- 11 Braun R. Systems analysis of high-throughput data. *Adv Exp Med Biol* 2014; 844: 153-187 [PMID: 25480641 DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2\_8]
- 12 吴斌, 沈自尹. 基因表达谱芯片的数据分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 68-74
- 13 Mantione KJ, Kream RM, Kuzelova H, Ptacek R, Raboch J, Samuel JM, Stefano GB. Comparing bioinformatic gene expression profiling methods: microarray and RNA-Seq. *Med Sci Monit Basic Res* 2014; 20: 138-142 [PMID: 25149683 DOI: 10.12659/MSMBR.892101]
- 14 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *肝脏* 2011; 16: 2
- 15 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 177-183
- 16 Vathipadiekal V, Wang V, Wei W, Waldron L, Drapkin R, Gillette M, Skates S, Birrer M. Creation of a Human Secretome: A Novel Composite Library of Human Secreted Proteins: Validation Using Ovarian Cancer Gene Expression Data and a Virtual Secretome Array. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4960-4969 [PMID: 25944803 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3173]
- 17 Dresen IM, Hüsing J, Kruse E, Boes T, Jöckel KH.

- Software packages for quantitative microarray-based gene expression analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 417-437 [PMID: 14683435 DOI: 10.2174/1389201033377436]
- 18 Zhou W, Zhang K, Chen D, Gao P, Wang Q. Gene microarray analyses for potential biomarkers of single and recurrent venous thromboembolism. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7358-7366 [PMID: 26397997 DOI: 10.3892/mmr.2015.4349]
  - 19 He H, Cao S, Niu T, Zhou Y, Zhang L, Zeng Y, Zhu W, Wang YP, Deng HW. Network-Based Meta-Analyses of Associations of Multiple Gene Expression Profiles with Bone Mineral Density Variations in Women. *PLoS One* 2016; 11: e0147475 [PMID: 26808152 DOI: 10.1371/journal.pone.0147475]
  - 20 Curtis RK, Oresic M, Vidal-Puig A. Pathways to the analysis of microarray data. *Trends Biotechnol* 2005; 23: 429-435 [PMID: 15950303 DOI: 10.1016/j.tibtech.2005.05.011]
  - 21 Bessarabova M, Ishkin A, JeBailey L, Nikolskaya T, Nikolsky Y. Knowledge-based analysis of proteomics data. *BMC Bioinformatics* 2012; 13 Suppl 16: S13 [PMID: 23176192 DOI: 10.1186/1471-2105-13-S16-S13]
  - 22 Backes C, Keller A, Kuentzer J, Kneissl B, Comtesse N, Elnakady YA, Müller R, Meese E, Lenhof HP. GeneTrail--advanced gene set enrichment analysis. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: W186-W192 [PMID: 17526521 DOI: 10.1093/nar/gkm323]
  - 23 Kanehisa M, Goto S, Hattori M, Aoki-Kinoshita KF, Itoh M, Kawashima S, Katayama T, Araki M, Hirakawa M. From genomics to chemical genomics: new developments in KEGG. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D354-D357 [PMID: 16381885 DOI: 10.1093/nar/gkj102]
  - 24 Diehl N, Schaal H. Make yourself at home: viral hijacking of the PI3K/Akt signaling pathway. *Viruses* 2013; 5: 3192-3212 [PMID: 24351799 DOI: 10.3390/v5123192]
  - 25 Zhang J, Yu XH, Yan YG, Wang C, Wang WJ. PI3K/Akt signaling in osteosarcoma. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 182-192 [PMID: 25704303 DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.011]
  - 26 Rawat S, Bouchard MJ. The hepatitis B virus (HBV) HBx protein activates AKT to simultaneously regulate HBV replication and hepatocyte survival. *J Virol* 2015; 89: 999-1012 [PMID: 25355887 DOI: 10.1128/JVI.02440-14]
  - 27 Li M, Sun XH, Zhu XJ, Jin SG, Zeng ZJ, Zhou ZH, Yu Z, Gao YQ. HBcAg induces PD-1 upregulation on CD4<sup>+</sup>T cells through activation of JNK, ERK and PI3K/AKT pathways in chronic hepatitis-B-infected patients. *Lab Invest* 2012; 92: 295-304 [PMID: 22042085 DOI: 10.1038/labinvest.2011.157]
  - 28 Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses* 2015; 7: 1540-1557 [PMID: 25807057 DOI: 10.3390/v7031540]
  - 29 Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]
  - 30 Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor pathways during active and passive immunization. *Immunol Rev* 2015; 268: 88-103 [PMID: 26497515 DOI: 10.1111/imr.12343]

#### 同行评价

本文研究较重要, 对乙型肝炎的研究有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展

黄宇, 梁健

### ■背景资料

Dieulafoy病, 是罕见引起上消化道大出血的原因之一。由于其致病机制迥异于一般消化道出血, 故应用常规抑酸方法治疗收效甚微。近十年来, 内镜止血技术蓬勃发展并已取代手术成为首选方案。其中, 内镜下金属钛夹止血迅速、疗效显著, 日益受到临床一线医生青睐。但目前尚缺乏关于内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的大宗报道。

黄宇, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

梁健, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011

黄宇, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的研究。

**作者贡献分布:** 本综述由黄宇与梁健共同完成; 黄宇主要负责参考文献的查阅和整理、文章内容的撰写和修改以及全文细节的考究和推敲; 梁健主要负责论文课题的设计、文章脉络的整理和最终成文的定稿。

**通讯作者:** 梁健, 教授, 主任医师, 博士生导师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。1293363632@qq.com  
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-04-19  
修回日期: 2016-04-30  
接受日期: 2016-05-09  
在线出版日期: 2016-06-08

China. 1293363632@qq.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-04-30

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### Abstract

Dieulafoy's disease is one of the rare causes of upper gastrointestinal bleeding. Since its pathogenesis is different from that of common gastrointestinal bleeding, traditional acid suppression method has a poor therapeutic effect. Over the past decade, endoscopic hemostatic technologies have developed rapidly and have been vigorously recommended as the preferred method to replace surgery. Among them, endoscopic metal clamp stops bleeding quickly, has a definite curative effect distinctly, and is increasingly advocated by clinicians. However, large-sample studies on endoscopic metal titanium clamp in the treatment of bleeding in Dieulafoy disease are still lacking. This paper systematically reviews the recent advances in the treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp.

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

**Key Words:** Endoscopic; Metal titanium clamp; Dieulafoy's disease; Research progress

Huang Y, Liang J. Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2492-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2492.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2492>

### Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp

Yu Huang, Jian Liang

Yu Huang, Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian Liang, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Jian Liang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region,

### ■同行评议者

曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科

## 摘要

Dieulafoy病, 是罕见引起上消化道大出血的原因之一。由于其致病机制迥异于一般消化道出血, 故应用常规抑酸方法治疗收效甚微。近十年来, 内镜止血技术蓬勃发展并已取代手术成为首选方案。其中, 内镜下金属钛夹止血迅速、疗效显著, 日益受到临床一线医生青睐。但目前尚缺乏关于内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的大宗报道, 本文试将目前国内外运用该治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作一系统综述。

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

关键词: 内镜; 金属钛夹; Dieulafoy病; 研究进展

**核心提示:** 内镜下金属钛夹作为近十年来的一项治疗Dieulafoy病出血的新技术, 具有操作方便、止血快速、性能良好、创伤微小等明显优势, 其成功率可高达90%以上, 值得临床推广应用。

黄宇, 梁健. 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2492-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2492.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2492>

## 0 引言

Dieulafoy病, 即黏膜下恒径动脉综合征, 亦有别名曰Dieulafoy损伤、Dieulafoy溃疡。其由法国外科医生Georges Dieulafoy于1898年最先描述报道而得名<sup>[1]</sup>, 目前临床上通常简称为杜氏病。胃镜是Dieulafoy病的诊断标准<sup>[2]</sup>, 基于受具体病灶不同和观察者能力高低等因素影响, 尽管其内镜下表现不尽相同, 但总体而言均具有以下特点: (1)病灶位置表浅而略呈凹陷; (2)黏膜缺损微小, 有动脉呈喷射性出血或血管残端呈活动性出血抑或点状血凝块附着。Juler等<sup>[3]</sup>、Mikó等<sup>[4]</sup>研究表明其病理特征为黏膜糜烂或缺损如卵圆形, 约1-3 mm直径动脉残端于病灶中央突出, 其位置常不超过胃贲门下6 cm以外范围; 病灶位于胃以外脏器者不足三成, 最常见于十二指肠, 而如食管、小肠、结肠、支气管者亦有见到。Yamaguchi等<sup>[5]</sup>、Sone等<sup>[6]</sup>均表示其镜下成像为: (1)有别于消化性溃疡常见病灶, 其典型病灶为贲门下6 cm范围, 发于近端胃部者几逾2/3, 少见胃窦部; (2)黏膜缺损面积小而孤立, 多为2-5 mm直径; (3)缺损黏膜周

围未见明显炎症浸润; (4)血管断端突出于黏膜缺损; (5)血管裸露不时附着血痂, 抑或渗血甚至搏动性出血。另据国外文献<sup>[7]</sup>报道, 该病内镜亦表现为: (1)孤立性黏膜缺损多呈2-5 mm直径, 周围无明显炎症; (2)病灶位于胃贲门下6 cm小弯侧内者多见; (3)裸露血管常伴血痂、渗血或搏动性出血。另有相关报道<sup>[8]</sup>, 该病有以下镜下特点: 胃小溃疡表浅略凹陷, 可伴喷射状出血及表面附有血痂之血管循行; 黏膜表面有小动脉孤立突出且呈搏动性出血, 胃腔内血液全有或全无征。Jeon等<sup>[9]</sup>认为其胃镜下特点为: 黏膜缺损常<3 mm, 周围正常黏膜可见有动脉性喷血或微小搏动性出血; 黏膜缺损细小或有血管突出于正常周围黏膜, 伴或不伴活动性出血; 小黏膜缺损和新鲜血痂之间有细小正常黏膜过渡。而据国内相关资料报道, 该病内镜下特征表现为: 孤立性10 mm以内多呈圆形或类圆形的糜烂或浅表溃疡, 其中央可见小动脉搏动性出血, 黏膜上常显露出附有凝血块的血管。赵景涛等<sup>[10]</sup>认为该病内镜下有以下几种表现: (1)胃小弯垂直部黏膜局灶性缺损伴喷射状出血或汗样渗血; (2)浅表凹陷胃黏膜表面附着凝血块或血痂, 时有突出孤立小动脉呈搏动性出血; (3)在无出血期间胃内会干净如故, 出血灶较为隐匿不易发现, 即所谓全有或全无征。陈其奎等<sup>[11]</sup>研究认为该病典型内镜下表现为: (1)局部点状破损或浅表溃疡常伴点喷射状出血; (2)病灶胃黏膜中间常走行有点状血凝块或血痂附着并伴有表面渗血之血管; (3)病灶黏膜表面可有孤立搏动性出血小动脉突出; (4)少见病灶黏膜表面于活动性出血时呈点状样渗血; (5)病灶多为容易忽略微小孤立性黏膜或浅表溃疡, 中央可见破裂出血或被血栓堵塞的小动脉; (6)病灶位置不一, 多见于胃贲门小弯侧, 罕见于十二指肠、空肠或结肠等胃远端; (7)呈周期性出血, 亦即全有或全无特征。有学者<sup>[12,13]</sup>认为其有下列几种内镜下表现: (1)贲门区黏膜喷射状出血呈局灶性缺损; (2)表面附着血痂或凝血之血管循行于浅表凹陷胃黏膜中间; (3)偶见搏动性出血之小动脉孤立突出于黏膜表面; (4)少见有黏膜于活动性出血时呈汗样渗血; (5)胃内血液呈全有或全无征。金平等<sup>[14]</sup>研究认为此病的主要内镜所见为: (1)贲门区孤立性胃黏膜局灶性缺损伴喷射性出血; (2)附着凝血块之动脉孤立突出于<1 cm黏膜缺损; (3)搏动性喷血

## ■ 研究前沿

Dieulafoy病作为罕见引起上消化道大出血的原因之一, 随着近年来内镜技术的不断发展, 越来越受到临床一线医生的关注, 其报道也屡见报端。而关于其治疗则更是成为当今消化内科疾病研究的重点和热点。本文虽已对目前国内外运用内镜下钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作了系统综述, 但关于综合运用多种方法治疗Dieulafoy病出血尚缺乏大宗研究报道, 亟待后来者继续努力探索。

## ■ 相关报道

纵观诸家之文, 或是对Dieulafoy病进行系统综述, 或是比较几种治疗方法的疗效, 或是对有限病例进行某种治疗或联合治疗进行报道, 或是进行个案报道等, 虽各具特色, 但篇幅有限。

**■ 创新盘点**

本文基于近十年来国内外数十篇期刊文献的阅览、分析、比较、提炼并升华、浓缩而成。从Dieulafoy病的镜下特点及内镜下钛夹治疗的必要性、特点及原理、适应证、操作要点、疗效、优劣势等六大方面, 集各家之言、融个人之见, 尤其是在内镜下钛夹治疗的适应证、操作要点、疗效、优劣势四个方面, 更是将内镜下钛夹治疗的必要性娓娓道来, 有理可依、有据可明、有路可循、有例可鉴, 可谓独辟蹊径, 有望共飨读者, 让诸位眼前一亮。

小动脉突出于黏膜表面, 近期出血则可见病灶基底表面糜烂、喷血, 有棕褐色血栓、血痂、小动脉隆起或呈息肉状隆起。内镜下间接表现为: 胃及十二指肠球部充满搏动性渗血或新鲜血液, 黏膜表面附着血痂。冯明玉等<sup>[15]</sup>认为其胃镜下呈现为: (1)喷射状出血(来源于<3 mm表浅黏膜缺损)或渗血或沉积有新鲜血凝块, 而周围黏膜正常; (2)不同于一般溃疡之凹陷, 小表浅黏膜缺损表面可有血管突出, 而周围黏膜表现却正常, 伴或不伴活动性出血。据近年来王远新<sup>[16]</sup>报道该病内镜下主要特征包括: (1)孤立性2-5 mm直径黏膜缺损或糜烂周围无明显炎症; (2)黏膜缺损中央可见附着血痂血管呈喷射性或搏动性出血裸露; (3)出血间歇时仅见小圆锥样隆起于黏膜表面, 病灶隐匿。而赵德娥等<sup>[17]</sup>认为该病内镜下至少表现出以下其中一项: (1)微小黏膜缺损或正常黏膜动脉呈喷射性出血; (2)微小黏膜缺损或正常黏膜中可见有或无活动性出血之血管残端; (3)点状新鲜血凝块附着于微小黏膜缺损或正常黏膜中。

**1 内镜下金属钛夹治疗的必要性**

20世纪80年代以前, 公认手术为治疗Dieulafoy病主要手段, 而局部楔形切除术则是首选<sup>[18]</sup>, 但手术需要首先明确出血灶, 且创伤大, 常作为最终选择方案。而内科保守治疗常无效<sup>[19]</sup>, 旨在为后续治疗奠定基础。目前临床上亦罕有报道指出仅仅依赖药物就能成功者, 常用内镜止血方法, 诸如热凝、激光、局部注射药物等, 均很难奏效, 且再出血率高<sup>[20]</sup>。喷洒药物作为最常用亦最简单的内镜下止血方法<sup>[21]</sup>, 对于出血量较大者常无效。局部注射(如肾上腺素)虽有较高止血率, 但经生理盐水稀释后吸收快, 再出血风险高<sup>[22]</sup>。与电凝、微波法一样, 局部注射也会造成黏膜损害程度加大或加深, 再出血甚至穿孔风险高, 重复性治疗困难<sup>[23]</sup>。自1988年有报道指出Pointer等率先在内镜下治疗Dieulafoy病成功后, 内镜治疗不但深入长足发展, 还成为该病诊疗首选方案。Boron等<sup>[24]</sup>认为, 内镜下止血是目前上消化道出血首选治疗措施, 特别是内镜下金属钛夹更被广泛用于治疗上消化道出血。

**2 内镜下金属钛夹的特点及原理**

作为一种非过敏性材料, 金属钛夹具有诸如轻质量、高硬度、耐腐蚀和易传导等显而易见

优点, 现已普遍应用于医疗领域中。金属钛夹的用途和类型据相关报道<sup>[25]</sup>可分为3种: (1)标记组织: MD-59; (2)固定组织: MH-858、859; (3)止血: MD-850。属Olympus系列者用于: (1)标记内镜; (2)止血: 溃疡性、<2 mm动脉性及结肠憩室出血, <1.5 cm直径息肉预防性切除出血; (3)夹闭<5 mm胃肠道穿孔。作为一种物理止血方法, 金属钛夹治疗上消化道出血的机制与外科结扎或缝合血管类同, 两者均是利用器械闭合力, 将出血血管残端及其周围组织同时夹闭, 以闭合血管、阻断血流, 最终实现成功止血。较之于外科手术, 其操作便、止血佳、创伤小、费用廉、恢复快, 且无疼痛、不良反应少、局部创伤轻、再出血率低, 亦不损伤其余消化道, 夹闭约3 wk后可自行脱落, 随粪便排出, 不会造成机体明显不适。国外的专家学者<sup>[5,26]</sup>普遍认为钛夹止血原理犹如活检钳, 钳瓣如夹子状将小血管夹闭并脱落后仍能钳住血管残端, 并形成血凝块进而成功止血。

国内沈琰等<sup>[20]</sup>认为与外科结扎或缝合血管一样, 其亦是一种物理机械方法, 将病灶及其周围组织箍紧阻断出血来源, 但组织既不发生凝固, 亦不会变性甚或坏死, 出血病灶愈合也不受影响, 尚能提高操作准确性, 反复操作直至达到满意止血。吴云林<sup>[27]</sup>、季峰等<sup>[28]</sup>认为钛夹止血原理与其他内镜止血截然不同, 是利用夹子闭合力夹紧出血血管及其周围黏膜组织, 与“外科血管结扎”有异曲同工之妙, 最终阻断血流、成功止血; 钛夹夹取组织少, 几乎没有穿孔风险, 无溃疡或使原有溃疡损伤加重之患。

**3 内镜下金属钛夹的适应证**

孙威等<sup>[29]</sup>认为金属钛夹主要用于局灶性、直径2-3 mm血管破裂及溃疡性出血的治疗。因Dieulafoy病所致上消化道出血, 常为局灶性及直径<3 mm血管破裂出血, 因此只要发现出血病灶一般均可行内镜下钛夹止血, 并可重复多次钳夹, 直到止血满意。而且不管是短期观察抑或是长期随访, 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病小动脉出血均可达到满意效果。

**4 内镜下金属钛夹的操作要点**

(1)充分暴露视野: 保持清晰视野, 是成功止血的前提保障。徐显林等<sup>[30]</sup>认为, 成功准确置入钛夹一大关键是要维持清晰视野, 否则后续止



血工作将举步维艰. 如遇上消化道大出血者应迅速补充血容量纠正休克, 并立即行急诊内镜检查, 用生理盐水(冰生理盐水易使血管收缩, 不易暴露出血灶)反复冲洗胃腔直至清除残留积血, 用电动洗胃机冲掉血凝块及残渣直至充分暴露视野; (2)适时巧妙释放钛夹: 程红等<sup>[31]</sup>研究认为, 清洁视野明确出血病灶后, 将钛夹垂直横跨病灶并轻抵出血点, 使张开钛夹两臂中心点对准出血病灶顺势将周围黏膜一并夹住; 务必保证第一个钛夹准确夹住出血点, 否则对于喷射性或波动性出血者, 将会引起病灶局部积血影响出血点观察; (3)调整好钛夹与出血灶接触角度: 欧若威<sup>[32]</sup>研究表明金属夹与出血灶接触适宜角度范围为45°-90°, 而最佳角度为90°(垂直夹闭最为牢固), 小于45°止血夹易脱落或早脱落导致再出血可能. 位于胃底侧壁及十二指肠球部者, 如一时难以调至最佳角度, 可在胃镜前端装上改良透明帽以降低操作难度同时提高准确性; (4)掌握好钳夹深度: 同时钳夹破裂血管与周围深层组织, 适度用力下插(过浅则钛夹脱落早而有再出血可能, 过深则易穿孔或难脱落); (5)观察钛夹释放后状态: 程红等<sup>[31]</sup>认为夹闭牢固指征为钛夹直立或固定, 钳夹后可反复用生理盐水冲洗以免漏掉某些出血灶, 结合运用质子泵抑制剂和/或黏膜保护剂等综合治疗可进一步提高其止血疗效.

## 5 内镜下金属钛夹的疗效

Dieulafoy病出血行内镜下金属钛夹钳夹治疗会受到操作水平和病灶位置等主客观因素影响, 但就一般而言, 其成功率均可达90%以上<sup>[33]</sup>. 少有治疗无效者. 由于该技术在国内外开展早、实践多, 其止血率可实现在95%左右; 而我国起步稍晚, 临床报道也有限, 截至目前, 也只是省市一级的大型三甲医院有技术进行, 但平均有效止血率也将近85%. Ishikawa等<sup>[34]</sup>报道其即时止血率达100.0%, 有效止血率达98.3%, 再出血率低至7.5%, 推荐其为内镜下首选止血方案. 在Gauci等<sup>[35]</sup>看来其治疗与消化性溃疡迥然不同, 应优先考虑内镜治疗, 其有效率可逾90%, 尤其是钛夹更可以大大提高成功率. 另据相关文献<sup>[36]</sup>报道, 与注射和热凝固治疗对比而言, 尤其是粗大血管, 金属钛夹止血更加有效、安全而可靠. 与国外相比, 国内许多临床

医务工作者们也迎头赶上. 郭世斌等<sup>[37]</sup>报道金属夹治疗上消化道出血即时止血率为100%. 据龙威等<sup>[38]</sup>报道, 18例Dieulafoy病上消化道大出血者金属夹止血即时止血率和存活率均可达100%. 邓传珍等<sup>[39]</sup>通过统计学软件分析也认为钛夹治疗消化性溃疡大出血, 与单纯药物治疗组比较有非常显著差异, 患者入院12 h内止血率达90%, 输血量亦显著减少. 而王敏等<sup>[40]</sup>报道23例Dieulafoy病中, 10例内镜下钛夹止血均成功, 止血率达100%. 欧若威<sup>[32]</sup>开展应用金属钛夹止血治疗该病, 也取得良好效果(21例Dieulafoy病出血者均止血成功, 即时止血率100%). 另据曾斌等<sup>[41]</sup>报道其止血成功率高达84%-100%. 王忱等<sup>[42]</sup>在总结19例杜氏病诊断与救治经验时发现, 胃镜下止血成功率达84.2%, 中转手术率达15.8%. 据汪洋等<sup>[43]</sup>报道金属钛夹即时止血成功率也达91.2%, 治疗后再次出血率仅为13.6%, 总的转手术几率为16.7%, 而较高再出血率考虑与诸多客观因素有关, 如活动性出血时视野不佳、难以明确出血点、病灶位置不佳等, 最终导致金属钛夹释放欠佳. 根据临床信息、内镜下表现和治疗效果, 可对Dieulafoy病出血者进行疗效评价. 性别、年龄、用药、相关疾病、有无休克以及输血用量等, 一般归属于临床信息. 而出血情况和出血灶的具体位置(胃体、胃窦、十二指肠等)则为内镜下表现. 据张晓天等<sup>[44]</sup>研究报道, 可对治疗效果进行评判: (1)初始止血成功: 出血停止; 成功夹闭血管残端或黏附凝血块的微小黏膜缺损; (2)初始止血失败: 治疗后仍有持续性出血; (3)出血复发: 病情稳定后仍出现新发呕血和/或黑便; 收缩压突然降低(>30 mmHg); 血红蛋白持续下降( $\geq 20$  g/L).

## 6 内镜下金属钛夹的优劣势

内镜下金属钛夹可直接夹闭肉眼可见出血灶, 既能快速愈合出血灶, 又不引起伤口周围黏膜过度损伤, 方便易行、迅速准确、安全保障. 邓全军等<sup>[45]</sup>认为其具有如下优势: (1)血流阻断迅速, 封闭创口更利于创面愈合; (2)止血准确快速; (3)局部组织损伤小, 不存在可能并发症; (4)1-3 wk后钛夹多可自行脱落, 随食渣及粪便排出体外, 不损伤肠道, 亦不碍病灶修复和愈合. 程德希等<sup>[46]</sup>研究表明, 与其他方法相比, 其再出血率、愈合时间、大便潜血转阴

## 应用要点

本文将目前国内、外运用该技术治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作了系统综述, 对运用该技术的必要性、适应症、操作要点、疗效、优劣势等方面作了详细具体的表述, 以期帮助广大临床一线医生更好的遴选和操作, 做到成竹在胸, 了然于心, 有望推动该技术进一步发展和普及.

## 名词解释

金属钛夹: 一般由纯钛丝或钛合金丝压制而成, 包括一外形呈V字形的夹体(由V字形夹合段和设置有横槽的夹持段构成)和交合成<180度钝角的夹合段以及夹持段。夹体的夹持段内侧面设置有横槽, 夹体内侧有一条沟槽。他结构设计合理、使用方便可靠、夹持性能好、夹持后不会移位, 临床上主要用于行腹腔镜手术时夹闭腔内组织, 亦多适用于结扎胆囊管、胆囊动脉等。

时间、治愈率及生活质量等方面, 均有明显优势: 可直接截断血流, 封闭创面, 最终促进创口愈合; 即使再出血, 仍可反复钳夹直至止血。另有研究<sup>[44]</sup>报道, 异于硬化剂注射和热凝, 钛夹对出血病变周围组织损伤明显要小, 其止血迅速亦不会形成局部较大坏死性溃疡。在肖梅等<sup>[47]</sup>看来, 金属钛夹尚能为栓塞治疗和外科手术定位病灶, 在止血失效时为后续治疗奠定基础。

病灶和术者对内镜下行金属钛夹治疗影响大, 其偏向于治疗柔软性好、无瘢痕化的病灶, 且对术者操作技术要求高, 若一时钳夹疏忽尚有再出血可能, 为安全起见亦应常规备急诊手术。向阳<sup>[48]</sup>分析认为金属钛夹止血有如下不足: (1)不适于十二指肠球腔变形狭小和纤维化者; (2)若钳夹不牢固, 夹子脱落过早或易脱落则有再出血可能; (3)由于空间不足或病灶与钛夹难以垂直, 导致钛夹释放困难或固定不良, 位于十二指肠球部大弯侧, 尤其是靠近幽门侧出血灶者, 止血效果欠佳。颜丽萍等<sup>[49]</sup>研究认为: (1)基于病灶基底硬、止血夹难闭合及易脱落等诸多因素影响, 病灶纤维化者效果欠佳; (2)受视野暴露欠佳、金属夹打开幅度不足所致, 十二指肠腔狭小或变形者亦不适用; (3)为避免血压陡增引起再出血可能, 合并高血压者需同时注意监控。理论上说, 用该技术后亦存在再出血可能<sup>[50]</sup>。原因如下: (1)操作不佳常难以夹闭切线位出血灶; (2)病变纤维化者不宜用; (3)无法解决恒径动脉及其附近血供问题。

## 7 结论

内镜下金属钛夹作为近十年来的一项治疗Dieulafoy病出血的新技术, 具有操作方便、止血迅速、性能良好、创伤微小等明显优势, 值得临床推广应用。

## 8 参考文献

- Bhatia P, Hendy MS, Li-Kam-Wa E, Bowyer PK. Recurrent embolotherapy in Dieulafoy's disease of the bronchus. *Can Respir J* 2003; 10: 331-333 [PMID: 14530826 DOI: 10.1155/2003/729714]
- Romãozinho JM, Pontes JM, Lérias C, Ferreira M, Freitas D. Dieulafoy's lesion: management and long-term outcome. *Endoscopy* 2004; 36: 416-420 [PMID: 15100950 DOI: 10.1055/s-2004-814322]
- Juler GL, Labitzke HG, Lamb R, Allen R. The pathogenesis of Dieulafoy's gastric erosion. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 195-200 [PMID: 6199971]
- Mikó TL, Thomázy VA. The caliber persistent artery of the stomach: a unifying approach to gastric aneurysm, Dieulafoy's lesion, and

submucosal arterial malformation. *Hum Pathol* 1988; 19: 914-921 [PMID: 3042598 DOI: 10.1016/s0046-8177(88)80006-6]

- Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Imao Y, Aoki K, Morita Y, Miura M, Morozumi K, Ishida H, Takahashi S. Short-term and long-term benefits of endoscopic hemoclip application for Dieulafoy's lesion in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 653-656 [PMID: 12709692 DOI: 10.1067/mge.2003.183]
- Sone Y, Kumada T, Toyoda H, Hisanaga Y, Kiriya S, Tanikawa M. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449-453 [PMID: 15844024 DOI: 10.1055/s-2005-861288]
- Burley RM, Gavrielides I. Dieulafoy lesion presenting as severe anaemia in a soldier. *J R Army Med Corps* 2014; 160: 56-57 [PMID: 24535978 DOI: 10.1136/jramc-2013-000062]
- Gomerčić Palčić M, Ljubičić N. Mini-loop ligation of a bleeding duodenal Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3505-3507 [PMID: 23801846 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3505]
- Jeon HK, Kim GH. Endoscopic Management of Dieulafoy's Lesion. *Clin Endosc* 2015; 48: 112-120 [PMID: 25844338 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.112]
- 赵景涛, 刘玉兰. 21世纪医师丛书-消化内科分册. 第1版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2000: 70
- 陈其奎, 何兴祥, 朱兆华. 消化疾病诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 418
- 黄传亮, 于秀华, 宗跃彩. 内镜诊治Dieulafoy病急性上消化道大出血11例分析. *哈尔滨医药* 2008; 28: 20
- 吴艳姣. 内镜诊治杜氏病21例临床分析. *中国现代医药杂志* 2008; 10: 80-81
- 金平, 黄小娥, 朱键勇, 鄢时国. 十二指肠降部Dieulafoy病1例. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 682
- 冯明玉, 尉迟敏. 上消化道Dieulafoy病变的临床表现与胃镜分析. *临床和实验医学杂志* 2009; 8: 96-97
- 王远新. Dieulafoy病致消化道出血的诊治. *中国临床医生* 2012; 40: 15-18
- 赵德娥, 张辉, 苗涛, 朱天兴. Dieulafoy病34例临床及内镜下诊治分析. *临床急诊杂志* 2013; 14: 256-257
- 贾爱国. 胃镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病变出血的临床研究. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 1034-1035
- Stojakov D, Velicković D, Sabljak P, Bjelović M, Ebrahimi K, Spica B, Sljukić V, Pesko P. Dieulafoy's lesion: rare cause of massive upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Iugosl* 2007; 54: 125-129 [PMID: 17633872 DOI: 10.2298/aci0701125s]
- 沈琰, 孙梅, 夏金荣. 内镜止血夹治疗急性上消化道大出血的临床研究. *中国内镜杂志* 2001; 7: 53-54
- 吴江山, 阮素莲, 韦秀芳. 急性非静脉曲张性上消化道出血的不同内镜治疗方法比较. *吉林医学* 2011; 32: 7300-7301
- 蒋伟, 沈云志, 汪良芝. 急诊内镜对Dieulafoy病的诊治价值. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 368-369
- 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 700-703
- Boron B, Mobarhan S. Endoscopic treatment of Dieulafoy hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 518-520 [PMID: 3500201 DOI: 10.1097/00004836-198710000-00005]
- 张莲梅, 赵植, 张宁. 钛夹在消化道出血性疾病中的临床应用. *中国民康医学* 2008; 20: 92-97
- Linhares MM, Filho BH, Schraibman V, Goitia-

- Durán MB, Grande JC, Sato NY, Lourenço LG, Lopes-Filho GD. Dieulafoy lesion: endoscopic and surgical management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 1-3 [PMID: 16552369 DOI: 10.1097/01.sle.0000202191.59322.5f]
- 27 吴云林. 消化内科新进展. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 144-148
  - 28 季峰, 徐萍, 许国强, 陈李华, 陈卫星, 厉有名. 金属钛夹治疗急性非静脉曲张性消化道大出血. *中华消化杂志* 2005; 25: 567-568
  - 29 孙威, 王强. Dieulafoy病诊治进展. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 494-497
  - 30 徐显林, 张印, 刘翠青, 徐静华. 内镜下钛夹钳夹治疗Dieulafoy病出血的体会. *现代消化及介入诊疗* 2012; 17: 46-47
  - 31 程红, 王辉. 经内镜金属钛夹止血治疗上消化道Dieulafoy病. *实用医药杂志* 2012; 29: 784-785
  - 32 欧若威. 内镜金属钛夹治疗Dieulafoy病出血诊疗分析. *医学临床研究* 2007; 24: 480-481
  - 33 Eltawansy SA, Thyagarajan B, Baig N. Dieulafoy lesion in the ascending colon presenting with gastrointestinal bleeding and severe anemia complicated by a coexisting severe resistant chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Case Rep Gastrointest Med* 2014; 2014: 203678 [PMID: 25405040 DOI: 10.1155/2014/203678]
  - 34 Ishikawa S, Inaba T, Wato M, Takashima S, Mizushige T, Izumikawa K, Miyoshi M, Kawai K. Exposed blood vessels of more than 2 mm in diameter are a risk factor for rebleeding after endoscopic clipping hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer. *Dig Endosc* 2013; 25: 13-19 [PMID: 23286251 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01333.x]
  - 35 Gauci J, Galea S, Galea J, Schembri M. Extragastroic Dieulafoy's lesion. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: [PMID: 25216921 DOI: 10.1136/bcr-2014-204627]
  - 36 Nojkov B, Cappell MS. Gastrointestinal bleeding from Dieulafoy's lesion: Clinical presentation, endoscopic findings, and endoscopic therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 295-307 [PMID: 25901208 DOI: 10.4253/wjge.v7.i4.295]
  - 37 郭世斌, 谭育红, 马静. 经内镜金属夹钳夹术治疗上消化道出血. *中国内镜杂志* 2002; 8: 31-32
  - 38 龙威, 赵燕萍. 金属夹法治疗胃Dieulafoy病致上消化道大出血探讨. *临床内科杂志* 2004; 21: 98
  - 39 邓传珍, 朱惠明, 张转好. 经内镜放置钛夹治疗消化性溃疡大出血效果观察. *广西医学* 2004; 26: 324-326
  - 40 王敏, 杨丽华, 缪林. 老年人Dieulafoy病23例内镜诊治分析. *中国老年学杂志* 2006; 26: 1743-1744
  - 41 曾斌, 姚育红, 胡光胜, 戴勇, 廖爱军. 内镜下金属夹治疗非静脉曲张性消化道出血的疗效观察. *中国内镜杂志* 2011; 17: 1338-1340
  - 42 王忱, 王娟, 侯学忠, 关斌. 胃黏膜下恒径小动脉破裂大出血的诊断治疗分析. *临床军医杂志* 2013; 41: 613-614, 617
  - 43 汪洋, 盛显仓. 内镜下三种不同方法治疗Dieulafoy病出血效果观察. *中国乡村医药杂志* 2014; 21: 26-27
  - 44 张晓天, 郝玉川, 孙思予. 内镜下止血夹治疗上消化道Dieulafoy病的近期和远期疗效观察. *内蒙古医学杂志* 2005; 37: 886-888
  - 45 邓全军, 李永芹, 谢立群, 任万英, 李华. 内镜下金属钛夹联合纤维蛋白胶治疗Dieulafoy病上消化道出血疗效观察. *中华实用诊断与治疗杂志* 2010; 24: 1212-1213
  - 46 程德希, 陈会松. 急诊胃镜钛夹术对老年Dieulafoy病的疗效评价. *实用医学杂志* 2007; 23: 713-714
  - 47 肖梅, 王巧民, 郑邦海, 贾勇, 吴正祥, 张开光, 丁西平, 张明黎, 解丽. 急诊胃镜金属钛夹治疗Dieulafoy病35例疗效观察. *安徽医药* 2011; 15: 742-743
  - 48 向阳. 内镜下金属钛夹治疗上消化道Dieulafoy病的临床分析. *医药论坛杂志* 2012; 33: 77-78
  - 49 颜丽萍, 牛宏力, 苏芝群, 唐建光, 刘晓敏. 经内镜金属夹治疗Dieulafoy病. *中国内镜杂志* 2008; 14: 647-648, 651
  - 50 张广坛, 张学东. 胃Dieulafoy病诊断与治疗. *中华实用诊断与治疗杂志* 2011; 25: 197-198

#### ■同行评价

本文对国内外有关内镜下钛夹治疗Dieulafoy病出血的报道进行综述, 具有比较重要的临床参考价值, 可帮助广大临床一线医生对该技术进行更好的认识 and 了解, 有望推动该技术的进一步发展和普及, 进一步提高治疗Dieulafoy病出血的成功率。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖

### ■背景资料

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 其发病率高, 死亡率亦高。其中, 炎症性肠病是引发结直肠癌最主要的风险因素之一, 结肠炎相关性结直肠癌的发病机制及临床诊断、治疗思路一直是人们关注的重点。

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

陈倩云, 主要从事中西医结合消化病方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503433。

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由陈倩云完成; 文章修改由范恒完成; 总体思路与论文设计由张丽娟完成; 文献收集由杨佳、徐萌及彭颖完成。

通讯作者: 张丽娟, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. 614365168@qq.com

收稿日期: 2016-04-06  
修回日期: 2016-04-22  
接受日期: 2016-05-03  
在线出版日期: 2016-06-08

### Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer

Qian-Yun Chen, Li-Juan Zhang, Heng Fan, Jia Yang, Meng Xu, Ying Peng

Qian-Yun Chen, Li-Juan Zhang, Heng Fan, Jia Yang, Meng Xu, Ying Peng, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliate to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81503433.

Correspondence to: Li-Juan Zhang, Attending Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliate to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Hankou Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 614365168@qq.com

Received: 2016-04-06  
Revised: 2016-04-22

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-06-08

### Abstract

Chronic inflammation can induce the formation of a wide variety of tumors. Inflammatory bowel disease is one of the major risk factors for colorectal cancer. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) can promote the invasion and metastasis of a variety of cancer cells, including colorectal cancer cells. Different kinds of inflammatory cytokines produced in inflammatory bowel disease could mediate the activation of EMT through a series of pathways, and thus promote the occurrence and development of colitis associated colorectal cancer. This article explores the relationship among EMT, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer, with an aim to provide new ideas and methods for the clinical treatment of colitis associated colorectal cancer.

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

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Inflammatory bowel disease; Colitis-associated colorectal cancer; Review

Chen QY, Zhang LJ, Fan H, Yang J, Xu M, Peng Y. Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2498-2505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2498>

### 摘要

慢性炎症可以诱导多种肿瘤的发生。其

### ■同行评议者

周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普通外科

中,炎症性肠病是引发结直肠癌的最主要风险因素之一.上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可以促进包括结直肠癌在内的多种肿瘤细胞的侵袭、转移.而炎症性肠病慢性炎症中产生的多种炎症细胞因子又能通过一系列途径介导EMT的活化,从而促进结肠炎相关性结直肠癌的发生、发展.本文就近年来EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究作一综述,旨在探讨EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系,同时为结肠炎相关性结直肠癌的临床治疗提供新的思路和方法.

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

关键词: 上皮间质转化; 炎症性肠病; 结肠炎相关性结直肠癌; 综述

**核心提示:** 本文阐述了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的最新研究进展,探讨了EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系,对结肠炎相关性结直肠癌的临床和研究有重要价值.

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖. EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2498-2505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2498>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三大高发癌症,在发达国家和我国恶性肿瘤中位列第二,在全球疾病死因中排列第四<sup>[1]</sup>.CRC第I-II C阶段的5年生存率为59%-74%,而到晚期第IV阶段的5年生存率仅为6%<sup>[2]</sup>.发生CRC最主要的风险因素包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌综合征.其中IBD与结肠炎相关性结直肠癌(colitis associated colorectal cancer, CAC)关系的研究一直备受瞩目<sup>[3]</sup>.

IBD是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).众所周知,多种肿瘤的发生都是由慢性炎症性疾病引发,慢性炎症

通过提供细胞因子、趋化因子、生长因子等多种生物活性因子而成为肿瘤的诱导者. IBD相关性肿瘤就是一个从局部的、长期的炎症发展为肿瘤的典型. IBD发展至CRC往往要经历“炎症-不典型增生-癌症”的序列演进. 据统计,肠道感染和慢性炎症导致结肠肿瘤的比例达到25%. UC和CD能明显增加患者患CAC的风险,而相比于CD, UC患者发展为CAC的风险更大,且IBD男性患者的CAC发病率更高<sup>[3]</sup>. Eaden等<sup>[4]</sup>和Rubin等<sup>[5]</sup>基于116例来自几个不同国家的UC患者,分析发现其患CAC的比例达到3.7%,且随着UC病程的延长,其累计风险增加. UC患者病程10年、20年、30年相对应的患CAC的风险分别增加2%, 8%, 18%,而CD患者30年病程的累计风险达8%. Jess等<sup>[6]</sup>报道,UC使CAC的发病率增加2.4倍.此外,IBD炎症的病变部位也与患CAC的风险密切相关,相比于直肠炎和直肠乙状结肠炎,左半结肠炎和全结肠炎患者发展成CAC的风险更大<sup>[3]</sup>.

## 1 上皮间质转化概述

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过特定的程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. EMT主要特征是上皮标志物的丢失和间质特性的获得.表现为上皮细胞极性、细胞间黏附作用和细胞连接的缺失,其中最具代表的是维持细胞极性和细胞间紧密连接的E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调,细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白(vimentin)为主的细胞骨架及形态上具有间质细胞的特征,从而获得较高的迁移和侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力. EMT细胞生物学进程主要参与胚胎发育和器官的形成,器官的纤维化和组织(创伤)的修复重建,肿瘤的侵袭转移等. Thiery等<sup>[7]</sup>认为, EMT过程不仅与慢性间质性炎症密切相关,其也可能是上皮细胞对微环境改变所作出的适应性反应.因此, EMT在生理过程和病理性反应中均发挥着重要作用.

EMT过程是由一系列细胞因子和生长因子共同调节完成.在其进程中,上游信号通过肿瘤基质的生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF),转化生长因子(transforming growth factor, TGF-β),成纤维细胞生长因子

## ■ 研究前沿

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在生理过程和病理性反应中均发挥着重要作用.目前关于EMT的研究热点主要集中在肿瘤方面, EMT活化可促进肿瘤的侵袭和转移.而慢性炎症环境中的多种炎症因子上调均参与EMT的活化,这是否是炎症性肠病向结肠炎相关性结直肠癌转化的关键环节,有待进一步探讨.

## ■ 创新盘点

EMT在肿瘤发生发展中的作用一直备受瞩目。本文从EMT活化的一系列途径入手,探讨了其在炎症性肠病发展为结肠炎相关性结肠癌过程中可能的作用机制,为结肠炎相关性结肠癌的发生、发展及治疗均有较好的指导意义。

(fibroblast growth factor, FGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 导致转录因子锌指蛋白E盒(Zeb)、Twist、Snail1/2、Slug等的活化, 直接或间接地抑制E-钙黏蛋白的表达, 从而破坏细胞与细胞间的紧密连接, 细胞骨架和连接支架的稳定性, 促进EMT的发生发展<sup>[8-11]</sup>。同时, EMT的发生还涉及一系列信号转导通路的协同作用, 如Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通路, TGF- $\beta$ /Smad通路, PI3K/AKT通路, 整合素通路, Notch通路, Src通路, IL-6/STAT3通路以及核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路等<sup>[12]</sup>。各种细胞外信号通过与细胞表面的特异性受体结合, 将信号传入胞内, 再通过相应的胞内信号转导通路, 活化核内的转录因子, 调控基因表达, 最终实现EMT。

近年来, EMT在肿瘤中的研究取得了较大进展, 研究<sup>[7,13-16]</sup>显示, EMT可使肿瘤细胞抵抗凋亡, 获得侵袭和转移能力, 而且能促进肿瘤干细胞的形成和提高肿瘤细胞的耐药性, 最终在肿瘤晚期促进肿瘤的远处侵袭和转移。然而, EMT是一个瞬时性动态变化的过程, 其可能只在肿瘤细胞中一个微小的部位运行, 这意味着如果未采集到EMT表达过程的肿瘤组织学样本, 将无法识别并检测EMT过程中基因组的改变<sup>[7]</sup>。Koay等<sup>[17]</sup>研究显示, 原发性肿瘤和其相应的转移瘤表现出上皮间质的混合表型, 位于肿瘤中心的细胞E-钙黏蛋白和 $\beta$ -catenin的表达阳性, 而外围的肿瘤细胞则呈现出典型的EMT表型特征, 表现为细胞表面E-钙黏蛋白的丢失和波形蛋白的上调。故目前关于EMT的研究尚集中在体外实验及动物模型中, 主要原因之一在于在临床患者中捕获EMT这一瞬时性的过程仍是一个有待突破的技术性难题。

## 2 EMT与IBD

**2.1 EMT与UC** 既然肿瘤的侵袭转移属性与EMT的活化密切相关, 而多种肿瘤的发生又由慢性炎症和感染性疾病所诱发, 如NF- $\kappa$ B、STAT3、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、TGF- $\beta$ 、白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10等启动因子均参与了肿瘤相关性炎症(cancer-related inflammation, CRI), 那么UC引起的慢性炎症与EMT之间又有怎样的联系呢? 研究<sup>[18]</sup>发现, IBD患者的肠黏膜组织中可发现高水平的IL-6、TGF- $\beta$ ; 在UC患者肠

黏膜中TNF- $\alpha$ 水平与黏膜的肿胀程度呈正相关。而促炎症性细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6的增强和炎症介质TGF- $\beta$ 均能引发EMT的活化。其中, TGF- $\beta$ 通过调节EMT参与胚胎形成、纤维化和肿瘤的进展<sup>[19-22]</sup>; TNF- $\alpha$ 、IL-6则通过协同推进TGF- $\beta$ 信号通路, 间接促进EMT进展<sup>[23,24]</sup>。同时, TNF- $\alpha$ 和IL-6还能促进炎症通路NF- $\kappa$ B的活化, 调节EMT过程中转录因子Zeb1/2、Twist、Snail1/2的表达<sup>[25,26]</sup>。此外, TNF- $\alpha$ 也能通过刺激IL-8的表达, 从而加快TGF- $\beta$ 诱导EMT<sup>[23]</sup>。EMT的发生和维持也需要炎症通路NF- $\kappa$ B的活化。NF- $\kappa$ B通过上调转录因子Zeb1/2、Snail等, 从而抑制E-钙黏蛋白, 桥粒蛋白等上皮特定基因的表达, 促进波形蛋白等间质特性基因的表达<sup>[27,28]</sup>。因此, 有人认为抑制NF- $\kappa$ B通路通过下调EMT进程, 可能会部分阻断肿瘤的进展, 入侵和转移<sup>[12]</sup>。此外, 研究<sup>[29]</sup>还发现炎症反应过程中产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)亦可以促进EMT的活化, 这可能与ROS诱导TGF- $\beta$ 表达, 活化TGF- $\beta$ /Smad信号通路有关。近期Zhao等<sup>[30]</sup>对29例活动期和非活动期UC患者肠黏膜组织切片进行研究发现, EMT信号通路的标记基因和蛋白仅在UC活动期患者中显著上调, 提示这部分患者有向CAC转化的可能。由此我们推测, UC慢性炎症过程中炎症因子的上调, 通过激活相关炎症信号通路, 调节EMT相关转录因子, 从而诱导和促进EMT的发生, 这可能是UC向CAC转化的关键环节。

**2.2 EMT与CD** EMT与CD之间亦存在着密切联系。肠纤维化是CD患者的一个主要并发症。而研究发现, EMT是激活成纤维细胞的关键因素, 其在心脏、肺、肝、肾、肠等多种器官的纤维化过程中发挥着重要作用<sup>[31-35]</sup>。Flier等<sup>[35]</sup>发现, EMT可以直接促进TNBS诱导的CD大鼠模型肠纤维化, 而无论在体外还是TNBS模型大鼠体内, TGF- $\beta$ 拮抗剂均能抑制EMT和肠道纤维化。Scharl等<sup>[36]</sup>研究显示, EMT参与IBD的发病机制, 尤其是CD引起的肠纤维化和瘘管的形成, 故抑制EMT可能对改善IBD的临床预后具有重要意义。近年来, microRNA在EMT和IBD中的作用备受关注。Gregory等<sup>[37]</sup>发现miR-200和miR-205能抑制EMT转录因子Zeb1和Zeb2, 从而抑制EMT。也有研究显示过表达miR-200b, 一方面作用于Zeb1增强E-



## 应用要点

本文通过综述 EMT 与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展, 探讨 EMT 可能是炎症性肠病引发结肠炎相关性结直肠癌的关键环节, 设想干预这一环节是否能减少结肠炎相关性结直肠癌的发生发展, 为结直肠癌的治疗提供新思路和方法。

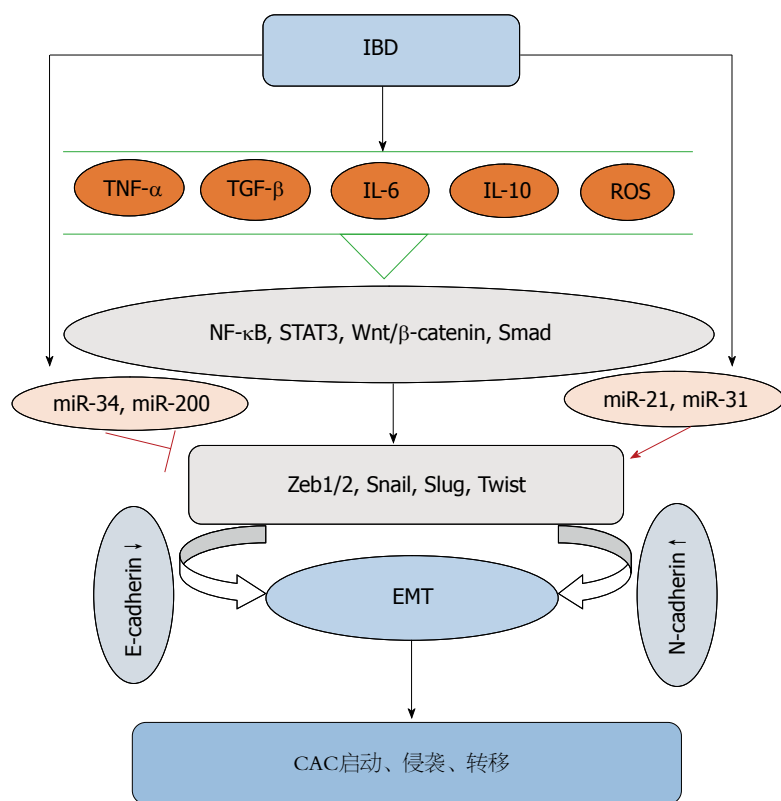


图 1 EMT在IBD向CAC转化的过程中起的作用. IBD: 炎症性肠病; EMT: 上皮间质转化; TGF- $\beta$ : 转化生长因子 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白介素; ROS: 活性氧; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B; CAC: 结肠炎相关性结直肠癌。

钙黏蛋白表达, 另一方面通过调节Smad2减少波形蛋白表达, 从而起到显著抑制EMT的作用<sup>[38]</sup>。Chen等<sup>[39]</sup>体外实验发现miR-200b能改善TGF- $\beta$ 诱导的EMT和肠上皮细胞纤维化, 而在CD肠纤维化患者血清中可检测到过表达的miR-200b, 提示miR-200b可作为临床CD并发肠纤维化的一个诊断标志物。目前关于EMT与CD关系的研究尚集中在引起肠纤维化方面, 而EMT是否能介导CD向CAC转化仍不清楚。

### 3 EMT与CAC

**3.1 炎症细胞因子介导EMT参与CAC** 慢性炎症参与了多种肿瘤的启动、增殖、侵袭、转移和凋亡等各个阶段。而EMT是“炎-癌”链中的重要事件。EMT促进CAC的发生、发展和转移。而多种参与炎症的细胞因子在EMT介导的CAC中亦发挥着关键作用。大量研究<sup>[40]</sup>证明, TGF- $\beta$ 通过各种直接或间接途径参与EMT, 促进CAC的进展。TGF- $\beta$ 能调控炎症发展, 诱导肿瘤细胞凋亡, 同时也是在炎症微环境中促进上皮细胞向间质细胞转化的潜在诱导因素<sup>[41]</sup>。同时, TGF- $\beta$ 能诱导EMT中Zeb1、Zeb2、Snail等

转录因子的表达, 参与结肠上皮EMT的启动和发生。Grivennikov等<sup>[42]</sup>证实, IL-6能通过细胞内TGF- $\beta$ 信号通路增加结肠上皮细胞的恶性转变; 而IL-10在活化STAT3后亦能通过TGF- $\beta$ 信号启动上述转变<sup>[43]</sup>。又有研究<sup>[44]</sup>发现, 在IL-10缺失的CAC小鼠模型中, 结肠癌的发生率仅为65%, 且相比于野生型小鼠, CAC小鼠中TGF- $\beta$ 水平明显增高, 这进一步提示IL-10和TGF- $\beta$ 与CAC的发生密切相关。在IBD小鼠模型中, TNF- $\alpha$ 、IL-6两种促炎性细胞因子均参与了CAC的启动和进展<sup>[45,46]</sup>。TNF- $\alpha$ 一方面能抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤侵袭和转移; 另一方面依赖于细胞内NF- $\kappa$ B信号通路, 促进结肠上皮细胞的增殖分化, 从而在CAC中扮演重要角色<sup>[47]</sup>。此外, TNF- $\alpha$ 能抑制糖原合成激酶-3 $\beta$ (glycogen synthesis kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ), 活化Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 从而促进结肠上皮细胞向间质细胞转化, 而这一转化过程是结肠癌得以进展所必需的。Wang等<sup>[48]</sup>体外实验证明, TNF- $\alpha$ 通过增加转录因子Snail的表达, 促进人结肠癌(human colon tumor, HCT)116细胞E-钙黏蛋白表达的减少和N-钙黏蛋白表达量的增加, 诱导HCT116细胞的EMT过程, 促进结

### ■名词解释

肿瘤相关性炎症: 是指与肿瘤发生、进展具有密切相关性的一类炎症, 尤其是慢性炎症。其中炎症调节因子及其炎症效应细胞在炎症与肿瘤相互关系中发挥着重要作用。

直肠癌的入侵和转移, 这一级联反应说明Snail转录因子对TNF- $\alpha$ 诱导EMT的发生至关重要。由此可见, IBD中的炎性细胞因子可以活化EMT, EMT又能启动CAC, 并在CAC的晚期阶段促进CAC的侵袭和转移(图1)。

3.2 MicroRNA介导EMT参与CAC microRNAs (miRNAs)是一类存在于真核生物中的内源性非编码小分子单链RNAs, 长约19-24个核苷酸。miRNAs主要通过与其靶信使RNA(mRNA)的3'非编码区直接结合, 降解靶RNA或抑制其翻译, 进而在转录后水平影响目的基因的表达。miRNAs参与生命过程中一系列重要进程, 包括早期发育、细胞增殖、分化、凋亡和新陈代谢等。多种miRNAs, 如miR-200家族、miR-205、miR-155等均能参与诱发或逆转EMT过程。

研究<sup>[49]</sup>发现, miRNAs一方面能调控癌基因和肿瘤抑制因子的表达, 另一方面, 又能自身充当癌基因和肿瘤抑制因子的功能, 从而参与CRC的发病。部分miRNAs能调节E-钙黏蛋白、波形蛋白, Zeb的表达, 调控EMT参与CRC的发病。Cai等<sup>[50]</sup>在体外用TGF- $\beta$ 刺激人结肠癌细胞(HT-29)建立EMT模型, 并采用miRNAs抑制因子敲除miRNAs, 从而监测miRNAs对EMT的影响。研究证实, 敲除miR-200b能明显减少上皮标志物的表达, 增加间质型细胞标志物的表达, 提示在HT-29细胞中, miR-200b通过抑制Zeb1的表达抑制EMT过程。Cottonham等<sup>[51]</sup>用TGF- $\beta$ 诱导LIM1863大肠癌细胞株EMT过程, 发现显著升高的miR-21和miR-31能促进这一过程。此外, miR-9和miR-335通过直接抑制E-钙黏蛋白和SOX4(SRY-related HMG-box4), 促进CRC的转移<sup>[52]</sup>。人体抑癌基因p53能明显诱导miR-34家族成员的表达, 而miR-34a和miR-34b/c直接抑制诱导EMT的转录因子Snail, 参与抑制EMT<sup>[53,54]</sup>。Rokavec等<sup>[55]</sup>建立氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的结肠炎相关性肠道肿瘤模型发现, 相比于野生小鼠, miR-34a缺陷的小鼠中IL-6R、p-STAT3、Snail上调, 肿瘤得以进展。故p53依赖的miR-34a能通过抑制IL-6R/STAT3/miR-34a反馈环来抑制肿瘤进展。

## 4 结论

EMT是IBD与CAC发生发展的中间环节, EMT在IBD与CAC之间搭建了良好的桥梁, 使“炎-

癌”序列得以进展。鉴于EMT在IBD和CAC进程及肿瘤的侵袭转移中扮演的关键角色, 探索新的EMT调节因子, 阻断或抑制EMT的关键调控因素, 可以阻断炎症-肿瘤过程的进展, 对减缓或抑制CAC的发生发展及远处转移有重要临床意义。同时更好地阐明EMT与IBD和CAC之间的关系, 也能为CAC的治疗提供新的思路和方法。但EMT是否是CAC发生发展的唯一环节尚未证实, EMT参与结直肠癌变的具体机制仍需进一步探讨研究。同时, 在人体病变部位捕获EMT这一瞬时性过程的技术性难题有待攻克。

## 5 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 3 Sobczak M, Fabisiak A, Murawska N, Wesołowska E, Wierzbicka P, Wlaziński M, Wójcikowska M, Zatorski H, Zwolińska M, Fichna J. Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 766-775 [PMID: 25149979 DOI: 10.1016/j.pharep.2014.04.005]
- 4 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- 5 Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol* 2012; 3: 107 [PMID: 22586430 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00107]
- 6 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
- 7 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 8 Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, Dimmler A, Bauer K, Sultan A, Hlubek F, Jung A, Strand D, Eger A, Kirchner T, Behrens J, Brabletz T. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 537-544 [PMID: 18199550 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5682]
- 9 Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, Savagner P, Gitelman I, Richardson A, Weinberg RA. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117: 927-939 [PMID: 15210113 DOI: 10.1016/j.cell.2004.06.006]

- 10 Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011; 147: 992-1009 [PMID: 22118458 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016]
- 11 Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, Engel P, Postigo A. ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* 2010; 29: 3490-3500 [PMID: 20418909 DOI: 10.1038/onc.2010.102]
- 12 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.5.2689]
- 13 Gal A, Sjöblom T, Fedorova L, Imreh S, Beug H, Moustakas A. Sustained TGF beta exposure suppresses Smad and non-Smad signalling in mammary epithelial cells, leading to EMT and inhibition of growth arrest and apoptosis. *Oncogene* 2008; 27: 1218-1230 [PMID: 17724470 DOI: 10.1038/sj.onc.1210741]
- 14 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 15 Morel AP, Lièvre M, Thomas C, Hinkal G, Ansieau S, Puisieux A. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2008; 3: e2888 [PMID: 18682804 DOI: 10.1371/journal.pone.0002888]
- 16 Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* 2010; 29: 4741-4751 [PMID: 20531305 DOI: 10.1038/onc.2010.215]
- 17 Koay MH, Crook M, Stewart CJ. Cyclin D1, E-cadherin and beta-catenin expression in FIGO Stage IA cervical squamous carcinoma: diagnostic value and evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology* 2012; 61: 1125-1133 [PMID: 23190089 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04326.x]
- 18 Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185 [PMID: 24901008 DOI: 10.1155/2014/149185]
- 19 Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009; 19: 156-172 [PMID: 19153598 DOI: 10.1038/cr.2009.5]
- 20 Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1321-1332 [PMID: 15855634 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62351-6]
- 21 Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF- $\beta$  Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett* 2013; 341: 30-40 [PMID: 23474494 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048]
- 22 Yamagishi T, Ando K, Nakamura H, Nakajima Y. Expression of the Tgf $\beta$ 2 gene during chick embryogenesis. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; 295: 257-267 [PMID: 22190426 DOI: 10.1002/ar.22400]
- 23 Bates RC, Mercurio AM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 1790-1800 [PMID: 12802055 DOI: 10.1091/mbc.E02-09-0583]
- 24 Abulaiti A, Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Okumura M. Interaction between non-small-cell lung cancer cells and fibroblasts via enhancement of TGF- $\beta$  signaling by IL-6. *Lung Cancer* 2013; 82: 204-213 [PMID: 24011634 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.008]
- 25 Maier HJ, Schmidt-Strassburger U, Huber MA, Wiedemann EM, Beug H, Wirth T. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 295: 214-228 [PMID: 20350779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.03.003]
- 26 Kumar M, Allison DF, Baranova NN, Wamsley JJ, Katz AJ, Bekiranov S, Jones DR, Mayo MW. NF- $\kappa$ B regulates mesenchymal transition for the induction of non-small cell lung cancer initiating cells. *PLoS One* 2013; 8: e68597 [PMID: 23935876 DOI: 10.1371/journal.pone.0068597]
- 27 Wu ST, Sun GH, Hsu CY, Huang CS, Wu YH, Wang HH, Sun KH. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells via a nuclear factor kappa B-independent mechanism. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 236: 1022-1029 [PMID: 21856755 DOI: 10.1258/ebm.2011.011058]
- 28 Tang FY, Pai MH, Chiang EP. Consumption of high-fat diet induces tumor progression and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer in a mouse xenograft model. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1302-1313 [PMID: 22221675 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.07.011]
- 29 Wang Z, Li Y, Sarkar FH. Signaling mechanism(s) of reactive oxygen species in Epithelial-Mesenchymal Transition reminiscent of cancer stem cells in tumor progression. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010; 5: 74-80 [PMID: 19951255 DOI: 10.2174/157488810790442813]
- 30 Zhao X, Fan J, Zhi F, Li A, Li C, Berger AE, Boorgula MP, Barkataki S, Courneya JP, Chen Y, Barnes KC, Cheadle C. Mobilization of epithelial mesenchymal transition genes distinguishes active from inactive lesional tissue in patients with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4615-4624 [PMID: 26034135 DOI: 10.1093/hmg/ddv192]
- 31 Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 952-961 [PMID: 17660828 DOI: 10.1038/nm1613]
- 32 Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, Sheppard D, Chapman HA. Alveolar epithelial cell mesenchymal

#### 同行评价

本文较为详细地探讨了EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系,为结直肠癌的进一步深入研究提供了新的理论依据。文章思路新颖,文笔流畅,内容较好。



- transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13180-13185 [PMID: 16924102 DOI: 10.1073/pnas.0605669103]
- 33 Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 103-116 [PMID: 21845400 DOI: 10.1007/s00441-011-1227-1]
- 34 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347 [PMID: 17562716 DOI: 10.1074/jbc.M700194200]
- 35 Flier SN, Tanjore H, Kokkotou EG, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 20202-20212 [PMID: 20363741 DOI: 10.1074/jbc.M110.102012]
- 36 Scharl M, Weber A, Fürst A, Farkas S, Jehle E, Pesch T, Kellermeier S, Fried M, Rogler G. Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1907-1916 [PMID: 21830269 DOI: 10.1002/ibd.21555]
- 37 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]
- 38 Chen Y, Xiao Y, Ge W, Zhou K, Wen J, Yan W, Wang Y, Wang B, Qu C, Wu J, Xu L, Cai W. miR-200b inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and promotes growth of intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013; 4: e541 [PMID: 23492772 DOI: 10.1038/cddis.2013.22]
- 39 Chen Y, Ge W, Xu L, Qu C, Zhu M, Zhang W, Xiao Y. miR-200b is involved in intestinal fibrosis of Crohn's disease. *Int J Mol Med* 2012; 29: 601-606 [PMID: 22294131]
- 40 Bates RC, Mercurio AM. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) and colorectal cancer progression. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 365-370 [PMID: 15846061 DOI: 10.4161/cbt.4.4.1655]
- 41 López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 303-314 [PMID: 20049734 DOI: 10.1002/emmm.200900043]
- 42 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 43 Hoentjen F, Sartor RB, Ozaki M, Jobin C. STAT3 regulates NF-kappaB recruitment to the IL-12p40 promoter in dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 689-696 [PMID: 15251981 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1309]
- 44 Sturlan S, Oberhuber G, Beinbauer BG, Tichy B, Kappel S, Wang J, Roky MA. Interleukin-10-deficient mice and inflammatory bowel disease associated cancer development. *Carcinogenesis* 2001; 22: 665-671 [PMID: 11285204 DOI: 10.1093/carcin/22.4.665]
- 45 Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, Yamamoto M, Tsuruta O, Sata M, Scheller J, Rose-John S, Kado S, Takada T. Essential roles of IL-6 trans-signaling in colonic epithelial cells, induced by the IL-6/soluble-IL-6 receptor derived from lamina propria macrophages, on the development of colitis-associated premalignant cancer in a murine model. *J Immunol* 2010; 184: 1543-1551 [PMID: 20042582 DOI: 10.4049/jimmunol.0801217]
- 46 Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, Oshima M, Fujii C, Mukaida N. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 560-570 [PMID: 18219394]
- 47 Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296 [PMID: 15294155 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.013]
- 48 Wang H, Wang HS, Zhou BH, Li CL, Zhang F, Wang XF, Zhang G, Bu XZ, Cai SH, Du J. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- $\alpha$  requires AKT/GSK-3 $\beta$ -mediated stabilization of snail in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e56664 [PMID: 23431386 DOI: 10.1371/journal.pone.0056664]
- 49 de Krijger I, Mekenkamp LJ, Punt CJ, Nagtegaal ID. MicroRNAs in colorectal cancer metastasis. *J Pathol* 2011; 224: 438-447 [PMID: 21706478 DOI: 10.1002/path.2922]
- 50 Cai ZG, Zhang SM, Zhang H, Zhou YY, Wu HB, Xu XP. Aberrant expression of microRNAs involved in epithelial-mesenchymal transition of HT-29 cell line. *Cell Biol Int* 2013; 37: 669-674 [PMID: 23483606 DOI: 10.1002/cbin.10087]
- 51 Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 35293-35302 [PMID: 20826792 DOI: 10.1074/jbc.M110.160069]
- 52 Sreekumar R, Sayan BS, Mirnezami AH, Sayan AE. MicroRNA Control of Invasion and Metastasis Pathways. *Front Genet* 2011; 2: 58 [PMID: 22303353 DOI: 10.3389/fgene.2011.00058]
- 53 Siemens H, Jackstadt R, Hüntens S, Kaller M, Menssen A, Götz U, Hermeking H. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle* 2011; 10: 4256-4271 [PMID: 22134354 DOI: 10.4161/cc.10.24.18552]
- 54 Kim NH, Kim HS, Li XY, Lee I, Choi HS, Kang SE, Cha SY, Ryu JK, Yoon D, Fearon ER, Rowe RG, Lee S, Maher CA, Weiss SJ, Yook JL. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2011; 195: 417-433 [PMID: 22024162 DOI: 10.1083/jcb.201103097]

55 Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D, Kaller M, Horst D, Ziegler PK, Schwitalla S, Slotta-Huspenina J, Bader FG, Greten FR, Hermeking H. IL-6R/STAT3/miR-34a

feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2014; 124: 1853-1867 [PMID: 24642471 DOI: 10.1172/JCI73531]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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

## 抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展

漆江红, 王玉平, 卢启明

### ■背景资料

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在世界范围内具有很高的发病率和死亡率, 研究表明表观遗传学在CRC发展过程中有重要角色, 表观遗传学的研究进展不仅可以提供自身在CRC中的致癌作用, 而且也引导潜在新颖的生物标志物的发展。

漆江红, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

王玉平, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

卢启明, 甘肃省人民医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

漆江红, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No. 81570783; 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1506RJZA257; 甘肃省胃肠病重点实验室开放课题资助项目, No. gswcky-2013-006。

**作者贡献分布:** 本文综述由漆江红完成; 王玉平负责完善稿件; 卢启明负责选题方向、定稿。

**通讯作者:** 卢启明, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院消化内科. [luqim@163.com](mailto:luqim@163.com)  
电话: 0931-8281141

收稿日期: 2016-04-01  
修回日期: 2016-04-15  
接受日期: 2016-04-23  
在线出版日期: 2016-06-08

### Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer

Jiang-Hong Qi, Yu-Ping Wang, Qi-Ming Lu

Jiang-Hong Qi, the First Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yu-Ping Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Qi-Ming Lu, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570783; Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1506RJZA257; Open Fund of Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, No. gswcky-2013-006.

Correspondence to: Qi-Ming Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. [luqim@163.com](mailto:luqim@163.com)

Received: 2016-04-01

Revised: 2016-04-15

Accepted: 2016-04-23

Published online: 2016-06-08

### Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor and the fourth cause of cancer related death in the world. Colorectal cancer is a consequence of the accumulation of multiple genetic and epigenetic changes that transform colon epithelial cells into invasive malignant adenoma. Epigenetic changes, especially CpG island methylation in the promoter region, occur more frequently than genetic mutations in colorectal cancer. Hypermethylation contributes to carcinogenesis by inducing transcriptional silencing or downregulation of tumor suppressor genes. Up to now, more than 600 hypermethylated gene candidates have been identified. The use of methylated tumor suppressor genes as minimally invasive biomarkers has broad prospects, and great progress has been made in this area. These biomarkers, either stool-based or blood-based, are now commercially available for diagnostics. However, hypermethylated tumor suppressor genes as prognostic and predictive markers are

### ■同行评议者

靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科



still at the primary stage of development.

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

Key Words: Colorectal cancer; Tumor suppressor genes; Promoter methylation; Biomarkers

Qi JH, Wang YP, Lu QM. Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2506-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2506>

## 摘要

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 在全世界癌症死亡例数中居第4位, 这是由于多基因组学累积和表观遗传学改变使结肠上皮细胞转变为侵袭性的恶性腺瘤所造成的, 结直肠癌中表观遗传学改变, 尤其是启动子区CpG岛甲基化比基因突变更是频繁发生, 高甲基化通过诱导转录沉默或抑癌基因下调而致癌, 目前超过600个高甲基化基因的候选者已经被识别. 表观遗传学中DNA甲基化是其代表中最大的体系之一, 他对微创生物标志物的发展有广阔的前景. 甲基化中诊断性标志物的发展已经取得很大的进步, 目前分别是基于血液与粪便排泄物, 其在市场上是可以购买到的, 预后和预测性的甲基化标志物仍然在发展的初级阶段.

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

关键词: 结直肠癌; 肿瘤抑癌基因; 启动子区甲基化; 生物标志物

**核心提示:** 本文综述了DNA甲基化与结直肠癌相关性的研究进展, 重点是甲基化和CpG岛甲基化子表型, 同时也讨论了表观遗传学中基于生物标志物的DNA甲基化的研究发展及其在临床上作为诊断性、预后性、预测性的工具, 而且探索无数的技术将用于发现甲基化生物标志物.

漆江红, 王玉平, 卢启明. 抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2506-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2506>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全国范围

内是一种常见的恶性肿瘤, 其发病率在世界范围内男性居第3位和女性居第2位<sup>[1]</sup>, 在全世界癌症死亡例数中居第4位, 占有癌症死亡数的8.5%, 并且每年接近69400例. 不幸的是, 从2008-2012年CRC的高发病率与高死亡率一直都没有得以改善<sup>[2]</sup>, 因此提出根治性疗法是不太可能的. 总体来说, 由于大部分CRC是散发的, 但是要预防他却主要依靠早期诊断, 而筛选和早期检测的意义还是不清楚的<sup>[3,4]</sup>. 有研究<sup>[5]</sup>发现CRC与表观遗传学改变有关, 在癌变过程中, 这些改变通常会导致致癌基因获得功能或者抑癌基因丢失功能. 在基因表达中表观遗传学是可遗传式的改变, 而不是DNA序列改变的结果, 所以表观遗传学在癌症的发展过程中有一定的角色, 包括CpG岛、组蛋白修饰、微小RNA、非编码RNA以及核小体定位中的DNA甲基化<sup>[6]</sup>; 表观遗传学的研究进展不仅可以提供自身在CRC中的致癌作用角色, 而且也可以引导潜在新颖的生物标志物的发展. 为了提升诊断技术、优化治疗方案以及最终实现早期诊断和降低CRC的发病率和死亡率, 发展生物标志物将有重大意义<sup>[4]</sup>.

## 1 DNA甲基化与CRC

**1.1 DNA甲基化** DNA甲基化是一个酶促反应过程, 他涉及将甲基加入到胞嘧啶的第5位碳原子上从而生成5-甲基胞嘧啶, 这个共价修饰是被集中在CpG岛的CpG二核苷酸序列的DNA甲基转移酶所催化, 并且这些区域有大量的重复序列包括重复的着丝粒和rDNA<sup>[7]</sup>. CpG岛与启动子区基因的60%-70%所重叠, 而且他在正常黏膜中缺乏甲基化, 并且不依赖基因的转录水平. 因此, 如果这种保障措施不存在, 那么启动子区可能会异常地被甲基化, 结果是导致转录抑制, 这可以通过多重的机制所实现, 包括直接地从他们可以获得的目标结合部位抑制顺式结合元件<sup>[8]</sup>, 或者是为了甲基化结合蛋白, 甲基化作用可以通过提供额外的结合位点诱导一个染色质结构, 这会通过组蛋白去乙酰化酶的相互作用来抑制基因表达.

**1.2 CpG岛甲基化表型** CRC中DNA甲基化有一个独特的子型, 被称为CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP), 他的特征是具有高频率的启动子甲基化<sup>[8,9]</sup>, 他展现出独特的分子和临床病理特征, 这表明CIMP代表了一个独特的致癌通路<sup>[10]</sup>. 定量DNA甲基化分

## ■ 研究前沿

CRC中表观遗传学DNA甲基化作为潜在生物标志物正逐渐吸引很多人, 他作为诊断性标志物的发展已经取得很大的进步, 目前有两方面: 一个是基于血液, 另一个是基于粪便排泄物, 而预后和预测性甲基化标志物仍然在发展的初级阶段.

**■ 相关报道**

本文阐述抑癌基因甲基化作为CRC的诊断性标志物是基于血液和粪便排泄物两方面, 目前有大量文献也报道了两者的最新研究和已取得的进步, 并对两者的精确度加以分析和比较。

析表明CRC患者中大约有20%是CIMP型的肿瘤, 并且他与老年、女性、近侧结肠端、低分化、微卫星不稳定性以及KRAS和BRAF突变有很大的关系<sup>[11,12]</sup>; 有研究表明依据标志物标准可以来鉴别CIMP子型<sup>[10,13]</sup>, 被分为高表型CIMP和低表型CIMP, 对125例CRC病例从基因范围分析DNA甲基化显示高表型CIMP肿瘤具有高的BRAF突变(61%), 但是他们有微卫星不稳定性<sup>[14]</sup>, 然而低表型CIMP肿瘤很少有BRAF突变, 但是他具有高FRAS突变(45%)。CRC中的CIMP型肿瘤被假设是增生性息肉通过锯齿状通路发展而来的<sup>[15]</sup>, 锯齿状病变包括广基锯齿状腺瘤(sessile serrated adenomas, SSAs)和传统的锯齿状腺瘤(traditional serrated adenomas, TSAs), 广基锯齿状腺瘤具有高CIMP、BRAF突变和近侧结肠段的特点, 并且他是高CIMP型CRC的前体细胞<sup>[10]</sup>。

**1.3 DNA甲基化和miRNAs** 最近, 已经表明CRC中各种表观遗传学的改变有复杂的相互作用, 尤其是通过启动子CpG甲基化的肿瘤抑制性miRNAs沉默被报道之后<sup>[16]</sup>。miRNAs是小的非编码RNA, 并且他在基因表达的转录后调节方面有一个角色<sup>[17]</sup>, 他们通过变异退化、翻译抑制或者脱腺苷化在mRNA分子上连接互补序列去诱导mRNA沉默<sup>[18]</sup>。因此, miRNA会依靠被灭活的基因作为致癌基因或肿瘤抑制基因来起作用<sup>[19]</sup>, 而且甲基化可以使这些致癌的miRNA沉默而再次获得肿瘤抑制基因的生理调节作用, 那么肿瘤抑制性基因中miRNA中诱导DNA甲基化下调会促使CRC的形成也是正确的<sup>[20]</sup>。抑制miRNA表达之后的一个分子机制之一已经被连接在DNMTs的超表达上, 这可以帮助增加DNA甲基化<sup>[21,22]</sup>, 因此, DNA甲基化可以直接地诱导miRNA的转录抑制, 这可能间接地造成进一步DNA甲基化。然而, 重要的是要识别出哺乳动物细胞中启动子区域之外的CpG二核苷酸的DNA甲基化, 这是属于常规机制。他可以提供稳定的基因沉默机制, 在调控基因表达和染色体结构方面有重要作用<sup>[6]</sup>。

## 2 鉴定和常规分析DNA甲基化标记的技术

分析DNA甲基化水平, 首先应该建立一个甲基化的轮廓, 这在鉴定DNA甲基化在CRC的发病机制中有很大的作用。在全基因组筛选方法中,

甲基化敏感的随机引物-聚合酶链反应(MS-AP-PCR)可以用来分析两组临床DNA样本的甲基化差异。MS-AP-PCR可以在聚丙烯酰胺凝胶的PCR之后比较样本组织凝胶状斑点花样的位置, 来快速鉴定不同甲基化的CpG岛<sup>[23]</sup>。

甲基化生物标志物发展的最近研究进展被基于技术的DNA甲基化所补充, 这个技术可以被潜在的用于常规诊断中。理想上, 他们是划算的、敏感的、特异的、有一个速效剂; 而且可以避免交叉污染和假阳性。由于通过微创技术所搜集到的样本中大多数生物标志物必须是可检测的, 因此, 他们是易于从体液或组织样本中提取DNA的, 焦磷酸测序、引物延伸和实时荧光定量PCR是很适合从原始组织中所提取DNA并做定量分析, 也适合监控已经接受过外科手术治疗后的复发情况。目前, 体液中DNA甲基化检测分析技术相对来说是比较有挑战的, 因为其的目的基因是低浓度的, 所以适用的技术必需是具有高特异性和高灵敏性的, 因此主要是基于实时PCR的方法, 有荧光法<sup>[24]</sup>、实时甲基化特异性PCR分析之后的甲基化敏感熔炼分析<sup>[25-27]</sup>。2010年时, 有专家研究出了一个多重的荧光PCR分析, 他可以特异性的结合实时PCR、高通量的多重PCR和多基因检测的高灵敏度分析, 这需把临床应用的所有参数考虑在内, 并且为了将来生物标志物的筛选程序, 需要潜在的候选基因<sup>[28]</sup>。

## 3 启动子甲基化作为生物标志物

CRC中表观遗传学的普遍出现对于其的临床应用有宽广的潜力。他们作为生物标志物的潜力正逐渐吸引很多人, 因为他们固有的稳定性和对药物的可逆性<sup>[29]</sup>, 这是建立在当前诊断方法的不足之处的。目前, 结肠镜检查 and 粪便潜血试验是CRC诊断的金标准。尽管他们在随机对照试验中的减少死亡率方面展现出了成功之处<sup>[30]</sup>, 但是仅仅有一半的CRC患者是在晚期诊断, 所以结合结肠镜检查相关的风险、侵袭性和粪便潜血试验的低特异性, 更加敏感、特异性的非侵入性的早期诊断方法是很有必要的。当前识别游离核酸甲基化生物标志物的微创性方法可能进一步强调这些标志物的潜力<sup>[4]</sup>, 而且为了提高诊断水平, DNA甲基化也被探索运用癌症风险评估、预后分层和治疗反应预测<sup>[31]</sup>。

3.1 诊断标志物 表观遗传学标志物在早期诊断中有很大的作用, 既可以单独运用, 也可以去辅助现存的诊断方法<sup>[32]</sup>, 故我们必须在癌症早期发现这些标志物的甲基化. 从不同来源的DNA中发现启动子高度甲基化是有可能的, 包括组织活检、血液样本、粪便、腹水、尿液等. 我们将会检查血液和粪便样本中的生物标志物, 因为他们对于CRC是更适用的.

3.1.1 在血液中早期检测: 良性和恶性病变可以使核酸循环的水平增加到15倍, 具有远处转移的癌症患者的核酸浓度可以达到500 ng/mL<sup>[26]</sup>, 大量释放游离DNA可能是凋亡和坏死细胞所为, 并且肿瘤相关的表观遗传学改变可以在正常DNA中被具体量化<sup>[33]</sup>. 各种基因包括: *hMLH1*, *CDKN2A* (p16), *HLTF*, *ALX4*, *TMEFF2*, *NGFR*, *NEUROG1*, *SFRP2*和*RUNX3*都已经为了CRC作为潜在的基于血液的甲基化标志物而出现, 其敏感性34%-90%, 特异性69%-100%<sup>[34-38]</sup>, 因此, 随着血液样本的容易获得, 检测基于血液的生物标志物的方法可以提供一个实用的筛选工具. 目前临床上已经被认可是一个用于检测*SEPT9*甲基化的基于血液的试验, *SEPT9*可以标记与细胞分裂有关的GTP结合蛋白、细胞支架组织和膜改造<sup>[39]</sup>, *SEPT9*启动子的v2区域已经在CRC组织中显示为被甲基化, 并且在正常肠黏膜中没有, *SEPT9*实现了95%的特异性、52%的敏感性和0.80的药时曲线面积<sup>[36]</sup>, 随后具有实时PCR的测试进一步优化了*SEPT9*检测, 实现了90%的敏感性和88%的特异性, 从而保证了CRC患者中基于血液的筛选<sup>[40]</sup>.

3.1.2 粪便中的早期检测: 在CRC患者的筛选中, 粪便中生物标志物检测是另外一个有前途的方法. 从患者的角度看, 粪便检测的实际性远远高于抽血化验, 他是唯一一个非侵入性检查, 然而, 技术性的挑战依然存在, 从CRC患者的肿瘤上皮细胞的脱落物中分析人类DNA, 表现为仅仅是所有粪便DNA的0.01%, 其余的99.99%是非人类的, 要么来自于肠道微生物, 要么来自于饮食<sup>[41]</sup>. 不可避免地是, 广泛的临床性运用将会要求最好的甲基化生物标志物, 并且某些研究结果支持粪便常规化验的优越性高于血液检查. 在CRC发生过程中, 从细胞中脱落释放进入到粪便中的标志物要比侵入血管进入血液的标志物出现的早<sup>[42]</sup>; 也可以推

测, 通过粪便样本检测来诊断CRC的精确度是较高的, 因为从粪便中提取出来的人类DNA来自于CRC的可能性大于来自于转移癌或者是其他的原发性肿瘤.

3.2 预后型生物标志物 表观遗传学的资料作为生物标志物对于CRC患者的预后是有用的, 他们可以提供关于患者肿瘤结果、潜力的恶性程度和肿瘤复发风险的信息, 并且也可以粗略的评估降低存活的时间<sup>[26]</sup>; 因此, 他被用来肿瘤的TNM分期, 目前这对于患者的预后来说是最重要的临床预测者<sup>[43]</sup>, 去指导临床管理的重新评估, 从而避免由于无效的治疗失去宝贵的时间, 目前临床上发现的预后生物标志物有*HLTF*与*HPPI1/TPEF*的启动子CpG岛甲基化、*TBX5*与*DACT2*基因间的启动子CpG岛, 其在原位癌中被检测到, 但在正常对照组中未检测到, 并且被证明这与缩短生存其有重要的关系<sup>[40]</sup>, 预后型生物标志物的研究仍然在初始阶段, 并且仍然没有适合临床发展的候选生物标志物, 他们中的许多都依赖于其他标志物的甲基化与辅助治疗<sup>[44]</sup>.

3.3 预测性生物标志物 预测性表观遗传学的标志物将会允许预测患者对于特定治疗的反应, 并且因此依据患者个人的甲基化资料来选择优化治疗方案, 结合CRC的异质性, 这是极其有价值的, 并且患者会免受不良反应与细胞毒药物治疗的花费<sup>[26,45]</sup>, 2012年, 有学者报道*TFAP2E*甲基化对于CRC患者的化疗是没有临床应答的, 正常情况下, *TFAP2E*可以通过直接绑定来抑制*DKK4*启动子活化, 因此, 低*TFAP2E*或无*TFAP2E*表达会导致在CRC细胞系的*DKK4*过度表达, 以前, *DKK4*与抗癌药氟二氧嘧啶耐受有关, 这在CRC细胞系中*DKK4*的过度表达会增加耐药性中所验证, 并且*TFAP2E*成功的增加了氟二氧嘧啶的敏感性, 进一步支持了低甲基化的患者会显示六倍高的反应可能性<sup>[46]</sup>, 对于CRC患者, 药理表观遗传学在鉴定表观遗传学生物标志物方面是强有力的, 这些标志物在治疗之前对于化疗和药物耐受性的理解方面是有用的, 这对于表观遗传学在药物疗法方面具有广阔的事业和潜力, 并且这毫无疑问对于不同的患者和医疗保健体系是有益的, 然而, 这是一个相对较新的研究领域, 并且在基于个体之间药物反应的研究机制仍然有待阐明<sup>[47]</sup>.

#### ■创新盘点

本文较为全面的从DNA甲基化与CRC、鉴定和常规分析DNA甲基化标志的技术、启动子甲基化作为生物标志物等3个方面诠释了DNA甲基化与CRC的相关性研究, 而且主要探讨了DNA甲基化作为生物标志物在诊断方面的最新研究进展.



## ■应用要点

本文主要阐述了抑癌基因甲基化在CRC中作为生物标志物的研究进展, 为将来早期诊断CRC提出更加敏感、特异性的非侵入性的方法指出思路, 而且运用于癌症风险评估、预后分层和治疗反应预测。

## 4 结论

调停肿瘤抑癌基因沉默的启动子CpG岛在CRC的发病过程中有重要的作用, 他在识别这些基因甲基化作为新颖的生物标志物发展方面有重要的意义, 这可以作为微创性的诊断性、预后性和预测性标志物的工具来试图提高临床效率和改善治疗结果。作为诊断标志物的证据, 一些有运用价值的数据已经被最新改进的技术所搜集, 并且得到了高敏感性和特异性, 可见甲基化生物标志物用作全面的CRC患者的筛查显示出了巨大的可能性。如果被运用的生物标志物都存在于粪便样本中, 那么以非侵入性方式即一个单一的粪便样本去完成评估是足够的; 因此, 表观遗传学与基因学标志物在基于粪便方法的重大作用方面都相得益彰<sup>[48,49]</sup>, 本文大部分集中在诊断标志物方面, 他依据早期诊断反响了一句话: 防病重于防治, 发展为恶性肿瘤是完全可以避免的, 然而, 这种理想状态不总是可以实现的, 并且表观遗传学疗法最新出现的领域对于具有CRC表观遗传学改变或CIMPs的患者可以证明是有用的<sup>[50]</sup>, 对于不同个体及广大人群的CRC患者来说, 这些生物标志物的潜在影响和所作的贡献是不朽的。

## 5 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 3 O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, Sigman CC, Bertagnolli MM, Stratton SP, Lam S, Nelson WG, Meyskens FL, Alberts DS, Follen M, Rustgi AK, Papadimitrakopoulou V, Scardino PT, Gazdar AF, Wattenberg LW, Sporn MB, Sakr WA, Lippman SM, Von Hoff DD. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 314-346 [PMID: 11839647]
- 4 Toiyama Y, Okugawa Y, Goel A. DNA methylation and microRNA biomarkers for noninvasive detection of gastric and colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 43-57 [PMID: 25128828 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.001]

- 5 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 6 Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 27-36 [PMID: 19752007 DOI: 10.1093/carcin/bgp220]
- 7 Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21 [PMID: 11782440 DOI: 10.1101/gad.947102]
- 8 Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 686-700 [PMID: 22009203 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.173]
- 9 Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: 120-128 [PMID: 24834258]
- 10 Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, Niinuma T, Kai M. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 35-42 [PMID: 25016183 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.007]
- 11 Nosho K, Irahara N, Shima K, Kure S, Kirkner GJ, Schernhammer ES, Hazra A, Hunter DJ, Quackenbush J, Spiegelman D, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One* 2008; 3: e3698 [PMID: 19002263 DOI: 10.1371/journal.pone.0003698]
- 12 Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006; 55: 1000-1006 [PMID: 16407376 DOI: 10.1136/gut.2005.082933]
- 13 van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1382-1391 [PMID: 21220596 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.2319]
- 14 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noushmehr H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
- 15 Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329; quiz 1314, 1330 [PMID: 22710576 DOI: 10.1038/ajg.2012.161]
- 16 Chen WS, Leung CM, Pan HW, Hu LY, Li SC, Ho MR, Tsai KW. Silencing of miR-1-1 and miR-133a-2 cluster expression by DNA hypermethylation in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2012; 28: 1069-1076 [PMID: 22766685 DOI: 10.3892/or.2012.1899]
- 17 Sun K, Lai EC. Adult-specific functions of animal microRNAs. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 535-548 [PMID: 23817310 DOI: 10.1038/nrg3471]

- 18 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 19 陈桦, 王小琦, 梁琼. 微小RNA与癌症的诊断、治疗及转移. *兰州大学学报(医学版)* 2009; 35: 82-86
- 20 Zhang Y, Wang X, Xu B, Wang B, Wang Z, Liang Y, Zhou J, Hu J, Jiang B. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1976-1984 [PMID: 23900443 DOI: 10.3892/or.2013.2633]
- 21 Ng EK, Tsang WP, Ng SS, Jin HC, Yu J, Li JJ, Röcken C, Ebert MP, Kwok TT, Sung JJ. MicroRNA-143 targets DNA methyltransferases 3A in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 699-706 [PMID: 19638978 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605195]
- 22 Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, Callegari E, Liu S, Alder H, Costinean S, Fernandez-Cymering C, Volinia S, Guler G, Morrison CD, Chan KK, Marcucci G, Calin GA, Huebner K, Croce CM. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15805-15810 [PMID: 17890317 DOI: 10.1073/pnas.0707628104]
- 23 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI: 10.1038/nrg816]
- 24 Eads CA, Danenberg KD, Kawakami K, Saltz LB, Blake C, Shibata D, Danenberg PV, Laird PW. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: E32 [PMID: 10734209]
- 25 Dietrich D, Hasinger O, Bañez LL, Sun L, van Leenders GJ, Wheeler TM, Bangma CH, Wernert N, Perner S, Freedland SJ, Corman JM, Ittmann MM, Lark AL, Madden JF, Hartmann A, Schatz P, Kristiansen G. Development and clinical validation of a real-time PCR assay for PITX2 DNA methylation to predict prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Mol Diagn* 2013; 15: 270-279 [PMID: 23266319 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.11.002]
- 26 How Kit A, Nielsen HM, Tost J. DNA methylation based biomarkers: practical considerations and applications. *Biochimie* 2012; 94: 2314-2337 [PMID: 22847185 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.07.014]
- 27 Kristensen LS, Mikeska T, Krypuy M, Dobrovic A. Sensitive Melting Analysis after Real Time-Methylation Specific PCR (SMART-MSP): high-throughput and probe-free quantitative DNA methylation detection. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: e42 [PMID: 18344521 DOI: 10.1093/nar/gkn113]
- 28 He Q, Chen HY, Bai EQ, Luo YX, Fu RJ, He YS, Jiang J, Wang HQ. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 202: 1-10 [PMID: 20804913 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.05.018]
- 29 Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37-50 [PMID: 16485345 DOI: 10.1038/nrd1930]
- 30 Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560 [PMID: 12557158 DOI: 10.1053/gast.2003.50044]
- 31 Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 1-11 [PMID: 18430583 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.03.001]
- 32 Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 21-33 [PMID: 16369569 DOI: 10.1038/nrg1748]
- 33 Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437 [PMID: 21562580 DOI: 10.1038/nrc3066]
- 34 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehlke S, Stolz T, Model F, Roblick UJ, Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziwski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]
- 35 Herbst A, Rahmig K, Stieber P, Philipp A, Jung A, Ofner A, Crispin A, Neumann J, Lamerz R, Kolligs FT. Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1110-1118 [PMID: 21326223 DOI: 10.1038/ajg.2011.6]
- 36 Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, Song X, Lesche R, Liebenberg V, Ebert M, Molnar B, Grützmann R, Pilarsky C, Sledziwski A. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54: 414-423 [PMID: 18089654 DOI: 10.1373/clinchem.2007.095992]
- 37 Tang D, Liu J, Wang DR, Yu HF, Li YK, Zhang JQ. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Invest Med* 2011; 34: E88-E95 [PMID: 21463549]
- 38 Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL, Fang JC, Samowitz WS, Heichman KA. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med* 2011; 9: 133 [PMID: 22168215 DOI: 10.1186/1741-7015-9-133]
- 39 Weirich CS, Erzberger JP, Barral Y. The septin family of GTPases: architecture and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 478-489 [PMID: 18478031 DOI: 10.1038/nrm2407]
- 40 Tan SH, Ida H, Lau QC, Goh BC, Chieng WS, Loh M, Ito Y. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. *Oncol Rep* 2007; 18: 1225-1230 [PMID: 17914577]
- 41 Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128: 192-206 [PMID: 15633136]
- 42 Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, Zou H, Domanico M, Thibodeau SN, Boardman LA,

# ■名词解释

DNA甲基化: 是一个酶促反应过程, 他涉及将甲基加入到胞嘧啶的嘧啶环的5'端从而生成5-甲基胞嘧啶, 这个共价修饰被集中在CpG岛的CpG二核苷酸序列的DNA甲基转移酶所催化, 并且这些区域有大量的重复序列包括重复的着丝粒和rDNA.

# 同行评价

本文研究了抑癌基因甲基化这一研究热点在CRC中的最新进展, 并通过大量的文献支持回顾了其作为潜在生物标志物的意义, 层次分明、条理清晰, 为临床上对CRC的早期诊断、治疗提供了有力的支撑.

- Berger BM, Lidgard GP. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 272-277.e1 [PMID: 22019796 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.008]
- 43 Yu J, Ma X, Cheung KF, Li X, Tian L, Wang S, Wu CW, Wu WK, He M, Wang M, Ng SS, Sung JJ. Epigenetic inactivation of T-box transcription factor 5, a novel tumor suppressor gene, is associated with colon cancer. *Oncogene* 2010; 29: 6464-6474 [PMID: 20802524 DOI: 10.1038/onc.2010.3708]
- 44 Smits KM, Cleven AH, Weijnenberg MP, Hughes LA, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. Pharmacoeogenomics in colorectal cancer: a step forward in predicting prognosis and treatment response. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1903-1916 [PMID: 19072647 DOI: 10.2217/14622416.9.12.1903]
- 45 Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 124-139 [PMID: 24178577 DOI: 10.1177/0192623313505155]
- 46 Ebert MP, Tänzer M, Balluff B, Burgermeister E, Kretschmar AK, Hughes DJ, Tetzner R, Lofton-Day C, Rosenberg R, Reinacher-Schick AC, Schulmann K, Tannapfel A, Hofheinz R, Röcken C, Keller G, Langer R, Specht K, Porschen R, Stöhlmacher-Williams J, Schuster T, Ströbel P, Schmid RM. TFAP2E-DKK4 and chemoresistance in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 44-53 [PMID: 22216841 DOI: 10.1056/NEJMoa1009473]
- 47 Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeigenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 426-430 [PMID: 19242404 DOI: 10.1038/clpt.2009.2]
- 48 Barrow TM, Michels KB. Epigenetic epidemiology of cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 70-83 [PMID: 25124661 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.002]
- 49 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 371: 187-188 [PMID: 25006736 DOI: 10.1056/NEJMc1405215]
- 50 Shinjo K, Kondo Y. Targeting cancer epigenetics: Linking basic biology to clinical medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 95: 56-64 [PMID: 26494398 DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## 尿液抗幽门螺杆菌抗体检测的临床价值

蔡余利, 张开光

蔡余利, 张开光, 安徽医科大学附属医院安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001

蔡余利, 主要从事消化内科学方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由蔡余利完成; 张开光审核.

通讯作者: 张开光, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院安徽省立医院消化内科.  
[zhangkaiguang0097@163.com](mailto:zhangkaiguang0097@163.com)  
 电话: 0551-62283336

收稿日期: 2016-03-29  
 修回日期: 2016-04-28  
 接受日期: 2016-05-09  
 在线出版日期: 2016-06-08

### Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine

Yu-Li Cai, Kai-Guang Zhang

Yu-Li Cai, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. [zhangkaiguang0097@163.com](mailto:zhangkaiguang0097@163.com)

Received: 2016-03-29  
 Revised: 2016-04-28  
 Accepted: 2016-05-09  
 Published online: 2016-06-08

### Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a kind of gram-negative anaerobic bacterium that was first successfully isolated and cultivated from the specimens of the gastric mucosa by Warren and

Marshall in 1983. It is one of the risk factors for gastric cancer and is closely related with chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and other diseases of the digestive system. There are a variety of detection technologies and diagnostic methods available for *H. pylori* infection, including direct detection of the bacterium, urease detection, antigen and antibody detection, polymerase chain reaction and so on. Generally, these methods can be divided into two major categories: invasive and non-invasive. However, no single test can be considered the gold standard for the diagnosis of *H. pylori* infection. In this paper, we will summarize a kind of completely non-invasive detection method - detection of *H. pylori* antibody in urine, review its use in the diagnosis of ongoing infection, and discuss its value in clinical applications.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Anti-*Helicobacter pylori* antibody; Urine; Diagnosis

Cai YL, Zhang KG. Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2513-2519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2513.htm>  
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2513>

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是Warren和Marshall于1983年首次从胃窦黏膜活检标本中分离培养成功的革兰氏阴性微需氧菌, 是诱发胃癌的危险因素之一, 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等多种消化

■背景资料  
 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是目前所知的唯一能够在胃中生存的细菌, 与消化道疾病密切相关, 且感染率很高, 耐药性越来越强, 因此精确地检测诊断 *H. pylori* 感染至关重要.

■同行评议者  
 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

# ■ 相关报道

*H. pylori* 几种非侵入性的诊断方法中, 各有其优缺点, 但综合而言, 尿液抗体检测有更多优势, 某些国家(例如印尼、日本)已经将此方法作为常规诊断方法应用于普查及流行病学调查。

系统疾病密切相关, 且感染率高, 可相互传染。目前已有多种检测技术及诊断方法, 包括细菌学的直接检查、尿素酶检查、抗原抗体检测、聚合酶链反应等等, 总体上可以分为侵入性和非侵入性两大类, 但指南指出, 目前没有单一某一项可被认为是为黄金标准。本文就非侵入性方法中一种完全无创性的检测—尿液抗*H. pylori*抗体检测, 诊断*H. pylori*现症感染的目前研究进展作一综述, 探讨其临床应用价值。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 幽门螺杆菌抗体; 尿液; 诊断

**核心提示:** 尿液抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体检测是一种完全无创性的检测*H. pylori*现症感染的方法, 且具有简便、安全、敏感性高、特异性强、准确度高等特点, 值得进一步研究后广泛应用于临床。

蔡余利, 张开光. 尿液抗幽门螺杆菌抗体检测的临床价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2513–2519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2513.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2513>

## 0 引言

1994年国际癌症研究中心将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)列为 I 类致癌因素<sup>[1]</sup>, 有研究甚至解释是胃癌的主要致病因素<sup>[2]</sup>, 其在全世界人群中的慢性感染率达50%以上, 我国人群感染率达58.07%<sup>[3]</sup>。近年来随着人们对*H. pylori*研究、认识水平的提高, 各种*H. pylori*检测的方法越来越受到重视<sup>[4-9]</sup>, 应实际应用需求, 其中无创性方法的研究不断取得进展。自1993年研究者首次进行了尿液抗*H. pylori*抗体检测试验, 提示其具有较高的敏感性 & 特异性后, 有关研究陆续出现, 提示尿液抗*H. pylori*抗体检测是一种敏感性、特异性、准确性高的诊断*H. pylori*感染的方法, 且具有完全无创性、简便、易行等特点, 本文就现阶段研究进行一综述。

## 1 在成人人群中的研究

对目前非侵入性检测*H. pylori*感染的方法及途径进行分析后, Leodolter等<sup>[10]</sup>认为尿液抗*H. pylori*抗体检测可能是一项可替代血液检查

的完全无创性的可使用的方法, 故他们做了一项基于尿液*H. pylori*抗体的酶联免疫吸附检测和相近患者尿液试验诊断的多中心研究, 来评估*H. pylori*在欧洲人口中的感染情况。该研究在欧洲的四个国家五个中心进行, 收集的尿液样本来自于449例有消化道症状但是之前未有过*H. pylori*感染诊断的患者(女性240例, 男性209例, 平均年龄54岁), 所有患者均进行了内镜及病理活检来诊断是否有*H. pylori*感染, 尿液样本均进行*H. pylori*抗体IgG酶联免疫吸附试验和Rapidun试剂盒测试, 此外血清IgG酶联免疫吸附测试及全血测试、<sup>13</sup>C尿素呼气试验(UBT)也同时进行, 结果基于尿液*H. pylori*抗体的ELISA检测和Rapidun试剂盒测试敏感性分别为90%、82%, 特异性分别为68%、83%, ELISA血清抗体检测和全血检测与尿液检测的准确性相当, 表明尿液*H. pylori*抗体ELISA检测和Rapidun试剂盒测试与血液检测具有一样的准确性, 这种相当的准确性及完全无创性使他比血液检测更具有优势。美国研究员 Alemohammad等<sup>[11]</sup>收集了309例接受胃镜检查的成年患者的尿液及血清样本, 以内镜病理检查为标准, 用酶联免疫吸附法测定抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染情况, 得出尿液抗*H. pylori*抗体IgG检测的敏感性和特异性分别为95.9%和90%, 表明尿液检测*H. pylori*抗体免疫球蛋白IgG是既简便又能判断有无*H. pylori*现症感染的方法。美国医生Graham等<sup>[12]</sup>则以<sup>13</sup>C-UBT为标准参照, 用快速免疫色谱法检测尿液抗*H. pylori*抗体IgG, 来评估104例来自休斯顿本地患者的*H. pylori*感染情况。104例患者中包括43例反复UBT阳性的患者和61例反复UBT阴性的患者, 结果43例阳性者中测出41例*H. pylori*感染阳性者, 61例阴性患者中测出2例假阳性, 得出结论, 快速尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染的敏感性和特异性分别为93.5%、96.7%, 阴性预测值与阳性预测值分别为93.5%、96.7%, 以尿液抗*H. pylori*抗体的检测来诊断*H. pylori*感染情况对流行病学的研究极有可能很有用处。为评价在越南人口中, Rapidun测试棒通过检测尿液抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染情况的值, Quach等<sup>[13]</sup>招募了200例平均年龄为36岁的患者(年龄范围17-86岁, 女性114例, 男性86例), 这些患者之前均未进行过根除*H. pylori*的诊断和

治疗, 以快速尿素酶试验及组织学检查结果为比较标准, 将Rpirun测试棒测试结果与两者进行比较, 结果Rpirun测试棒测试*H. pylori*感染阳性患者111例(55.5%), 17例假阴性和9例假阳性、敏感性、特异性及准确性分别为84.7%、89.9%、87.0%, 故判定用Rpirun测试棒检测尿液抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染与否, 是一种敏感性和特异性均高的方法, 可在临床上应用于越南人口。为评价在土耳其消化不良患者中检测尿液抗*H. pylori*抗体诊断*H. pylori*感染的准确性, Demiray等<sup>[14]</sup>也做了相关实验, 他们收集了124例患者的尿液及血清做样本, 分别进行*H. pylori* IgG抗体的Urinelisa、Rapidur及酶联免疫吸附试验, 并以快速UBT、组织病理学及细菌培养为黄金标准参照, 结果据黄金标准, 这124例患者中有82例阳性(66.1%), 据Urinelisa和Rapidur有69例阳性, 据酶联免疫吸附试验有109例阳性, 结果得出Urinelisa、Rapidur、酶联免疫吸附试验三者的敏感性分别为74.4%、73.2%、100%, 特异性分别为81.0%、78.6%、35.7%, 然而尿液抗体检测的截止值是寻找与黄金标准结果有最好一致性的数值, 应用他们得出的新的截止值(0.53), Urinelisa产生的敏感性和特异性分别为90.2%、71.4%。作为首次在土耳其消化不良患者中的研究, Urinelisa作为初筛试验的疗效与测定的新截止值有关, 建议Urinelisa测试的截止值应该被每个患者组及每个国家评估和考虑。路又可等<sup>[15]</sup>应用酶标记免疫吸附测定技术检测102例患者尿液、唾液和血清抗*H. pylori* IgG, 根据快速尿素酶试验、*H. pylori*选择性分离培养和组织切片HE染色确定其*H. pylori*感染状态, 患者之前均未进行过根除*H. pylori*诊断及根除治疗。结果尿液、唾液和血清三种诊断方法的敏感性、特异性、准确性分别为: 96.7%、87.1%、93.5%; 93.5%、83.9%、90.3%与95.2%、93.5%、94.5%。显示敏感性最高的是尿液, 而准确性最高的是血清学方法, 其次是尿液。几年后, 安黎云等<sup>[16]</sup>为寻求敏感性高、特异性强的*H. pylori*抗原检测方法和简便、可靠*H. pylori*抗体的检测方法, 用于诊断*H. pylori*感染状态, 以多株*H. pylori*超声上清、重组*H. pylori*热休克蛋白A亚单位(rHspA)纯品和重组*H. pylori*热休克蛋白尿素酶B亚单位(rUreB)纯品混合物为抗原, 采用

ELISA方法对96例患者的唾液、尿液和血清同时进行检测。使用rHspA和rUreB混合纯品检测特异性和敏感性明显优于*H. pylori*超声上清, 诊断*H. pylori*感染的优劣顺序为血清IgG、尿液IgG、唾液IgG、血清IgA、唾液IgA。研究提示尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染具有一定的可靠性。胃癌在印尼的发病率为2.8/100000。在亚洲国家中是相对非常低的, 故在当地拥有内镜检查的医院不多, 且内镜检查不纳入保险制度, 故幽*H. pylori*的非侵入性检查非常必要。Syam等<sup>[17]</sup>应用病理学免疫组织化学作为黄金标准作比较, 来验证尿液抗体检测对判断*H. pylori*现症感染的准确性, 实验纳入了88例消化不良的成年人(雅加达, 坤甸, 查亚普拉), 应用Rapidur试剂盒(日本大冢)检测尿液抗体, 结果尿检阳性率为15.9%(14/88), 总体敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度分别为83.3%、94.7%、71.4%、97.3%、93.2%, 证实了在印尼人口中Rapidur试剂盒检测尿液*H. pylori*抗体具有高精度, 在印尼可作为通用的检测*H. pylori*的方法。而另外一组实验在印度尼西亚北苏拉威进行, 由Miftahussurur等<sup>[18]</sup>利用2年的时间开展, 由于农村地理位置偏僻, 内镜检查设备缺乏, 因此间接地非侵入性*H. pylori*检查最适合在这些区域。他们利用一次性胃刷刷取胃液实验培养*H. pylori*作为参考标准, 收集了251例成年志愿者(男性105例, 女性146例)的胃液及尿液标本, 并把实验对象按年龄分成了5个组: 57-29、30-39、40-49、50-57、60-63, 结果胃液培养阳性率分别为14.0%、1.7%、15.0%、16.2%、14.3%, 总体阳性率为14.5%(36/251)。然后从中随机抽取50例样本做尿液抗*H. pylori*抗体检测, 同时进行血清学抗体检测, 结果出现3例阳性, 这3例标本均为血清学阳性, 即此次尿液检测*H. pylori*抗体具有100%的敏感性、特异性、及准确性, 由此他们相信, 尿液抗*H. pylori*抗体检测是当地检测当地成年人*H. pylori*感染情况的最佳选择。而在泰国, 该项研究却没有得到令人满意的结果, Thong-Ngam等<sup>[19]</sup>应用酶联免疫吸附法评估一个新的内部血清及尿液抗*H. pylori*抗体检测诊断*H. pylori*感染在泰国人口中的准确性, 共收集了138例消化不良患者的血清及尿液, 在收集之前所有患者均进行了胃窦活检的快速尿素酶实验作

#### 应用要点

本文阐述了关于尿液抗*H. pylori*抗体检测诊断*H. pylori*现症感染的优势以及未来需要解决的问题, 督促更多研究及数据的产生, 推动尿液抗体检测早日广泛应用于临床实践。



## ■名词解释

Rapirun试剂盒: 是日本大冢制药公司推出的一种针对*H. pylori*尿液抗体检测的试剂盒, 2006年已经获得美国FDA批准销售。

为标准, 显示30(22%)例阳性患者及108(78%)例阴性患者。血清学及尿液检测两者间没有年龄、性别及内镜下表现的差异(分别为 $P = 0.011$ 和 $P < 0.001$ ), 结果尿液及血清检测的抗体酶联免疫吸附实验检测敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值、准确度分别为(72% vs 96.3%), (63.5% vs 62.7%), (89.6% vs 98.5%), (33.3% vs 40.6%)和(64.5% vs 69.8%), 内部血清学酶联免疫吸附试验检测抗*H. pylori*抗体具有较好的敏感性和可接受的特异性, 然而尿液抗体检测却没有较好的敏感性与特异性, 尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染可能不适用于泰国人口, 当然这也可能与研究方法及研究对象的选择有关。

## 2 在儿童及青少年中的研究

从多数研究显示用尿液抗*H. pylori*抗体检测来诊断成人*H. pylori*感染是一个可靠的方法, 然而其在儿童中是否有同样的适用性不详, 故Okuda等<sup>[20]</sup>日本学者为了评估基于尿液*H. pylori*抗体的酶联免疫吸附试验和免疫层析法的准确性, 收集了101例日本儿童(年龄范围2-17岁, 平均年龄7.1岁)尿液样本进行临床检测, 这些儿童均未有明显上腹部不适症状, 用<sup>13</sup>C-UBT及*H. pylori*抗原粪便检测(HpSA)与之比较, 结果通过UBT及*H. pylori* SA检测的阳性儿童37例, 阴性64例, 两者之间没有检测结果上的差异。尿液酶联免疫吸附试验敏感性、特异性及准确性分别为91.9%、96.9%、5.0%, 免疫层析法敏感性、特异性及准确性分别为78.4%、100%、92.1%。其中7例假阴性患者来自于免疫层析法检测的10岁以下的儿童, 他们的抗体滴度低于正常的阳性患者。虽然免疫层析法不如酶联免疫吸附试验的准确性, 尤其对10岁以下的儿童, 但这2种非侵入性的方法都非常便宜、可靠、容易执行, 且有令人满意的精度。早在2002年, 我国李桂英等<sup>[21]</sup>在继成人尿液*H. pylori*抗体检测实验之, 用金标渗法检测238例胃肠疾病患者、80例缺铁性贫血患儿尿液*H. pylori*抗体, 并以血清学为标准进行 $\chi^2$ 检验对比, 结果238例患者尿抗体阳性96例, 血抗体阳性103例, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.8824$ ,  $P > 0.05$ )。以血清学为标准, 尿液抗体检测的敏感性88.35%, 特异性96.30%, 阳性预测值94.79%, 阴性预测值91.55%。尿液*H. pylori*

抗体检测是一种方便、敏感、实用的诊断*H. pylori*感染的方法。

尽管像日本这样*H. pylori*感染高发的国家已有部分研究将尿液*H. pylori*抗体检测作为常规判断*H. pylori*感染状态的方法<sup>[22,23]</sup>, 但此项研究在儿童中开展并公开发表的文献屈指可数, 可能是由于参考标准需收集血清或者病理组织等较难以实现, 且儿童相对于成年人特别是老人慢性消化道疾病不常见, 故很少做此项检查, 导致研究数量有限。

## 3 结论

*H. pylori*的研究从最初的疾病认知水平已逐渐上升到近年来大量的基因相关性研究<sup>[24-29]</sup>。据报道<sup>[6,30,31]</sup>, 大约有80%的胃溃疡及95%的十二指肠溃疡患者是由*H. pylori*感染引起的。近年来又发现*H. pylori*不仅与胃肠道疾病密切相关, 其与肝脏及胰腺的某些发病机制亦有联系<sup>[32,33]</sup>, 且随着耐药菌的出现, 传统的三联疗法已不太适用于我国人口, 根除率逐渐下降, 有研究<sup>[34-37]</sup>显示四联疗法或者序贯疗法更适应于亚洲人口, 一些基于三联疗法的辅助治疗研究也在我国开展<sup>[38,39]</sup>, 可见*H. pylori*的重大影响力。我国是*H. pylori*感染的高发国家, 在儿童中也有较高的感染率<sup>[40]</sup>, 近期一项研究显示其感染率在大于10岁的儿童中随年龄增加, 因此我们需要准确、简便、易行的诊断*H. pylori*感染的方法技术。目前非侵入性的检测方法主要包括<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C-UBT、血清学及尿液、唾液抗体检测、粪便抗原检测等<sup>[6,8,9]</sup>, 他们各有其优缺点, 对于<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C-UBT, 是目前门诊应用比较广泛的方法, 敏感性高<sup>[41-43]</sup>, 但非*H. pylori*尿素酶细菌可能造成假阳性, 且<sup>13</sup>C-UBT所需质谱仪较贵, 检测成本高<sup>[30]</sup>, 难以普及, 而<sup>14</sup>C其放射性不易被孕妇及儿童所接受; 血清学检测及全血检测亦具有很高的敏感性<sup>[44,45]</sup>, 但特异性相对低<sup>[19,41,46]</sup>并非完全无创性且不能很短时间内得出结果, 由于根除*H. pylori*后3 mo血清指标才开始下降, 也不宜作为疗效判断指标; 粪便抗原检测也是一种近几年研究的无创性新方法<sup>[47-49]</sup>, 可能由于未找到合适的试剂等的影响, 目前也未广泛应用。故近些年, 尿液抗*H. pylori*抗体检测越来越受到关注, 基于尿液抗*H. pylori*抗体检测的试验方法及试剂盒的应用也逐渐推出, 因为他结合了其他无创性检测*H. pylori*感染方法的优

势, 且易于执行<sup>[20]</sup>。日本及其他西方国家的实验研究中, 结果大多提示其敏感性及特异性较高, 可用于门诊快速检测及大范围的普查工作, 更适用于合作困难的群体, 如难以采取静脉血的儿童等, 但也有个别研究<sup>[19,50]</sup>提示不适宜本国家人口的 *H. pylori* 现症感染诊断或者特异性不高。而我国近些年的相关研究并不多, 属于贫乏状态, 且国际上目前并没有关于尿液 *H. pylori* 抗体检测的共识或指南, 相应地检测试剂盒也没有广泛推广, 故尿液抗 *H. pylori* 抗体检测目前仍没有广泛应用于临床, 缺少对其敏感性及特异性的进一步测试, 因此需要更多的临床实验数据证实其在我国的临床适用性。

#### 4 参考文献

- 1 Park SH, Kangwan N, Park JM, Kim EH, Hahn KB. Non-microbial approach for Helicobacter pylori as faster track to prevent gastric cancer than simple eradication. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8986-8995 [PMID: 24379623 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8986]
- 2 Tanaka T, Mulyadi IK, Moestikaningsih TG, Soeripto FE, Triyono T, Heriyanto DS, Hosono A, Suzuki S, Tokudome S. Rare Helicobacter pylori Infection May Explain Low Stomach Cancer Incidence: Ecological Observations in Bali, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 979-984 [PMID: 27039823]
- 3 丁金因, 余利荣, 甄国东. 109例幽门螺杆菌抗体检测分析. *浙江医学* 2010; 32: 770-772
- 4 Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azhdarkosh H, Najafi M, Kazemi B, Salavati A, Mirsalehian A. Diagnosis of Helicobacter pylori infection by invasive and noninvasive tests. *Braz J Microbiol* 2013; 44: 795-798 [PMID: 24516421 DOI: 10.1590/S1517-83822013005000052]
- 5 Miftahussurur M, Tuda J, Suzuki R, Kido Y, Kawamoto F, Matsuda M, Tantular IS, Pusarawati S, Nasronudin PN, Yamaoka Y. Extremely low Helicobacter pylori prevalence in North Sulawesi, Indonesia and identification of a Maori-tribe type strain: a cross sectional study. *Gut Pathog* 2014; 6: 42 [PMID: 25299127 DOI: 10.1186/s13099-014-0042-0]
- 6 Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12847-12859 [PMID: 25278682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12847]
- 7 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
- 8 邵军丽, 吴丰. 幽门螺杆菌检测方法研究新进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 691-694
- 9 Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11221-11235 [PMID: 26523098 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11221]
- 10 Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schütze K, Hirschl A, Mégraud F, Malfertheiner P. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of Helicobacter pylori antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 927-931 [PMID: 14616156 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01761.x]
- 11 Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to Helicobacter pylori in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2174-2177 [PMID: 8370747]
- 12 Graham DY, Reddy S. Rapid detection of anti-Helicobacter pylori IgG in urine using immunochromatography. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 699-702 [PMID: 11328264 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00968.x]
- 13 Quach DT, Hiyama T, Shimamoto F, Le QD, Ho LX, Vu NH, Yoshihara M, Uemura N. Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in the Vietnamese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5087-5091 [PMID: 24803823 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5087]
- 14 Demüray Gürbüz E, Gönen C, Bekmen N, Dölek D, Soytürk M, Sağol Ö, Şimşek İ, Yılmaz Ö. The diagnostic accuracy of urine IgG antibody tests for the detection of Helicobacter pylori infection in Turkish dyspeptic patients. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 753-758 [PMID: 23864449 DOI: 10.4318/tjg.2012.0497]
- 15 路又可, 朱人敏, 王琳, 王桂玲, 胡瑞英. 尿液抗幽门螺杆菌抗体的检测. *医学研究生学报* 2002; 15: 337-339
- 16 安黎云, 白云, 李玮. 应用纯化抗原检测尿液和血清抗幽门螺杆菌抗体的比较. *河北医药* 2004; 27: 1702-1703
- 17 Syam AF, Miftahussurur M, Uwan WB, Simanjuntak D, Uchida T, Yamaoka Y. Validation of Urine Test for Detection of Helicobacter pylori Infection in Indonesian Population. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 152823 [PMID: 26824034 DOI: 10.1155/2015/152823]
- 18 Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of Helicobacter pylori Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4819423 [PMID: 26904678 DOI: 10.1155/2016/4819423]
- 19 Thong-Ngam D, Chayanupatkul M, Vongchampa P, Hanvivatvong O. An evaluation of a new in-house serum and urine ELISA test for detection of Helicobacter pylori infection in Thai population. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 985-990 [PMID: 21863682]
- 20 Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of Helicobacter pylori antibody in children. *Pediatr Int* 2013; 55: 337-341 [PMID: 23360308 DOI: 10.1111/ped.12057]
- 21 李桂英, 刘云, 高慧智, 李丽. 金标渗滤法检测尿液幽门螺杆菌抗体的临床研究. *中国基层医药* 2011;

#### 同行评价

本文命题有意义, 分析客观, 数据引用详细, 语言流畅, 对该项研究的进展进行了比较全面的概述。

- 18: 2506-2508
- 22 Tamura T, Morita E, Kondo T, Ueyama J, Tanaka T, Kida Y, Hori Y, Inoue S, Tomita K, Okada R, Kawai S, Hishida A, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection measured with urinary antibody in an urban area of Japan, 2008-2010. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 63-70 [PMID: 22515112]
- 23 Murakami K, Kamada T, Ishikawa H, Imamura H, Matsumoto H, Fujita M, Tarumi K, Shiotani A, Mizukami K, Shiota S, Okimoto T, Kodama M, Akiyoshi A, Oda T, Noda A, Hata J, Haruma K, Fujioka T. An evaluation of the performance of a novel stick-type kit for rapid detection of *Helicobacter pylori* antibodies in urine. *Clin Lab* 2011; 57: 481-487 [PMID: 21888011]
- 24 Gong Y, Peng X, He L, Liang H, You Y, Zhang J. The distribution of jhp0940, jhp0945, jhp0947, jhp0949 and jhp0951 genes of *Helicobacter pylori* in China. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 115 [PMID: 26357838 DOI: 10.1186/s12876-015-0341-z]
- 25 Ramis IB, Vianna JS, Halicki PC, Lara C, Tadiotto TF, da Silva Maciel JB, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PE. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with *Helicobacter pylori* infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 1108-1116 [PMID: 26517486 DOI: 10.3855/jidc.6123]
- 26 Kazemi E, Kahrizi D, Moradi MT, Sohrabi M, Amini S, Mousavi SA, Yari K. Association between *Helicobacter pylori* hopQI genotypes and human gastric cancer risk. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016; 62: 6-9 [PMID: 26828979]
- 27 Zhang BG, Hu L, Zang MD, Wang HX, Zhao W, Li JF, Su LP, Shao Z, Zhao X, Zhu ZG, Yan M, Liu B. *Helicobacter pylori* CagA induces tumor suppressor gene hypermethylation by upregulating DNMT1 via AKT-NFkB pathway in gastric cancer development. *Oncotarget* 2016; 7: 9788-9800 [PMID: 26848521 DOI: 10.18632/oncotarget.7125]
- 28 Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, Niwa T, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Ushijima T, Ichinose M. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 488-497 [PMID: 23292007 DOI: 10.1007/s10120-012-0230-x]
- 29 Suzuki R, Yamaoka Y. [Detection of prehistoric human migration by *Helicobacter pylori*]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1368-1373 [PMID: 23967665]
- 30 Masucci L, Blackhouse G, Goeree R. Cost-effectiveness of the carbon-13 urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*: an economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1-28 [PMID: 24228083]
- 31 Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 540-546 [PMID: 21993716 DOI: 10.1007/s11894-011-0226-4]
- 32 Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Bacik A, Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 2136-2146 [PMID: 26328025 DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2136]
- 33 Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015; 7: 2968-2979 [PMID: 26730276 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968]
- 34 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]
- 35 Cui R, Zhou L. *Helicobacter pylori* infection: an overview in 2013, focus on therapy. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 568-573 [PMID: 24451968]
- 36 Lü Z, Xie Y, Lü N, Zhou H, Liu Z, Zhu X, Chen Y, He X, Liu D, Ma J. [Efficacy of triple versus quadruple furazolidone-based eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 572-575 [PMID: 24762683]
- 37 Kim JS, Kim BW, Hong SJ, Kim JI, Shim KN, Kim JH, Baik GH, Kim SW, Song HJ, Kim JH. Sequential Therapy versus Triple Therapy for the First Line Treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: A Nationwide Randomized Trial. *Gut Liver* 2016 Apr 28. [Epub ahead of print] [PMID: 27114421 DOI: 10.5009/gnl15470]
- 38 Xie C, Lu NH. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015; 20: 1-10 [PMID: 25382801 DOI: 10.1111/hel.12178]
- 39 Tu S, Yang H. [Progress in the treatment of *Helicobacter pylori* infection]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 981-988 [PMID: 25269503 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347]
- 40 Ding Z, Zhao S, Gong S, Li Z, Mao M, Xu X, Zhou L. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1019-1026 [PMID: 26271484 DOI: 10.1111/apt.13364]
- 41 Girdalidze AM, Elisabedashvili GV, Sharvadze LG, Dzhorbenadze TA. [Comparative diagnostic value of *Helicobacter pylori* infection testing methods]. *Georgian Med News* 2013; (225): 53-60 [PMID: 24423677 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6932]
- 42 何周桃, 谢贤和, 韦红, 蓝程. 幽门螺旋杆菌5种检测方法比较. *临床荟萃* 2011; 26: 570-574
- 43 黄子初. 13C尿素呼气试验结合幽门螺旋杆菌抗体检测快速诊断幽门螺杆菌感染. *临床和实验医学杂志* 2011; 10: 1788-1789
- 44 Lee SY, Moon HW, Hur M, Yun YM. Validation of western *Helicobacter pylori* IgG antibody assays in Korean adults. *J Med Microbiol* 2015; 64: 513-518 [PMID: 25752852 DOI: 10.1099/jmm.0.000050]
- 45 Iqbal S, Fatima S, Raheem A, Khan AH. Agreement between serology and histology for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23: 784-786 [PMID: 24169385 DOI: 11.2013/JCPSP.784786]
- 46 Abdulqawi K, El-Mahalaway AM, Abdelhameed A, Abdelwahab AA. Correlation of serum antibody titres with invasive methods for rapid detection of *Helicobacter pylori* infections in symptomatic children. *Int J Exp Pathol* 2012; 93: 295-304 [PMID: 22804766 DOI: 10.1111/



- j.1365-2613.2012.00831.x]
- 47 Korkmaz H, Findik D, Ugurluoglu C, Terzi Y. Reliability of stool antigen tests: investigation of the diagnostic value of a new immunochromatographic *Helicobacter pylori* approach in dyspeptic patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 657-660 [PMID: 25684503 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.657]
  - 48 Calik Z, Karamese M, Acar O, Aksak Karamese S, Dicle Y, Albayrak F, Can S, Guvendi B, Turgut A, Cicek M, Yazgi H. Investigation of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. *Braz J Microbiol* 2016; 47: 167-171 [PMID: 26887240 DOI: 10.1016/j.bjm.2015.11.022]
  - 49 Saha R, Roy P, Das S, Kaur N, Kumari A, Kaur IR. Application of a stool antigen test to evaluate the burden of *Helicobacter pylori* infection in dyspepsia patients. *Indian J Pathol Microbiol* 2016; 59: 66-68 [PMID: 26960639 DOI: 10.4103/0377-4929.174819]
  - 50 Ito M. [Current status of diagnosis of *H. pylori* infection]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1381-1386 [PMID: 23967667]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1 $\alpha$ 蛋白表达的影响

宋仕军, 李忠廉, 张西波

### ■背景资料

茵陈蒿汤由茵陈、大黄、栀子组成, 最早记载于汉代张仲景《伤寒论》, 其治疗梗阻性黄疸的具体作用机制是目前研究热点, 本文通过血清药理学方法探究茵陈蒿汤在抗肝细胞凋亡中的机制。

宋仕军, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

李忠廉, 张西波, 天津市南开医院肝胆胰外科 天津市 300100

宋仕军, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗肝胆胰疾病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273952。

作者贡献分布: 此课题由宋仕军与李忠廉设计; 研究过程与数据分析由宋仕军与张西波操作完成; 论文写作由宋仕军与李忠廉完成。

通讯作者: 李忠廉, 主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津南开医院肝胆胰外科。nkyyzl@163.com  
电话: 022-27435237

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

### Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 $\alpha$ protein in liver cells of rats with obstructive jaundice

Shi-Jun Song, Zhong-Lian Li, Xi-Bo Zhang

Shi-Jun Song, Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Zhong-Lian Li, Xi-Bo Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273952.

Correspondence to: Zhong-Lian Li, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. nkyyzl@163.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of medicated serum of Yinchenhao decoction on inositol-requiring enzyme-1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) protein expression in hepatocytes of rats with obstructive jaundice.

**METHODS:** Common bile duct ligation was used to generate an SD rat model of obstructive jaundice. Primary hepatocytes were isolated from the rat models. Gavage administration with Yinchenhao decoction was applied to prepare serum containing the corresponding drug. Yinchenhao decoction serum was added into the medium for primary hepatocyte culture in the administrated group (Group B), while the medium containing no drug was used in the sham group (Group A). The expression of IRE1 $\alpha$  protein in cells as well as alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) in culture fluid was detected.

**RESULTS:** The levels of IRE1 $\alpha$  expression, AST and ALT in group B were significantly lower than those in group A at all time points (expression of IRE1 $\alpha$ : 6 h  $1.85 \pm 0.04$  vs  $1.58 \pm 0.04$ , 24 h  $1.95 \pm 0.02$  vs  $1.60 \pm 0.03$ , 48 h  $2.22 \pm 0.13$  vs  $1.99 \pm 0.10$ ,  $P < 0.05$ ; AST: 6 h  $17.23$  U/L  $\pm 3.01$  U/L vs  $13.13$  U/L  $\pm 2.41$  U/L, 24 h  $19.33$  U/L  $\pm 3.01$  U/L vs  $15.67$  U/L  $\pm 2.36$  U/L, 48 h  $24.40$  U/L  $\pm 3.93$  U/L vs  $19.18$  U/L  $\pm 1.65$  U/L,  $P < 0.05$ ; ALT: 6 h  $17.23$  U/L  $\pm 3.01$  U/L

### ■同行评议者

钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属医院第一医院消化内科

vs 13.13 U/L  $\pm$  2.41 U/L, 24 h 19.33 U/L  $\pm$  3.01 U/L vs 15.67 U/L  $\pm$  2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L  $\pm$  3.93 U/L vs 19.18 U/L  $\pm$  1.65 U/L,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Serum pharmacology test can be used for pharmacodynamic evaluation of Yinchenhao decoction. The endoplasmic reticulum stress mediated by IRE1 $\alpha$  might be an important pathway by which Yinchenhao decoction exerts a protective effect on hepatocytes of rats with obstructive jaundice.

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

**Key Words:** Yinchenhao decoction; Seropharmacology; Inositol-requiring enzyme-1- $\alpha$ ; Endoplasmic reticulum stress; Obstructive jaundice

Song SJ, Li ZL, Zhang XB. Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 $\alpha$  protein in liver cells of rats with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2520-2524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2520.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2520>

## 摘要

**目的:** 研究茵陈蒿汤血清对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中肌醇酶1 $\alpha$ (inositol-requiring enzyme-1- $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )蛋白表达的影响。

**方法:** 通过结扎SD大鼠胆总管建立梗阻性黄疸模型, 分离梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞进行体外培养。通过喂食SD大鼠茵陈蒿汤制备相应的含药血清。处理组(B组)以含药血清培养基培养大鼠原代肝细胞, 对照组(A组)以不含药的常规培养基培养大鼠原代肝细胞。分别测定细胞中IRE1 $\alpha$ 蛋白表达情况及培养液中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)含量。

**结果:** 通过比较对照组(A组)各时间点与处理组(B组)的蛋白和转氨酶含量, B组在IRE1 $\alpha$ 蛋白表达(IRE1 $\alpha$ 表达量: 6 h 1.85  $\pm$  0.04 vs 1.58  $\pm$  0.04, 24 h 1.95  $\pm$  0.02 vs 1.60  $\pm$  0.03, 48 h 2.22  $\pm$  0.13 vs 1.99  $\pm$  0.10,  $P < 0.05$ )及ALT、AST测定值均降低(AST测定值: 6 h 17.23 U/L  $\pm$  3.01 U/L vs 13.13 U/L  $\pm$  2.41 U/L, 24 h 19.33 U/L  $\pm$  3.01 U/L vs 15.67 U/L  $\pm$  2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L  $\pm$  3.93 U/L vs 19.18 U/L  $\pm$  1.65 U/L,  $P < 0.05$ ; ALT测定值: 6 h 17.23 U/L  $\pm$  3.01 U/L vs 13.13 U/L  $\pm$  2.41 U/L, 24 h

19.33 U/L  $\pm$  3.01 U/L vs 15.67 U/L  $\pm$  2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L  $\pm$  3.93 U/L vs 19.18 U/L  $\pm$  1.65 U/L,  $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。

**结论:** 血清药理学研究方法可以用于茵陈蒿汤的药效评价, 经IRE1 $\alpha$ 介导的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)可能是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。

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

**关键词:** 茵陈蒿汤; 血清药理学; 肌醇酶1; 内质网应激; 梗阻性黄疸

**核心提示:** 梗阻性黄疸是目前肝胆外科常见病, 而茵陈蒿汤是中医治疗黄疸的主要方剂, 本文通过血清药理学研究方法, 探明经肌醇酶1 $\alpha$ 介导的内质网应激可能是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。

宋仕军, 李忠廉, 张西波. 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1 $\alpha$ 蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2520-2524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2520.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2520>

## 0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是指由于各种不同的原因导致肝内外胆道机械性梗阻, 使得胆汁完全或者部分不能排入十二指肠而引发的黄疸, 它能够导致全身各个器官损害, 其中以肝脏损伤为代表<sup>[1,2]</sup>。而内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是肝损伤的重要途径, ERS过程中有三种主要的跨膜蛋白: 肌醇酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)、活化转录因子6(the activating transcription factor 6, ATF6)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)。其中IRE1的表达水平间接反应了ERS及细胞凋亡的严重程度<sup>[3,4]</sup>。茵陈蒿汤是由茵陈、生大黄、栀子组成的经典名方, 其功效为清热除湿、利胆退黄<sup>[5]</sup>, 仍是目前临床上中医治疗湿热所致阳黄的第一要方。“血清药理学研究”是指采取口服途径给药, 并在给药一定时间后采集并分离动物血清, 经适当处理后进行体外实验的一种新方法<sup>[6]</sup>, 该方法作为一种新的中药研究思路, 近年来备受推崇。本实验通过喂食SD大鼠茵陈蒿汤

## ■ 研究前沿

氧化应激是导致肝损伤的重要机制, 多种自由基和抗氧化系统参与构成了一个较为复杂的网络反应体系, 各种不同的组分在整个氧化应激体系中的地位及其相关关系成为研究热点, 如何应用中药对抗氧化应激保护肝细胞是研究的重点。

## ■ 相关报道

许波等研究表明茵陈蒿汤含药血清中的药源性成分主要为来源于大黄的蒽醌类成分、来源于栀子的环烯醚萜类成分和西红花酸类成分及以上成分的代谢产物, 这些药源性成分可能构成了该方保肝作用的药效物质基础。



### ■创新亮点

本文通过分离梗阻性黄疸大鼠肝细胞离体培养, 并应用茵陈蒿汤含药血清为刺激因素, 既完全保留了茵陈蒿汤在体内所有可能的作用因子, 又避免了体内其他因素对肝细胞的干扰, 故研究结果对临床参考价值大。

提取含药血清, 体外刺激梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞, 观察IRE1蛋白表达变化, 探明其对于梗阻性黄疸的治疗机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠20只, 体质量270-300 g, 由天津市中西医结合急腹症研究所动物研究中心提供。胶原酶IV(美国Sigma公司); DMEM培养基(500 mL)、胎牛血清(500 mL)与 EDTA-胰蛋白酶(500 mL)(美国Gibco公司); PBS溶液(500 mL, 美国Cellgro公司); 青链霉素混合液(100 mL, 美国Hyclone公司)。IRE1 $\alpha$  Antibody(Santa Cruz公司); 灌注液A: Hank's液500 mL, 含2 mmol/L EGTA和0.1%葡萄糖溶液; 灌注液B: Hank's液200 mL, 含0.3 g/L IV型胶原蛋白酶和5 mmol/L CaCl<sub>2</sub>。PVDF膜(孔径为0.22  $\mu$ m)(美国Millipore公司); 高速离心机(Avanti J-30I型)(美国BECKMAN公司); 生物安全柜(MSC-ADVANTAGE)与CO<sub>2</sub>恒温培养箱(311型)(美国Thermo公司); 电泳仪(北京百晶生物技术有限公司); 倒置光学显微镜(DM14000B型)(德国Leica公司)。全自动生化仪(奥林巴斯AU2700)。

### 1.2 方法

1.2.1 茵陈蒿汤的配制: 依据《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》中的记载, 本实验的茵陈蒿汤的成分为: 茵陈蒿100 g, 栀子70 g, 生大黄40 g, 共计210 g。药品从天津市中西医结合医院药房购买。煎药方法: 预先冷水浸泡30 min后煎煮, 先后45 min煎煮1次, 30 min煎煮1次, 取2次煎煮后的药液浓缩至200 mL, 每毫升含生药量约1.0 g, 置4℃冰箱里保存备用。

1.2.2 大鼠梗阻性黄疸模型的建立及含药血清的制备: 梗阻性黄疸模型建立: 大鼠腹腔注射20%乌拉坦(1 mL/kg)麻醉; 大鼠头部以下浸泡酒精消毒, 固定于超净台内的手术板上, 剔除腹部毛发, 下腹端切口剖开整个腹腔, 暴露出肝脏; 充分显露肝门及胰腺, 游离胆总管, 于胆总管中上1/3处双重结扎胆总管, 然后间断全层缝合关腹。术后大鼠毛色、尾巴、耳朵、爪子、尿液逐渐变黄, 提示梗阻性黄疸模型建立成功。含药血清的制备: 按动物体表面积比率换算等效剂量法计算给予茵陈蒿汤的剂量, 为1 mL/100 g体质量。在梗阻性黄疸造模手术当日开始给予大鼠茵陈蒿汤灌胃, 每天1次, 第7天经腹主动脉取血, 离心后血清经0.22  $\mu$ m微

孔滤膜过滤, 置4℃冰箱里保存备用。

1.2.3 梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞分离及培养: 采用简化改良后的“原位在体两步灌注法”<sup>[7]</sup>分离出大鼠肝细胞, 简要步骤如下: 梗阻性黄疸大鼠术后第7天, 从原手术切口入腹, 具体麻醉及手术入腹方法如1.2.2, 暴露肝脏后, 从大鼠肝门静脉插入灌注针, 输入材料中所述的灌注液A流速6 mL/min以除去肝脏中的血液, 待肝脏肿胀膨大后, 切断下腔静脉及肝静脉, 排出血液; 灌注约10 min后见下腔静脉流出的灌注液无血液, 改用含IV型胶原蛋白酶的灌注液B流速10 mL/min灌注约15 min, 肝质变软且按压后凹陷不易恢复; 取下肝叶剪碎肝组织并加入胶原酶溶液继续消化20 min, 终止消化后过100目筛梯度离心分离去除红细胞得到肝细胞混悬液, 反复用PBS溶液洗涤纯化后用台盼蓝染色测定细胞总数及存活率。活细胞率 $\geq 90\%$ 用于实验。将浓度为每毫升 $1 \times 10^6$ 个肝细胞, 以 $1 \times 10^5$ 个/cm<sup>2</sup>接种于24孔培养板中, 于CO<sub>2</sub>培养箱(50 mL/L CO<sub>2</sub>)、37℃培养。

1.2.4 细胞分组及给药: 将培养的肝细胞分为两组: 正常培养基组(A组)和加入茵陈蒿汤血清组(B组), 其中A组培养基为: DMEM高糖培养基+10%胎牛血清+1%青链霉素混悬液; B组培养基为: DMEM高糖培养基+10%胎牛血清+10%喂食茵陈蒿汤大鼠血清+1%青链霉素混悬液。每组18孔, 分别于6、24、48 h取各孔的培养液分别留存用于测定ALT、AST, 细胞用于测定IRE1 $\alpha$ 蛋白含量。

1.2.5 培养液中ALT、AST的测定: 收集得各孔细胞培养液经3000 r/min离心10 min, 取上层液使用全自动生化仪测定各组血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)的值。

1.2.6 Western blot法测定肝细胞中IRE1 $\alpha$ 蛋白含量: 取出培养液后, 在各孔中加入裂解液, 提取细胞总蛋白, 根据蛋白定量结果, 加入相应体积的总蛋白样品与5 $\times$ 蛋白质凝胶电泳上样缓冲液, 轻轻混合, 95℃变性10 min, 立即插入冰中待用。将样品轻轻加至凝胶孔中, 电泳仪设置成稳压状态, 接通电源, 将电压调至80 V恒压使样品通过浓缩胶与分离胶(电压约8 V/cm)。电泳使染料至分离胶适当位置, 结束电泳。采用美国UVP分析仪器, 对胶片进行扫描, 然后括住每一个条带, 系统自动生成灰度值, 即为结果。

### ■应用要点

本文通过血清药理学研究方法, 证实了经IRE1 $\alpha$ 介导的内质网应激是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。为茵陈蒿汤辨证治疗梗阻性黄疸提供理论基础。

表 1 各时间点培养液中AST、ALT的量 (mean  $\pm$  SD, U/L)

转氨酶	分组	6 h	24 h	48 h
ALT	A组	16.26 $\pm$ 1.60	21.70 $\pm$ 3.59	29.91 $\pm$ 4.48
	B组	12.63 $\pm$ 1.80 <sup>a</sup>	14.67 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>	19.47 $\pm$ 3.31 <sup>a</sup>
AST	A组	17.23 $\pm$ 3.01	19.33 $\pm$ 3.01	24.40 $\pm$ 3.93
	B组	13.13 $\pm$ 2.41 <sup>a</sup>	15.67 $\pm$ 2.36 <sup>a</sup>	19.18 $\pm$ 1.65 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组. A组: 正常培养基组; B组: 茵陈蒿汤血清组.表 2 各组大鼠肝细胞IRE1 $\alpha$ 的相对表达量 (mean  $\pm$  SD)

分组	6 h	24 h	48 h
A组	1.85 $\pm$ 0.04	1.95 $\pm$ 0.02	2.22 $\pm$ 0.13
B组	1.58 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	1.99 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组. A组: 正常培养基组; B组: 茵陈蒿汤血清组.

**统计学处理** 应用SPSS22.0统计学软件分析数据结果, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 统计方法采用单因素方差分析,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 培养液中AST、ALT的含量测定结果** 与A组相比, B组各个时间点的AST及ALT含量均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1).

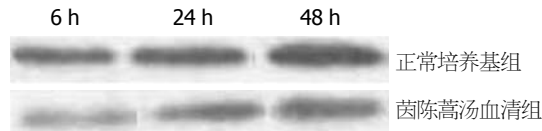
**2.2 大鼠肝细胞IRE1 $\alpha$ 的表达结果** 与A组相比, B组各个时间点的IRE1 $\alpha$ 的表达均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2, 图1).

## 3 讨论

梗阻性黄疸是临床上常见的病理状态, 多因胆道炎症、结石、肿瘤等因素导致, 可以引发机体各系统器官的损害及病理生理改变<sup>[8]</sup>. 他可造成肝脏以及全身多器官、多系统发生一系列病理和生理改变, 其中最主要是肝脏损伤, 也就是其他并发症的重要诱因. 随着梗阻时间延长, 肝脏最终萎缩、肝细胞最终凋亡. 细胞死亡有两种不同途径: 一种为细胞坏死; 另一种为细胞凋亡<sup>[9]</sup>. 其诱发肝细胞凋亡的机制有<sup>[10]</sup>: (1)死亡受体途径; (2)线粒体途径; (3)ERS凋亡途径. 其中ERS凋亡途径是目前发现的一种新的凋亡途径. ERS凋亡途径包括3种通路<sup>[11]</sup>: (1)IRE1 $\alpha$ -JNK的激活通路; (2)PERK/eIF-2 $\alpha$ -CHOP基因的激活转录; (3)内质网特有的Caspase12的激活.

### ■名词解释

未折叠蛋白反应(UPR): 指只有合适的组装蛋白质才能从内质网进入细胞表面. 细胞会根据需要来调节内质网内部蛋白质组装能力, 从而确保蛋白质折叠的精确性. 肝细胞凋亡时内质网内未折叠蛋白蓄积激活并增强内质网的组装折叠能力的反应.

图 1 两组大鼠肝细胞IRE1 $\alpha$  Western blot图谱. IRE1 $\alpha$ : 肌醇酶1 $\alpha$ .

IRE1是一种重要的内质网跨膜蛋白, 参与了ERS的三个阶段, 包括适应、警戒、凋亡<sup>[12]</sup>. 目前已知IRE1有两种蛋白亚型, 即IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ , 他们由不同的基因编码而成. 而肝细胞中只有IRE1 $\alpha$ 表达<sup>[13]</sup>. IRE1 $\alpha$ 是内质网膜上的一种I型跨膜蛋白, 参与了未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)号传导通路. IRE1 $\alpha$ 是一种核糖核酸酶, 主要有三个不同的功能区, 分别是激酶域、RNase域和氨基末端域. 其中氨基末端域位于内质网腔, 而激酶域和RNase域位于胞质侧<sup>[14]</sup>. 当肝细胞内质网腔内有未折叠蛋白蓄积时, 能够激活氨基末端域, 并跨过内质网转导信号, 使位于胞质侧的蛋白激酶域激活, 导致自身氧化磷酸化发生, 形成p-IRE1 $\alpha$ , 同时进一步激活RNase域(XBP5), 使得IRE1 $\alpha$ 与伴侣蛋白解离而活化, 从而发挥IRE1 $\alpha$ 的核酸内切酶活力, 进而剪接XBP-1的前体mRNA分子中的26 bp的内含子, 剪接后的XBP-1(s) mRNA发生翻译框移, 编码产生具有转录活性的XBP-1s, 进而启动并增强了与蛋白质折叠及降解有关的基因JNK的表达<sup>[15]</sup>.

茵陈蒿汤最早见于汉代张仲景伤寒论中, 是目前治疗梗阻性黄疸的经典方剂<sup>[16]</sup>, 由茵陈、大黄、栀子组成, 其以茵陈最善清利湿热为主药, 结合清利三焦之栀子和荡泄阳明之大黄, 三药联合, 使湿热蕴结之邪排出体外, 有清热利湿退黄之功效<sup>[17]</sup>. 现代医学研究证实, 茵陈蒿具有显著的利胆作用, 茵陈还具有解毒抗氧化的作用, 茵陈中的茵陈色原酮能抑制转化

# ■ 同行评价

本文研究方向、结论合理, 研究方法创新性好, 对茵陈蒿汤中药药理学方法评价具有一定的参考意义, 有一定的可读性和科学性。

生长因子和脑源性神经营养因子活性, 从而使葡萄糖醛酸不被分解, 加强肝脏解毒作用。栀子具有明显的促进胆囊收缩的作用, 还可使结扎胆总管动物的Y、Z蛋白升高, 且能增加肝脏二磷酸尿昔葡萄糖脱氢酶活性, 从而明显降低血清中胆红素含量。大黄具有保肝利胆退黄调节免疫和抗病毒抗脂质过氧化和抗肝纤维化等作用<sup>[18]</sup>。

本研究表明, 与正常培养基组(A组)相比, 加入茵陈蒿汤血清培养基(B组)中ALT、AST含量明显降低, 提示茵陈蒿汤含药血清对梗阻性黄疸原代肝细胞功能恢复有确切效果, 其IRE1 $\alpha$ 的表达水平明显降低, 提示茵陈蒿汤对梗阻性黄疸肝细胞保护机制与IRE1 $\alpha$ -JNK介导的ERS相关, 可能是通过抑制IRE1 $\alpha$ 的活化, 减少JNK基因表达, 降低ERS的程度而减少肝细胞凋亡, 这为临床上应用茵陈蒿汤辨证治疗梗阻性黄疸提供了又一佐证。

## 4 参考文献

- 1 Sun C, Yan G, Li Z, Tzeng CM. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e189 [PMID: 25474436 DOI: 10.1097/MD.0000000000000189]
- 2 Distler M, Kersting S, Rückert F, Dobrowolski F, Miehke S, Grützmann R, Saeger HD. Palliative treatment of obstructive jaundice in patients with carcinoma of the pancreatic head or distal biliary tree. Endoscopic stent placement vs. hepaticojejunostomy. *JOP* 2010; 11: 568-574 [PMID: 21068488]
- 3 Gupta A, Hossain MM, Read DE, Hetz C, Samali A, Gupta S. PERK regulated miR-424(322)-503 cluster fine-tunes activation of IRE1 and ATF6 during Unfolded Protein Response. *Sci Rep* 2015; 5: 18304 [PMID: 26674075 DOI: 10.1038/srep18304]
- 4 Han D, Lerner AG, Vande Walle L, Upton JP, Xu W, Hagen A, Backes BJ, Oakes SA, Papa FR. IRE1 $\alpha$  kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell* 2009; 138: 562-575 [PMID: 19665977 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.017]
- 5 侯金燕, 窦志华. 茵陈蒿汤保肝作用研究进展. *中医药导报* 2015; 21: 88-91

- 6 张灵娜, 林兵, 宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望. *中草药* 2015; 46: 2662-2665
- 7 Wang KP, Zeng F, Liu JY, Guo D, Zhang Y. Inhibitory effect of polysaccharides isolated from *Angelica sinensis* on hepcidin expression. *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 944-948 [PMID: 21333724 DOI: 10.1016/j.jep.2011.02.015]
- 8 谭用, 毕伟, 张桂信. 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2574-2581
- 9 Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2014; 66: 351-356 [PMID: 24867271 DOI: 10.1016/j.etp.2014.04.004]
- 10 Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 81-94 [PMID: 24401948]
- 11 Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med* 2014; 33: 809-816 [PMID: 24503896 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642]
- 12 Logue SE, Cleary P, Saveljeva S, Samali A. New directions in ER stress-induced cell death. *Apoptosis* 2013; 18: 537-546 [PMID: 23430059 DOI: 10.1007/s10495-013-0818-6]
- 13 Martino MB, Jones L, Brighton B, Ehre C, Abdulah L, Davis CW, Ron D, O'Neal WK, Ribeiro CM. The ER stress transducer IRE1 $\beta$  is required for airway epithelial mucin production. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 639-654 [PMID: 23168839 DOI: 10.1038/mi.2012.105]
- 14 Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3460-3470 [PMID: 23850759 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028]
- 15 Phillips MJ, Voeltz GK. Structure and function of ER membrane contact sites with other organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 69-82 [PMID: 26627931 DOI: 10.1038/nrm.2015.8]
- 16 许波, 窦志华, 罗琳, 顾薇, 孟萍, 刘青青, 王征宇. 茵陈蒿汤血清药化学研究. *北京中医药大学学报* 2016; 39: 162-168
- 17 Chen Z, Ma X, Zhao Y, Wang J, Zhang Y, Li J, Wang R, Zhu Y, Wang L, Xiao X. Yinchenhao decoction in the treatment of cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol* 2015; 168: 208-216 [PMID: 25849734 DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.058]
- 18 张西波, 李忠廉, 刘军舰, 尚海涛, 郝成飞, 张鸿涛, 鲍建亨. 茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肝功能及肝脏iNOS表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 185-188

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 民航总医院普外科 北京市 100123

钟朝辉, 北京大学人民医院普外科 北京市 100044

周迈, 副主任医师, 主要从事肝胆及肛肠疾病的临床研究.

基金项目: 教育部留学回国基金资助项目, No. 2110000021;  
北京大学人民医院研究及发展基金资助项目, No. RDC 2014-12.

作者贡献分布: 研究过程、数据分析及论文写作由周迈完成;  
课题的设计及资金提供由钟朝辉完成; 王达庆与焦岗军协助  
完成动物模型; 邓五一协助完成数据分析.

通讯作者: 钟朝辉, 副主任医师, 100044, 北京市西城区阜内  
大街133号, 北京大学人民医院普外科.  
[zhongzhaohui@pkuph.edu](mailto:zhongzhaohui@pkuph.edu)  
电话: 010-66583666

收稿日期: 2016-04-06  
修回日期: 2016-04-22  
接受日期: 2016-05-03  
在线出版日期: 2016-06-08

### Change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect

Mai Zhou, Da-Qing Wang, Gang-Jun Jiao, Wu-Yi Deng, Zhao-Hui Zhong

Mai Zhou, Da-Qing Wang, Gang-Jun Jiao, Wu-Yi Deng, Department of General Surgery, General Hospital of Civil Aviation Administration of China, Beijing 100123, China

Zhao-Hui Zhong, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Supported by: Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry, No. 2110000021; Research and Development Fund of Beijing University People's Hospital, No. RDC 2014-12.

Correspondence to: Zhao-Hui Zhong, Associate

Chief Physician, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, 133 Funei Avenue, Xicheng District, Beijing 100044, China. [zhongzhaohui@pkuph.edu](mailto:zhongzhaohui@pkuph.edu)

Received: 2016-04-06  
Revised: 2016-04-22  
Accepted: 2016-05-03  
Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To observe the change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and study its effect.

**METHODS:** Severe acute pancreatitis was induced in 28 male Sprague-Dawley rats by injection of sodium taurocholate into the pancreatobiliary duct. These rats were randomly divided into an experiment group ( $n = 14$ ) and a control group ( $n = 14$ ). Another 14 male SD rats injected with saline served as a sham operation group (SO group,  $n = 14$ ). The experiment group was pretreated by intraperitoneal injection of anisodamine at 20 mg/kg. The control group was pretreated with saline. Twenty-four hours after operation, quantitative  $^{99m}\text{Tc}$ -EHIDA hepatobiliary dynamic imaging was performed in each group. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$  and endotoxin (ET) were detected, and the levels of cholecystokinin 8 (CCK8) in plasma, gallbladder and duodenal tissues were also measured. Abdominal viscera bacterial translocation rates were compared among these groups.

**RESULTS:** In comparison with the SO group and experiment group, a significant delay in duodenal appearance time (DAT) was noted

### ■背景资料

急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)常并发多器官功能损害, 肝脏和胆道是首要受损器官, 因此SAP时首先要积极治疗原发病, 控制炎症反应同时加强保肝利胆治疗, 保护肝胆功能对提高重症胰腺炎的治愈率是非常重要的. 本研究目的是要观察SAP时, 胆道的动力学变化对机体的影响, 为SAP的病理机制的研究提供理论依据, 并通过进一步对比观察, 以期筛选出较为理想的保肝利胆治疗方案, 并探讨其作用机制.

### ■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

## ■ 研究前沿

近年随着胆囊切除、内镜治疗手术增加, 术后并发症亦逐渐增多, 而11%-40%的患者无器质性病变, 多为术后胆道动力障碍, 胆道动力学研究日益受到重视。但由于胆道功能和位置的特殊性, 载体研究难度大, 临床研究十分困难, 目前国内外尚无大规模的实验报道。对胆道的测压及肌电活动研究仍处于摸索阶段。我国SAP发病原因最多见仍为胆源性, 目前对SAP胆道系统的研究主要集中在检测是否存在胆道微结石和内镜、腹腔镜、介入等微创治疗方面。但对胰腺炎本身对胆道系统的影响却少有报道。

in the control group ( $56.73 \pm 12.34 \text{ s}$  vs  $48.44 \pm 11.12 \text{ s}$ ,  $29.52 \pm 11.83 \text{ s}$ ). A lower level of CCK8 in duodenal tissue was found in the control group than in the SO group and experiment group ( $5.24 \text{ pg/mL} \pm 0.56 \text{ pg/mL}$  vs  $5.81 \text{ pg/mL} \pm 0.45 \text{ pg/mL}$ ,  $6.25 \text{ pg/mL} \pm 0.53 \text{ pg/mL}$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and ET were significantly higher in the control group and experiment group at 24 h after operation than in the SO group ( $P < 0.05$  for all). The levels of TNF- $\alpha$  and ET were significantly lower in the experiment group than in the control group (ET:  $0.148 \text{ EU/mL} \pm 0.032 \text{ EU/mL}$  vs  $0.320 \text{ EU/mL} \pm 0.026 \text{ EU/mL}$ ,  $P = 0.040$ ; TNF- $\alpha$ :  $89.24 \text{ pg/mL} \pm 34.45 \text{ pg/mL}$  vs  $123.18 \text{ pg/mL} \pm 41.24 \text{ pg/mL}$ ,  $P = 0.049$ ). The abdominal viscera bacterial translocation rate was significantly higher in the control group than in the other two groups ( $0.714\%$  vs  $0.573\%$ ,  $0.143\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The inhibition of biliary motility was observed in rats with acute pancreatitis, and the change in biliary motility may promote viscera bacterial translocation.

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

Key Words: Biliary motility; Severe acute pancreatitis; Radionuclide imaging

Zhou M, Wang DQ, Jiao GJ, Deng WY, Zhong ZH. Dynamic change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2525-2530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2525.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2525>

## 摘要

**目的:** 通过建立急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)模型, 观察急性胰腺炎大鼠胆道动力的变化及其对机体的影响。

**方法:** 采用胰管注射牛磺胆酸钠制作大鼠SAP模型, 28只♂SD大鼠随机分为实验组(E组,  $n = 14$ )和对照组(C组,  $n = 14$ ), 另取14只♂SD大鼠仅胰管注射盐水作为假手术组(SO group)。实验组术前1 h腹腔注射山莨菪碱(anisodamine, Ani)20 mg/kg, 对照组给予同体积生理盐水作为对照。分别在24 h后, 进行 $^{99m}\text{Tc}$ -二乙基丁酰苯胺基亚氯二醋酸( $^{99m}\text{Tc}$ -dimethyliminodiacetic acid,  $^{99m}\text{Tc}$ -EHIDA)肝胆动态功能显像定量分析; 检测血浆肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )、白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、内毒素(endotoxin, ET)的水平; 大鼠十二指肠组织、胆囊组织、血浆中胆囊收缩素8(cholecystokinin 8, CCK8)水平, 以及比较腹腔脏器细菌移位率。

**结果:** 十二指肠显影时间(duodenal appearance time, DAT), 对照组大于实验组及假手术组( $56.73 \pm 12.34 \text{ s}$  vs  $48.44 \pm 11.12 \text{ s}$ ,  $29.52 \pm 11.83 \text{ s}$ ), 十二指肠组织中CCK8对照组显著低于实验组和假手术组( $5.24 \text{ pg/mL} \pm 0.56 \text{ pg/mL}$  vs  $5.81 \text{ pg/mL} \pm 0.45 \text{ pg/mL}$ ,  $6.25 \text{ pg/mL} \pm 0.53 \text{ pg/mL}$ ,  $P < 0.05$ )。对照组、实验组TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ET水平, 在术后24 h明显增高( $P < 0.05$ ), 实验组TNF- $\alpha$ , ET水平均低于对照组(ET:  $0.148 \text{ EU/mL} \pm 0.032 \text{ EU/mL}$  vs  $0.320 \text{ EU/mL} \pm 0.026 \text{ EU/mL}$ ,  $P = 0.040$ , TNF- $\alpha$ :  $89.24 \text{ pg/mL} \pm 34.45 \text{ pg/mL}$  vs  $123.18 \text{ pg/mL} \pm 41.24 \text{ pg/mL}$ ,  $P = 0.049$ )。腹腔脏器细菌移位率, 对照组大于实验组及假手术组( $0.714\%$  vs  $0.573\%$ ,  $0.143\%$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 急性重症胰腺炎导致大鼠胆道动力下降, 并可能因此加重肠道的细菌移位。

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

关键词: 胆道动力; 急性胰腺炎; 核素显像

**核心提示:** 本文研究通过对胰腺炎大鼠模型的观察, 发现急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可导致胆道动力下降, 并可能因此导致肠道细菌移位的加重, 而山莨菪碱可能通过增强胆道动力, 促进胆汁排出, 减轻肠道细菌移位, 减少炎性物质的释放, 改善机体状态。对胆道动力学的进一步观察将对SAP病理机制研究和治疗的完善提供有益探索。

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉. 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2525-2530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2525.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2525>

## 0 引言

胰腺和肝脏在解剖位置、生理功能和血流动力学方面存在密切联系, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见病, 肝脏作为胰腺血回流的第一站, 必然成为急性胰腺炎胰外全身病理损害较早的脏器之一, 同时也成为其病

## ■ 相关报道

我国SAP发病原因最多见仍为胆源性, 研究证实胆道阻塞引起的肝网状内皮系统功能障碍, 能促使轻度胆源性胰腺炎进展为严重坏死型胰腺炎。而大多数的研究似乎忽略了除了水肿压迫、胆石阻塞等机械因素外, Oddi's括约肌痉挛、胆囊收缩力下降等胆道动力学紊乱亦可造成胆道的阻塞, 并由此对胰腺炎病理进程产生影响。

理机制研究的重要脏器之一<sup>[1-3]</sup>. 而与肝脏密不可分的胆道系统在AP过程中有何病理生理改变目前研究报道并不多. 本实验通过大鼠模型, 观察AP时胆道动力学变化并了解其对机体影响.

## 1 材料和方法

1.1 材料 42只清洁级♂SD大鼠(购自北京大学医学部动物实验中心), 鼠龄3-4 mo, 体质量200-250 g. ELISA检测试剂盒(晶美生物工程北京有限公司); 内毒素检测试剂盒(上海抚生生物科技有限公司).

### 1.2 方法

1.2.1 分组: 28只大鼠随机分为实验组(E组,  $n = 14$ )和对照组(C组,  $n = 14$ ), 另取14只为假手术组(sham operation group, SO组). 实验组术前1 h腹腔注射注射山莨菪碱(anisodamine, Ani)20 mg/kg, 对照组给予同体积生理盐水作为对照.

1.2.2 模型制备: 重症急性胰腺炎大鼠模型参考文献[4]制作, 术前禁食12 h, 自由饮水. 腹腔注射3%的戊巴比妥钠35 mg/kg进行麻醉, 取上腹部正中切口进腹, 提取十二指肠, 结扎近肝门处胆管, 于胰胆管乳头开口略偏下对系膜缘肠壁上选一无血管区, 用注射器针逆行注入5%牛磺胆酸钠0.1 mL/100 g(美国Sigma公司), 维持8-10 min后观察到胰腺组织明显水肿, 被膜下可见点状及片状出血灶, 表明成功制作重症急性胰腺炎大鼠模型, 然后退出导管, 将肠管复位, 分层关腹; 等待10 min后拔针, 关腹, 苏醒后禁食, 自由饮水. 假手术组仅牵引十二指肠、胰腺、胰胆管, 注射等体积的生理盐水, 其余操作方法同模型制作.

1.2.3 肝胆动态核素显像: SPECT仪探头配以低能高分辨率准直器, 能峰140 keV, 窗宽20%, 矩阵128×128, 放大系数2.0.

大鼠于术后24 h后再次腹腔注射戊巴比妥钠麻醉并固定于平板上, 经尾静脉注入99mTc-EHIDA 3.7MBq(0.1 mCi)后, 将其置于探头视野中心下方, 采集图像1帧/3 s, 连续采集15 min. 应用感兴趣区(region of interest, ROI)技术对图像进行处理, 画出胆囊区和十二指肠区为感兴趣区ROI, 获得相应的放射性计数, 计算出十二指肠显影时间(duodenal appearance time, DAT)、胆囊高峰摄取时间(the peak time,  $T_{max}$ )

及半排时间( $1/2$  excretory time,  $T_{1/2}$ )<sup>[5-7]</sup>.

1.2.4 标本采集方法: 各组大鼠于动态核素显像开腹, 腹主动脉采血4-5 mL, 离心后取血清保存于-80 °C冰箱备测; 分别于回盲部取肠系膜淋巴组织、肝右叶取肝脏组织各2份置入无菌离心管用于细菌培养; 切取胆囊、部分十二指肠组织, 标本生理盐水洗净后, 投入液氮中保存; 大鼠断髓处死.

1.2.5 指标检测: (1)血浆指标: 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )测定: ELISA检测试剂盒说明进行; 血浆内毒素(endotoxin, ET)测定: 按内毒素检测试剂盒说明进行; (2)细菌移位率检测: 于超净工作台中, 用匀浆研磨器将肠系膜淋巴组织、肝脏组织充分研磨, 分别接种于需氧及厌氧培养基上, 37 °C箱中分别进行需氧及厌氧培养, 24-48 h计数需氧菌生长情况, 3-5 d计数厌氧菌生长情况. 培养出细菌者为阳性, 无细菌生长者为阴性, 最后计算各组脏器细菌移位率(细菌培养阳性脏器数/培养脏器总数)<sup>[8]</sup>; (3)胆囊收缩素8(cholecystokinin 8, CCK8)的检测: 各取胆囊组织、十二指肠组织0.1 g, 加生理盐水2 mL, 用匀浆器研磨成匀浆, 离心, 取上清1 mL, 血浆1 mL, 行CCK8检测, 按ELISA试剂盒说明进行.

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件包进行统计分析, 计量资料以各实验数据以mean $\pm$ SD表达, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验. 计数资料采用 $\chi^2$ 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 血浆TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ET检测 与假手术组相比, 对照组与实验组的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ , ET水平, 在术后24 h明显增高( $P < 0.05$ )(表1). 实验组TNF- $\alpha$ 、ET水平均低于对照组(ET: 0.148 EU/mL $\pm$ 0.032 EU/mL vs 0.320 EU/mL $\pm$ 0.026 EU/mL,  $P = 0.040$ , TNF- $\alpha$ : 89.24 pg/mL $\pm$ 34.45 pg/mL vs 123.18 pg/mL $\pm$ 41.24 pg/mL,  $P = 0.049$ ), 而血清IL-1 $\beta$ 水平在两组之间差异无显著性( $P = 0.380$ )(表1).

2.2 各组的胆道动态核素显像 对照组大于实验组及假手术组(56.73 s $\pm$ 12.34 s vs 48.44 s $\pm$ 11.12 s、29.52 s $\pm$ 11.83 s); 胆囊高峰摄取时间( $T_{max}$ ): 各组间未见明显差异( $P = 0.773$ ); 胆

### ■ 创新点

对SAP胆道系统的研究主要集中在病因学的检测和微创治疗方面, 而忽略了胰腺炎本身对胆道系统的影响, 本研究通过大鼠模型对SAP状态下胆道动力学的变化进行观察, 将从新的角度对SAP病理机制的完善和临床药物治疗进行有益探索.



应用要点

胆道内的小结石阻塞胰管引起的胰腺炎即为胆源性胰腺炎, 其仍为我国SAP主要原因, 同时研究表明胰腺炎时胆道阻塞、胆道动力学紊乱亦可进一步推动胰腺病理损害进程, 因此观察SAP时胆道动力学的变化, 筛选出较为理想的保肝利胆治疗方案, 对保护肝胆功能, 改善重症胰腺炎的预后是非常重要的。

表 1 三组血清TNF-α, IL-1β, ET检测 (n = 14, mean ± SD)

分组	ET(EU/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)
假手术组	0.044 ± 0.012	50.36 ± 35.41	3.12 ± 1.11
对照组	0.320 ± 0.026	123.18 ± 41.24	4.34 ± 1.07
实验组	0.148 ± 0.032 <sup>a</sup>	89.24 ± 34.45 <sup>a</sup>	4.32 ± 1.16 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组. TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白介素1β; ET: 内毒素.

表 2 各组的胆道动态核素显像数据 (n = 14, mean ± SD)

分组	DAT(s)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)
假手术组	29.52 ± 11.83	1.38 ± 0.77	3.18 ± 0.75
对照组	56.73 ± 12.34 <sup>ac</sup>	2.01 ± 0.87	3.71 ± 0.87
实验组	48.44 ± 11.12 <sup>a</sup>	1.45 ± 1.06	3.57 ± 1.07

<sup>a</sup>P<0.05 vs 假手术组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 实验组. DAT: 十二指肠显影时间; T<sub>max</sub>: 胆囊高峰摄取时间; T<sub>1/2</sub>: 胆囊半排时间.

表 3 各组CCK8检测结果 (n = 14, mean ± SD, pg/mL)

分组	十二指肠组织CCK8	血浆CCK8	胆囊组织CCK8
假手术组	6.25 ± 0.53 <sup>a</sup>	4.11 ± 0.50	3.61 ± 0.46
对照组	5.24 ± 0.56	3.89 ± 0.44	3.59 ± 0.38
实验组	5.81 ± 0.45 <sup>a</sup>	3.82 ± 0.38	3.92 ± 0.56

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组. CCK8: 胆囊收缩素.

表 4 细菌移位率检测结果 (n = 14 × 2)

分组	肠系膜淋巴组织细菌培养阳性率(%)	肝脏组织细菌培养阳性率(%)
假手术组	0.143	0.000
对照组	0.714 <sup>ac</sup>	0.500
实验组	0.571 <sup>a</sup>	0.357

<sup>a</sup>P<0.05 vs 假手术组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 实验组.

囊半排时间(T<sub>1/2</sub>): 各组间未见明显差异(P = 0.260)(表2).

2.3 十二指肠组织、胆囊、血浆胆囊收缩素8(CCK8)ELISA检测结果 血浆、胆囊组织中CCK8各组间未见明显差异; 十二指肠组织中CCK8对照组显著低于实验组和假手术组(5.24 pg/mL ± 0.56 pg/mL vs 5.81 pg/mL ± 0.45 pg/mL、6.25 pg/mL ± 0.53 pg/mL), 假手术组与实验组间无明显差异(表3).

2.4 细菌移位率检测结果 对照组肠系膜淋巴组

织细菌培养阳性率明显高于假手术组(0.714% vs 0.143%,  $\chi^2 = 6.478$ , P = 0.011), 实验组细菌移位率又略低于对照组(0.573% vs 0.714%,  $\chi^2 = 4.329$ , P = 0.037). 假手术组仅在肠系膜淋巴组织中培养出细菌. 肝脏细菌培养阳性率各组间未见明显差异(P>0.05)(表4).

3 讨论

研究证实胆道阻塞引起的肝网状内皮系统功能障碍, 能促使轻度胆源性胰腺炎进展为严重坏死型胰腺炎<sup>[9,10]</sup>. 而大多数的研究似乎忽略了除了水肿压迫、胆石阻塞等机械因素外, Oddi's括约肌痉挛、胆囊收缩力下降等胆道动力学紊乱亦可造成胆道的阻塞<sup>[11-13]</sup>. 本实验通过胆道动态核素显像观察到对照组与假手术组相比, 出现了DAT延长, 说明AP时大鼠胆道动力有明显抑制改变. 而实验组预先给予山莨菪碱后DAT有所缩短, 提示山莨菪碱可以加快AP时胆汁排泄, 改善胆道动力.

CCK是一种广泛分布在消化系统、中枢及外周神经系统的脑肠肽,其能促进胆囊收缩、Oddi括约肌松弛,肠道中CCK通过外周分泌途径作用于局部组织/器官,对胃肠、胆道运动具有重要影响<sup>[7,14]</sup>。本实验同时发现对照组十二指肠组织中CCK8水平下降,而给予山莨菪碱的实验组十二指肠组织中CCK8水平有所增加。这一结果与胆道动态核素显像结果相符,提示AP时除了十二指肠乳头水肿、Oddi括约肌痉挛等机械梗阻因素外,还可能通过一系列抑制反射,导致肠道CCK释放减少,胆道系统收缩减弱,胆汁排出变慢,DAT延长。而山莨菪碱可以减轻平滑肌痉挛,还可能通过增加CCK释放,改善胆道动力状态,促进胆汁排出。另有研究<sup>[15-17]</sup>表明胆汁在维持肠道微生态环境的稳定方面起着十分重要的作用,在胆道梗阻时,肠道胆盐缺乏致G-杆菌大量繁殖,侵入机体,并通过肠肝循环或十二指肠逆行途径进入胆道系统,不可避免地产生大量内毒素,胆道梗阻是细菌易位的主要因素之一。大量研究证实AP状态下,肠道细菌移位率增加。本实验发现对照组的肠系膜淋巴结细菌培养阳性率高于实验组,而血浆内毒素检测亦发现实验组内毒素水平明显高于实验组和假手术组,提示山莨菪碱可能通过改善胆道动力,促进胆汁排入肠道,减轻了AP的肠道细菌移位和内毒素入血。

AP时过度释放的炎症介质是发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的主要原因,炎症因子如TNF- $\alpha$ 、血小板活化因子、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8等的释放促进了炎症反应进程,这种过度的炎症反应引起抗炎物质释放增多,而这一过程可导致免疫抑制,进一步导致全身炎症反应加剧,形成病理进程恶性循环。本实验发现,AP时血浆IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的水平均较假手术组明显增高,而山莨菪碱干预后均可使其降低,这提示山莨菪碱通过改善胆道动力,促进胆汁排泄,减轻肠道细菌移位和内毒素入血,减少了AP炎症因子的释放,对机体具有保护作用。

本实验提示急性重症胰腺炎导致大鼠胆道动力下降,并可能因此加重肠道的细菌移位,而山莨菪碱可能通过增强胆道动力,促进胆汁排出,减轻肠道细菌移位,减少炎症物质的释放,改善机体状态。对胆道动力学的进一步观

察将对AP病理机制研究和治疗的完善提供有益探索。

#### 4 参考文献

- 1 Jha RK, Ma Q, Lei Z, Sha H. Resveratrol ameliorates the deleterious effect of severe acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 397-402 [PMID: 22042732 DOI: 10.1007/s12013-011-9313-2]
- 2 Werner J, Hartwig W, Hackert T, Kaiser H, Schmidt J, Gebhard MM, Büchler MW, Klar E. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis. *Surgery* 2012; 151: 372-381 [PMID: 21982067 DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.041]
- 3 da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* 2016; 14: 99-108 [PMID: 26542765 DOI: 10.1016/j.surge.2015.10.002]
- 4 谢荣俊, 张树友, 费书珂, 杨成林, 张春礼. 大鼠重症急性胰腺炎模型制备方法的探讨与改进. *中国医药导报* 2007; 4: 22-24
- 5 Yaghoobi M, Romagnuolo J. Sphincter of Oddi Dysfunction: Updates from the Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 31 [PMID: 26143628 DOI: 10.1007/s11894-015-0455-z]
- 6 Cerçi SS, Ozbek FM, Cerçi C, Baykal B, Eroğlu HE, Baykal Z, Yildiz M, Sağlam S, Yeşiladağ A. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2763-2767 [PMID: 19522027 DOI: 10.3748/wjg.15.2763]
- 7 Cakir M, Kayacetin E, Toy H, Bozkurt S. Gallbladder motor function in patients with different thyroid hormone status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 395-399 [PMID: 19373757 DOI: 10.1055/s-0029-1202850]
- 8 何志宇, 陈光远. 重症急性胰腺炎与胃肠动力障碍的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1317-1322
- 9 Qin Y, Pinhu L, You Y, Sooranna S, Huang Z, Zhou X, Yin Y, Song S. The role of Fas expression on the occurrence of immunosuppression in severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3300-3307 [PMID: 23861115 DOI: 10.1007/s10620-013-2793-8]
- 10 Gea-Sorlí S, Bonjoch L, Closa D. Differences in the inflammatory response induced by acute pancreatitis in different white adipose tissue sites in the rat. *PLoS One* 2012; 7: e41933 [PMID: 22870264 DOI: 10.1371/journal.pone.0041933]
- 11 Wu L, Li H, Zheng SZ, Liu X, Cai H, Cai BC. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 960-966 [PMID: 24161994 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.051]
- 12 Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 32-40 [PMID: 25406464 DOI: 10.1093/gastro/gou083]
- 13 Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16891-16901 [PMID: 25493002 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16891]
- 14 Wang HH, Liu M, Portincasa P, Tso P, Wang DQ. Lack of endogenous cholecystokinin promotes

#### ■名词解释

胆道动力学:以胆道运动为研究对象,探索胆道运动的内在规律及其内外环境影响机制的科学。胆道运动是一极为复杂的过程,是由胆囊、胆管和Oddi括约肌三者相互协调作用的结果,其运动过程受神经、体液调节及食物、药物、精神因素等其他多种因素的影响,许多机制尚未完全明了。

#### 同行评价

本文研究通过大鼠模型观察胰腺炎时胆道动力学、炎症细胞因子、胆囊收缩素、内毒素、细菌移位的变化情况, 并且利用山莨菪碱进行干预, 发现山莨菪碱可能通过增强胆道动力, 减轻肠道细菌移位, 减少炎性物质的释放。从一个新的视角对胰腺炎病理进程进行探索, 具有一定的创新性和实用性。

- cholelithogenesis in mice. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 364-375 [PMID: 26604077 DOI: 10.1111/nmo.12734]
- 15 Deng WS, Zhang J, Ju H, Zheng HM, Wang J, Wang S, Zhang DL. Arpin contributes to bacterial translocation and development of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4293-4301 [PMID: 25892881 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4293]
- 16 Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe Acute Pancreatitis: Gut Barrier Failure, Systemic Inflammatory Response, Acute Lung Injury, and the Role of the Mesenteric Lymph. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 651-656 [PMID: 26237406 DOI: 10.1089/sur.2015.034]
- 17 Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 69-85 [PMID: 18332961 DOI: 10.1080/13651820310001108]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

#### •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



## 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性

陈莉丽, 卜平, 方晓华

陈莉丽, 卜平, 方晓华, 扬州市中医院消化科 江苏省扬州市 225000

陈莉丽, 医师, 主要从事胃肠病学方面的研究.

作者贡献分布: 卜平设计课题、提供实验试剂及实验场所; 陈莉丽进行临床实验、数据分析及论文写作; 方晓华指导数据统计与论文写作.

通讯作者: 方晓华, 主任中医师, 225000, 江苏省扬州市文昌中路575号, 扬州市中医院消化科. [sbyy\\_ccw@163.com](mailto:sbyy_ccw@163.com)

收稿日期: 2016-03-21

修回日期: 2016-04-27

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

### Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease

Li-Li Chen, Ping Bu, Xiao-Hua Fang

Li-Li Chen, Ping Bu, Xiao-Hua Fang, Department of Gastrointestinal Medicine, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Hua Fang, Chief Physician of TCM, Department of Gastrointestinal Medicine, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 575 Wenchang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. [sbyy\\_ccw@163.com](mailto:sbyy_ccw@163.com)

Received: 2016-03-21

Revised: 2016-04-27

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between

plasma brain gut peptides, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and the course of gastroesophageal reflux disease (GERD).

**METHODS:** One hundred and sventy-eight GERD patients were included. They had five TCM syndromes: liver stomach heat, gas exchange resistance, phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis. Plasma levels of brain gut peptides including 5-hydroxytryptamine, somatostatin, vasoactive intestinal peptide, endothelin, and motilin were detected.

**RESULTS:** In the 178 patients with GERD, the proportion of patients with liver stomach heat syndrome was significantly higher in the reflux esophagitis (RE) group than in the non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) group ( $P < 0.05$ ), while the proportions of patients with phlegm stagnation and blood stasis syndrome and Qi deficiency syndrome were significantly higher in the NERD group than in the RE group ( $P < 0.05$ ). Of the 178 GERD patients, 73 (41%) had a disease course  $< 1$  year, 72 (40.5%) had a disease course between 1 and 5 years, and 33 (18.5%) had a course  $> 5$  years. The proportion of patients with a course  $> 5$  years was significantly higher in the NERD group than in the RE group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with a course  $< 1$  year or between 1 and 5 years in patients with liver stomach heat syndrome was significantly higher than that of patients with a course  $> 5$  years ( $P < 0.05$ ), the proportion of patients with a course between 1-5 years or  $> 5$  years in

### 背景资料

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 发病的原因主要为胃和食管交界处抗反流屏障异常、食管清除功能异常、胃内压力增高和排空功能障碍等。随着生活条件的改善、饮食结构等的改变, 患病率逐渐升高, 也容易迁延不愈。

### 同行评议者

禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

## ■ 研究前沿

针对GERD流行病学调查的研究一直为热点之一, 但中医证型、脑肠肽与GERD之间关系未能深入研究。

patients with Qi deficiency syndrome was significantly higher than that of patients with a course < 1 year ( $P < 0.05$ ), and the proportion of patients with a course > 5 years in patients with phlegm stagnation and blood stasis was significantly higher than that of patients with a course less than 1 year ( $P < 0.05$ ). Motilin levels were significantly lower in patients with a course > 5 years than in patients with a course < 1 year ( $P < 0.05$ ), and there was significant differences between the three groups ( $P < 0.05$ ); 5-hydroxytryptamine and endothelin levels were higher in patients with a course > 5 years than in patients with a course between 1-5 years, but the difference was not significant.

**CONCLUSION:** The course of GERD patients with different TCM syndromes is different. The course of NERD patients is more likely to increase. GERD patients with a long course of disease often show Qi deficiency syndrome, liver stomach heat syndrome, and phlegm stagnation and blood stasis. Plasma 5-hydroxytryptamine, endothelin and motilin levels may be related to the prolongation of GERD.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Brain gut peptides; TCM syndrome; Reflux esophagitis; Non-erosive gastroesophageal reflux disease

Chen LL, Bu P, Fang XH. Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(16): 2531-2536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2531>

## 摘要

**目的:** 探讨血浆脑肠肽、中医证型与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)病程之间的关系。

**方法:** 本文研究以178例GERD患者为研究对象, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证, 同时应用酶联免疫吸附法随机对部分入组患者进行血浆生长抑素、5-羟色胺、血管活性肠肽、内皮素、促胃动素水平检测。

**结果:** 178例GERD患者中, 非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组及反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同中西医证型与病程有关: 178例GERD患者中, 病程不足1年患者73例(41%), 病程1-5年患者72例(40.5%), 病程超过5年患者33例(18.5%)。其中NERD组病程超过5年的患者明显比RE组高; 肝胃郁热证患者小于1年、1-5年明显比超过5年的患者多; 中虚气逆证患者1-5年、大于5年明显比小于1年多; 痰瘀互结证患者病程大于5年明显比小于1年患者多, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。血浆脑肠肽水平与病程有关: 病程大于5年患者血浆促胃动素(motilin, MTL)水平显著低于病程小于1年患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 3组间血浆MTL含量差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 病程大于5年患者血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、内皮素(endothelin, ET)高于病程1-5年及病程小于1年患者, 但无统计学意义。

**结论:** 不同中西医分型GERD患者病程并不相同, NERD患者比RE患者病程容易迁延, 病程长的GERD患者常表现为中虚气逆、痰瘀互结证, 血浆5-HT、ET、MTL可能和GERD患者病情的反复、迁延有关。

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

**关键词:** 胃食管反流病; 脑肠肽; 中医证; 反流性食管炎; 非糜烂性食管炎

**核心提示:** 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流进入食管内, 引起各种反流症状和并发症的一种疾病。本文重在探讨GERD患者中医证型、脑肠肽变化水平与病程之间的关系。

陈莉丽, 卜平, 方晓华. 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2531-2536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2531>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux

## ■ 相关报道

有研究表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生。

表 1 GERD患者证型分布 [n(%)]

分组	n	肝胃郁热证	痰气交阻证	气滞血瘀证	中虚气逆证	痰瘀互结证
RE组	85(47.75)	50(58.82) <sup>a</sup>	20(23.53)	11(12.94)	3(3.53) <sup>a</sup>	1(1.18) <sup>a</sup>
NERD组	93(52.25)	37(39.78)	25(26.88)	18(19.35)	10(10.75)	3(3.23)
总计	178(100)	87(48.88)	45(25.28)	29(16.29)	13(7.30)	4(2.25)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs NERD组. GERD: 胃食管反流病; NERD: 非糜烂性反流病; RE: 反流性食管炎.

disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流进入食管内,引起各种反流症状和并发症的一种疾病.其临床上表现为反酸、烧心、胸骨后灼痛、反食等典型症状,也可同时合并有嗝气、恶心、咳嗽等非典型症状<sup>[1]</sup>.随着生活水平、饮食结构等的变化,GERD的发病率逐年增加,病程也容易反复、迁延,严重影响人们的日常生活质量.但导致GERD患者病情反复、迁延的原因并不明确,也有研究<sup>[2-5]</sup>表明脑肠肽能够通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体,从而导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生.但脑肠肽是否与病程迁延有关,各种不同的中西医分型GERD患者病程有无区别,目前未见相关报道.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-11/2014-01在苏北人民医院就诊的178例GERD患者为研究组,采用GERD影响量表进行问诊采集病程,并根据症状、舌象及脉象进行逐一辨证并予以中医分型.本文研究参照国家技术监督局发布的《中药新药临床研究指导原则》有关证型的定义,对病例进行逐一辨证分型,分为5个证型:肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证.入组的GERD患者皆行胃镜检查,根据内镜下表现,分为非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组.

1.2 方法 采用随机数字表法抽取接受问卷调查的GERD患者72例,其中RE患者38例、NERD患者34例、健康体检者24例,应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素、生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、促胃动

素(motilin, MTL)、内皮素(endothelin, ET)检测.外周血标本均经知情同意后取得.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件对资料进行统计分析,以mean±SD表示,计数资料则采用 $\chi^2$ 检验,计量资料之间的比较采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 GERD证型分布 178例GERD患者中,肝胃郁热证87例,占48.88%,痰气交阻证45例,占25.28%,气滞血瘀证29例,占16.29%,中虚气逆证13例,占7.30%,痰瘀互结证4例,占2.25%,RE及NERD组间比较,RE组肝胃郁热证较NERD明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

2.2 GERD中西医分型与病程相关性 178例GERD患者中,病程不足1年患者73例,占41%.病程1-5年患者72例,占40.5%;病程超过5年患者33例,占18.5%;其中NERD组病程超过5年的患者明显比RE组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组之间,病程不足1年及病程1-5年的患者相比无明显统计学差异( $P>0.05$ ).肝胃郁热证患者小于1年、1-5年明显比超过5年的患者多,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),中虚气逆证患者1-5年、大于5年明显比小于1年多( $P<0.05$ ),痰瘀互结证患者病程大于5年明显比小于1年患者多( $P<0.05$ )(表2).

2.3 病程与血浆脑肠肽水平相关性 72例GERD患者中,病程大于5年患者血浆MTL水平显著低于病程小于1年患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),3组间血浆MTL含量差异有统计学意义( $P<0.05$ );病程大于5年患者血浆5-HT、ET高于病程1-5年及病程小于1年患者,但无统计学意义(表3).

## 创新亮点

本文通过对GERD患者进行中医证型分型,并进行脑肠肽的测定,探讨脑肠肽、中医证型与GERD患者病程的关系.



应用要点

对于GERD病情迁延不愈的, 可以考虑针对中医辨证施治, 并对脑肠肽进行相应的调整, 从而对于缓解本病症状及预防复发取得更好的效果。

表 2 GERD中西医分型与病程相关性

分组	n	病程		
		<1年	1-5年	>5年
西医分型				
RE组	85	35(41.1)	40(47.1)	10(11.8) <sup>a</sup>
NERD组	93	38(40.9)	32(34.4)	23(24.7)
中医分型				
肝胃郁热证	87	48(55.2) <sup>a</sup>	32(36.8) <sup>a</sup>	7(8.0)
痰气交阻证	45	14(31.1)	22(48.9)	9(20)
气滞血瘀证	29	10(34.5)	11(37.9)	8(27.6)
中虚气逆证	13	1(7.7)	6(46.2) <sup>c</sup>	6(46.2) <sup>c</sup>
痰瘀互结证	4	0(0)	1(25)	3(75) <sup>c</sup>
总计	178	73(41.0)	72(40.5)	33(18.5)

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs NERD组, <sup>c</sup>*P*<0.05 vs <1年组, <sup>e</sup>*P*<0.05 vs >5年组. GERD: 胃食管反流病; NERD: 非糜烂性反流病; RE: 反流性食管炎.

3 讨论

GERD是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起胃灼热和反酸症状, 从而导致食管炎及咽喉、气道等食管以外的组织损害的疾病<sup>[6,7]</sup>. 发病原因主要为胃和食管交界处抗反流屏障异常、食管清除功能异常、胃内压力增高和排空功能障碍等<sup>[8]</sup>. GERD容易复发, 病程容易迁延, 患者需反复就诊, 不仅给患者带来躯体的痛苦, 而且也可造成巨大的精神压力以及经济负担.

GERD不同的中医证型在胃镜下表现不同, 病程也有其自身特征, 可用中医学的病因病机诠释. 在本文研究中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 明显多于其他证型, 提示本证型与肝胃及火热之邪密切相关. 中医理论认为, 肝主疏泄, 肝气宜升, 喜条达, 恶抑郁; 胃受纳腐熟水谷, 主通降, 喜润恶燥. 若情志不遂, 肝失疏泄, 肝胃不和可致胆汁上逆, 胃灼热反酸; 肝气郁结, 气滞化火或郁久化热, 火热之邪为阳邪, 其性炎上, 易伤津耗气, 易生风动血, 易致疮疡. 故肝胃郁热证易致胆汁反流、食管黏膜充血灼伤, 甚则食管黏膜糜烂, 从而容易导致RE的发生. 本文研究亦证实RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, 而NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高. 其中NERD组病程超过5年的患者明显较RE组高, 说明NERD组患者病情迁延难愈. 究其原因, 与NERD组以中虚气逆证、痰瘀互结证这两个证型为主有关. 中虚气逆证中脾胃虚弱, 气虚不摄, 易致

贲门松弛, 甚则形成裂孔疝, 病情危重, 恢复期长; 久病必虚, 气血化源不足或年高体衰, 精血亏损, 气阴渐伤, 阴损及阳, 中气衰败, 正气不支预后极差. 痰瘀互结证中痰瘀阻滞脉络, 一则加重脏腑气化之损害, 二则阻滞血液之循行, 导致气血循行不畅, 瘀血内停, 结而成块, 痰瘀互结易致食管黏膜受损难于修复, 充血、糜烂程度严重, 甚则形成溃疡<sup>[9,10]</sup>, 病情较重, 迁延难愈. 这也证明了本文研究中中虚气逆、痰瘀互结这两个证型病程超过5年的患者明显较其他组多, 而肝胃郁热证病程小于1年的患者明显比超过5年的患者多. 对于病程迁延不愈的患者, 应该中西医结合, 注意中医辨证, 进行辨证施治, 可能对于促进患者的恢复, 缩短病程起到一定的作用.

胃肠道受中枢神经(central nervous system, CNS)、肠神经(enteric nervous system, ENS)、自主神经三层神经系统支配, 联系三层神经系统的神经-内分泌网络被称为脑-肠轴<sup>[11-13]</sup>, 机体通过脑肠轴能够进行胃肠功能的双向调节: 目前已发现20多种神经递质存在于CNS中, 而脑肠肽是其中最主要的神经递质<sup>[14,15]</sup>. 但脑肠肽是否和GERD患者病程有关并无相关报道, 在本文研究中, 5-HT、ET、MTL随着病程的延长而逐渐下降, 其中病程>5年患者血浆MTL水平显著低于病程<1年患者, 说明随着病程的延长, 部分收缩食管下段括约肌功能的脑肠肽水平下降, LES压力会进一步下降, 容易导致反流症状的反复发作.

表 3 不同病程GERD患者血浆脑肠肽水平比较 (mean ± SD)

病程	n	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
<1年	36	1394.80 ± 609.61	196.57 ± 101.58	30.89 ± 27.46	616.63 ± 267.32	1314.40 ± 677.68	316.48 ± 228.82
1–5年	22	1367.40 ± 949.18	281.31 ± 188.41	28.65 ± 24.13	679.73 ± 198.26	889.12 ± 724.55	228.98 ± 177.10
>5年	14	1082.00 ± 547.98	165.99 ± 135.49	30.70 ± 22.98	627.12 ± 253.16	292.49 ± 80.07 <sup>a</sup>	187.56 ± 101.39

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs <1年组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 胃动素; ET: 内皮素.

但5-HT、ET虽有下降, 无统计学意义, 尚需扩大样本量进一步研究. 不同中医证型的GERD患者病程不同, 可能和部分脑肠肽有一定的关系. 对于病程迁延不愈的患者, 及时进行脑肠肽的调整, 可能对于促进患者康复、缩短病程有一定的益处.

总之, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 可能和GERD患者病情的反复、迁延有关. 不同中西医分型GERD患者病程并不相同, 临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 注重区分中医证型, 对于病情迁延不愈的, 可以考虑针对中医辨证施治, 并对脑肠肽进行相应的调整, 从而对于缓解本病症状及预防复发取得更好的效果.

#### 4 参考文献

- 1 Kase H, Hattori Y, Sato N, Banba N, Kasai K. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: e6-e7 [PMID: 17904682 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.08.019]
- 2 姜若兰. 胃肠激素与胃肠运动. *中华消化杂志* 1996; 16: 353
- 3 Kim JH, Yamamoto T, Lee J, Yashiro T, Hamada T, Hayashi S, Kadowaki M. CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells. *Biomed Res* 2014; 35: 285-293 [PMID: 25152037 DOI: 10.2220/biomedres.35.285]
- 4 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.495]
- 5 Zhao YH, Liu ZI, Li LH, Jiang SH, Shi CH. Systematic review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine treatment of non-acute bronchial asthma complicated by gastroesophageal reflux. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 12-18 [PMID: 22594096 DOI: 10.1016/S0254-6272(12)60025-9]
- 6 Altomare A, Guarino MP, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6523-6528 [PMID: 24151376 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6523]
- 7 Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G323-G329 [PMID: 24924748 DOI: 10.1152/ajpgi.00345.2013]
- 8 Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, Best LM, Loo VG, Veldhuyzen van Zanten S, Nguyen T, Lowe A, Fainsilber T, Kouri K, Beech R. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 659-669 [PMID: 10710054 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01970.x]
- 9 张赞中. 反流性食管炎的中医研究进展. *中医药信息* 2014; 21: 16-17
- 10 高祥华, 李春婷. 反流性食管炎的中医病机及辨治探讨. *吉林中医药* 2004; 24: 15-16
- 11 Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, Dimcevski G, Gregersen H, Simrén M, Drewes AM. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care* 2013; 36: 3698-3705 [PMID: 24026548 DOI: 10.2337/dc13-0347]
- 12 Okumura T. [Brain-gut interaction in the pathophysiology of IBS]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014; 111: 1334-1344 [PMID: 24998724]
- 13 Quigley EM. Bugs on the brain; brain in the gut-seeking explanations for common gastrointestinal symptoms. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 1-6 [PMID: 23179664 DOI: 10.1007/s11845-012-0865-y]
- 14 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244.e1-e5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/

#### ■名词解释

胃食管反流病 (GERD): 是指胃内容物(包括十二指肠液)反流入食管产生症状或并发症. 典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗝气、咽部不适、咳嗽、哮喘等.

■同行评价

本文有较好的学术价值, 值得进一步深入研究.

- 15 j.gastro.2013.08.052]  
Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the

community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03741.x]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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



# 食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性

翁军玲, 田辉, 李鲁波

翁军玲, 宁波市李惠利医院护理部 浙江省宁波市 315040

田辉, 宁波市李惠利医院胸外科 浙江省宁波市 315040

李鲁波, 宁波市江北区文教街道社区卫生服务中心疾病控制科 浙江省宁波市 315000

翁军玲, 主管护师, 主要从事外科护理方面的研究.

**作者贡献分布:** 此课题由翁军玲设计; 研究过程及数据分析由翁军玲、田辉及李鲁波共同实施完成; 本论文写作由翁军玲完成.

**通讯作者:** 翁军玲, 主管护师, 315040, 浙江省宁波市兴宁路57号, 宁波市李惠利医院护理部. 2220348824@qq.com  
电话: 0574-87018634

收稿日期: 2016-04-12  
修回日期: 2016-04-28  
接受日期: 2016-05-09  
在线出版日期: 2016-06-08

## Correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer

Jun-Ling Weng, Hui Tian, Lu-Bo Li

Jun-Ling Weng, Department of Nursing, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Hui Tian, Department of Thoracic Surgery, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Lu-Bo Li, Center for Disease Control, Ningbo Jiangbei Cultural Street Community Health Service, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Ling Weng, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Ningbo Lihuili Hospital, 57

Xingning Road, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. 2220348824@qq.com

Received: 2016-04-12  
Revised: 2016-04-28  
Accepted: 2016-05-09  
Published online: 2016-06-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and discuss their predictive value, in order to find the indications for three field lymphadenectomy.

**METHODS:** Two hundred patients with ESCC who underwent three field lymphadenectomy at Department of Thoracic Surgery of Ningbo Lihuili Hospital from January 2015 to December 2015 were included. The relationship between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis was analyzed statistically, and risk factors for cervical lymph node metastasis were analyzed.

**RESULTS:** With the increase in T stage, the rates of cervical, mediastinal, abdominal and para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis increased gradually. The abdominal lymph node metastasis rate in patients with upper thoracic ESCC was 0%, and the lymph node metastasis rate in patients with ESCC at other parts was more than 40%. The cervical lymph node metastasis rate was 69.23% in upper thoracic ESCC patients with para-recurrent laryngeal nerve lymph

## 背景资料

食管癌在全部恶性肿瘤死亡调查中居第2位, 年死亡率极高. 在我国食管癌发病数约占全世界食管癌发病总数一半以上. 目前食管癌存在手术、放疗、中医中药和免疫治疗等多种治疗手段, 但仍以手术治疗为主.

## 同行评议者

刘尚国, 副教授, 副主任医师, 新乡医学院第一附属医院胸外二科; 许建新, 副主任医师, 福建医科大学教学医院莆田市中心医院胸外科

## ■ 研究前沿

根治性手术不仅可以切除病灶, 还可以对相关淋巴结进行清理, 是治愈食管癌的重要方法之一。二野根治术、三野根治术是目前我国食管癌常见的手术方式。

node metastasis and 44.44% in those without para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there was no significant difference between the two groups. The cervical lymph node metastasis rates were 46.81%, 66.67%, and 50.85%, respectively, in middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC patients with para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and 28.89%, 25%, and 28.18%, respectively, in those without para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there were significant difference between the two groups, suggesting that para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis closely correlates with cervical lymph node metastasis in patients with middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC. In patients who had  $\leq 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 53 (31.18%) had cervical lymph node metastasis, while in patients who had  $> 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 25 (83.33%) had cervical lymph node metastasis, and there was a significant difference between the two groups. In patients who had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and  $\leq 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 20 (40%) had cervical lymph node metastasis, while in patients who had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and  $> 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 21 (95.45%) had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there was a significant difference between the two groups. Multivariate analysis demonstrated that para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and  $> 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes were independent risk factors for cervical lymph node metastasis.

**CONCLUSION:** Para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis closely correlates with cervical lymph node metastasis in patients with middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC. Para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and  $> 4$  metastatic thoracic abdominal lymph nodes are independent risk factors for cervical lymph node metastasis.

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

Key Words: Esophageal cancer; Lymph node metastasis; Three field radical surgery

Weng JL, Tian H, Li LB. Correlation between para-

recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2537-2542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2537>

## 摘要

**目的:** 分析食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)转移与颈部淋巴结的关联性, 探讨两者淋巴结转移是否存在一定的预测作用, 以期找到适合三野根治术的条件。

**方法:** 选取2015-01/2015-12宁波市李惠利医院胸外科收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者。数据处理采用统计软件SPSS20.0, 分析RLN LNs转移与颈部淋巴结之间的关系, 并对颈部淋巴结转移的相关多因素进行分析。

**结果:** 在浸润深度T1-T4分期中, 随着T分期的增加, 颈部、纵隔、腹部淋巴结及RLN LNs转移率也逐步提升; 上胸段腹部淋巴结转移率为0.00%, 而其他部位淋巴结转移率在40%以上; RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为46.81%、66.67%、50.85%, 而RLN LNs未转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为28.89%、25.00%、28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率均差异明显, 中段及下段食管癌患者RLN LNs转移与颈部淋巴结转移与否密切相关, 具有一定的预示作用; 所有患者中胸腹部淋巴结(TALN)转移 $\leq 4$ 个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移 $> 4$ 个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义; RLN LNs转移患者中TALN转移 $\leq 4$ 个组中出现颈部淋巴结转移20例(40.00%), TALN转移 $> 4$ 个组出现颈部淋巴结转移21例(95.45%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义; 将肿瘤位置、T分期、RLN LNs转移和TALN转移 $> 4$ 个等因素进行多因素分析, RLN LNs转移和TALN转移 $> 4$ 个是颈部淋巴结转移的独立危险因素。

**结论:** 中段及下段食管癌患者RLN LNs转

移对颈部淋巴结转移具有一定的预示作用; RLN LNs转移和TALN转移>4个是颈部淋巴结转移的独立危险因素。即中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野根治手术。

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

关键词: 食管癌; 淋巴结转移; 三野根治手术

**核心提示:** 本文分析食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性, 探讨两者淋巴结转移是否存在一定的预测作用, 以期找到适合三野根治术的条件。

翁军玲, 田辉, 李鲁波. 食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2537-2542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2537>

## 0 引言

食管癌在全部恶性肿瘤死亡调查中居第2位, 年死亡率极高<sup>[1]</sup>。在我国食管癌发病数约占全世界食管癌发病总数一半以上<sup>[2]</sup>。目前食管癌存在手术、放疗、中医中药和免疫治疗等多种治疗手段, 但仍以手术治疗为主<sup>[3]</sup>。根治性手术不仅可以切除病灶, 还可以对相关淋巴结进行清理, 是治愈食管癌的重要方法之一<sup>[4]</sup>。二野根治术、三野根治术是目前我国食管癌常见的手术方式, 三野根治术相对创伤较大, 哪些患者适合哪种手术方式是学术界争议的主要问题, 根据大量三野术后资料统计, 食管癌患者颈部淋巴结转移率35%左右<sup>[5,6]</sup>。喉返神经旁淋巴结位于颈胸交界处, 通过脉管与右颈部静脉角直接相连, 是转移率最高的淋巴结之一。

因此, 本文研究选取2015-01/2015-12宁波市李惠利医院胸外科收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者, 进行喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)与颈部淋巴结的相关性分析。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取宁波市李惠利医院胸外科2015-01/2015-12收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者。男163例, 女37例;

年龄: 49-71岁, 平均年龄57.6岁; 肿瘤位置: 上胸段31例, 中胸段13例, 下胸段32例; 美国癌症联合委员会对肿瘤浸润深度(T分期)划分为4期<sup>[7]</sup>, T1期(浸润至黏膜层)18例, T2期(浸润至肌层)45例, T3期(浸润至外膜层)114例, T4期(侵犯周围组织)23例。术前影像学检查未见颈、胸、上腹部以外的淋巴结转移。所有患者病历资料完整, 术前患者及其家属均签署知情同意书, 且均确诊为胸段食管癌。根据临床实践和大量文献报道, 我们将胸腹部淋巴结(TALN)转移个数 = 4个作为分割线具有临床实际意义, 将200例所有患者胸腹部淋巴结(TALN)转移个数分为≤4个组170例及>4个组30例; 72例RLN LNs转移患者根据胸腹部淋巴结(TALN)转移个数分为≤4个组50例及>4个组22例。

**1.2 方法** 手术方式: 三野淋巴结清扫术的术式包括颈胸腹三个切口, 其胸腹部的手术取腹部正中切口进腹。根据日本食管肿瘤研究组制定的标准对淋巴结进行分组<sup>[8]</sup>。三野淋巴结根治术(3FL)中清扫范围包括胸、颈、腹三处<sup>[9]</sup>。胸部淋巴结: 上段食管旁淋巴结(Nos.105), 胸内喉返旁淋巴结(Nos.106), 膈上淋巴结(Nos.111), 隆凸下淋巴结(Nos.109), 后纵隔淋巴结(Nos.112)<sup>[10]</sup>; 颈部淋巴结: 颈部食管旁淋巴结(Nos.101), 锁骨上淋巴结(Nos.104)<sup>[11]</sup>; 腹部淋巴结: 左、右贲门淋巴结(Nos.1、2), 大、小弯淋巴结(Nos.3、4), 胃左动脉淋巴结(Nos.7), 肝总动脉淋巴结(Nos.8)<sup>[12]</sup>。术后切除原发病灶和淋巴结均送病理科行HE染色检验, 并出具病理报告。

**统计学处理** 数据处理采用统计软件SPSS20.0。两组率的比较采用 $\chi^2$ 检验, 多因素采用Logistic回归进行分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肿瘤浸润深度(T分期)与淋巴结转移的关系** 200例入选患者根据不同浸润深度(T分期), 计算比较各部位淋巴结转移率。结果显示: 颈部淋巴结及RLN LNs的转移率, 在T1-T4分期中分别为16.67%、35.56%、39.47%、60.87%和0.00%、35.56%、36.84%、56.52%。在T1-T4分期中, 随着浸润深度(T分期)的增加, 颈部、纵隔、腹部淋巴结及RLN LNs转移率也逐步

## ■ 相关报道

三野根治术相对创伤较大, 哪些患者适合哪种手术方式是学术界争议的主要问题, 根据大量三野术后资料统计, 食管癌患者颈部淋巴结转移率35%左右。



应用要点

喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)对颈部淋巴结转移有预测价值, 未转移的中下段食管癌患者, 可考虑不做颈部淋巴结清扫. RLN LNs转移和TALN转移>4个都是预测颈部淋巴结转移的可靠指征, 中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野淋巴结清扫术.

表 1 肿瘤浸润深度(T分期)、肿瘤位置与淋巴结转移的关系

项目	n	淋巴结转移部位(%)			
		颈部淋巴结转移率	纵隔淋巴结转移率	腹部淋巴结转移率	RLN LNs转移率
浸润深度(T)					
T1	18	16.67	22.22	0.00	0.00
T2	45	35.56	46.67	20.00	35.56
T3	114	39.47	50.00	26.32	36.84
T4	23	60.87	65.22	43.48	56.52
肿瘤位置					
上胸段	31	54.84	51.61	0.00	41.94
中胸段	137	35.04	45.99	24.82	34.31
下胸段	32	40.63	56.25	37.50	37.50

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结.

表 2 RLN LNs与颈部淋巴结转移的关系

肿瘤位置	颈部淋巴结转移率		P值
	RLN LNs转移(n = 72)	RLN LNs未转移(n = 128)	
上胸段	9/13(69.23)	8/18(44.44)	0.275
中胸段	22/47(46.81)	26/90(28.89)	0.037
下胸段	8/12(66.67)	5/20(25.00)	0.030
中+下胸段	30/59(50.85)	31/110(28.18)	0.003
合计	39/72(54.17)	39/128(30.47)	0.041

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结.

提升(表1).

2.2 肿瘤位置与淋巴结转移的关系 根据肿瘤位置分为上胸段、中胸段、下胸段, 并计算比较不同肿瘤位置的各部位淋巴结转移率. 结果显示: 上胸段腹部淋巴结转移率为0.00%, 而其他部位淋巴结转移率在40%以上, 而不同位置的颈部淋巴结及RLN LNs转移率分别为54.84%、35.04%、40.63%和41.94%、34.31%、37.50%(表1).

2.3 RLN LNs与颈部淋巴结转移的关系 200例患者根据RLN LNs转移与否分为转移组72例及未转移组128例, 并计算比较两组颈部淋巴结转移率. 结果显示: RLN LNs转移组中出现颈部淋巴结转移39例(54.17%), RLN LNs未转移组也出现颈部淋巴结转移39例(30.47%). RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中胸段、下

胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为46.81%、66.67%、50.85%, 而RLN LNs未转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为28.89%、25.00%、28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义, 可见, RLN LNs转移对中+下段患者的颈部淋巴结转移与否有一定的预示作用; 总的来说, 中段及下段食管癌患者RLN LNs转移与颈部淋巴结转移与否密切相关(表2).

2.4 颈部淋巴结转移的相关多因素分析 所有患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义. RLN LNs转移患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移20例(40.00%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移21例(95.45%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义. 将肿瘤位置、T分期、RLN LNs转移和TALN转移

表 3 颈部淋巴结转移的相关多因素分析

相关因素	OR值	危险比(95%CI)	P值
肿瘤位置	6.248	0.372(0.118–2.598)	0.127
T分期	6.937	1.721(1.032–3.188)	0.101
RLN LNs转移	12.122	3.604(2.107–6.215)	0.009
TALN转移>4个	14.529	0.271(0.019–2.093)	0.001

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结; TALN: 胸腹部淋巴结.

>4个等因素进行多因素分析, RLN LNs转移和TALN转移>4个是颈部淋巴结转移的独立危险因素(表3).

### 3 讨论

近年来, 随着手术治疗技术的进步, 食管癌手术根治术的病死率也逐渐下降, 从而食管癌患者的生存时间在手术治疗后也有所延长<sup>[13]</sup>. RLN LNs位于颈胸交界处, 是食管癌转移率最高的淋巴结之一<sup>[14]</sup>. 在解剖学上, 颈胸交界并无明显标志, 有些诊疗机构将RLN LNs归为颈部淋巴结不在少数, 因此行二野根治术也不会对其进行常规清扫<sup>[15]</sup>. 从解剖学角度, 有关学者对颈部淋巴结转移的机制进行了阐述, 并通过对临床资料统计分析发现RLN LNs转移对颈部淋巴结转移具有预测作用<sup>[16]</sup>.

本文研究中, RLN LNs转移组中出现颈部淋巴结转移39例(54.17%), RLN LNs未转移组出现颈部淋巴结转移39例(30.47%), 说明当RLN LNs转移时, 颈部淋巴结转移率已经较高, 推测RLN LNs可能是肿瘤细胞向颈部淋巴结转移的中转站<sup>[17]</sup>. RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中+下胸段的颈部淋巴结转移率为50.85%, RLN LNs未转移组中+下胸段的颈部淋巴结转移率为28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率均差异明显; 可能是颈部与上段食管距离较近, 肿瘤细胞可直接转移至颈部各组淋巴结, 而不出现RLN LNs转移<sup>[18]</sup>; 在中段及下段一旦出现RLN LNs转移, 则表明肿瘤细胞已经开始了向颈部淋巴结的转移<sup>[18]</sup>. 另外, 所有患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴

结转移率均差异显著; 可能是当TALN转移>4个时, 肿瘤细胞已出现较大的扩散转移, 而最易转移的颈部淋巴结, 此时也已普遍转移<sup>[19]</sup>.

总之, RLN LNs对颈部淋巴结转移有预测价值, 未转移的中下段食管癌患者, 可考虑不做颈部淋巴结清扫<sup>[20]</sup>. RLN LNs转移和TALN转移>4个都是预测颈部淋巴结转移的可靠指征, 中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野淋巴结清扫术<sup>[21]</sup>.

### 4 参考文献

- Wang YC, Wei LJ, Liu JT, Li SX, Wang QS. Comparison of Cancer Incidence between China and the USA. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 128-132 [PMID: 23691468]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337]
- Chen W, He Y, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zou X, He J. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. *J Thorac Dis* 2013; 5: 19-26 [PMID: 23372946]
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- Shimada H, Okazumi S, Shiratori T, Akutsu Y, Matsubara H. Mode of lymphadenectomy and surgical outcome of upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 619-625 [PMID: 19156473 DOI: 10.1007/s11605-008-0790-6]
- Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1105-1126 [PMID: 23026272 DOI: 10.1016/j.suc.2012.07.010]
- Akutsu Y, Matsubara H. Lymph node dissection for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 397-401 [PMID: 23529259 DOI: 10.1007/s11748-013-0237-1]
- Rice TW, Blackstone EH. Esophageal cancer staging: past, present, and future. *Thorac Surg Clin* 2013; 23: 461-469 [PMID: 24199696 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.07.004]
- Strong VE, D'Amico TA, Kleinberg L, Ajani J. Impact of the 7th Edition AJCC staging classification on the NCCN clinical practice

### ■名词解释

喉返神经旁淋巴结: 位于颈胸交界处, 通过脉管与右颈部静脉角直接相连, 是转移率最高的淋巴结之一.

■同行评价

本文选题具有临床意义, 分析具体.

- guidelines in oncology for gastric and esophageal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 60-66 [PMID: 23307982]
- 10 Li H, Yang S, Zhang Y, Xiang J, Chen H. Thoracic recurrent laryngeal lymph node metastases predict cervical node metastases and benefit from three-field dissection in selected patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 105: 548-552 [PMID: 22105736 DOI: 10.1002/jso.22148]
- 11 Taniyama Y, Nakamura T, Mitamura A, Teshima J, Katsura K, Abe S, Nakano T, Kamei T, Miyata G, Ouchi N. A strategy for supraclavicular lymph node dissection using recurrent laryngeal nerve lymph node status in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1930-1937 [PMID: 23642437 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.069]
- 12 Shiozaki H, Yano M, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Yasuda T, Fujiwara Y, Monden M. Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indication for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2001; 14: 191-196 [PMID: 11869318 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2001.00206.x]
- 13 Stiles BM, Mirza F, Port JL, Lee PC, Paul S, Christos P, Altorki NK. Predictors of cervical and recurrent laryngeal lymph node metastases from esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1805-1811; discussion 1811 [PMID: 21095315 DOI: 10.1016/j.athoracsur]
- 14 Tabira Y, Yasunaga M, Tanaka M, Nakano K, Sakaguchi T, Nagamoto N, Ogi S, Kitamura N. Recurrent nerve nodal involvement is associated with cervical nodal metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 232-237 [PMID: 10989896 DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00348-3]
- 15 邢雪, 张志强, 温浩, 李秀娟. 食管癌淋巴结转移的危险因素. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1544-1548
- 16 刘俊峰, 王义舫, 高杨, 王福顺, 曹富民, 李保庆, 王其彰. 食管鳞状细胞癌淋巴结转移与预后的关系. *中国第九届全国食管癌学术会议*, 2009: 109-202
- 17 Tabira Y, Kitamura N, Yoshioka M, Tanaka M, Nakano K, Toyota N, Mori T. Significance of three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus based on depth of tumor infiltration, lymph nodal involvement and survival rate. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 737-740 [PMID: 10597014]
- 18 Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 205-211 [PMID: 14759776 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.10.005]
- 19 杨溯. 食管鳞癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移对颈部淋巴结的预示作用及相关三野手术指征的探讨. 上海: 复旦大学, 2012
- 20 杨扬, 王启, 刘延凤, 许瑞彬. 胸段食管癌喉返神经旁淋巴结转移对颈淋巴结转移的预测价值. *医学研究杂志* 2014; 43: 155-157
- 21 孙智广. 胸段食管鳞状细胞癌淋巴结转移规律的研究. 石家庄: 河北医科大学, 2014

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





## 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎, 淄博市第一医院消化内科 山东省淄博市 255200

唐小鹤, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

**作者贡献分布:** 唐小鹤与孙美洲对此文所作贡献均等; 此课题由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎设计; 研究过程由唐小鹤、孙美洲、孙辉、周存金及谢宜奎操作完成; 研究所用活检钳及分析工具由孙坤与王玉凤提供; 数据分析及论文写作由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎完成。

**通讯作者:** 谢宜奎, 主任医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内科。

yyepianzhou1987@126.com

电话: 0533-4251487

收稿日期: 2016-04-20

修回日期: 2016-04-29

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

### Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis

Xiao-He Tang, Mei-Zhou Sun, Hui Sun, Cun-Jin Zhou, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Yi-Kui Xie

Xiao-He Tang, Mei-Zhou Sun, Hui Sun, Cun-Jin Zhou, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Yi-Kui Xie, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, Zibo 255200, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Yi-Kui Xie, Chief Physician, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, 4 Emeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. yyepianzhou1987@126.com

Received: 2016-04-20

Revised: 2016-04-29

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To compare the sampling effect and

pathological results of two biopsy forceps in the endoscopic biopsy for chronic gastritis.

**METHODS:** One hundred and thirty chronic gastritis patients hospitalized at the First Hospital of Zibo City from July of 2013 to July of 2014 were included and divided into groups A and B, with 65 cases in each. Group A underwent gastroscopy and biopsy with needle-free stomach forceps, and group B underwent gastroscopy and biopsy with needle forceps. The sampling effect and pathological results were compared between the two groups.

**RESULTS:** With regard to the sampling effect, the rates of satisfaction to sampling effect at the greater curvature of the stomach and gastric antrum were 80% and 76.9%, respectively, in group A, which were significantly lower than those (92.3% and 90.7%) in group B ( $P < 0.05$ ). A comparison of the pathological results of the tissues collected from groups A and B with the final pathological results revealed that the pathological diagnostic accuracy and final pathological diagnostic accuracy were 61.5% and 72.3%, respectively, for superficial gastritis and 30.7% and 46.2% for atrophic gastritis in group A ( $P > 0.05$ ). The corresponding percentages in group B were 69.2% and 72.3% for superficial gastritis and 43.1% and 46.2% for atrophic gastritis ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences between groups A and B ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** For endoscopic biopsy in patients with chronic gastritis, the type of biopsy forceps is related to sampling effect, but not to pathological results. Needle biopsy

### 背景资料

慢性胃炎(chronic gastritis)分为浅表性、萎缩性两类诊断, 萎缩性胃炎又被公认为癌前病变, 在临床工作中内镜活检及病理检查为其金标准, 胃黏膜组织活检标本的取材深度及活检钳功能对慢性胃炎的诊断起关键作用。

### 同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

## ■ 研发前沿

慢性胃炎的诊断及治疗在于病理, 而病理的取材取决于活检技术, 随着科技进步发展, 胃黏膜定位活检技术是新近开展的针对胃癌前病变准确监测的新技术。他能够进行精确的胃黏膜定位活检, 即对病变部位标记定位的同时, 在胃镜直视下进行活检。

forceps are better needle-free stomach biopsy forceps.

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

**Key Words:** Chronic gastritis; Biopsy; Biopsy forceps

Tang XH, Sun MZ, Sun H, Zhou CJ, Sun K, Wang YF, Xie YK. Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2543-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2543>

## 摘要

**目的:** 比较两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检时取材效果及病理结果并进行分析。

**方法:** 选取2013-07/2014-07淄博市第一医院收治的慢性胃炎患者130例作为研究对象, 并进行胃镜检查并活检, 将其随机分为A、B两组, 各65例, A组患者采用无针胃钳, 而B组患者采用有针胃钳进行取材, 比较两组患者的取材效果及病理结果相关性分析。

**结果:** A组活检取材效果与B组进行比较, A组中胃体大弯侧取材效果及胃角偏体侧部位取材效果满意率分别为80.0%、76.9%, 而B组分别为92.3%、90.7%, 两组相比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); A组与B组所取组织病理结果与最终病理结果相比较, A组病理诊断与最终病理诊断为浅表性胃炎准确率为61.5%、72.3%, 病理诊断为萎缩性胃炎的准确率为30.7%、46.2%, 两者数据相比较,  $P>0.05$ ; 而B组诊断为浅表性胃炎准确率分别为69.2%、72.3%, 诊断为萎缩性胃炎的准确率分别为43.1%、46.2%, 两者数据比较,  $P>0.05$ ; A组与B组再进行比较,  $P>0.05$ 。

**结论:** 对于慢性胃炎患者进行胃镜活检时, 取材效果与活检钳的类型相关, 活检病理与其类型无关, 有针活检钳比无针活检钳取材效果好, 临床上可推广应用。

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

**关键词:** 慢性胃炎; 活检; 活检钳

**核心提示:** 本文就在临床中对两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检的取材效果及病理结果准确率

进行比较, 研究两种活检钳在临床中的效果, 为提高临床医师临床诊断及病理诊断的能力, 并为疾病的诊断及治疗依据提供手段。

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎. 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2543-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2543>

## 0 引言

慢性胃炎(chronic gastritis)系指不同病因引起的胃黏膜的慢性炎症或萎缩性病变, 大体分为浅表性、萎缩性两类诊断主要包含内镜诊断及病理组织学诊断两方面内容。临床上内镜活检并病理组织学检查成为慢性胃炎诊断的金标准, 对慢性胃炎的严重程度和类型进行判断。目前慢性萎缩性胃炎被公认为癌前病变, 对该病的诊断主要通过内镜检查联合病理检查, 胃黏膜组织活检标本的取材深度及活检钳功能对慢性胃炎的诊断的起到至关重要作用, 对于活检钳的临床研究, 目前该临床研究较局限, 关于这方面研究的报道文献不多。本文就两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检的取材效果及病理结果进行比较, 研究目的是比较两种活检钳在临床中的作用, 为疾病的诊断更明确, 提高临床诊断及病理诊断的精度及准确度, 为临床医师提供诊断及治疗依据的手段。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-07/2014-07淄博市第一医院收治的慢性胃炎患者130例作为研究对象, 将其随机分为A组与B组, 各65例。其中男74例(A组36例, B组38例), 女56例(A组29例, B组27例); 年龄40-73岁, 平均年龄55.58岁 $\pm$ 9.15岁, 差异无统计学意义。全部患者进行内镜检查及病理活检予以确诊, 排除标准: (1)消化性溃疡及消化系肿瘤患者; (2)近2年内有胃肠道手术史; (3)长期吸烟及饮酒史; (4)慢性心、肝、肺、肾功能障碍及长期服用非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的患者<sup>[1]</sup>; (5)肝硬化合并食道静脉曲张患者。本组患者全部签署知情同意书, 并经过伦理委员会批准。所选胃镜为OLYMPUS-CLV-260, 一次无菌活体取样钳为南京迈创医疗器械有限公司生产的型号为TM-BF-23/16-B-C的有针活检钳, 一次性

## ■ 相关报道

长期以来, 李泉、周扬等学者对活检钳在慢性胃炎胃镜活检取材效果及病理进行报道, 发现病理诊断与内镜诊断的结合是点与面的结合, 但其研究结果不尽相同。

无针胃钳为南京微创医学科技有限公司生产的型号为MTN-BF-23/16-A-C-2无针活检钳。

## 1.2 方法

1.2.1 胃镜检查及活检取材: A组患者进行无针胃钳取样, B组患者进行有针胃钳取样。首先选取固定医师并尽量保持手法一致, 对两组患者均按照规定进行胃镜检查, 再使用活检钳取胃体大弯侧以及胃角偏体侧组织各一块, 两种类型的活检钳夹取部位尽量相近, 取后标注部位, 放入40 g/L甲醛溶液浸泡并分类保存, 送病理检查。

1.2.2 评价标准: 按照中华消化病学会病理组织学诊断标准<sup>[2]</sup>, 取材标准取材达到胃黏膜肌层者为满意。并每例患者所取4块标本中有1块取材满意便可出具最终病理诊断结果<sup>[3]</sup>。最终诊断结果严格以病理诊断为准。

**统计学处理** 本研究数据采用SPSS19.0统计学软件进行分组比较并进行分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用配对 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的取材效果对比分析 胃体大弯侧取材效果比较: A组及B组共活检65块, A组取材效果满意52块, 取材满意率为80%, B组取材效果满意60块, 取材满意率为92.3%, 两组相比较, 差异都有统计学意义( $P<0.05$ ); 胃角偏体侧取材效果比较: A组及B组共活检65块, A组取材效果满意50块, 满意率为76.9%, B组取材效果满意59块, 取材满意率为90.7%, 两组相比较, 差异都有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 两组活检钳病理检查结果与最终病理结果对比分析 A组病理诊断与最终病理诊断相比较: A组病理诊断为浅表性胃炎40例, 萎缩性胃炎20例, 准确率分别为61.5%、30.7%; 最终病理诊断为浅表性胃炎的47例, 萎缩性胃炎30例, 准确率分别为72.3%、46.2%, 两者相比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

B组病理诊断与最终病理诊断相比较: B组病理诊断为浅表性胃炎45例, 萎缩性胃炎28例, 准确率分别为69.2%、43.1%; 最终病理诊断为浅表性胃炎的47例, 萎缩性胃炎30例, 准确率分别为72.3%、46.2%, 两者相比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ );

A组与B组病理诊断相比较: A组病理诊断为浅表性胃炎、萎缩性胃炎例数与B相比较,

差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

临床上慢性胃炎一般分为浅表性胃炎和萎缩性胃炎, 浅表性胃炎是慢性胃炎中最常见的类型。随着病程的进展, 胃腺体的减少、消失, 胃黏膜变薄, 萎缩可呈局灶性或弥漫性, 发展为慢性萎缩性胃炎。其发生和发展是一个慢性的病理过程, 目前公认为癌前病变, 常伴有的肠化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生。近年来随着胃镜检查及病理诊断的发展, 活检及组织病理检查成为病理诊断的金标准<sup>[4]</sup>。

目前临床上所使用的活检钳的类别较多, 因其大小、设计、材质及制作等均具有差异性, 这些特性直接影响着取材标本的大小和深度, 导致病理诊断的不准确, 影响医生的诊断<sup>[5]</sup>。目前, 我国常用的活检钳主要两类分针型与无针型, 关于两种活检钳的临床相关报道不多。本研究所使用的两种活检钳结构不同, TM-BF-23/16-B-C的有针活检钳型, 最大可张开6.7 mm, 而MTN-BF-23/16-A-C-2无针活检钳, 可张开6.0 mm, 两者在钳头直径、有效长度及可过钳道都一样, 分别为2.3 mm、160 cm、2.8 mm。使用活检钳取组织送病理时与位置的恰当, 病变组织的准确性, 所取组织深度的适当度及所取组织的数量密切相关, 以上要注意。本研究显示, 两组患者的取材效果对比, A组采用无针活检钳取样效果与B组有针活检钳取样效果比较, 其差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但周扬等<sup>[6]</sup>对有针胃钳进行活检的患者与采用无针胃钳进行活检的患者的取样深度满意率比较研究发现, 其差异无统计学意义。而两组活检钳病理检查结果与最终病理检查结果两两相比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两者研究结果相一致。由此可见, 本文研究得出采用有针胃钳的取材效果较无针胃钳的取材效果较好。但最终病理与两组活检钳病理结果相比, 效果一致, 在临床工作中, 高质量的活检组织标本, 可为病理检查诊断提供保证, 并临床提供准确的诊断<sup>[7,8]</sup>。

胃活检能够呈现不同病灶部位的胃黏膜及细胞形态变化, 并通过病理变化, 对其正确判断, 确定临床治疗方案, 有助于患者早日康复。王和建<sup>[9]</sup>研究通过胃黏膜活检对患者病变组织的进行病理分析, 及时对患者的病灶部位进行

### 应用要点

本研究发现有针活检钳取材效果较好, 在临床工作中可推广应用, 但本研究样本较小, 还需大样本数据进一步研究并证实。

### 创新盘点

本研究以临床上常用的无针钳与有针钳为切入点, 重点研究其对慢性胃炎活检效果及病理结果进行分析及比较, 综合评估临床效果, 为临床医师提供可靠的实验数据。



## ■ 名词解释

肠化生(IM): 胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替, 即胃黏膜中出现类似肠黏膜的上皮细胞, 其与胃癌的发生有密切关系。

确定并病理诊断, 及早诊断。作为消化内科医生要不断提高胃镜诊断能力, 通过病理分析, 提高符合率及诊断率, 减少漏诊率<sup>[10]</sup>。本文应用有针活检钳能够进行胃黏膜定位活检, 并在胃镜直视下进行活检, 克服了盲目性和主观性<sup>[11]</sup>。曹东辉<sup>[12]</sup>的研究资料表明, 在病理诊断为萎缩性胃炎时, 胃镜诊断和病理诊断的统一性偏低, 要提高内镜操作及活检技术, 并要求观察仔细, 活检病理结果直接影响到临床诊疗方案的选择<sup>[13]</sup>。李泉等<sup>[3]</sup>研究发现, 浅表性胃炎及萎缩性胃炎的内镜诊断与病理诊断符合率为67.42%, 其结果高于文献报道。临床上对于活检钳的研究, 目前多局限于不同活检方法之间单纯的比较<sup>[14,15]</sup>, 而对不同类型活检钳用于慢性胃炎活检取材并病理的临床研究较少见。本研究旨在比较目前临床上常用的无针钳与有针钳对慢性胃炎活检临床比较, 评估临床效果, 为临床医师提供理论实验依据及经验。

总之, 临床上对慢性胃炎进行活检取样, 有针型活检钳钳较无针胃钳所达效果佳。在临床工作中进行活检取样时, 还是建议有针活检钳进行病理活检取样, 并可推广应用, 但在所取病理诊断上进行比较无明显差异, 因本研究样本例数较小, 下一步还需大样本及多中心的临床研究进一步证明其优点<sup>[16]</sup>。

## 4 参考文献

- 1 王艳斌, 徐红, 张建广, 孙岩, 王丽波, 王琇. 慢性萎缩性胃炎胃镜活检时两种活检钳取材深度的对比分析. 吉林医学 2009; 30: 401-403
- 2 中华医学会消化内镜分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 77-78
- 3 李泉, 刘萱, 谭小藻. 对比两种活检钳在慢性胃炎诊

- 断中的价值. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 407-409
- 4 Schafer TW, Hollis-Perry KM, Mondragon RM, Brann OS. An observer-blinded, prospective, randomized comparison of forceps for endoscopic esophageal biopsy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 192-196 [PMID: 11818921 DOI: 10.1067/mge.2002.121225]
- 5 Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002; 50: 465-470 [PMID: 11889063 DOI: 10.1136/gut.50.4.465]
- 6 周杨, 胡晓, 黄光莉. 慢性萎缩性胃炎胃镜活检时两种活检钳取材深度的对比分析. 临床医药文献杂志 2015; 2: 6639-6642
- 7 罗贵光. 慢性萎缩性胃炎病理诊断与内镜诊断的相关性研究. 现代诊断与治疗 2013; 24: 1395-1396
- 8 刘丽娜, 狄建华. 慢性萎缩性胃炎胃镜下与病理诊断的一致性分析. 甘肃医药 2013; 32: 773-774
- 9 王和建. 胃黏膜活检并病理诊断. 转化医学电子杂志 2015; 2: 125-127
- 10 杨茂升, 刘永贵. 慢性萎缩性胃炎的胃镜和病理诊断的相关性分析. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 32-33
- 11 朱雅碧, 黎红光, 尚惺杰, 陈光兰, 汪望月. 定标活检技术评价瑞巴派特联合胃复春对慢性萎缩性胃炎疗效. 中国内镜杂志 2009; 15: 569-576
- 12 曹东辉. 胃镜诊断和病理诊断慢性萎缩性胃炎的相关性分析研究. 中国现代药物应用 2015; 9: 52-53
- 13 郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3917-3922
- 14 Chu KM, Yuen ST, Wong WM, Wong KW, Lai KC, Hu WH, Leung SY, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. A prospective comparison of performance of biopsy forceps used in single passage with multiple bites during upper endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 338-342 [PMID: 12664392 DOI: 10.1055/s-2003-38147]
- 15 Fantin AC, Neuweiler J, Binek JS, Suter WR, Meyenberger C. Diagnostic quality of biopsy specimens: comparison between a conventional biopsy forceps and multibite forceps. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 600-604 [PMID: 11677476 DOI: 10.1067/mge.2001.118945]
- 16 苏振华, 魏思忱, 王亮. 窄带成像放大内镜诊断慢性萎缩性胃炎的价值. 胃肠病学 2015; 20: 676-679

## ■ 同行评价

本文研究内容有临床意义, 且有一定的临床应用价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



# 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

王仲征, 应武江, 孟祥娣, 奉化市中医院消化内科 浙江省奉化市 315500

王仲征, 副主任中医师, 主要从事消化内科方面的研究。

**作者贡献分布:** 此课题由王仲征设计; 研究过程及数据分析由王仲征、应武江及孟祥娣共同实施完成; 本论文写作由王仲征完成。

**通讯作者:** 王仲征, 副主任中医师, 315500, 浙江省奉化市中山路22号, 奉化市中医院消化内科. 2148396195@qq.com  
 电话: 0574-88510502

收稿日期: 2016-03-31

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-06-08

## Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng, Department of Gastroenterology, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Zheng Wang, Associate Chief Physician of TCM, Department of Gastroenterology, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, 22 Zhongshan Road, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. 2148396195@qq.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-06-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the impact of rabeprazole

on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis.

**METHODS:** Two hundred elderly patients with chronic atrophy gastritis treated at our hospital from January 2013 to December 2013 were randomly divided into a study group and a control group, with 100 cases in each group. The control group received omeprazole + levofloxacin + furazolidone, and the study group received rabeprazole + levofloxacin + furazolidone. Clinical efficacy, serum gastrin and endothelin, and adverse reactions were compared between the two groups.

**RESULTS:** The clinical effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (96.0% vs 75.0%,  $P < 0.05$ ). Serum levels of gastrin were significantly increased after treatment in the two groups, and the increase was more significant in the study group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of endothelin were significantly decreased after treatment in the two groups, and the decrease was more significant in the study group ( $P < 0.05$ ). The rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication was significantly higher in the study group than in the control group (93.0% vs 70.0%,  $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The clinical application of rabeprazole in elderly patients with chronic atrophy gastritis can improve the clinical efficacy and serum levels of gastrin and endothelin.

## 背景资料

慢性萎缩性胃炎是消化内科常见疾病之一, 多以老年患者为主, 经常导致患者生活质量下降。积极的治疗慢性萎缩性胃炎的临床效果和改善体质在临床中有重要的作用。

## 同行评议者

王莉, 主任医师, 海南省农垦总医院病理科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第五附属医院消化内科

## ■ 研发前沿

本文研究对老年慢性萎缩性胃炎的治疗方法进行分析, 并重点分析雷贝拉唑在老年患者治疗中的应用及安全性, 从客观指标胃泌素与内皮功能方面进行分析, 从而提高该病的治疗效果。

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

**Key Words:** Elderly; Chronic atrophy gastritis; Rabeprazole; Gastrin; Endothelin

Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD. Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2547-2551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2547.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2547>

## 摘要

**目的:** 探讨雷贝拉唑在老年慢性萎缩性胃炎患者治疗中的效果, 并分析其对血清胃泌素(gastrin, GAS)与内皮素(endothelin, ET)的影响。

**方法:** 选取奉化市中医医院2013-01/2013-12间的200例老年慢性萎缩性胃炎患者为研究对象, 将其按照前瞻性随机对照法分为研究组与对照组, 均100例。对照组给予奥美拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 研究组给予雷贝拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 观察两组患者的临床疗效与血清GAS以及ET变化、不良反应。

**结果:** 研究组临床治疗有效率96.0%, 显著高于对照组的75.0%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后研究组与对照组的GAS较治疗前均明显的提高, 研究组提高程度高于对照组, 而ET均较治疗前有明显的降低, 研究组降低程度高于对照组, 二者的数据比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 研究组幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率高于对照组(93.0% vs 70.0%,  $P<0.05$ )。研究组不良反应发生率低于对照组(4.0% vs 14.0%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 临床中老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 并且改善血清中GAS与ET水平, 作用明显, 值得临床中应用推广。

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

**关键词:** 老年; 慢性萎缩性胃炎; 雷贝拉唑; 胃泌素; 内皮素

**核心提示:** 老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 提高总有效率,

并在改善血清中胃泌素与内皮素水平方面也有明显的优势。同时, 不良反应也少, 治疗安全性高, 临床应用价值高。

王仲征, 应武江, 孟祥娣. 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2547-2551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2547.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2547>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎是消化内科常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率。临床中多以老年患者为主, 常常伴有肠生化的情况。其病理检查发现胃黏膜萎缩变薄, 且固有的腺体萎缩或者消失<sup>[1]</sup>。该病的发病机制比较复杂, 病程时间也比较长, 很容易造成复发<sup>[2]</sup>。临床中治疗的方案也比较多, 且疗效不一<sup>[3]</sup>。本研究重点探讨雷贝拉唑在老年慢性萎缩性胃炎治疗中的疗效和对患者血清中胃泌素(gastrin, GAS)与内皮素(endothelin, ET)的影响, 旨在为临床中治疗该病提供参考依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 将选取奉化市中医医院2013-01/2013-12间的200例老年慢性萎缩性胃炎患者为研究对象, 经过病理诊断符合慢性萎缩性胃炎, 即胃固有腺体萎缩, 胃黏膜肌层出现增厚, 伴有肠上皮生化和固有膜炎症和幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况。将其按照前瞻性随机对照研究法分为研究组与对照组, 均100例。研究组男性55例, 女性45例。年龄区间60-83岁, 平均71.4岁±3.5岁。病程时间1-23年, 平均9.9年±2.1年。对照组男性57例, 女性43例。年龄区间61-85岁, 平均72.6岁±3.0岁。病程时间1-25年, 平均10.4年±1.9年。研究组与对照组患者的基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。纳入标准: (1)符合临床中对于慢性萎缩性胃炎的病理诊断标准; (2)无严重传染疾病和危重疾病, 无肾功能不全; (3)患者均知情同意, 能够积极地配合治疗, 依从性较好。排除标准: (1)不符合慢性萎缩性胃炎的病理诊断标准; (2)伴有严重的消化道溃疡和胃黏膜病理显示中度异型增生或者疑似癌变患者; (3)伴有严重的传染疾病和危重疾病以及肾功能不全; (4)出现对本实验药物过敏; (5)不能够按照规范用药;

## ■ 相关报道

临床中对于慢性萎缩性胃炎的治疗有较多的报道, 多以常规抗菌药物进行处理, 但是从老年患者角度分析研究并不多见。而此次研究对老年患者的临床用药效果及安全性进行分析, 更好的提高老年患者的用药安全。



表 1 研究组与对照组治疗有效率对比 ( $n = 100$ )

分组	显效	有效	无效	有效率(%)
研究组	68	28	4	96(96.0)
对照组	45	30	25	75(75.0)
$\chi^2$ 值				6.014
$P$ 值				<0.05

## ■ 创新亮点

本文研究阐述了老年慢性萎缩性胃炎患者应用贝雷拉唑的临床效果, 并从主客观角度进行分析, 且这一研究方向具有独特性, 观察的指标详细, 在临床中有较好的指导作用。

(6)不能够配合此次研究. 奥美拉唑(批准文号: 国药准字H20084393, 生产单位: 济南明鑫制药股份有限公司), 左氧氟沙星(批准文号: 国药准字H20064486, 批准文号: 国药准字H20064486, 生产单位: 湖北纽兰药业有限公司), 呋喃唑酮(批准文号: 国药准字H32022544, 生产单位: 江苏恒顺中奇药业有限公司)雷贝拉唑[批准文号: 国药准字H20090091, 生产单位: 卫材(中国)药业有限公司].

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究对照组患者给予奥美拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 奥美拉唑: 20.0 mg/次, 2次/d; 左氧氟沙星: 0.2 g/次, 2次/d; 呋喃唑酮: 100.0 mg/次, 3次/d<sup>[4]</sup>. 研究组雷贝拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 雷贝拉唑: 20.0 mg/次, 1次/d; 左氧氟沙星: 0.2 g/次, 2次/d; 呋喃唑酮: 100.0 mg/次, 3次/d<sup>[5]</sup>. 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程, 观察其临床治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗总有效率; (2)治疗前后血清GAS与ET; (3)不良反应(腹泻、呕吐、恶心、皮疹).

1.2.3 评定标准: (1)临床疗效评定: 依据参照中华医学会消化病学分会2000年制定的《全慢性胃炎研讨会共识意见》中临床治疗疗效进行综合评估<sup>[6]</sup>, 将其分为三个等级: 显效: 临床症状与体征均消失, 胃镜检查胃黏膜红润, 炎症消失, 且病变范围明显缩小. 同时, 病理检查证实腺体萎缩、非典型增生和肠上皮生化消失; 有效: 临床症状与体征有明显的改善, 胃镜检查胃黏膜红白相间, 多以红为主, 急性炎症消失, 病理检查腺体萎缩、非典型增生和肠上皮生化消失, 或者减轻在1个级度; 无效: 治疗后患者的临床症状与体征无任何的改善, 且胃镜检查胃黏膜急性炎症无转化, 甚至恶化. 临床治疗有效率 = 显效%+有效%; (2)*H. pylori*治愈观察: 患者在停药4 wk之后进行复查<sup>14</sup>C-呼气试验, *H. pylori*阴性为*H. pylori*根除; (3)血清

指标测定: 治疗前后空腹静脉采血5.0 mL, 抗凝处理, 分离出上层血清. 然后应用酶联免疫吸附法进行测定ET和GAS, 全自动酶标仪测定, 按照试剂盒说明书进行操作<sup>[7]</sup>.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析, 计量数据以mean±SD形式表示, 组间独立样本采取 $t$ 检验或者 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组临床治疗有效率及*H. pylori*根除率观察 数据对比, 研究组临床治疗有效率显著高于对照组(96.0% vs 75.0%), 二者的数据比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1). 经过两组的数据分析, 研究组*H. pylori*根除率93.0%(93/100), 对照组*H. pylori*根除率70.0%(70/100), 研究组*H. pylori*根除率高于对照组, 数据比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.261$ ,  $P < 0.05$ ).

2.2 治疗前后GAS和ET变化 经过数据分析, 治疗前研究组与对照组的GAS与ET比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后研究组与对照组的GAS较治疗前均明显的提高, 研究组提高程度高于对照组, 而ET均较治疗前有明显的降低, 研究组降低程度高于对照组, 二者的数据比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2).

2.3 两组不良反应观察 经过数据分析, 研究组不良反应发生率明显低于对照组(4.0% vs 14.0%), 二者数据差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3).

## 3 讨论

慢性萎缩性胃炎是消化系统疾病, 其发病机制比较复杂. 临床中研究显示, *H. pylori*感染是造成该病的主要原因之一. 临床中对于该病常常采取清除*H. pylori*药物进行治疗, 并且具有较好的效果<sup>[8]</sup>. 但是, 临床中清除*H. pylori*药物相比较多, 且缺乏统一的标准.

临床中常常采取奥美拉唑和左氧氟沙星以及呋喃唑酮三联疗法治疗, 左氧氟沙星与呋

■名词解释

胃泌素：由胃窦部及十二指肠近端黏膜中G细胞分泌的一种胃肠激素，主要刺激壁细胞分泌盐酸，还能刺激胰液和胆汁的分泌；  
內皮素：调节心血管功能的重要因子，对维持基础血管张力与心血管系统稳态起重要作用。

表 2 研究组与对照组治疗前后GAS与ET对比 (n = 100, mean ± SD, ng/L)

分组	GAS		ET	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	101.3 ± 11.7	178.2 ± 13.4	88.6 ± 9.4	66.3 ± 5.7
对照组	100.7 ± 12.3	141.8 ± 12.8	86.8 ± 8.9	76.2 ± 6.2
χ <sup>2</sup> 值	0.162	21.025	0.163	9.247
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

GAS: 胃泌素; ET: 內皮素.

表 3 研究组与对照组患者治疗不良反应发生率对比 (n = 100, n(%))

分组	腹泻	呕吐、恶心	皮疹	不良反应发生率(%)
研究组	2	2	0	4(4.0)
对照组	5	6	3	14(14.0)
χ <sup>2</sup> 值				4.537
P值				<0.05

喃唑酮能够间接的灭杀*H. pylori*, 从而提高*H. pylori*的清除效果<sup>[9,10]</sup>. 而奥美拉唑属于H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶质子泵抑制剂, 主要是在小肠吸收之后, 并经过血液循环而在胃壁浓集, 最终达到抑制胃酸的效果<sup>[11]</sup>. 但是, 临床中应用奥美拉唑三联疗法的总体效果并不是很理想. 而雷贝拉唑是一种新型的质子泵抑制, 在抗*H. pylori*感染中具有重要的作用<sup>[12]</sup>. 这种药物可以直接的降低胃内酸度, 从而提高左氧氟沙星与呋喃唑酮的稳定型, 增强抗菌的效果<sup>[13]</sup>. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于老年慢性萎缩性胃炎患者治疗中应用雷贝拉唑效果显著, 能够大大提高患者的临床治疗效果. 数据显示, 研究组患者临床治疗有效率达到了96.0%, 显著高于对照组的75.0%. 进一步说明, 雷贝拉唑治疗效果高于常规的奥美拉唑效果. 同时, 数据还显示, 研究组患者治疗后ET均较治疗前有明显的降低, 而GAS较治疗前明显的升高, 变化差异程度高于对照组, 差异有统计学意义. ET是一种调节心血管功能因子, 尤其对维持血管张力与血管系统稳定性具有重要的作用. GAS属于一种胃肠激素, 能够直接刺激细胞壁分泌胃酸. 由此可见, 雷贝拉唑在慢性萎缩性胃炎治疗的作用机制可能为调控血清中GAS与ET的表达, 将其含量, 从而进一步减轻炎症的影响, 大大提高其临床治疗整体效果<sup>[14,15]</sup>. 另外, 临床中应用雷贝拉唑还能够降低恶心、呕吐

和皮疹以及腹泻等不良反应, 从而提高治疗的安全性.

总之, 临床中对于老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 并且改善血清中GAS与ET水平, 不良反应也少, 安全性高, 值得临床中应用.

4 参考文献

- 1 黄振鹏, 梁仲惠, 李锦丽, 叶家享. 复方枸橼酸阿尔维林治疗慢性非萎缩性胃炎的效果研究. 中国医药 2014; 9: 73-76
- 2 陈慧敏, 李晓波, 戈之铮. 雷贝拉唑和铝碳酸镁治疗胆囊切除术后伴胆汁反流的胃炎作用比较. 中华消化杂志 2010; 30: 529-534
- 3 芦永福. 雷贝拉唑为主的不同序贯治疗根除幽门螺杆菌疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2767-2769
- 4 杨勇. 3种质子泵抑制剂治疗反流性胃炎的疗效分析. 现代预防医学 2010; 37: 1379-1380
- 5 熊真. 康复新液联合雷贝拉唑治疗99例慢性萎缩性胃炎临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2014; 25: 4670-4671
- 6 兰庆榜, 黄飞娟. 康复新液联合雷贝拉唑治疗慢性糜烂性胃炎的疗效观察. 西部医学 2011; 23: 1322-1323
- 7 周槐娜, 熊江琴, 黄捷平. 雷贝拉唑阶梯停药疗法对十二指肠球部溃疡近期及远期疗效的初步观察. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 52-54, 57
- 8 谢丽华, 胡红松, 谭朝晖, 陈晓红, 黄雪梅, 陈学福. 益生菌联合序贯疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎96例的疗效分析. 广西医学 2013; 35: 914-916
- 9 陈静, 王奇, 陈军贤. 雷贝拉唑与奥美拉唑治疗慢性萎缩性胃炎的疗效对比研究. 现代实用医学 2014; 26: 1380-1381
- 10 姚爱红. 雷贝拉唑联合莫沙比利治疗慢性胃炎的临床疗效分析. 湖南中医药大学学报 2013; 33: 21-22

- 11 Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Shoda T, Hata K, Yoshida S, Makino S, Hanafusa T. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases. *Intern Med* 2014; 53: 1413-1418 [PMID: 24990333 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2394]
- 12 何英, 李顺品, 万明. 雷贝拉唑四联治疗幽门螺杆菌感染临床观察. *中国当代医药* 2012; 19: 25-26
- 13 王小晓, 段飞, 刘娟, 邵明义, 魏明. 奥瑞凝胶对反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素及血浆胃动素分泌的影响. *中国实验方剂学杂志* 2010; 16: 142-143
- 14 McLeay SC, Green B, Treem W, Thyssen A, Mannaert E, Kimko H. Population pharmacokinetics of rabeprazole and dosing recommendations for the treatment of gastroesophageal reflux disease in children aged 1-11 years. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 943-957 [PMID: 25168707 DOI: 10.1007/s40262-014-0168-8]
- 15 周慧敏, 吕文亮, 高清华, 周燕萍, 王阶, 李天望, 刘林. 慢性胃炎脾胃湿热证与血清胃泌素及幽门螺杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 845-847

#### 同行评价

本文立意新颖, 观点明确, 对临床中老年慢性萎缩性胃炎的治疗有较好的指导作用. 同时, 文章的可读性强、方法可行, 结果真实可信, 结论明确, 值得临床中推广应用.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





## 胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征

崔志强

### ■背景资料

淋巴结转移、腹膜转移和肝转移是胃癌术后转移的常见基本形式。除特殊情况外,胃癌术后转移的基本征象和诊断标准与术前近似。胃癌术后转移影像学评价的优势在于,在随访过程中,如若发现可疑病灶且又难以确诊时,可以通过对照上一次的CT平扫结果来观察病灶的变化,从而对可以病灶加以鉴别。

崔志强, 河北省承德市中心医院放射科 河北省承德市 067000

崔志强, 主治医师, 主要从事医学影像诊断工作。

作者贡献分布: 本文由崔志强独立完成。

通讯作者: 崔志强, 主治医师, 067000, 河北省承德市双桥区广仁大街11号, 河北省承德市中心医院放射科。  
[cuizhiqiangdaew@sina.com](mailto:cuizhiqiangdaew@sina.com)  
电话: 0314-2022121

收稿日期: 2016-04-29  
修回日期: 2016-05-09  
接受日期: 2016-05-16  
在线出版日期: 2016-06-08

### MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer

Zhi-Qiang Cui

Zhi-Qiang Cui, Department of Radiology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Qiang Cui, Attending Physician, Department of Radiology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, 11 Guangren Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. [cuizhiqiangdaew@sina.com](mailto:cuizhiqiangdaew@sina.com)

Received: 2016-04-29  
Revised: 2016-05-09  
Accepted: 2016-05-16  
Published online: 2016-06-08

### ■同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科;  
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

### Abstract

**AIM:** To investigate the MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer.

**METHODS:** From August 2011 to December

2014, 96 patients with intestinal metastasis of gastric cancer by X-ray underwent plain and contrast-enhanced abdominal CT scans at our hospital, and 68 of them underwent a second CT scan. The changes in intestinal wall and peritoneal cavity were observed.

**RESULTS:** The changes in the bowel wall in patients with intestinal metastases of gastric cancer were mainly rectal and colonic wall thickening and annular enhancement. Plain CT scans showed that 37.5% of patients with intestinal metastases of gastric cancer had abdominal effusion, which was mainly located in the pelvic cavity. A second plain CT scan showed that more than 50% of patients became sicker in patients with involvement of the colon or rectum.

**CONCLUSION:** Intestinal metastases of gastric cancer can cause bowel wall thickening and enhancement. Abdominal effusion, which is mainly located in the pelvic cavity, is an important sign of intestinal metastases of gastric cancer. X-ray double contrast barium enema may show negative results, which can be detected by CT earlier.

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

**Key Words:** Intestinal metastasis of gastric cancer; MSCT; Imaging features

Cui ZQ. MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2552-2555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2552>

## 摘要

**目的:** 探讨胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征及发展规律。

**方法:** 将2011-08/2014-12来承德市中心医院治疗的胃癌肠转移患者96例, 所有患者在X线初次发现肠转移的同期均进行了全腹CT平扫与增强检查, 另有68例患者进行了二次CT复查。观察并分析胃癌肠转移患者的肠壁变化、腹膜腔变化等情况。

**结果:** 胃癌肠转移的肠壁变化主要表现在直肠和结肠肠壁的增厚及环形增强。经CT平扫, 37.5%的胃癌肠转移患者有腹腔积液, 且积液主要位于盆腔; 二次CT平扫显示, 在累及直肠或结肠的患者中, 超过50%的患者病情加重。

**结论:** 胃癌肠转移可引起肠壁的增厚及强化。腹腔积液是胃癌肠转移的重要征象, 且积液主要位于盆腔; X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 部分病例的CT改变可能要早于钡餐灌肠。

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

**关键词:** 胃癌肠转移; 多层螺旋CT; 影像学特征

**核心提示:** CT可以显示腹膜腔积液、腹膜增厚的位置与分布。腹腔积液是胃癌肠转移的重要征象, 积液主要位于盆腔; 复查随访病灶的变化过程发现: X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 部分病例的CT改变可能要早于钡餐灌肠。

崔志强. 胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2552-2555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2552>

## 0 引言

淋巴结转移、腹膜转移和肝转移是胃癌术后转移的常见基本形式。除特殊情况外, 胃癌术后转移的基本征象和诊断标准与术前近似<sup>[1,2]</sup>。胃癌术后转移影像学评价的优势在于, 在随访过程中, 如若发现可疑病灶且又难以确诊时, 可以通过对照上一次的CT平扫结果来观察病灶的变化, 从而对可以病灶加以鉴别<sup>[3]</sup>。本研究通过对胃癌术前、术后及随访3 mo的CT平扫

结果, 对胃癌肠转移患者的肠壁变化、腹膜腔变化及其发展规律进行分析, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2011-08/2014-12来河北省承德市中心医院行胃癌根治手术的患者256例, 其中术后随访3 mo后, 7例患者删失, 249例随访者中有96例发生了肠转移, 包括男性62例, 女性34例, 年龄段35-71岁, 平均年龄50.5岁±15.4岁。所选患者均采用活组织病理及肿瘤标志物CEA等进行检查, 均符合临床上关于胃癌肠转移的诊断标准, 两组基本资料比较差异不明显( $P>0.05$ )。胃癌肠转移纳入及排除标准: (1)手术病理证实; (2)除外原发性大肠癌和大肠恶性淋巴瘤; (3)影像学或内镜诊断大肠转移, 临床治疗观察随访确定诊断; (4)排除胃癌淋巴转移、胃癌肝转移、胃癌骨转移、胃癌肺转移; (5)排除多脏器恶性肿瘤合并胃癌造成的腹膜腔转移; (6)排除凝血障碍、肝肾功能不全、有药物过敏史及精神障碍的患者。

**1.2 方法** 胃癌病例手术前CT检查和手术后CT随访检查方式: 常规采取以3 mL/s快速静脉注射370 mgI/mL 100 mL, 开始注药后70 s后自肝至骨盆的5 mm连续扫描。增强扫描前先行肝区平扫检查, 部分病例进行了开始注药后30 s动脉期扫描和Imm容积扫描与扫描多平面重组图像(multiple planar reconstruction, MPR)重建。临床观察指标: 分析肠壁有无增厚、增厚的部位和增厚部位的增强方式, 网膜、系膜有无增厚, 腹水的有无以及液体的分布部位等。对于发现大肠转移后, 进行二次CT平扫复查的患者, 观察分析治疗过程中CT变化。

**统计学处理** 采用SPSS19.0进行统计学处理, 计数资料用 $n$ 或百分率表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胃癌肠转移患者的肠壁和腹膜腔变化情况** 胃癌肠转移的CT平扫: 肠壁变化情况主要表现在直肠和结肠肠壁的增厚及环形增强(表1, 图1)。CT平扫显示37.5%(36/96)胃癌肠转移患者有腹腔积液。其中, 腹水位于结肠下间隙者2例, 位于结肠上间隙者9例, 位于两侧结肠旁沟者3例, 位于盆腔者22例。

**2.2 病变的发展与变化的观察** 在累及直肠的病例中, 有30例患者进行了二次CT平扫, 其中, 直

## ■ 研究前沿

由于胃癌术后患者往往营养状况不佳, 体质量减轻, 形体消瘦, 因此, 进一步增大了胃癌肠转移及病变范围可能下延至盆腔的诊断难度。

## ■ 相关报道

罗玲通过研究指出螺旋CT能够清楚的显示胃癌病变的全貌、病变情况及病灶与周围脏器的关系。

# ■ 创新点

X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 因此, 认为部分病例的CT改变可能要早于钡灌肠。多数患者在随访中病变特征逐渐典型, 侵犯直肠的病变在随访过程中病变范围可向下扩展延伸至盆腔。

表 1 胃癌肠转移患者的肠壁变化情况 n(%)

变化部位	n	肠壁增厚	肠壁强化	肠壁分层
直肠肠壁	37	31(83.3)	28(75.7)	15(40.5)
结肠肠壁	59	51(86.4)	48(81.4)	15(25.4)



图 1 胃癌肠转移患者的肠壁变化情况。

肠肠壁发展为增厚者17例, 并有明显的内层强化; 原有直肠肠壁增厚的病例在复查过程中肠壁无明显变化的有10例; 在随访过程病例中, 肠壁由增厚恢复正常厚度的有3例。在累及结肠的病例中, 有38例接受了二次CT平扫, 病情加重者22例, 病情好转或减轻者3例, 病变无显著变化者13例。

## 3 讨论

胃癌是我国常见病及多发病, 在所有肿瘤中, 胃癌发生率在男性高居第2位, 在女性为第4位。在我国住院的胃癌病例中, 超九成成为中晚期, 5年生存率不到四分之一<sup>[4]</sup>。胃癌的主要高危人群为男性、吸烟、年长、长期饮食腌制蔬菜或熏肉、有胃癌家族史或患有慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等人群为胃癌的高发人群<sup>[5]</sup>。胃癌致死率极高, 在所有肿瘤中排名第三, 因此其早期防治至关重要。目前, 手术治疗是胃癌的主要治疗手段<sup>[5-7]</sup>, 而胃癌术后复发、病灶转移是导致进展期胃癌预后差的重要因素。

胃癌术后复发主要包括吻合口复发及残胃复发, 胃癌术后病灶转移则常见于腹膜、淋巴结及肝脏转移。唐磊<sup>[8]</sup>发表文献指出: CT、磁共振成像等影像学检查对于判断胃癌术后复发或转移有重要价值。尽管关于胃癌术后肠转移的文献鲜有报道, 但毋庸置疑的是其早期检出及诊断对提高胃癌患者预后意义重大。另外, 多篇文献报道<sup>[9-12]</sup>: 螺旋CT检查利于胃癌的

检出、定性、分期及预后评估, 是一种有价值的检查方法。此外, 罗玲<sup>[13]</sup>通过研究指出: 螺旋CT能够清楚的显示胃癌病变的全貌、病变情况及病灶与周围脏器的关系。黄志杰等<sup>[14]</sup>、史龙新<sup>[15]</sup>也得出了相似的结论。

本研究中, 256例患者进行了胃癌根治手术(10例删失), 术后随访3 mo后, 249例随访者中有96例发生了肠转移, 而在这96例胃癌肠转移的患者中, 37例患者出现了直肠肠壁的增厚或强化或肠壁分层, 而59例患者出现了结肠肠壁的增厚或强化或肠壁分层, 且这些改变主要表现为肠壁增厚和肠壁环形增强。推测这是由于发生胃癌肠转移的癌细胞趋向于弥散分布于间质中, 同时, 由于大量的胶原纤维组织形成而引起受累的肠段管壁异常增厚导致的。此外, 动脉期在增厚的内层呈明显的强化从而引起肠壁的强化。另外, 通过对腹部进行多层螺旋CT平扫, 我们还可以清楚地看到腹腔积液、腹膜增厚的位置与分布。其中, 腹腔积液是胃癌肠转移的重要特征之一, 本研究中, 积液位于结肠下间隙者2例, 位于结肠上间隙者9例, 位于两侧结肠旁沟者3例, 位于盆腔者22例。这也印证了, 由于胃癌根治术往往已切除大网膜及胃与周围脏器间的系膜及韧带连接, 因此肠转移往往还表现为肠壁增厚及盆腔转移<sup>[16]</sup>。

本研究中, 通过对96例患者进行随访发现: X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 因此, 认为部分病例的CT改变可能要早于钡灌肠。多数患者在随访中病变特征逐渐典型, 侵犯直肠的病变在随访过程中病变范围可向下扩展延伸至盆腔。

此外, 由于胃癌术后患者往往营养状况不佳, 体质量减轻, 形体消瘦, 因此, 进一步增大了胃癌肠转移及病变范围可能下延至盆腔的诊断难度。

## 4 参考文献

- 1 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 2 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J,



- Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287 [PMID: 18308253 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X]
- 3 Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-267 [PMID: 18344316 DOI: 10.1093/jjco/hyn017]
- 4 石汉平, 李苏宜, 王昆华, 伍晓汀, 李勇, 赵青川, 丛明华, 方玉, 陈子华, 董明, 林源, 李薇, 曹伟新, 巴一, 陈公琰, 许红霞, 李增宁, 齐玉梅, 薛长勇, 施万英, 赵长海. 胃癌患者营养治疗指南. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 2: 37-40
- 5 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行). 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 29-36
- 6 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 62-71
- 7 季加孚, 陕飞. 胃癌综合治疗的进展研究. 中华外科杂志 2011; 49: 193-197
- 8 唐磊. 胃癌术后复发、转移的影像学诊断. 中国实用外科杂志 2015; 35: 1132-1144
- 9 张晓丹, 高剑波, 李荫太. 胃癌的螺旋CT诊断进展. 国外医学: 临床放射学分册 2003; 26: 363-367
- 10 关永春, 靖立新. 胃癌的螺旋CT增强和双对比造影的价值分析. 医学影像学杂志 2008; 18: 90-92
- 11 敖丽英. 胃癌的螺旋CT诊断及临床价值. 吉林医学 2010; 31: 2259-2259
- 12 李健丁, 孙华平. 胃癌的螺旋CT诊断及分期. 放射学实践 2002; 17: 1-4
- 13 罗玲. 胃癌的螺旋CT诊断及临床价值. 安徽卫生职业技术学院学报 2009; 8: 25-26
- 14 黄志杰, 王博, 林军生. 胃癌的螺旋CT诊断. 中国实用医药 2012; 7: 98-99
- 15 史龙新. 36例胃癌的螺旋CT诊断分析. 齐齐哈尔医学院学报 2013; (2): 219-220
- 16 蔡嵘, 任刚. 胃癌影像学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1783-1790

#### 同行评价

本文研究内容实用, 结果可靠, 有较好的临床应用价值.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌

### ■背景资料

肝硬化患者常常伴有蛋白质-能量营养不良, 然而在我国, 肝硬化患者的营养问题并未得到临床医师和护士的足够重视。多项研究结果表明合理的营养支持治疗是肝硬化患者内科综合治疗中不可或缺的重要组成部分。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 重庆医科大学附属第二医院感染病科 重庆市 400010

杨振松, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

宗凌, 重庆医科大学附属第二医院营养科 重庆市 400010

张运芝, 主要从事慢性肝病患者营养管理方面的研究。

基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目, No. 20142033; 重庆医科大学附属第二医院优秀青年人才基金资助项目, No. [2014]43。

作者贡献分布: 此课题由罗玲设计; 张大志指导; 数据收集由张运芝、袁春兰、杨振松及宗凌完成; 论文写作由张运芝与罗玲完成。

通讯作者: 罗玲, 副教授, 副主任护师, 硕士生导师, 400010, 重庆市渝中区临江门74号, 重庆医科大学附属第二医院感染病科. 314620906@qq.com

收稿日期: 2016-03-30  
修回日期: 2016-05-06  
接受日期: 2016-05-09  
在线出版日期: 2016-06-08

### Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Zhen-Song Yang, Da-Zhi Zhang, Ling Zong

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Da-Zhi Zhang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Zhen-Song Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Ling Zong, Department of Clinical Nutrition, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,

Chongqing 400010, China

Supported by: Health and Family Planning Commission Funded Project of Chongqing City, No. 20142033; Fund for Excellent Young Talents in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. [2014]43.

Correspondence to: Ling Luo, Associate Professor, Associate Chief Nurse, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 74 Linjiangmen, Yuzhong District, Chongqing 400010, China. 314620906@qq.com

Received: 2016-03-30  
Revised: 2016-05-06  
Accepted: 2016-05-09  
Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis.

**METHODS:** The study introduced random control study and the self-control study. A total of 189 malnourished patients with liver cirrhosis screened by subject global assessment were divided randomly into either a study group ( $n = 90$ ) or a control group ( $n = 89$ ). The control group was treated with a routine diet, and the study group received nutritional support treatment with a whole protein enteral nutrient between two meals or at night on the basis of a routine diet. Changes in body mass index, arm circumference, triceps skin fold, calf circumference, prothrombin activity, albumin, prealbumin, total lymphocyte count, edema, abdomen ascites and Child-Pugh classification were assessed and compared between the two groups before treatment and two weeks after the treatment.

**RESULTS:** After nutritional treatment, the

### ■同行评议者

元海成, 主治医师, 天津市南开医院微创外科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

study group showed significantly increased albumin and improved edema and abdomen ascites compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Body mass index, prothrombin activity, albumin, prealbumin, total lymphocyte count, edema, abdomen ascites and Child-Pugh classification were significantly improved in the study group after treatment compared with before treatment ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nutritional support treatment with a whole protein enteral nutrient can significantly correct malnutrition and improve liver function in malnourished patients with liver cirrhosis.

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

**Key Words:** Whole protein enteral nutrient; Liver cirrhosis; Malnutrition; Therapeutic effect

Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Yang ZS, Zhang DZ, Zong L. Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2556-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2556>

## 摘要

**目的:** 观察整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良患者的疗效。

**方法:** 本研究采用随机对照和自身前后对照试验, 将经主观全面评价法确定存在营养不良的189例肝硬化患者随机分为实验组90例和对照组89例, 对照组给予常规饮食, 实验组在常规饮食的基础上于两餐之间或夜间接受整蛋白型肠内全营养素支持治疗。治疗前和治疗后2 wk观察患者的体质量指数、上臂围、三头肌皮褶厚度、小腿围、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数、水肿和腹水及Child-Pugh分级等方面有无改善。

**结果:** 营养支持治疗后, 实验组患者的白蛋白升高幅度、水肿和腹水的消退程度显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组在体质量指数、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数、水肿、腹水及Child-Pugh分级方面较治疗前改善显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 整蛋白型肠内全营养素的支持治疗不仅可以纠正肝硬化患者的营养不良, 还能在一定程度上改善肝功能。

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

**关键词:** 整蛋白型肠内全营养素; 肝硬化; 营养不良; 治疗效果

**核心提示:** 整蛋白型肠内全营养素在提高肝硬化患者的血清白蛋白水平的同时, 血浆胶体渗透压随之升高, 组织间隙的水分重新回到血管内, 形成有效循环; 通过补充微量营养素, 细胞功能得到一定恢复, 机体对细胞膜内外的水分调控能力也有所恢复。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌. 整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2556-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2556>

## 0 引言

营养不良是肝硬化患者的常见并发症, 发生率可高达80%-100%, 其中80%的患者表现为蛋白质-能量营养不良<sup>[1]</sup>. 营养不良与肝硬化相关并发症的发生率和死亡率有关, 严重影响患者的临床结局<sup>[2]</sup>. 本研究通过对肝硬化型营养不良患者进行营养支持, 即在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素, 观察其治疗效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-03/2014-11重庆医科大学附属第二医院感染病科收治的189例肝硬化患者作为研究受试对象. 纳入标准包括: (1)符合肝硬化诊断<sup>[3]</sup>; (2)入院当日经主观全面评价法<sup>[4]</sup>确定存在营养不良(分级为B级或C级); (3)住院时间 $\geq 3$  d; (4)自愿配合并签署知情同意书. 排除标准包括: (1)HIV感染者; (2)酗酒、吸毒、药物滥用者; (3)肝癌或其他肿瘤患者; (4)合并严重的心、肾、肺等器官疾病的患者; (5)精神障碍、意识不清者. 将189例患者随机分为实验组90例和对照组89例, 对照组给予常规饮食, 而实验组在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素. 两组患者在性别、年

## ■ 研究前沿

肝硬化患者常处于负氮平衡的代谢状态, 严重影响患者的临床结局, 故需要摄入比正常饮食更多的蛋白质. 因此合理有效的营养支持对于纠正营养不良、改善肝功能、防治并发症是非常有必要的。



■ 相关报道

Owen等研究发现, 肝硬化患者饥饿一个夜晚引起的代谢异常, 相当于正常人饥饿3 d的改变; 若患者能够在夜间进行1次加餐, 提供夜间所需能量, 就可以减少体内脂肪和蛋白质的氧化分解。

表 1 两组患者统计学资料的分布比较

项目	对照组	实验组
性别		
男	68	60
女	21	30
年龄(岁)		
18-49	56	46
50-65	33	44
病因		
乙型肝炎后肝硬化	68	76
丙型肝炎后肝硬化	3	1
酒精性肝硬化	11	6
原发性胆汁淤积性肝硬化	2	3
自身免疫性肝炎后肝硬化	5	2
隐源性肝硬化	0	2

龄、病因分布等一般统计学资料方面差异均无统计学意义(表1)。

1.2 方法

1.2.1 营养评估: 入院第2或3日时, 均按以下程序对纳入对象进行营养评估: (1)查看患者的病史记录: 包括临床诊断、现病史、用药史、治疗情况等; (2)床旁膳食调查: 采用24 h回顾法; (3)估算患者每日能量摄入不足的部分: 根据患者主诉和食物成分表估算出患者每日实际经口摄入总能量, 再根据患者的标准体质量按30 kcal/kg<sup>[5]</sup>计算出每日所需能量, 两者之差即为患者每日能量摄入不足的部分; (4)评估患者能量摄入的影响因素: 饮食习惯和饮食方式、体力劳动强度、对疾病的认知、经济情况等, 其中所有患者的体力劳动强度均为轻-中等体力劳动强度。

1.2.2 营养支持: 对实验组患者进行为期2 wk的营养支持治疗。营养支持的原则为: 根据患者每日能量摄入不足的部分及其他各方面评估的结果, 在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素200-800 kcal(平均400 kcal), 并观察患者耐受情况。整蛋白型肠内全营养素每100 g可提供400 kcal热量, 蛋白质16.5 g, 脂肪8.2 g, 碳水化合物65.0 g, 非供能营养素28种, 包含了中国居民膳食营养素推荐摄入量的如膳食纤维、维生素、钾、钙、磷、铁、锌、铜、硒等在内的所有营养素, 还补充了胆碱、生物素、牛磺酸三种营养素。蛋白质配方为支链氨基酸、乳清蛋白、大豆分离蛋白, 脂肪来源于玉米油, 碳水化合物为麦芽糊精和酶解米

粉。服用方法为: 先将每30-50 g粉剂倒入100 mL 60 ℃左右的温开水中, 搅拌均匀后再倒入温开水至200 mL, 并再次搅匀后于两餐之间或夜间22时口服。若患者需补充能量400 kcal/d, 则将100 g的营养粉分2-3次服用, 方法同上。

1.2.3 评价指标: 两组患者均在营养支持治疗前和治疗后2 wk观察以下指标: (1)人体测量: 体质量指数(body mass index, BMI)、上臂围(arm circumference, AC)、三头肌皮褶厚度(triceps skinfold thickness, TSF)、小腿围(calf circumference, CC); (2)实验室检查: 总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)、白蛋白(albumin, Alb)、前白蛋白(prealbumin, PA)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA); (3)水肿、腹水情况; (4)Child-Pugh分级。

**统计学处理** 应用SPSS19.0统计软件, 计量资料采用 $t$ 检验或秩和检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以双侧检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养治疗前后两组患者人体测量学指标及实验室检查结果的比较 两组患者的体质量指数、上臂围、三头肌皮褶厚度、小腿围均无明显变化, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白均有所升高, 总淋巴细胞计数均有所下降, 其中实验组的白蛋白升高幅度要明显大于对照组( $P<0.05$ ), 而其他实验室检查结果变化幅度的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。比较实验组治疗前后的体质量指数、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数, 结果表明差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

2.2 营养治疗前后, 两组患者水肿和腹水情况、Child-Pugh分级的比较 两组患者水肿和腹水均有所消退, Child-Pugh分级也有所改善。其中, 实验组患者的水肿和腹水消退幅度要明显大于对照组( $P<0.05$ )。经营养支持治疗后的实验组患者, 其水肿、腹水情况和Child-Pugh分级较前改善显著, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

3 讨论

3.1 肝硬化患者营养支持的必要性 肝硬化患者普遍存在营养不良。在糖、脂肪、蛋白质三大能量物质代谢紊乱的同时, 还存在不同程度的

表 2 治疗前后两组患者人体测量学指标及实验室检查结果的变化 (mean ± SD)

指标	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.49 ± 2.80	22.36 ± 2.85	22.04 ± 3.19	21.78 ± 3.09 <sup>a</sup>
AC(cm)	24.24 ± 2.70	24.23 ± 2.69	25.04 ± 3.11	25.02 ± 3.08
TSF(cm)	14.58 ± 4.48	14.56 ± 4.45	14.53 ± 4.89	14.62 ± 4.68
CC(cm)	32.67 ± 1.86	32.61 ± 1.66	32.27 ± 2.99	32.26 ± 2.48
PTA(%)	56.65 ± 19.37	59.35 ± 23.71	55.38 ± 21.22	60.53 ± 24.16 <sup>a</sup>
Alb(g/L)	29.59 ± 5.26	30.26 ± 4.78	29.87 ± 5.94	31.65 ± 4.54 <sup>ac</sup>
PA(g/L)	62.39 ± 46.67	68.74 ± 50.68	51.62 ± 35.97	71.16 ± 49.44 <sup>a</sup>
TLC(× 10 <sup>9</sup> /L)	1.16 ± 0.98	1.10 ± 0.73	1.15 ± 0.95	1.15 ± 0.65 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 对照组. BMI: 体质指数; AC: 上臂围; TSF: 三头肌皮褶厚度; CC: 小腿围. PTA: 凝血酶原活动度; Alb: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TLC: 总淋巴细胞计数.

## ■ 创新亮点

针对肝硬化患者每日能量摄入不足的部分, 结合营养评估结果的各个方面, 在常规饮食的基础上对肝硬化型营养不良的患者个体化加用整蛋白型肠内全营养素治疗, 结果表明营养支持不仅可以纠正其营养不良, 还能在一定程度上改善患者的肝功能.

表 3 两组患者治疗前后的水肿、腹水和Child-Pugh情况

项目	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
水肿				
无	50	60	54	75
轻-中度	36	28	34	15
重度	3	1	2	0
χ <sup>2</sup> 值			12.786 <sup>1</sup>	6.592 <sup>2</sup>
<i>P</i> 值			0.001 <sup>1</sup>	0.020 <sup>2</sup>
腹水				
无	38	44	44	58
轻-中度	42	39	40	31
重度	9	6	6	1
χ <sup>2</sup> 值			6.634 <sup>1</sup>	6.402 <sup>2</sup>
<i>P</i> 值			0.035 <sup>1</sup>	0.036 <sup>2</sup>
Child-Pugh分级				
A级	14	25	5	18
B级	35	37	36	44
C级	40	27	49	28
χ <sup>2</sup> 值			13.875 <sup>1</sup>	1.757 <sup>2</sup>
<i>P</i> 值			0.001 <sup>1</sup>	0.414 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>实验组治疗前后对比; <sup>2</sup>治疗后实验组与对照组对比.

脂溶性维生素、叶酸、锌、镁、硒、锰等营养素的营养不良<sup>[6]</sup>. 最常见的原因是门静脉高压所致的厌食、纳差、腹胀、恶心、呕吐等症状, 直接影响肝硬化患者进食, 导致营养摄取和吸收能力下降. 此外, 禁食、“肝病饮食”以及频繁的腹腔穿刺等医源性因素<sup>[7]</sup>也会造成不合理饮食, 进一步加重患者的营养不良. 据报道, 只有30%的肝硬化患者能够保证每日摄入足够量的蛋白质和能量, 维持机体的正氮平衡

<sup>[8]</sup>. 随着临床营养学的发展, 人们越来越意识到营养支持的重点和意义不仅仅局限于患者营养膳食的补充、足够量的能量摄入、机体正氮平衡的维持, 更值得关注的问题是通过营养支持治疗可否缓解疾病、增强其他治疗措施的疗效、促进患者康复、减少并发症. 而最近有多项研究结果表明合理的营养支持治疗不仅可以纠正肝硬化患者的营养不良, 还能减少肝性脑病、感染等肝硬化相关并发症的发生,

### 应用要点

肝硬化患者宜少食多餐, 特别建议患者在夜间加用整蛋白型肠内全营养素, 不仅不会减少患者的正常饮食摄入, 相反还可以缓解患者的饥饿, 提高对营养素的吸收、摄取能力, 保证每日足够量的蛋白质和能量摄入, 以增加糖原储备、减少蛋白质和脂肪的分解和消耗。

促进肝功能恢复, 从而改善临床预后, 提高生活质量<sup>[9-11]</sup>。因此, 营养支持治疗是肝硬化患者内科综合治疗中不可或缺的重要组成部分。

**3.2 整蛋白型肠内全营养素的作用与个体化的支持治疗方案** 主观全面评价法是肝硬化患者营养状态评估的最佳方法<sup>[12]</sup>, 能相当好地区分患者的营养状态<sup>[13]</sup>, 而肝硬化患者的营养状态具有个体差异性<sup>[14]</sup>。故在本研究中, 采用主观全面评价法选择病例。综合实验组患者的营养评估结果, 针对其每日能量摄入不足的部分, 经口个体化补充能量200-800 kcal/d(平均为400 kcal/d), 即50-200 g的整蛋白型肠内全营养素, 以保证患者每日足够量的蛋白质和能量摄入。整蛋白营养制剂被公认为理想的肠内营养剂, 富含复合氨基酸、脂肪、碳水化合物、膳食纤维、维生素、矿物质, 营养素成份全面, 可作为唯一营养来源或部分营养补充, 服用安全且方便<sup>[15]</sup>。乳清蛋白和大豆分离蛋白是良好的蛋白质来源, 必需氨基酸含量高<sup>[16]</sup>。玉米油为植物油, 含丰富的不饱和脂肪酸, 更适合肝病患者。碳水化合物为麦芽糊精和酶解米粉, 口感较好, 易消化、吸收。膳食纤维有良好的促消化作用, 可加快肠蠕动, 防止便秘。锌能维持正常味觉, 促进食欲, 增加进食量。硒是谷胱甘肽氧化物酶的重要构成成分, 有保护肝细胞和组织的作用。

肝硬化患者应以少食多餐为宜。我们鼓励实验组患者根据个人需要自由选择两餐之间或夜间22时口服营养制剂。这样不仅不会减少患者的正常饮食摄入, 相反还可以缓解患者的饥饿, 提高对营养素的吸收、摄取能力, 保证每日足够量的蛋白质和能量摄入, 以增加糖原储备、减少蛋白质和脂肪的分解和消耗。Owen等<sup>[17]</sup>研究发现, 肝硬化患者饥饿一个夜晚(10-12 h)引起的代谢异常, 相当于正常人饥饿3 d的改变; 若患者能够在夜间进行1次加餐, 提供夜间所需能量, 就可以减少体内脂肪和蛋白质的氧化分解。Plank等<sup>[18]</sup>研究也证实, 与白天加餐相比, 夜间加餐确实可以显著提高肝硬化患者的总白蛋白水平。因此, 我们强烈建议患者选择夜间加用整蛋白型肠内全营养素。

**3.3 整蛋白型肠内全营养素治疗对肝硬化患者的影响** 从表2可以看出2 wk的营养支持仅

使体质量指数发生变化( $P<0.05$ ), 而上臂围、三头肌皮褶厚度和小腿围并没有明显改变( $P>0.05$ )。这是因为体质量指数极易受水肿、腹水的影响, 且由于纳入的研究对象长期处于营养不良的状态, 蛋白质和能量摄入不足, 而肝硬化患者的营养不良并非单纯“饥饿”的后果, 还与病理性蛋白质分解加快有关<sup>[19]</sup>, 考虑到肝硬化疾病的严重程度, 患者短期内蛋白质和能量摄入量的增加并不能立即改善人体测量学指标, 但统计学上的无显著性差异并不能否定整蛋白型肠内全营养素支持的医疗作用<sup>[20]</sup>, 一定程度上保证了患者足够量的蛋白质和能量摄入, 有利于维持机体的正氮平衡。

从表2可以看出经过2 wk的营养支持治疗, 实验组患者的白蛋白升高幅度显著高于对照组( $P<0.05$ ), 实验组自身前后对比, 白蛋白水平也显著高于治疗前, 而在前白蛋白的改变方面, 实验组自身前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。白蛋白可反映机体蛋白质营养状况, 持续的低蛋白血症被认为是判断营养不良的可靠指标。研究中我们对肝硬化型营养不良患者辅以富含支链氨基酸的氨基酸制剂作为补充蛋白质的来源, 既减轻了肝脏的负担, 又可抵抗蛋白质的分解代谢, 提高白蛋白水平。白蛋白和前白蛋白都在肝脏内合成, 与白蛋白相比, 前白蛋白的生物半衰期短, 故在蛋白质的急性改变方面较白蛋白更为敏感。目前, 并没有明确的证据表明限制蛋白质摄入有任何益处, 而限制蛋白质摄入的缺点却是显而易见的, 如会增加蛋白质的分解代谢、加速肌肉消耗氨基酸, 还可能加重肝性脑病<sup>[21]</sup>。Córdoba等<sup>[22]</sup>研究表明, 整蛋白饮食[蛋白质1.2 g/(kg·d)]对合并肝性脑病的肝硬化患者来说仍是安全的。而在本研究中, 经过营养支持后的肝硬化患者也并未发生肝性脑病。说明整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化患者的营养不良是安全的。可能的原因为该营养制剂的蛋白质配方为支链氨基酸和植物蛋白, 支链氨基酸能增加粪氮排泄, 植物蛋白含非吸收性纤维, 被肠菌酵解产酸有利于氨的清除, 从而减少了肝性脑病的发生。

所有肝硬化患者的水肿和腹水较治疗前都有所改善, 特别是实验组的改善更为显著。可能的原因是随着实验组患者的血清白蛋白



水平升高, 血浆胶体渗透压升高, 组织间隙的水分重新回到血管内, 形成有效循环; 通过补充微量营养素, 细胞功能得到一定恢复, 机体对细胞膜内外的水分调控能力也有所恢复<sup>[23]</sup>. 营养支持治疗前后, 实验组患者的凝血酶原活动度和Child-Pugh分级显著改善, 与袁伟等<sup>[24]</sup>的研究结果一致. 提示随着蛋白质摄入量的增加, 蛋白质的合成增加可以促进受损肝细胞的修复和再生, 进而一定程度上改善肝硬化患者的肝脏储备功能. 值得注意的是, 蛋白质的补充未能直接作用于机体的凝血功能和胆红素的肠肝循环, 以及未直接参与降酶和抗病毒的机制, 因而营养支持不能从根本上对抗疾病的进展, 尚不能逆转肝硬化结节的形成. 令人乐观的一点是, 整蛋白型肠内全营养素治疗并未引起患者的不良反应. 因此, 建议在补充营养后至少连续监测1 mo, 观察营养支持对患者肝功能的影响, 进一步探索肝硬化患者的营养支持和预后相互关联的问题.

采用整蛋白型肠内全营养素对肝硬化患者进行营养支持治疗, 不仅可以纠正其营养不良, 还能一定程度上改善患者的肝功能. 本研究仅观察了整蛋白型肠内全营养素短期内对肝硬化型营养不良患者的营养状态和肝功能的影响, 因此长期全面的治疗作用还有待于进一步的研究. 同时建议在今后的临床工作中, 必须提高和加强肝硬化患者的营养保健意识, 建立包括营养师、临床医师和护师等在内的多学科合作团队, 加强医护之间的交流沟通, 更加突出营养师的作用, 以早期发现肝硬化患者存在营养不良, 并及时予以个性化的营养支持治疗.

#### 4 参考文献

- 1 王艳梅, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 朱超慧, 朱建华. 肝硬化患者营养支持及疗效评价. 临床消化病杂志 2012; 24: 34-237
- 2 Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 415-422 [PMID: 24557965 DOI: 10.4318/tjg.2013.0637]
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 4 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13 [PMID: 3820522 DOI: 10.1177/014860718701100108]
- 5 刘均娥, 范旻. 临床营养护理学(第1版). 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 236
- 6 张敏. 对有营养风险肝硬化患者饮食干预的效果观察. 长春: 吉林大学, 2012
- 7 Verslype C, Cassiman D. Cirrhosis and malnutrition: assessment and management. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 510-513 [PMID: 21299163]
- 8 Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, Moriwaki H, Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42: 621-626 [PMID: 22686857 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00990.x]
- 9 Khlynov IB, Likovskaia TV, Chikunova MV. Role of enteral nutrition in correction of protein-energy metabolism and quality of life indices in liver cirrhosis of viral etiology. *Eksp Klin Gastroenterol* 2012; (2): 30-36 [PMID: 22808789]
- 10 Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015; 35: 2072-2078 [PMID: 25645300 DOI: 10.1111/liv.12798]
- 11 Kawamura N, Nakajima H, Takashi SI. Administration of granulated BCAA and quality of life. *Hepatol Res* 2004; 30S: 42-45 [PMID: 15607138 DOI: 10.1016/j.hepres.2004.10.008]
- 12 Andreatta Gottschall CB, Feijó Nunes F, Eugênia Deutrich Aydos M, Bragança AC, Felix DR, Rabito EI, Álvares-da-Silva MR. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Revista Chilena de Nutrición* 2012; 39: 152-158 [DOI: 10.4067/S0717-75182012000400007]
- 13 Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J* 2010; 9: 27 [PMID: 20576106 DOI: 10.1186/1475-2891-9-27]
- 14 Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697 [PMID: 23197979 DOI: 10.1155/2012/859697]
- 15 屈莉红, 刘璐, 钟惠德, 张潇, 李杨. 添加整蛋白型肠内营养粉剂对肝硬化患者营养状况及肝功能的影响. 肝脏 2014; 19: 339-380
- 16 张泽生, 郭宝芹, 刘素稳, 王浩, 赵娟娟. 乳清浓缩蛋白和大豆分离蛋白的营养价值评价. 大豆通报 2007; 5: 22-30
- 17 Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821-1832 [PMID: 6630528 DOI: 10.1172/JCI111142]
- 18 Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, McIlroy K, Donaghy AJ, McCall JL. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48: 557-566 [PMID: 18627001 DOI: 10.1002/

#### ■名词解释

主观全面评价法: 是由Detsky等在1987年建立, 主要指标包括近2 wk体质量改变、进食改变、胃肠道症状、活动能力、有无应激反应、三头肌皮褶厚度、肌肉消耗及有无水肿腹水; 由伦敦皇家自由医院于2006年在传统的SGA基础上增加了体质量指数、上臂肌围和膳食改变情况, 在一定程度上提升了其准确性.

#### ■ 同行评价

本文研究了整蛋白型肠内全营养素短期内治疗肝硬化型营养不良的疗效, 结果对指导临床有一定的现实意义。

- 19 沈洪亮, 奚峰, 许辰, 张薇. 肝炎肝硬化患者蛋白质营养不良的变化特点. 临床内科杂志 2006; 23: 91-92
- 20 刘莉, 穆敬平, 陈悦, 柯昌征. 肝硬化患者蛋白质-能量营养不良(PEM)的营养支持治疗. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 955-957
- 21 Milke García MP. Nutritional support in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2011; 10 Suppl 2: S45-S49 [PMID: 22228881]
- 22 Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38-43 [PMID: 15246205 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.023]
- 23 吴圣楠. 肝硬化患者营养状况及营养干预对体成分影响. 天津: 天津医科大学, 2014
- 24 袁伟, 张宇一, 张正国, 邹颖, 王介非, 钱志平. 高支链氨基酸饮食对乙型肝炎肝硬化患者营养状态及预后的影响. 肝脏 2014; 19: 307-310

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

## 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 安徽医科大学附属省立医院普外科 肝胆胰安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001

余安, 硕士, 主要从事胆胰外科方面的研究.

**作者贡献分布:** 余安与谢放负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 林先盛与刘臣海负责论文的数据分析与文献审核; 黄强负责论文的审阅与修改.

**通讯作者:** 黄强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属省立医院普外科, 肝胆胰安徽省重点实验室. [hq-sohu@sohu.com](mailto:hq-sohu@sohu.com)

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-18

接受日期: 2016-04-25

在线出版日期: 2016-06-08

### Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis

An Yu, Qiang Huang, Chen-Hai Liu, Xian-Sheng Lin, Fang Xie

An Yu, Qiang Huang, Chen-Hai Liu, Xian-Sheng Lin, Fang Xie, Department of General Surgery, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepatobiliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiang Huang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepatobiliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. [hq-sohu@sohu.com](mailto:hq-sohu@sohu.com)

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-18

Accepted: 2016-04-25

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To systematically evaluate the efficacy and safety of the rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy (LC).

**METHODS:** From February 31, 2006 to February 31, 2016, RCTs evaluating the rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI database, Wanfang and VIP database. The data were extracted and analyzed using the RevMan 5.3.5 software.

**RESULTS:** Six RCTs were enrolled in the meta-analysis. Among 616 patients analyzed, the rendezvous technique was used in 307 patients and POERCP + LC in 309 patients. The results of meta-analysis showed significant differences between the rendezvous technique group and POERCP + LC group regarding stone clearance rate (OR = 2.24, 95%CI: 1.26-4.65,  $P = 0.08$ ), cannulation failure rate (OR = 0.39, 95%CI: 0.18-0.83,  $P = 0.01$ ), and overall morbidity (OR = 0.41, 95%CI: 0.22-0.75,  $P = 0.004$ ). Sub-group analysis of morbidity also revealed significant differences between the rendezvous technique group and POERCP + LC group regarding post-ERCP pancreatitis (OR = 0.15, 95%CI: 0.05-0.44,  $P = 0.0005$ ) and hyperamylasemia (OR = 0.18, 95%CI: 0.09-0.36,  $P = 0.0001$ ), but the differences in the complication morbidity of LC and conversions rate were not significant ( $P > 0.05$ ).

### 背景资料

近年来,随着腹腔镜及内镜等微创技术的快速发展,腹腔镜胆囊切除术中行内镜时应用Rendezvous技术治疗胆囊结石合并胆总管结石方案也已在国内外逐渐开展,“rendezvous”这个词最早由Miscusi首次提出用来形容术中同步的腹腔镜联合内镜的治疗手段.目前在国内外该方式应用的并不多,该技术的安全性和有效性有待进一步验证.

### 同行评议者

朱小朝, 副主任医师, 宿迁市第一人民医院普外科



## ■ 研究背景

为了对Rendezvous技术的安全性和有效性进行评估和比较, 本文研究对近年来国内外发表的关于应用Rendezvous技术的临床随机对照试验进行Meta分析。

**CONCLUSION:** The rendezvous technique is superior to POERCP + LC in terms of stone clearance, cannulation success, complication morbidity of ERCP and hospital stay. Large, multicenter prospective randomized controlled trials are still needed to confirm the findings of this meta-analysis.

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

**Key Words:** Laparoscopic cholecystectomy; Rendezvous; Cholecysto-choledocholithiasis; Meta-analysis

Yu A, Huang Q, Liu CH, Lin XS, Xie F. Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2563-2570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2563.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2563>

## 摘要

**目的:** 系统评价腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石的安全性和有效性。

**方法:** 检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学数据库、CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊数据库等, 查找2006-02-31/2016-02-31公开发表的关于腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究, 通过纳入和排除标准筛选文献, 对纳入的研究进行分析并提取试验数据。采用Cochrane协助网的RevMan5.3.5软件进行数据分析。

**结果:** 本研究共纳入6篇RCT, 纳入患者616例, 其中应用Rendezvous技术307例, POERCP+LC为309例, Meta分析结果显示: Rendezvous组在结石清除率( $OR = 2.24$ , 95%CI: 1.26-4.65,  $P = 0.08$ )、插管失败率( $OR = 0.39$ , 95%CI: 0.18-0.83,  $P = 0.01$ )、术后总并发症发生率( $OR = 0.41$ , 95%CI: 0.22-0.75,  $P = 0.004$ )等方面均优于POERCP+LC组, 亚组分析表明相比POERCP+LC组, Rendezvous技术可有效降低ERCP相关并发症发生率, 在LC相关并发症及中转开腹发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 腹腔镜胆囊切除术中联合内镜时应用Rendezvous技术优于POERCP+LC方案, 该方案提高了结石清除率和插管成功率, 并且可以降低ERCP相关的并发症发生率, 缩短住院时间, 但仍需大样本、多中心、前瞻性RCT研究来进一步说明两种方案的差异。

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

**关键词:** 腹腔镜胆囊切除术; Rendezvous技术; 胆石症; Meta分析

**核心提示:** 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术是一种有效的清除胆管结石合并胆总管结石的方案。该方案由于导丝的应用, 提高了选择性胆管插管成功率, 并且可降低ERCP相关的并发症发生率, 另外在一次手术解决胆管和胆总管两处的病变, 明显缩短了住院时间。

余安, 黄强, 刘巨海, 林先盛, 谢放. 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2563-2570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2563.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2563>

## 0 引言

胆管结石合并肝外胆管结石占胆石症10%-33%。随着腹腔镜及内镜等微创技术的快速发展, 胆管结石合并肝外胆管结石的病例可选择腹腔镜胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)为基础的多种微创手术方案<sup>[1]</sup>, 除LC联合腹腔镜胆总管探查外, 目前最广泛应用的治疗方案为所谓的“双镜联合手术”, 即LC术前行内镜下胆管取石(preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography, POERCP+LC)。近年来, 在腹腔镜胆囊切除术中行内镜时应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石方案也已在国内外逐渐开展<sup>[2]</sup>。Rendezvous技术最早由Deslandres等<sup>[3]</sup>在1993年描述, 是在腹腔镜胆囊切除术的同时, 从胆囊管插入导丝经胆总管到达十二指肠大乳头, 从而指导十二指肠镜下的插管, 最后可以通过乳头肌切开应用取石网篮取石。目前在国内外该方式应用的并不多, 但是根据已发表文章多数认为, 相比传统方案, 该方案有效率高、术后并发症少等优点。为了对Rendezvous技术的安全性和有效

性进行评估和比较, 本研究对近年来国内外发表的关于应用Rendezvous技术的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析。

## 1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学数据库、CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊数据库等, 并结合文献追溯的方法, 收集2006-02-31/2016-02-31以前发表的关于Rendezvous技术临床疗效的前瞻性RCT的文献。采用主题词、自由词结合的方式, 以“laparoendoscopic rendezvous” “laparoendoscopic procedure” “ERCP” “intraoperative cholangiography” “intraoperative endoscopic sphincterotomy” “cholecystolithiasis” “choledocholithiasis” “gallstones” and “common bile duct stones.” 为英文检索词, 以“括约肌切开术”或“ERCP”或“EST”, “胆囊结石”和“胆总管结石”, “胆囊切除术”或“腹腔镜”中文检索词, 检索相应数据库, 并根据不同数据库适当调整。另外, 并手工检索相关杂志及会议论文中未发表的文献。

### 1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)纳入研究应是在2006-02-31/2016-02-31公开发表的中文或者英文文献; (2)研究对象: 临床诊断为胆囊结石合并胆总管结石并行手术治疗, 年龄、性别、国籍不限; (3)研究必须采用随机对照试验; (4)试验旨在比较Rendezvous技术与POERCP+LC或LC+LCBDE治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效; (5)有相关术后评价指标, 并给出相关评价标准。

1.2.2 排除标准: (1)回顾性研究, 如专家评述、病例总结、个案报道等; (2)除中、英文外, 其他语言发表的文献; (3)对病例资料及相关结果描述不完整者; (4)原始数据不完整的文献; (5)重复发表的文献以大样本为纳入对象, 其余排除; (6)腹腔镜胆囊切除术中联合内镜取石时未采用或未完全采用Rendezvous技术的文献。

1.2.3 文献筛选: 采用2009年Meta分析报告规范PRISMA标准<sup>[4]</sup>, 由2位评价者根据纳入标准独立筛选文献, 独立阅读所获文献的题目及摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献, 再对可能符合纳入标准的文献, 阅读全文, 以确定该

文献是否真正符合纳入标准。如果存在争议, 需要第3位独立的评价者进行评价。

1.2.4 文献偏倚风险评估: 根据Cochrane Handbook偏倚风险评价工具, 主要从研究序列产生、纳入病例的分配隐藏、施盲情况、选择性结局报告及其他偏倚风险等方面评价文献偏倚风险。

1.2.5 数据提取: 数据提取包括: 研究作者、发表时间、例数、平均年龄、性别、干预措施及其结果等, 主要分析指标: 胆管取石成功率、插管成功率和总并发症发生率, 次要分析指标: LC相关并发症、高淀粉酶血症、ERCP后胰腺炎、中转开腹发生率和住院时间。

**统计学处理** 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3.5软件进行统计学分析。显著性水平设定为 $P = 0.05$ 。I<sup>2</sup>评估异质性大小, I<sup>2</sup><25%提示有轻度异质性, 25%≤I<sup>2</sup>≤75%之间提示中度异质性, I<sup>2</sup>>75%提示明显异质性。若存在异质性则进行亚组分析或者敏感性分析。异质性检验 $P>0.05$ 时表示各研究间无明显异质性, 此时分析采用固定效应模型, 而异质性者分析异质性产生的原因, 并进行敏感性分析处理, 对仍然无法消除异质性的文献, 若其具有临床一致性, 采用随机效应模型合并分析。二项分类资料计算比值比(odds ratio, OR)为合并统计量, 连续变量资料计算加权均数差(weighted mean difference, WMD)为合并统计量。统计结果用95%可信区间(confidence interval, CI)表示。当文献数据未给出平均数及标准差时, 则根据Hozo算法估计<sup>[5]</sup>。

## 2 结果

2.1 文献筛选及纳入文献特征 严格按照PRISMA标准进行文献筛选, 共检索到9篇随机对照试验符合纳入标准, 但其中比较Rendezvous技术与LC+LCBDE两种方案的RCT研究术中行ERCP时仅有部分病例应用Rendezvous技术<sup>[6-8]</sup>, 因此, 我们排除了这些文献。最终共纳入6篇RCT<sup>[9-14]</sup>, 其中5篇英文文献, 1篇中文文献, 均为关于比较Rendezvous技术与POERCP+LC的RCT研究, 共计患者616例, 其中应用Rendezvous技术307例, POERCP+LC为309例, 文献筛选的PRISMA流程如图1。纳入研究的文献中各组患者基本资料(年龄、性别、病种等)比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。文献资

### ■ 相关报道

Di Mauro等的一项回顾性研究显示Rendezvous技术并不能显著提高胆管结石清除率, 却增加了中转开腹的风险, 延长了手术时间, 但仍有研究表明该技术能降低术后并发症发生率。

■ 创新亮点

目前已有研究对此进行Meta分析, 但纳入文献较少, 且未包含中文文献, 本文结合近10年来最新的中英文随机对照试验, 并对此进行了荟萃分析。

表 1 纳入文献的基本特征

作者及发表年	研究设计	分组	n	男/女	年龄(岁)	入选标准	手术方案
Lella等 <sup>[9]</sup> 2006	随机对照试验	RV组	60	52/68	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24-48 h LC
		POERCP组	60		/		Rendezvous技术
Morino等 <sup>[10]</sup> 2006	随机对照试验	RV组	46	15/31	56.6(22-82)	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24-72 h LC
		POERCP组	45	20/25	63.1(25-83)		Rendezvous技术
Rábago等 <sup>[11]</sup> 2006	随机对照试验	RV组	59	/	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后8 wk内LC
		POERCP组	64	/	/		Rendezvous技术
Tzovaras等 <sup>[12]</sup> 2012	随机对照试验	RV组	50	23/27	66(22-87)	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后48 h内LC
		POERCP组	49	23/26	69(25-85)		Rendezvous技术
Sahoo等 <sup>[13]</sup> 2014	随机对照试验	RV组	42	30/53	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后LC
		POERCP组	41		/		Rendezvous技术
张国强等 <sup>[14]</sup> 2015	随机对照试验	RV组	50	20/30	56.5 ± 12.4	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24 h LC
		POERCP组	50	26/24	57.4 ± 12.5		Rendezvous技术

ERCP: 逆行胰胆管造影; LC: 腹腔镜胆囊切除。

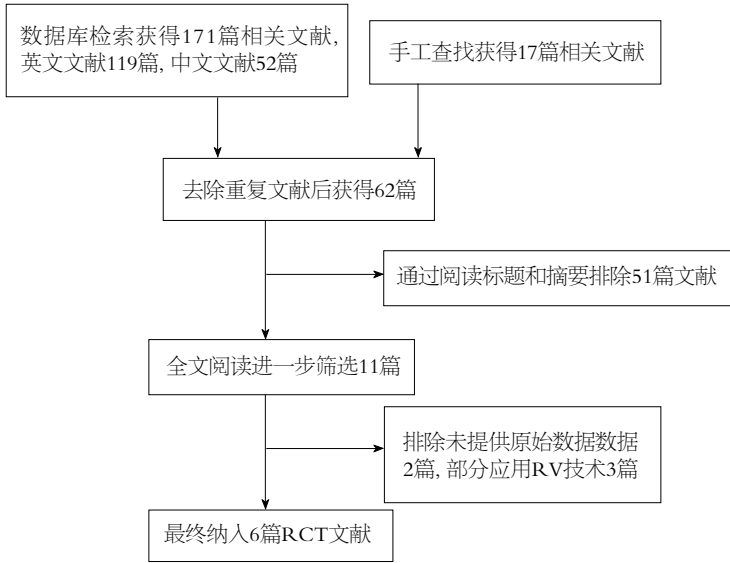


图 1 文献检索筛选及结果. RCT: 随机对照试验。

料如表1。

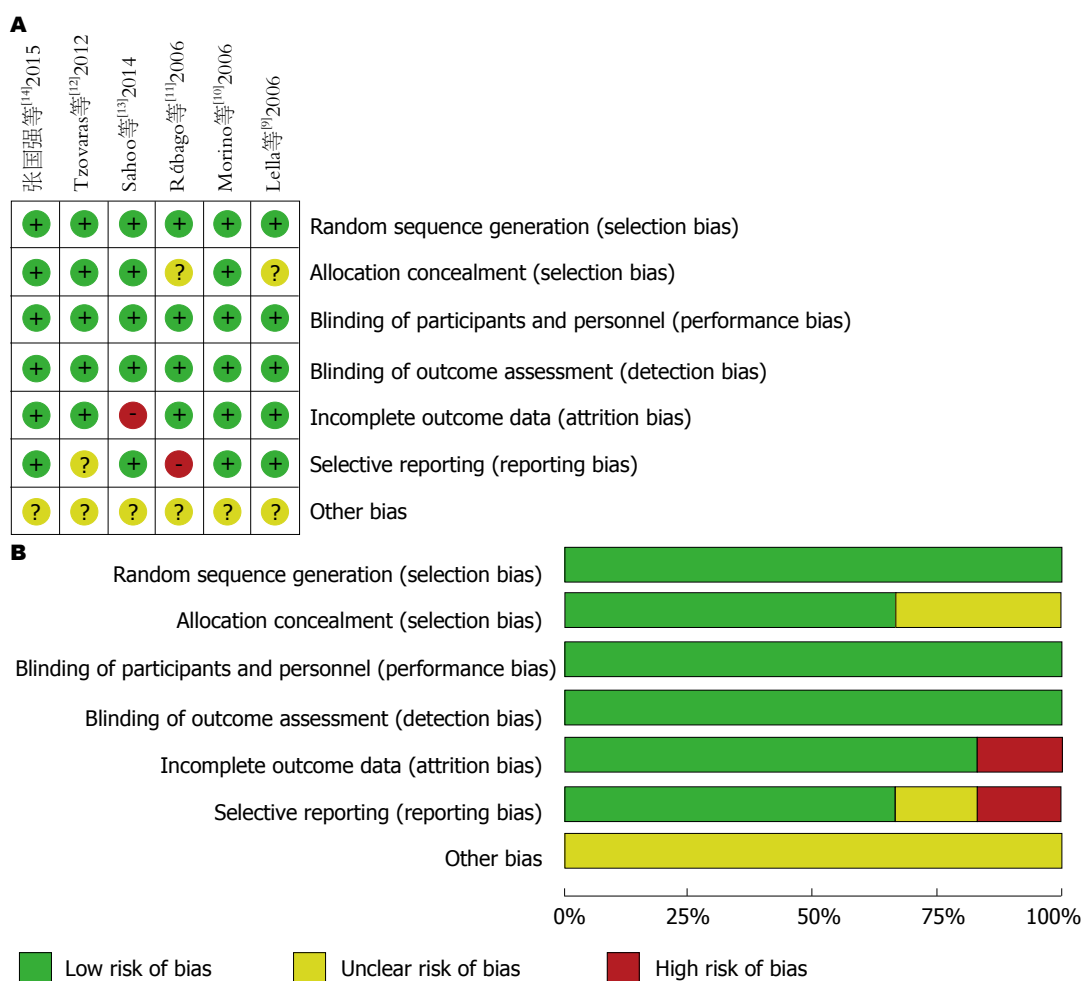
2.2 纳入文献的质量评价及偏倚风险评估 纳入的6篇RCT文献均参考Cochrane Handbook5.1偏倚风险评价工具进行偏倚风险评价, 结果见偏倚风险图(图2A)及偏倚风险概述图(图2B)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 结石清除率和插管失败率: 6项RCT研究均报道了腹腔镜胆囊切除术前行内镜取石与术中应用Rendezvous技术取石的结石清除率,

但Meta分析时发现 $I^2 = 57\%$ , 提示中度异质性, 异质性检验发现各研究间具有明显异质性( $P = 0.04$ ), 遂进行敏感性分析, 发现当剔除Rábago等<sup>[11]</sup>的研究后异质性明显下降( $I^2 = 13\%$ ), 因此我们在最终未纳入该篇研究。最终的Meta分析结果表明: Rendezvous组在结石清除率方面优于POERCP组(94.4% vs 87.3%), 两者比较差异有统计学意义( $P = 0.008$ , 图3A)。另外有5项RCT研究报道了内镜插管失败率, 分析结果表





#### 应用要点

相比于术前行内镜取石方案, Rendezvous技术具有明显的优越性, 随着该技术的深入开展, 选择合适的适应证, Rendezvous技术将会在今后的微创外科领域中拥有广阔的发展空间。

图 2 6篇RCT的偏倚风险情况. A: 风险概述图; B: 偏倚风险图.

明Rendezvous组插管失败率显著低于POERCP组(3.50% vs 8.88%), 两者差异具有统计学意义(OR = 0.39, 95%CI: 0.18-0.83,  $P = 0.01$ , 图3B).

2.3.2 手术并发症发生率及死亡率: 纳入的所有文献中仅Tzovaras等<sup>[12]</sup>的研究中报道了1例因术后腹腔感染导致多器官功能衰竭死亡, 其他研究中均无死亡病例. 4项RCT研究了总体并发症发生率, Meta分析显示: Rendezvous组和POERCP组术后总体并发症发生率分别为8.85%和19.8%, 差异具有统计学意义(OR = 0.41, 95%CI: 0.22-0.75,  $P = 0.004$ , 图3C). 对术后各主要并发症进一步的亚组分析结果表明: 术中应用Rendezvous技术能显著降低ERCP相关并发症发生率, 术后高血淀粉酶血症和ERCP后胰腺炎发生率显著低于POERCP组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而LC相关并发症及中转开腹等发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表2). 另外, 术中应用Rendezvous技术能显著缩短住院时间(WMD = -2.49, 95%CI:

-3.24--2.59,  $P < 0.00001$ ).

### 3 讨论

随着技术和器械的快速发展, 胆囊结石合并胆总管结石患者可采用LC联合LCBDE或“双镜”联合等多种手术方式, 近年来, Rendezvous技术(即腹腔镜术中联合内镜取石)已经成为热点, “rendezvous”这个词最早由Miscusi首次提出用来形容术中同步的腹腔镜联合内镜的治疗手段. 该词是一个法语词, 原意是“约会”的意思, 很生动地形容了腹腔镜和内镜通过导丝在胆总管实现“约会”<sup>[15]</sup>. 目前这一技术也逐渐在国内少数几家医院开展, 目前关于该技术的报道较少, 且得出的结论不一致, 其安全性及有效性尚未达成共识. Di Mauro等<sup>[16]</sup>的一项回顾性研究显示Rendezvous技术并不能显著提高胆管结石清除率, 却增加了中转开腹的风险, 延长了手术时间, 但仍有研究表明该技术能降低术后并发

同行评价

Rendezvous技术是国内外对胆管结石合并胆总管结石微创治疗方面的先进技术, 本文通过检索国内外最有代表性的数据库获得的随机对照试验进行系统评价, 研究内容很有价值, 也很新颖, 具有重要的临床意义。

表 2 术中应用Rendezvous技术(RV)与术前行内镜相关因素比较的Meta分析

项目	纳入文献	RV	POERCP	异质性检验		OR/WMD	
				I <sup>2</sup> (%)	P值	95%CI	P值
高淀粉酶血症	[10], [11], [13-15]	248	245	47	0.13	0.18(0.09, 0.36)	0.00010
ERCP后胰腺炎	[10-15]	307	309	0	0.42	0.15(0.05, 0.44)	0.00050
LC相关并发症	[11-13], [15]	205	208	0	0.79	1.15(0.43, 3.07)	0.79000
中转开腹	[10], [11], [13], [15]	206	200	0	0.82	3.44(0.71, 16.78)	0.13000
住院天数(d)	[10-12], [13], [15]	265	268	0	0.55	-2.49(-3.24, -2.59)	0.00001

ERCP: 逆行胰胆管造影; LC: 腹腔镜胆囊切除。

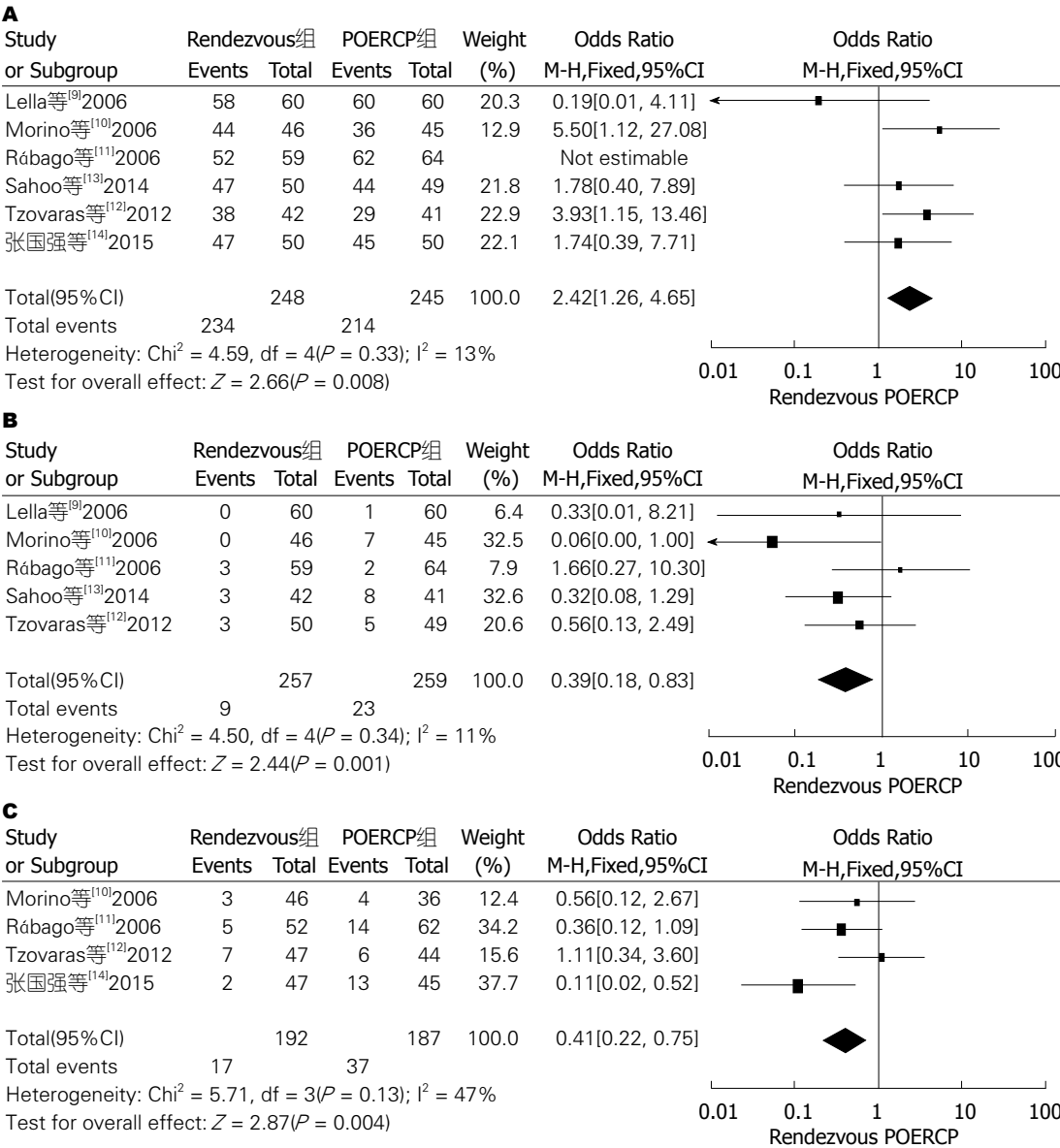


图 3 术中应用Rendezvous技术与术前行内镜比较的森林图 A: 结石清除率比较; B: 插管失败率比较; C: 并发症总发生率比较。

症发生率。目前已有研究对此进行Meta分析, 荟萃分析。但纳入文献较少, 且未包含中文文献, 本研究对LC术中联合Rendezvous技术与LC术前内镜取石两种方案治疗胆石症的临床

研究进行了合并分析, 结果表明: Rendezvous组在胆总管结石清除率和ERCP插管的成功率方面均显著高于POERCP+LC组, 另外, Rendezvous组中总的并发症发生率显著低于POERCP+LC组, 进一步亚组分析显示: 两组LC相关并发症及中转开腹发生率相似, 然而在Rendezvous组中与ERCP相关并发症的发生率明显降低, 其中高淀粉酶血症和ERCP后胰腺炎显著低于POERCP+LC组。

ERCP相关高淀粉酶血症和急性胰腺炎是ERCP常见并发症<sup>[17]</sup>, 主要是由于多次插管及导丝进入胰管和造影剂进入胰管引起的, 但Rendezvous技术充分利用了胆囊管、胆总管、十二指肠乳头的解剖通道, 经由胆囊管插入的顺行导丝确保了乳头选择性胆管插管的成功, 完全避免了常规ERCP逆行插管时可能发生的胰管插管<sup>[18]</sup>, 另外与传统逆行造影方法不同, Rendezvous技术通过胆囊管注入造影剂, 可以避免造影剂压力过高引起的ERCP术后胰腺炎的发生, 因此这个方面Rendezvous组优于POERCP+LC组<sup>[19]</sup>。另外, 与术前行ERCP比较, Rendezvous技术避免了术前的非必需的ERCP, 可以在一次麻醉的情况下解决问题, 减少患者的痛苦, 减少术后并发症的发生率, 可明显缩短住院时间<sup>[20]</sup>。然而, 该技术也有不足, 首先术中患者由于腹腔镜的操作而不得不保持仰卧位, 与正常完成ERCP的俯卧位不同, 此改变会引起ERCP下的操作困难, 而且术中ERCP会引起肠管的胀气, 从而影响腹腔镜医师的操作, 造成腹腔镜的操作困难。Morino等<sup>[10]</sup>建议可以应用腹腔镜巾钳应用于空肠起始处来避免肠管胀气, 张国强等<sup>[14]</sup>采用在行内镜操作之前尽量完成LC操作, 这样完成ERCP后LC相对影响较小, 我们的结果亦显示二组LC相关的并发症发生率相似, 术中中转开腹率无差异。另外, 纳入的所有文献中都提及到术中联合内镜需要内镜医师和外科医师的协作, 以及对该技术实施所要求的杂交手术室等均限制了该技术的开展<sup>[21,22]</sup>。

本文虽严格按照纳入及排除标准进行文献筛选, 但是各项研究仍存在不同程度的异质性。分析其异质性的主要来源有: (1)研究设计入选标准不一致; (2)文献中统计结果的定义不一致, 导致对于并发症的定义, 有多种解释, 不同的诊断标准可能影响了研究的结果; (3)纳入

文献的术后处理有所不同, 术者因素存在差异; (4)纳入文献的例数仍较少, 仍需有大样本多中心的RCT试验进一步说明两种“双镜联合”术式在术后并发症发生率方面的差异。

总之, 对近10年相关的RCT研究进行系统评价显示: 腹腔镜胆囊切除术中联合内镜时应用Rendezvous技术是一种有效的清除胆管结石合并胆总管结石的方案。该方案由于导丝的应用, 提高了选择性胆管插管成功率, 并且可以降低ERCP相关的并发症发生率, 如ERCP后胰腺炎、高淀粉酶血症等, 另外在一次手术解决胆囊和胆总管两处的问题, 明显缩短了住院时间。因此相比于术前行内镜取石方案, Rendezvous技术具有明显的优越性, 随着该技术的深入开展, 选择合适的适应证, Rendezvous技术将会在今后的微创外科领域中拥有广阔的空间和发展。然而因为研究设计、诊断标准、术者水平的差异以及纳入文献较少, 使得我们对结果的解释更加谨慎, 所以仍需大样本、多中心、前瞻性随机对照研究来进一步说明两种方案的差异。

#### 4 参考文献

- 1 吴阶平, 裘法祖. 黄家驷外科学(第四版). 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1274
- 2 Cavina E, Franceschi M, Sidoti F, Goletti O, Buccianti P, Chiarugi M. Laparo-endoscopic "rendezvous": a new technique in the choledocholithiasis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1430-1435 [PMID: 9840078]
- 3 Deslandres E, Gagner M, Pomp A, Rheault M, Leduc R, Clermont R, Gratton J, Bernard EJ. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 54-58 [PMID: 8454146 DOI: 10.1016/S0016-5107(93)70011-5]
- 4 Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2013; 8: e83138 [PMID: 24386151 DOI: 10.1371/journal.pone.0083138]
- 5 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5: 13 [PMID: 15840177 DOI: 10.1186/1471-2288-5-13]
- 6 ElGeidie AA, ElShobary MM, Naeem YM. Laparoscopic exploration versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: a prospective randomized trial. *Dig Surg* 2011; 28: 424-431 [PMID: 22236538 DOI: 10.1159/000331470]
- 7 Hong DF, Gao M, Bryner U, Cai XJ, Mou YP. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic



- cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 448-450 [PMID: 11819626 DOI: 10.3748/wjg.v6.i3.448]
- 8 La Greca G, Barbagallo F, Sofia M, Latteri S, Russello D. Simultaneous laparoendoscopic rendezvous for the treatment of cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc* 2010; 24: 769-780 [PMID: 19730946 DOI: 10.1007/s00464-009-0680-3]
- 9 Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2006; 20: 419-423 [PMID: 16424987 DOI: 10.1007/s00464-005-0356-6]
- 10 Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg* 2006; 244: 889-93; discussion 893-896 [PMID: 17122614 DOI: 10.1097/01.sla.0000246913.74870.fc]
- 11 Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, Castro JL, Quintanilla E, Romeo J, Llorente R, Vázquez Echarri J, Martínez-Veiga JL, Gea F. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006; 38: 779-786 [PMID: 17001567 DOI: 10.1055/s-2006-944617]
- 12 Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, Paroutoglou G, Potamianos S. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255: 435-439 [PMID: 22261836 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182456ec0]
- 13 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
- 14 张国强, 冯雪峰, 金燕平, 李贤杰, 应福明, 范天逸, 周善学. 腹腔镜胆囊切除联合术中与术前内镜十二指肠乳头括约肌切开治疗胆石症. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 248-252
- 15 张建, 黄耀, 吴孟超. 腹腔镜术中联合内镜在治疗胆囊结石合并肝外胆管结石的应用前景. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 685-687
- 16 Di Mauro D, Faraci R, Mariani L, Cudazzo E, Costi R. Rendezvous technique for cholecystocholedochal lithiasis in octogenarians: is it as effective as in younger patients, or should endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy be preferred? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 13-21 [PMID: 24229423 DOI: 10.1089/lap.2013.0278]
- 17 Noel R, Enochsson L, Swahn F, Löhr M, Nilsson M, Permert J, Arnelo U. A 10-year study of rendezvous intraoperative endoscopic retrograde cholangiography during cholecystectomy and the risk of post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2498-2503 [PMID: 23355164 DOI: 10.1007/s00464-012-2768-4]
- 18 Baloyiannis I, Tzovaras G. Current status of laparoendoscopic rendezvous in the treatment of cholelithiasis with concomitant choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 714-719 [PMID: 26140098]
- 19 Swahn F, Nilsson M, Arnelo U, Löhr M, Persson G, Enochsson L. Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 552-559 [PMID: 23419386 DOI: 10.1038/ajg.2012.470]
- 20 Tzovaras G, Baloyiannis I, Kapsoritakis A, Psychos A, Paroutoglou G, Potamianos S. Laparoendoscopic rendezvous: an effective alternative to a failed preoperative ERCP in patients with cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc* 2010; 24: 2603-2606 [PMID: 20349090 DOI: 10.1007/s00464-010-1015-0]
- 21 Rábago LR, Ortega A, Chico I, Collado D, Olivares A, Castro JL, Quintanilla E. Intraoperative ERCP: What role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 248-255 [PMID: 22195234 DOI: 10.4253/wjge.v3.i12.248]
- 22 Gurusamy K, Wilson E, Burroughs AK, Davidson BR. Intra-operative vs pre-operative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and common bile duct stones: cost-utility and value-of-information analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012; 10: 15-29 [PMID: 22077427 DOI: 10.2165/11594950-000000000-00000]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗, 西安交通大学第二附属医院消化内科 陕西省西安市 710004

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗, 陕西省胃肠疾病临床医学研究中心 陕西省西安市 710004

杨龙宝, 主要从事胰腺癌相关因素的研究.

作者贡献分布: 课题设计由王进海完成; 研究过程数据收集及论文书写由杨龙宝完成; 乔璐与谢宁负责数据分析; 数据收集由卜翔、宋亚华及安苗完成.

通讯作者: 王进海, 教授, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学部第二附属医院消化内科.  
[jinhaiwang@hotmail.com](mailto:jinhaiwang@hotmail.com)

收稿日期: 2016-03-22  
修回日期: 2016-04-25  
接受日期: 2016-05-03  
在线出版日期: 2016-06-08

### Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An, Clinical Medicine Research Center for Gastrointestinal Diseases in Shaanxi Province, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jin-Hai Wang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. [jinhaiwang@hotmail.com](mailto:jinhaiwang@hotmail.com)

Received: 2016-03-22

Revised: 2016-04-25  
Accepted: 2016-05-03  
Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To assess the correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in Chinese female Hans from northwest China, in order to find a new strategy for the prevention and treatment of pancreatic cancer.

**METHODS:** A total of 154 female pancreatic cancer patients treated at the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2008 to 2014 were included in a case group, and 251 gender and age matched hospitalized patients without gynecological and endocrine disease were included in a control group. A case-control study was carried out, and odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) estimating the relative risk of each factor (including parity, age at menarche and age at menopause) to pancreatic cancer were calculated to assess their correlation.

**RESULTS:** In the female Han population, compared with the hospitalized patients without gynecological and endocrine disease, multiple births ( $\geq 3$ ) was a risk factor for pancreatic cancer (OR = 2.42, 95%CI: 1.43-4.10). In univariate analysis, compared with non-menopausal women, menopausal woman had a higher risk to develop pancreatic cancer (OR = 4.65), and menarche at age less than or equal to 14 years was associated with a lower risk to develop pancreatic cancer. In multivariate analysis, age at menarche and age at menopause were not associated with

■ **背景资料**  
近年来胰腺癌的发病率不断增高, 其恶性程度高, 5年生存率不足10%. 女性发病率低于男性, 已有学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药史、流产史等生殖相关因素方面解释女性胰腺癌发病率低于男性的现象. 我国有关生殖因素与胰腺癌关系的研究较少.

■ **同行评议者**  
李兆申, 教授, 主任医师, 上海长海医院消化科; 夏时海, 教授, 主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

## ■ 研究前沿

我国胰腺癌的发病率数呈不断上升的趋势, 由于缺乏特异的早期临床表现及有效的早期检测手段, 其致死率极高。有关生殖因素与胰腺癌的关系尚不完全清楚, 对于生殖因素影响胰腺癌发病机制的研究也较少, 明确二者的关系有助于通过早期干预降低胰腺癌的发病风险, 足以将其放在医学前沿问题中认真研究。

the incidence of pancreatic cancer. When distribution characteristics of parity in patients with pancreatic cancer were studied, compared with the control group of patients, patients with pancreatic cancer had a significantly higher proportion of multiple births ( $\geq 3$ ) compared with the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In the female Han population, multiple births may be a risk factor for pancreatic cancer. Age at menarche and age at menopause are not significantly associated with the incidence of pancreatic cancer. Compared with hospitalized patients without gynecological and endocrine disease, patients with pancreatic cancer have a higher proportion of multiple births.

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

**Key Words:** Pancreatic cancer; Reproductive factors; Case-control studies; Etiology

Yang LB, Wang JH, Qiao L, Xie N, Bu X, Song YH, An M. Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2571-2576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2571.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2571>

## 摘要

**目的:** 探讨中国西北地区汉族女性人群生殖因素与胰腺癌的相关性, 为胰腺癌防治提供新策略。

**方法:** 以2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的154例女性胰腺癌患者作为病例组, 采用同期就诊于西安交通大学第二附属医院的251例与病例组患者性别、年龄相匹配的非内分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者作为对照组。用病例对照研究的方法计算比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(95%CI), 分析生殖因素各因素与胰腺癌的相互关系, 包括胎次、月经初潮年龄、绝经年龄3个方面。

**结果:** 与非内分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者相比, 汉族女性人群多胎生育( $\geq 3$ 胎)为胰腺癌的危险因素, OR值为2.42, 95%CI为1.43-4.10; 在单因素分析时, 绝经妇女较未绝经妇女发生胰腺癌的风险高, OR值为4.65, 月经初潮年龄 $>14$ 岁的女性较月经初潮年龄 $\leq 14$ 岁的女性发生胰腺癌的风险低。

但在进一步进行多因素分析时, 月经初潮年龄及绝经年龄与胰腺癌的发病并无相关性。对胎次与胰腺癌的分布进行研究时发现, 与非胰腺癌患者相比, 胰腺癌患者中生育3胎以上的患者比例高, 结果有统计学意义。

**结论:** 与非内分泌、非妇科相关疾病的女性患者相比, 汉族女性人群中多胎生育可能为胰腺癌的危险因素, 绝经年龄、月经初潮年龄与胰腺癌的发病无关; 与非胰腺癌患者相比, 胰腺癌患者中生育3胎以上的患者比例高。

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

**关键词:** 胰腺癌; 生殖因素; 病例对照研究; 病因学

**核心提示:** 胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 治疗的关键在于早期预防, 识别其相关危险因素尤为重要。多胎生育可能为胰腺癌发病的危险因素, 而绝经年龄及月经初潮年龄与胰腺癌的发病无关。

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗. 我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2571-2576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2571.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2571>

## 0 引言

胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 好发于中老年人, 男性发病率比女性高30%-50%<sup>[1]</sup>。虽然吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病、肿瘤家族史等因素已被多位学者认为是胰腺癌发病的危险因素, 但从上述方面并不足以解释这种现象的发生。多项研究<sup>[2,3]</sup>表明生殖因素可能在胰腺癌的发病中起作用。虽然许多学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药病史、流产史等<sup>[4-7]</sup>方面解释女性胰腺癌的发病率低于男性的事实, 但目前尚未得出统一的结论, 女性生育因素与胰腺癌的关系仍不十分清楚。本研究回顾性的分析154例我国西北地区汉族女性胰腺癌患者的临床资料, 探讨女性生殖因素与胰腺癌的相互关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 154例女性胰腺癌患者均来自2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的住院患者, 均为汉族, 均来自我国西北地区(包括陕

## ■ 相关报道

有研究认为多胎生育、绝经年龄晚、第一胎年龄早等生殖因素均为胰腺癌发病的危险因素, 但也有学者对于生殖因素与胰腺癌的关系呈不同的观点。



表 1 病例组与对照组患者的基本特征  $n(\%)$

变量	病例组( $n = 154$ )	对照组( $n = 251$ )	$P$ 值
肥胖	87(56.5)	66(26.3)	$<0.01$
高血糖	35(22.7)	25(10.0)	$<0.01$
高血脂	67(43.5)	54(21.5)	$<0.01$
高血压	52(33.8)	80(31.9)	$>0.05$
绝经	146(94.8)	200(79.7)	$<0.01$
多胎生育	77(50.0)	96(38.2)	$<0.05$
延迟月经初潮	66(42.9)	137(54.6)	$<0.05$

多胎生育: 生育次数 $\geq 3$ 次; 延迟月经初潮值: 月经初潮年龄 $>14$ 岁。

西、甘肃、青海三省及宁夏、新疆两自治区)。胰腺癌诊断依据包括病理学、临床和手术。临床诊断标准为至少如下2项以上的影像学支持(必须包括3-6其中的一项): (1)B超提示胰腺局部增大和占位性病变; (2)计算机断层扫描成像(computed tomography, CT)提示胰腺局部增大和占位性病变; (3)逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)提示胰管截然中断, 断端呈鼠尾征, 管壁僵硬不规则或有胆管牵拉征、双管征; (4)胰胆管磁共振造影(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)提示有胰管或同时胆管的狭窄、扩张, 胰腺占位性病变; (5)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)提示有胰腺区低密度占位性病变; (6)血管造影; (7)正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)。手术诊断标准为手术中探查扪及实物性肿块或至少1条以上影像学证据<sup>[8]</sup>。多胎定义为生育3胎及以上。月经初潮年龄取正常月经年龄的高值即14岁作为分界。对照组患者来自于同期就诊于西安交通大学第二附属医院的非分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者, 与病例组患者民族、居住地、住院日期、出生日期相匹配, 所有对照组病例均符合各自疾病的诊断标准。排除标准为存在内分泌疾病、妇科相关疾病、胰腺良性疾病、诊断不明确或资料不全。

1.2 方法 采用回顾性研究方法: 查阅病历或电话咨询, 分别记录住院日期、病案号、姓名、年龄、性别、烟酒史、居住地、身高、体质量、既往病史、确诊日期、月经初潮年龄、绝经年龄、胎次、口服避孕药病史、第一胎年龄。

统计学处理 数据收集整理采用Excel表

格, 采用SPSS13.0软件进行统计学处理。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料用率( $\%$ )表示。样本均数的比较采用 $t$ 检验, 单因素分析用 $\chi^2$ 检验。对胰腺癌可能相关因素进行单因素分析, 对于有统计学意义的危险因素进行多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 即认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 排除不符合纳入标准的患者11例, 共收集到符合纳入标准的女性胰腺癌患者154例。发病年龄最小35岁, 最大90岁, 平均年龄 $66.4 \pm 10.6$ 岁。其中老年胰腺癌(根据文献资料, 选取年龄 $\geq 65$ 岁的胰腺癌患者)79例, 占51.6%。具体组成上,  $<30$ 岁的有0.3%, 30-35岁的有2.6%, 40-49岁的有6.3%, 50-59岁的有19.5%, 60-69岁的有36.7%, 70-79岁的有25.7%, 80岁以上的有8.9%(表1)。

2.2 既往史及病理分型 154例女性胰腺癌患者中, 未生育者1例(0.9%), 生育1胎者19例(12.0%), 生育2胎者33例(21.4%), 生育3胎者29例(18.8%), 生育4胎者42例(27.4%), 生育5胎及以上者30例(19.5%)。其中多胎生育者共101例(65.6%)。154例女性胰腺癌患者中, 未绝经者8例(5.2%), 已绝经者146例(94.8%)。154例女性胰腺癌患者中, 月经初潮年龄 $>14$ 岁者66例(42.9%), 月经初潮年龄 $\leq 14$ 岁者88例(57.1%)。

经病理诊断的有23例, 其中, 其中腺癌16例(69.6%), 腺鳞癌1例(4.3%), 腺泡细胞癌1例(占4.3%), 其他还有内分泌癌, 肉瘤样癌。

2.3 病例组与对照组患者的基本特征 对病例组与对照组患者基本特征的分析显示, 病例组与对照组高血压患病率差别无统计学意义; 肥胖、高脂血症、高血糖的患病率病例组大于

### ■ 创新盘点

本文收集了5年内来自于中国西北5省就诊于西安交通大学第二附属医院的汉族女性胰腺癌人群, 样本数量大, 资料收集较全面, 并对可能相关因素进行单因素及多因素分析, 并进一步分析了生殖因素在胰腺癌患者中的分布特点。

应用要点

识别影响胰腺癌发病的生殖因素, 不仅有助于医护人员加强对胰腺的认识, 尽早对高危发患者群进行早期筛查, 提高胰腺癌的早期检出率, 也可有利于通过人为干预的方式改善相关生殖因素, 从而降低胰腺癌的发病风险。

表 2 病例组与对照组多种因素的单因素分析

变量	病例组	对照组	P值	OR值
高血糖			0.00	2.66
有	35	25		
无	119	226		
高血压			0.78	1.06
有	52	80		
无	102	171		
肥胖(BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> )			0.00	3.64
有	87	66		
无	67	185		
高脂血症(mmol/L)			0.00	2.81
TG≥1.7或HDL-C<0.9(男), <1.0(女)	67	54		
TG<1.7或HDL-C≥0.9(男), ≥1.0(女)	87	197		
绝经			0.00	4.65
是	146	200		
否	8	51		
生育次数(次)			0.02	1.62
>2	77	96		
≤2	77	155		
月经初潮年龄(岁)			0.02	0.62
>14	66	137		
≤14	88	114		

BMI: 体质量指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度胆固醇。

对照组, 绝经、多胎生育的比率病例组大于对照组, 月经初潮年龄>14岁的比率病例组小于对照组, 差别具有统计学意义。

2.4 病例组与对照组患者的单因素及多因素分析 对病例组与对照组患者单因素及多因素分析显示, 在单因素分析中, 多胎生育、绝经可能为胰腺癌发病的危险因素, OR值分别为1.62和4.65; 高血糖、肥胖、高脂血症也可能为胰腺癌发病的危险因素, 三者的OR值分别为2.66、3.64和2.81; 月经初潮年龄>14岁可能为胰腺癌发病的保护因素, OR值为0.62, 病例组与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高血压可能为胰腺癌发病的危险因素, OR值为1.06, 但病例组与对照组相比差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果显示多胎生育、肥胖、高脂血症及高血糖与胰腺癌关系密切( $P<0.05$ )(表2,3)。

2.5 胎次与胰腺癌的相关性分析 病例组与对照组患者胎次与胰腺癌关系的进一步分析显示, 生育4胎及5胎以上的女性患胰腺癌的风险较高, OR值分别为2.37和1.82。病例组与对照组

相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表4)。

3 讨论

胰腺癌作为恶性程度极高的消化道肿瘤之一, 多见于中老年人, 男性发病率高于女性, 位于我国癌症致死率的第6位, 是老年患者死亡的原因之一<sup>[9]</sup>。既往已有多位学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药史、流产史等生殖相关因素方面解释女性胰腺癌发病率低于男性的现象。但并没有得出统一的定论, 生殖因素与胰腺癌的关系尚不十分清楚。我国有关生殖因素与胰腺癌关系的研究较少。本研究回顾性分析女性胰腺癌患者胎次、月经初潮年龄、绝经年龄等生殖因素的临床特点, 探讨以上各因素与胰腺癌发病的相关性。

在单因素分析中, 多胎生育、绝经、高血脂、肥胖、高血糖可能为胰腺癌发病的危险因素, 月经初潮年龄>14岁可能为胰腺癌发病的保护因素, 病例组与对照组相比差异有统计学意义。高血压在病例组及对照组间的差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果显示多胎生育、高

表 3 两组对象多因素回归分析

变量	B值	S值	Wald值	P值	OR(95%CI)
高血糖	1.15	0.35	11.08	0.00	3.16(1.61–6.22)
肥胖	1.14	0.28	17.03	0.00	3.12(1.82–5.36)
高脂血症	1.08	0.29	14.23	0.00	2.93(1.68–5.13)
多胎生育	0.88	0.27	10.74	0.00	2.42(1.43–4.10)

表 4 胎次与胰腺癌的分布

胎次	病例组	对照组	OR	95%CI	P值
0	1	3	0.54	0.06–5.24	0.60
1	34	65	0.81	0.51–1.30	0.39
2	42	87	0.71	0.46–1.10	0.12
3	22	49	0.69	0.40–1.19	0.18
4	32	25	2.37	1.24–4.09	0.00
≥5	23	22	1.82	0.90–3.53	0.06

■名词解释

胰腺癌：胰腺癌是一种恶性程度很高，诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤，其发病率和死亡率近年来明显上升，5年生存率<10%，是预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌早期的确诊率不高，手术死亡率较高，而治愈率很低。患者可表现为腹痛、黄疸、腹部包块等。

血脂、肥胖及高血糖与胰腺癌关系密切。但在多因素分析中，并未发现有证据证实月经初潮年龄>14岁及绝经与胰腺癌的发病相关，这与既往研究<sup>[10,11]</sup>结果相一致。在进一步分析不同胎次在胰腺癌患者中的分布情况时发现，多胎生育者在胰腺癌患者中的比例明显高于对照组，生育4胎及5胎以上者患胰腺癌的风险较高。这与周国平等<sup>[12]</sup>既往在我国女性人群中的研究结果相一致，但也有学者<sup>[13]</sup>认为多胎生育可能为胰腺癌发病的保护因素。

目前有关多胎生育与胰腺癌发病的关系目前尚无统一论，有学者认为多胎生育是胰腺癌发病的危险因素之一，此论点主要有以下理论来支持：(1)妊娠初期母体胰岛素的分泌量较前增加，妊娠中晚期胎盘分泌的胎盘泌乳素及孕酮对胰岛素有拮抗作用，二者共同作用可引起胰岛素抵抗，后者对胰腺癌的发病有促进作用<sup>[14]</sup>；(2)妊娠可导致体质量增加，肥胖被认为是胰腺癌发病的危险因素之一。但也有部分学者认为多胎生育可能为胰腺癌发病的保护因素，支持此论点的论据主要有：(1)Yen<sup>[15]</sup>的研究表明，怀孕妇女的血清雌激素水平较孕前显著增高，多胎生育使得女性长期处于高雌激素暴露状态，后者可抑制癌前病变及啮齿动物模型中转移胰腺癌的生长<sup>[16,17]</sup>；(2)雌激素可通过激活巨噬细胞发挥抗癌和抗促癌作用；(3)生育4胎以上妇女的血清胰岛素样生长因子水平较初产妇明显降低，而胰岛素样生长因子可通过促

进增殖及抑制凋亡增加胰腺癌发病的风险<sup>[18]</sup>。

本研究结果证实，多胎生育可能为胰腺癌发病的危险因素。目前我国鼓励少生优生，可在一定程度上降低大众患胰腺癌的风险。有关生殖因素与胰腺癌发病关系研究结果的不同，可能是由于样本量、统计方法的不一致。有关生殖因素及胰腺癌发病的关系有待进一步的研究。积极开展及深入研究胎次与胰腺癌发生发展的分子机制，对于胰腺癌的防治有重大的现实意义。

4 参考文献

- 1 Anderson KE, Mack TM, Silverman DT. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer Epidemiology and Prevention(3rded). New York: NY: Oxford University: 721-762 [DOI: 10.1007/s10552-009-9375-2]
- 2 Benz C, Hollander C, Miller B. Endocrine-responsive pancreatic carcinoma: steroid binding and cytotoxicity studies in human tumor cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 2276-2281 [PMID: 3697973]
- 3 Bourhis J, Lacaine F, Augusti M, Huguier M. Protective effect of oestrogen in pancreatic cancer. *Lancet* 1987; 2: 977 [PMID: 2889905 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91469-3]
- 4 Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Tumino R, Masala G, Krogh V, Panico S, Ricceri F, Redondo ML, Dorronsoro M, Molina-Montes E, Huerta JM, Barricarte A, Khaw KT, Wareham NJ, Allen NE, Travis R, Siersema PD, Peeters PH, Trichopoulou A, Fragogeorgi E, Oikonomou E, Boeing H, Schuetz M, Canzian F, Lukanova A, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, Weiderpass E, Gram IT, Lund E, Lindkvist B, Johansen D, Ye



# ■ 同行评价

本文数据全面, 结果明确, 讨论丰富, 临床指导性强。

- W, Sund M, Fedirko V, Jenab M, Michaud DS, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Menstrual and reproductive factors in women, genetic variation in CYP17A1, and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 2164-2175 [PMID: 23015357 DOI: 10.1002/ijc.27875]
- 5 Chang CC, Chiu HF, Yang CY. Parity, age at first birth, and risk of death from pancreatic cancer: evidence from a cohort in Taiwan. *Pancreas* 2010; 39: 567-571 [PMID: 20173674 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c7341e]
- 6 Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. A case-control study of reproductive factors, female hormone use, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 473-478 [PMID: 19941157 DOI: 10.1007/s10552-009-9478-9]
- 7 Lo AC, Soliman AS, El-Ghawalby N, Abdel-Wahab M, Fathy O, Khaled HM, Omar S, Hamilton SR, Greenson JK, Abbruzzese JL. Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas* 2007; 35: 120-129 [PMID: 17632317 DOI: 10.1097/mpa.0b013e318053e7d3]
- 8 邓瑞雪, 陆星华, 王丽, 李辉, 钱家鸣, 杨爱明, 钟守先, 郭晓钟, 周璐, 吴晰, 杨晓鸥, 蒋卫军. 建立医院胰腺癌高危评分模型及筛查方案的研究. *中华医学杂志* 2005; 85: 2038-2042
- 9 Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. Critical appraisal of clinical practice guidelines for treating pancreatic cancer based on the global disease burden. *J Evid Based Med* 2015; 8: 11-21 [PMID: 25594942 DOI: 10.1111/jebm.12140]
- 10 Stevens RJ, Roddam AW, Green J, Pirie K, Bull D, Reeves GK, Beral V. Reproductive history and pancreatic cancer incidence and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1457-1460 [PMID: 19423523 DOI: 10.1158/1055-9965]
- 11 Teras LR, Patel AV, Rodriguez C, Thun MJ, Calle EE. Parity, other reproductive factors, and risk of pancreatic cancer mortality in a large cohort of U.S. women (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1035-1040 [PMID: 16184468 DOI: 10.1007/s10552-005-0332-4]
- 12 周国平, 李兆申, 余志良, 邹晓平, 贺佳, 蔡全才, 胡先贵, 王强. 生育史与胰腺癌相关性研究. *解放军医学杂志* 2002; 27: 294-295
- 13 Guan HB, Wu L, Wu QJ, Zhu J, Gong T. Parity and pancreatic cancer risk: a dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One* 2014; 9: e92738 [PMID: 24658609 DOI: 10.1371/journal.pone.0092738]
- 14 赵娜, 李素梅. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展. *国际病理科学与临床杂志* 2012; 32: 135-139
- 15 Yen SS. Endocrinology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*(3rd ed). Philadelphia, PA: Saunders: 382-412
- 16 Sumi C, Longnecker DS, Roebuck BD, Brinck-Johnsen T. Inhibitory effects of estrogen and castration on the early stage of pancreatic carcinogenesis in Fischer rats treated with azaserine. *Cancer Res* 1989; 49: 2332-2336 [PMID: 2706621]
- 17 Sumi C, Brinck-Johnsen T, Longnecker DS. Inhibition of a transplantable pancreatic carcinoma by castration and estradiol administration in rats. *Cancer Res* 1989; 49: 6687-6692 [PMID: 2479469]
- 18 Holmes MD, Pollak MN, Hankinson SE. Lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 862-867 [PMID: 12223430]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



# 循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响

周丽珍, 刘小媛

周丽珍, 刘小媛, 丽水市中心医院急诊医学科急诊监护室  
浙江省丽水市 323000

周丽珍, 护师, 主要从事急症监护的研究。

作者贡献分布: 周丽珍与刘小媛对此文所作贡献均等; 此课题由周丽珍设计; 研究过程由周丽珍与刘小媛操作完成; 数据分析由周丽珍完成; 本论文写作由周丽珍与刘小媛完成。

通讯作者: 周丽珍, 护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区括苍路289号, 丽水市中心医院急诊医学科急诊监护室。  
zhoulizhen1986@sina.com

收稿日期: 2016-04-07  
修回日期: 2016-05-03  
接受日期: 2016-05-09  
在线出版日期: 2016-06-08

## Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage

Li-Zhen Zhou, Xiao-Yuan Liu

Li-Zhen Zhou, Xiao-Yuan Liu, Emergency Intensive Care Unit, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Zhen Zhou, Nurse, Emergency Intensive Care Unit, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhoulizhen1986@sina.com

Received: 2016-04-07  
Revised: 2016-05-03  
Accepted: 2016-05-09  
Published online: 2016-06-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage.

**METHODS:** Fifty patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage treated at Lishui Central Hospital from January 2015 to December 2015 were selected and randomly divided into a control group and a study group. The patients in the control group were given conventional care, while those in the study group were given evidence-based nursing intervention. The success rate of hemostasis, improvement of anxiety and depression, nursing satisfaction and clinical effects were compared between the two groups.

**RESULTS:** The success rate of hemostasis was significantly higher in the study group than in the control group (100.00% vs 80.00%,  $P < 0.05$ ). The scores of anxiety and depression after nursing were decreased, and the improvement of anxiety and depression in the study group was better than that in the control group ( $46.31 \pm 8.03$  vs  $54.77 \pm 9.36$ ,  $49.71 \pm 9.02$  vs  $58.12 \pm 10.23$ ,  $P < 0.05$ ). The nursing satisfaction in the study group was significantly higher than that in the control group (100.00% vs 68.00%,  $P < 0.05$ ). The clinical total effective rate in the control group after nursing was significantly lower than that in the study group (76.00% vs 100.00%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The success rate of hemostasis

## ■背景资料

急性颅脑损伤后并发应激性消化道出现病变的几率较高, 其中出血率为20%-47%, 对患者预后造成严重影响。近年来, 循证护理在其他病症患者护理干预中的应用效果较显著, 但是急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者很少采用循证护理干预。

## ■同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

## ■ 研发前沿

循证护理是在循证医学理念影响下出现的护理观念, 近几年在临床护理中得到了广泛应用, 可通过相关资料收集找出具有实用性、可行性的资料, 与患者自身情况相结合, 为患者制定具有循证护理依据、针对性护理方案。

of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage is higher, and the anxiety and depression in patients can be obviously improved.

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

**Key Words:** Evidence-based nursing; Craniocerebral injury; Stress digestive tract hemorrhage

Zhou LZ, Liu XY. Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2577-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2577.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2577>

## 摘要

**目的:** 分析急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者实施循证护理干预的效果。

**方法:** 选取2015-01/12丽水市中心医院收治的急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者50例, 采用随机数字法分为对照组与研究组, 给予对照组患者常规护理, 研究组患者行循证护理进行干预, 比较两组患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及护理后临床疗效。

**结果:** 研究组患者止血成功率为100.00%高于对照组的80.00% ( $P < 0.05$ ); 两组患者经过护理后焦虑、抑郁评分均有所下降, 研究组患者焦虑(46.31分 $\pm$ 8.03分 vs 54.77分 $\pm$ 9.36分)、抑郁改善情况(49.71分 $\pm$ 9.02分 vs 58.12分 $\pm$ 10.23分)好于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组患者护理满意度显著高于对照组(100.00% vs 68.00%,  $P < 0.05$ ); 对照组患者护理后临床总有效率低于研究组(76.00% vs 100.00%,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者行循证护理, 止血成功率较高, 患者焦虑、抑郁情况改善明显, 有临床推广价值。

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

**关键词:** 循证护理; 颅脑损伤; 应激性消化道出血

**核心提示:** 本研究通过分析对比常规护理与循证护理在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血

患者护理干预中应用, 患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及临床疗效, 以确定在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理中循证护理的应用价值, 为急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者提供新的护理干预措施。

周丽珍, 刘小媛. 循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2577-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2577.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2577>

## 0 引言

急性颅脑损伤属于常见神经外科临床病症, 多见于脑干损伤、颅内血肿以及颅脑损伤, 患者昏迷时间较长, 死亡率相对较高, 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血属于脑颅损伤后较常见的并发症, 会加重患者病情甚至威胁其生命, 需给予患者快速有效的治疗及护理干预<sup>[1]</sup>. 目前随着护理学的深入研究, 循证护理已广泛应用于临床, 循证护理是指护理人员在护理时运用可获得的最佳证据与自身工作经验结合, 在考虑患者自身需求的情况下做出护理策略的过程<sup>[2]</sup>. 本研究对丽水市中心医院急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者行循证护理的效果进行了分析, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取丽水市中心医院2015-01/12收治的50例急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组各25例. 对照组男14例, 女11例, 年龄22-56岁, 平均43.2岁 $\pm$ 5.7岁, 其中重物砸伤7例, 交通致伤8例, 殴打致伤5例, 摔跌伤3例, 钝器伤2例; 研究组男15例, 女10例, 年龄21-58岁, 平均44.8岁 $\pm$ 6.1岁, 其中重物砸伤5例, 交通致伤9例, 殴打致伤6例, 摔跌伤4例, 钝器伤1例. 对比两组患者基本资料(年龄、性别、致伤原因等)无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 有可比性, 本研究已经伦理委员会讨论同意. 选择标准: (1)经临床及CT确诊为急性颅脑损伤; (2)无合并伤; (3)格拉斯哥昏迷评分(GCS)量表评分 $\leq$ 8分; (4)生存期 $>3$  d. 排除标准: (1)肝病、消化性溃疡、出血性疾病等病史; (2)不同意加入本研究者; (3)不能进行随访者。

## ■ 相关报道

循证护理可提高患者止血成功率, 对患者焦虑抑郁情况进行有效改善, 提高患者护理满意度。



## 1.2 方法

**1.2.1 临床护理:** 对照组患者行常规护理, 主要包括: 给予患者病情观察、日常护理、胃管护理、心理干预等。入院后对患者各项生命体征进行监测, 向患者家属介绍患者基本情况, 为患者提供舒适的病房环境, 指导患者卧床进行休养, 根据患者情绪、心理状态进行心理护理, 提高患者依从性。胃管放置后给予患者进行口腔清洁, 避免患者口腔细菌繁殖, 加重消化道出血。每天定时进行胃液检查, 分析患者消化道出血情况, 并采取保护措施保护患者胃黏膜。为患者制定饮食计划, 主要以流食为主, 避免食用刺激性食物。

研究组患者在对照组护理基础上行循证护理, 主要内容如下: (1)循证依据: 由护士长、责任护士及护士组成循证护理小组, 制定统一的护理计划, 并对小组成员进行循证护理培训, 使其掌握护理方法及相关知识。将对患者造成极大影响的问题进行探讨, 并对国内外急性颅脑损伤并发应激性消化道出血病症相关文献资料进行搜索收集, 对该病症行循证护理的相关问题进行查证。包括: 分析病症诱因及相关危险因素; 早期发现及预防应激性消化道出血的重要性; 国内外诊疗依据; 患者家属心理支持情况。对以上内容进行收集并分析, 找出具有实用性、可行性的资料, 与患者实际情况相结合制定出适合患者的循证护理计划; (2)循证护理: 基础护理: 首先对患者的瞳孔、意识等各项生命体征变化情况进行观察, 对症行常规处理。由于大部分急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者的病情发展迅速, 要针对患者自身情况加强护理, 降低患者消化道出血量, 存在手术指征的患者需尽快安排手术, 并进行护理干预。指导患者卧床休养, 休养时头部偏向一侧, 帮助患者将分泌物有效排除, 避免出现舌后坠情况。若患者处于昏迷状态要将患者下肢适当抬高, 加强其回心血量, 预防脑缺血, 放置胃管后给予患者口腔清洁护理, 避免患者因恶心、呕吐、禁食等因素造成口腔细菌繁殖, 导致患者胃部pH值下降, 致使消化道出血情况加重。胃管护理: 患者入院后给予患者进行胃管放置并进行护理, 每日定时抽取部分胃液进行检查, 尽早分析患者应激性消化道出血情况, 并使用止血剂通过胃管注入保护患者胃黏膜。在使用止血剂之前首先应对患者胃内血

液进行清除, 对患者胃内血液进行清除, 控制患者应激性消化道出血情况后, 可通过胃管进食, 以流食为主, 每次进食量需少于200 mL, 间隔时间为2 h。患者清醒后为患者制定合理饮食计划, 并鼓励患者自行进食, 主要以易消化、高蛋白、高热量流食为主, 避免食用辛辣、刺激性食物, 为患者提供充足营养保障; 保持良好的卫生条件: 护理人员应定时对患者病房进行空气消毒、开窗通风等, 保证室内湿度在50%-60%之间, 温度控制在10℃-20℃左右, 由于患者存在意识障碍、体温升高、大小便失禁以及营养失衡等症状, 护理人员需定时对患者身体进行清洁, 保证患者皮肤干燥, 增强患者皮肤韧性。心理护理: 因患者及家属建立病症治疗信心可对手术支持、患者治疗方案实施及后期恢复情况均存在影响, 因此护理人员应观察患者及患者家属的心理变化, 如果患者家属存在情绪波动大、惶恐等情绪要及时进行沟通交流并正确引导, 避免其情绪波动影响患者治疗状态。若患者出现害怕、情绪低沉等情况, 护理人员可与患者家属交流后对患者进行心理支持, 缓解患者压力。

**1.2.2 观察指标:** 观察并记录两组患者止血成功情况, 护理前后焦虑、抑郁评分情况, 以及两组患者护理满意度及护理后临床疗效。(1)止血成功: 出血停止后未再有出血且维持48 h以上, 患者脉搏及血压均稳定;(2)焦虑、抑郁评分标准: 采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者护理前、后抑郁及焦虑情况进行评定, 其中SDS标准分分界值为53分, SAS标准分分界值为50分, 分值越高表示焦虑、抑郁越严重;(3)护理满意度: 依据我院自制护理满意度评分问卷进行满意度评定, 主要包括: 护理方法、护理质量、护理态度、护理效果、护患关系5大项, 每项共4小项, 共100分, 评分采取5阶评分法, 1分为十分不满意, 2分为不满意, 3分为基本满意, 4分为满意, 5分为非常满意;(4)临床疗效评定: 显效: 经过护理后临床各症状消失, 各项生命体征稳定, 各身体指标显示正常; 好转: 护理后临床症状有所好转, 各项生命体征及指标有所改善; 无效: 护理后, 临床症状未改善, 且病情有加重趋势影响患者健康。

**统计学处理** 本研究所有数据均采用统

## ■创新亮点

本研究对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者经循证护理后患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及护理后临床疗效为重点, 为患者提供以循证依据为依托的护理方案, 改善急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者预后。

## ■应用要点

本研究将循证护理运用在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理干预中, 满足患者护理需求, 为患者提供更加优质的护理服务。

■ 名词解释

循证护理: 是护理人员根据获得的最佳证据与自身工作专业技能及护理经验相结合, 对患者的护理需求、意愿进行满足, 最终做出临床护理决策的过程。

表 1 两组患者护理前后SDS及SAS评分对比 (n = 25, mean ± SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	66.33 ± 11.02	58.12 ± 10.23 <sup>a</sup>	65.12 ± 10.16	54.77 ± 9.36 <sup>a</sup>
研究组	65.39 ± 10.92	49.71 ± 9.02 <sup>ac</sup>	63.65 ± 12.22	46.31 ± 8.03 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 护理前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组. SDS: 采用抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 2 两组患者护理满意度对比 (n = 25)

分组	非常满意	满意	不满意	总满意率n(%)
对照组	15	2	8	17(68.00)
研究组	23	2	0	25(100.00) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

表 3 两组患者护理后临床疗效对比 (n = 25)

分组	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	12	7	6	76.00
研究组	19	6	0	100.00 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

计学软件SPSS18.0进行分析, 其中患者焦虑、抑郁评分等计量资料采用t检验, 采用mean±SD描述, 患者护理满意度等计数资料用%描述, 采用 $\chi^2$ 检验; P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者止血成功率对比 研究组止血成功患者25例, 止血成功率为100.00%; 对照组止血成功患者20例, 止血成功率为80.00%。两组患者止血成功率相比, 差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 两组患者护理前后焦虑、抑郁评分对比 两组患者经过护理后焦虑、抑郁评分均有所下降, 与护理前相比差异显著(P<0.05), 其中研究组焦虑、抑郁改善情况明显好于对照组(P<0.05)(表1)。

2.3 两组患者护理满意度对比 研究组患者护理满意度为100.00%, 对照组患者护理满意度为68.00%, 两者相比差异显著( $\chi^2 = 7.291$ , P<0.05)(表2)。

2.4 两组患者护理后临床疗效对比 对照组患者

经护理后临床总有效率为76.00%明显低于研究组的100.00%, 两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.734$ , P<0.05)(表3)。

3 讨论

急性颅脑损伤患者很容易并发应激性消化道出血, 患者入院后应先对其病情发展状况进行监测, 观察患者是否存在面色发白、恶心呕吐、血压下降及脉搏细微等症状, 预防患者出现应激性消化道出血<sup>[3-5]</sup>。应激性消化道出血主要是指急性颅脑损伤患者食管黏膜、十二指肠以及胃部出现的出血症状, 其范围相对较广, 在一定程度上使患者病情加重并增加其死亡率, 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者需及时进行治疗并加强护理干预, 给予患者营养支持及胃黏膜保护性药物<sup>[6-8]</sup>。急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者在治疗过程中进行有效护理干预可为患者提供适合自身病情的干预措施, 缓解患者消化道出血症状, 提高其止血成功率及临床疗效。近年来急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者临床上多采用循证护理措施进行干预<sup>[9,10]</sup>。

循证护理过程中护理人员首先要参考国内外急性颅脑损伤并发应激性消化道出血病症相关文献, 找出该病症主要存在的问题及护理注意事项, 进行整理后在与患者实际病情相结合的基础上, 为患者制定科学、有效的护理方案, 该护理模式更加注重患者自身感受及护患交流, 提高护患关系, 树立其治疗及护理依从性<sup>[7,11]</sup>。在实施护理干预过程中, 护理人员也在不停学习新的护理知识, 在实践中发现问题并解决问题, 借助现代化医学护理信息获得适合患者的最佳实证依据, 提高整体护理效果<sup>[12,13]</sup>。循证护理可以减少护理人员实施护理干预时的盲目性及主观性, 减少患者出现消化道出血症状几率, 止血成功较高, 可有效降低其死亡率<sup>[14,15]</sup>。

本研究结果显示, 研究组患者止血成功率

为100.00%与对照组止血成功率80.00%相比较高, 差异明显( $P<0.05$ ). 可看出给予患者实施循证护理, 可借助国内外该病症护理措施找到护理依据并根据患者实际情况制定相应的护理计划, 可提高患者止血成功率. 两组患者护理后焦虑、抑郁评分与护理前相比均有所改善, 研究组患者焦虑、抑郁改善情况与对照组相比较明显. 可表明, 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者实施循证护理, 可对患者心理状态进行监控, 对患者进行心理干预, 减轻患者焦虑、抑郁状态, 帮助患者树立治疗信心, 效果较好. 同时, 研究组患者护理满意度优于对照组( $P<0.05$ ). 患者对循证护理干预措施的整体满意度较高, 容易被患者接受, 可提高其护理依从性, 建立良好的护患关系. 另外, 研究组患者护理后临床总有效率显著高于对照组, 此结果可表明, 给予患者实施循证护理干预, 可加强患者预后, 从护理方案的制定到胃管护理、卫生清洁护理及心理护理等多个方面入手, 为患者提供了科学、优质的护理服务, 患者恢复速度快, 满意度较高.

总之, 给予急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者行循证护理干预, 可以提高患者止血成功率, 护理方案更符合患者自身情况, 有效改善其心理焦虑及抑郁情况, 临床效果显著, 且护理满意度较高, 值得推广应用.

#### 4 参考文献

- 黄鹏. 重型颅脑损伤后应激性消化道出血的预防及治疗分析. 中国医药导刊 2013; 15: 1149-1150
- 胡雁. 循证护理实践: 护理学科发展的必然趋势. 中国护理管理 2013; 13: 3-5
- 方学文, 常顺, 赵建华, 钱希颖. 重型颅脑损伤后应激性胃肠道出血的预防及临床治疗效果评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 404-408
- 王宝凤. 重型颅脑损伤并发应激性溃疡的预见性护理体会. 安徽医学 2013; 34: 1847-1848
- Travis Seidl JN, Pastorek NJ, Troyanskaya M, Scheibel RS. Neuropsychological and behavioral correlates of impulsiveness in veterans with and without mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015; 37: 84-91 [PMID: 25692732 DOI: 10.1080/13803395.2014.989817]
- 宋小平. 消化道应激性溃疡合并出血患者分类治疗的临床意义. 河南医学研究 2015; 24: 57-58
- 郭平. 重度颅脑损伤合并上消化道出血患者的临床护理. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 149-151
- Weaver SM, Portelli JN, Chau A, Cristofori I, Moretti L, Grafman J. Genetic polymorphisms and traumatic brain injury: the contribution of individual differences to recovery. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 420-434 [PMID: 22878895 DOI: 10.1007/s11682-012-9197-9]
- 魏兴艳, 赵连荣. 循证护理在预防重型颅脑损伤并发应激性溃疡中的应用效果观察. 哈尔滨医药 2014; 34: 193-194
- 钟洪菊. 循证护理在防治重型颅脑损伤后并发应激性消化道出血中的应用. 医学理论与实践 2014; 27: 2911-2912
- 刘腊梅. 急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血的护理干预. 中国实用医药 2013; 8: 207-208
- 李俊娜. 急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血的护理干预. 中国医药指南 2015; 13: 273
- 孙剑虹. 循证护理和自我效能评价在颅脑损伤患者中的应用. 中华全科医学 2014; 12: 2014-2015, 2053
- Wright MJ, McArthur DL, Alger JR, Van Horn J, Irimia A, Filippou M, Glenn TC, Hovda DA, Vespa P. Early metabolic crisis-related brain atrophy and cognition in traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 307-315 [PMID: 23636971 DOI: 10.1007/s11682-013-9231-6]
- 丁宛海, 牛朝诗, 傅先明, 张建宁. 颅脑损伤后应激不良的临床研究. 安徽医科大学学报 2013; 48: 508-511

#### 同行评价

本文将护理措施与循证依据结合, 今后可能成为急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理的新方法. 本文为急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理提供了好的护理思路.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## 腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响

李菊葱

### ■背景资料

剖宫产手术比较普遍,但术中麻醉、手术创伤的作用导致产妇胃肠功能受到严重影响,如何改善、减低手术影响具有重要的意义。

李菊葱,丽水市妇幼保健院产休病区 浙江省丽水市 323000

李菊葱,护师,主要从事妇产科护理的研究。

作者贡献分布:此课题设计、研究过程、数据分析、论文写作由李菊葱完成。

通讯作者:李菊葱,护师,323000,浙江省丽水市寿尔福路7号,丽水市妇幼保健院产休病区。lijucong1985@sina.com

收稿日期:2016-04-14

修回日期:2016-04-29

接受日期:2016-05-09

在线出版日期:2016-06-08

### Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section

Ju-Cong Li

Ju-Cong Li, Delivery-Rest Ward, Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ju-Cong Li, Nurse, Delivery-Rest Ward, Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City, 7 Shouerfu Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lijucong1985@sina.com

Received: 2016-04-14

Revised: 2016-04-29

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

### ■同行评议者

成杰,副主任护师,河北联合大学附属医院神经外科

### Abstract

**AIM:** To explore the effect of abdominal massage

combined with abdominal breathing exercise on the recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section.

**METHODS:** Five hundred women who underwent cesarean section at the Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City from June 2013 to June 2015 were included and randomly divided into either an observation group or a control group, with 250 cases in each group. All subjects were given conventional nursing intervention. The control group conducted abdominal breathing exercise, and the observation group was additionally given abdominal massage on the basis of the control group. The recovery of gastrointestinal function, abdominal pain scores at different time points, and complications were compared between the two groups.

**RESULTS:** Compared with the control group, the times to bloating relief, recovery of bowel sounds, first exhaust and first defecation were significantly shorter in the observation group ( $P < 0.05$ ). The Visual Analogue Score (VAS) pain scores at 4, 8, 12 and 24 h after operation were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with VAS scores at 4 h, the pain scores at 8 h and 12 h were significantly higher in the two groups, although the pain scores began to obviously decrease since the 8<sup>th</sup> h after operation ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the pain scores between 24 h and 4 h after operation in the observation group ( $P > 0.05$ ), although the pain score in the control

group was still significantly higher at 14 h than at 4 h ( $P < 0.05$ ). The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (4.80% vs 10.40%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Abdominal massage combined with abdominal breathing exercise can effectively improve the recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section, alleviate the pain of the incision and reduce the incidence of complications.

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

**Key Words:** Abdominal massage; Abdominal breathing exercise; Cesarean section; Gastrointestinal function

Li JC. Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2582-2586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2582.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2582>

## 摘要

**目的:** 探讨腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响。

**方法:** 选取2013-06/2015-06于丽水市妇幼保健院行剖宫产术后的500例产妇为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各250例, 给予所有研究对象常规护理干预, 在此基础上对照组产妇进行腹式呼吸训练, 观察组在对照组的基础上进行腹部按摩, 比较两组产妇胃肠功能恢复效果, 术后不同时刻腹部疼痛评分, 以及并发症情况。

**结果:** 与对照组比较, 观察组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间显著缩短( $P < 0.05$ ); 观察组术后4、8、12、24 h视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组产妇疼痛评分与术后4 h比较, 术后8、12 h显著升高( $P < 0.05$ ), 术后8 h后疼痛评分开始显著降低( $P < 0.05$ ), 观察组术后24 h与术后4 h比较无明显差异( $P > 0.05$ ), 对照组术后24 h仍显著高于术后4 h( $P < 0.05$ ); 观察组和对照组并发症发生率分别为4.80%、10.40%, 观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

**结论:** 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地改善剖宫产术后产妇胃肠功能, 缓解切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有良好的应用前景。

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

**关键词:** 腹部按摩; 腹式呼吸训练; 剖宫产; 胃肠功能

**核心提示:** 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有借鉴意义和推广价值。

李菊葱. 腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2582-2586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2582.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2582>

## 0 引言

随着医学的不断发展, 剖宫产随之不断发展, 对于胎儿窘迫、胎位不正、多胞胎等产妇有重要作用, 在一定程度上使母婴的生命安全得到保障. 然而, 由于剖宫产手术中麻醉、手术创伤的作用导致产妇胃肠功能受到严重影响, 产妇易出现腹胀、排气排便功能障碍, 延长禁食时间, 进而对乳汁分泌和母乳喂养造成影响, 产妇自身技能随之降低, 其生活质量受到严重影响<sup>[1]</sup>. 因此, 在剖宫产术后对肠胃功能的护理是非常必要的, 常规的护理并未针对产妇胃肠功能进行干预, 导致产妇术后恢复效果不理想, 出现多种并发症<sup>[2]</sup>. 有关资料<sup>[3]</sup>显示, 腹部按摩与腹式呼吸训练对胃肠功能的恢复具有显著效果, 为制定最佳护理方案, 保证产妇术后顺利恢复, 取得良好临床效果, 本研究特选取500例剖宫产术后产妇作进一步研究, 现将研究结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-06/2015-06于丽水市妇幼保健院行剖宫产术后的500例产妇为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各250例, 所有研究对象均无妊娠并发症, 其中对照组年龄23-45岁, 平均29.46岁 $\pm$ 3.21岁, 孕周38-42 wk, 平均39.45 wk $\pm$ 1.24 wk, 初

## ■ 研究前沿

临床上剖宫产手术恢复的方法较多, 本文提出腹部按摩与腹式呼吸训练方法, 探讨其作用于胃肠功能的恢复效果。

## ■ 相关报道

临床中剖宫产手术普遍, 但对于术后恢复方法简单, 而腹部按摩与腹式呼吸训练方法, 可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率。

■ 创新盘点

临床常规护理对于剖宫产术后产妇胃肠功能护理措施并不完善, 产妇胃肠功能恢复较慢。而腹部按摩配合腹式呼吸训练对于对胃肠功能的恢复具有一定的作用。

表 1 两组产妇干预后胃肠功能恢复情况的比较结果 ( $n = 250$ , mean  $\pm$  SD, h)

分组	腹胀缓解时间	肠鸣音恢复时间	首次排气时间	首次排便时间
观察组	6.01 $\pm$ 1.32	6.45 $\pm$ 1.65	16.54 $\pm$ 3.21	48.35 $\pm$ 6.54
对照组	9.12 $\pm$ 1.12	11.32 $\pm$ 1.06	22.35 $\pm$ 3.45	63.87 $\pm$ 5.46
$t$ 值	28.405	39.264	19.494	28.803
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

产妇136例, 经产妇114例, 观察组年龄24-46岁, 平均30.01岁 $\pm$ 3.16岁, 孕周38-42 wk, 平均39.58 wk $\pm$ 1.03 wk, 初产妇129例, 经产妇121例, 两组研究对象的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。入选标准: (1)年龄 $\geq 20$ 岁; (2)孕周 $\geq 38$  wk; (3)行剖宫产手术; (4)自愿签订知情同意书, 配合治疗。排除标准: (1)有妊娠合并症; (2)伴有神经系统疾病, 无法正常沟通交流; (3)伴有恶性肿瘤, 预期生存时间 $< 3$  mo。

1.2 方法

1.2.1 护理: 所有研究对象均给予术后常规护理, 产妇去枕平卧, 使用腹带包扎腹部切口并用1 kg沙袋按压, 24 h后取出沙袋, 指导产妇进食流质, 禁食牛奶、豆浆等胀气食物, 术后2 d去除导尿管, 协助产妇下床如厕。

在此基础上对照组进行腹式呼吸训练, 具体方法如下: 术后2 h在专人指导下进行腹式呼吸训练, 产妇仰卧, 全身放松, 一手放于腹部, 用鼻缓慢深吸气, 最大限度向外扩张腹部, 直至手感觉到腹部隆起。1-2 s后用嘴呼气, 呼气时嘴呈吹笛状, 最大限度向内收缩腹部, 直至腹壁下陷, 反复重复此动作, 完整的一呼一吸为1个动作, 20个/次, 1次持续时间5-6 min, 每4 h进行1次, 持续训练3 d。

观察组在对照组的基础上给予腹部按摩, 具体方法如下: 术后2 h开始有护理人员对产妇进行腹部按摩, 主要按摩部位为脐周、上腹以及双侧胁腹。护理人员双手保持清洁、温暖并涂抹足够的润肤油, 用手掌或大小鱼际肌紧贴体表做回旋推动动作, 双手交替顺时针循环, 5-10 min/次, 按摩时间以不影响产妇休息睡眠为宜, 按摩手法轻柔, 轻重均匀, 先轻后重, 以产妇耐受疼痛为准, 持续进行3d。

1.2.2 观察指标: 记录比较两组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间, 采用视觉模拟评分(Visual Analogue

Score, VAS)<sup>[4]</sup>对两组产妇术后4、8、12、24 h的切口疼痛程度进行评分, 以及干预过程中产妇出现拔管后尿潴留、便秘等并发症现象。

**统计学处理** 利用统计学软件SPSS19.0对本实验所得的全部数据进行分析处理, 其中腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间以及疼痛评分等计量资料用mean $\pm$ SD表示, 结果用 $t$ 进行检验, 并发症例数的统计用例表示, 构成比用(%)表示, 结果用 $\chi^2$ 进行检验,  $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇干预后胃肠功能恢复情况比较 观察组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间显著短于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

2.2 不同时刻VAS疼痛评分的比较 观察组术后4、8、12、24 h VAS疼痛评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 两组产妇疼痛评分与术后4 h比较, 术后8、12 h显著升高( $P<0.05$ ), 术后8 h后疼痛评分开始显著降低( $P<0.05$ ), 观察组术后24 h与术后4 h比较无明显差异( $P>0.05$ ), 对照组术后24 h仍显著高于术后4 h( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 两组产妇并发症发生率的比较 观察组出现便秘12例, 并发症发生率为4.80%, 对照组出现尿潴留10例, 便秘16例, 并发症发生率为10.40%, 观察组并发症发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.813$ ,  $P = 0.028$ )。

3 讨论

剖宫产手术在顺利取出胎儿的同时, 对产妇自身的机能产生一定的影响, 手术过程中使用麻醉药物以及手术创伤的作用, 引起交感神经兴奋, 导致产妇胃肠蠕动受到抑制, 从而造成产妇腹胀、便秘等, 严重影响产妇生活质量。手术中接触到为处于增大状态的子宫, 对肠管的



表 2 两组产妇不同时刻VAS疼痛评分比较结果 ( $n = 250$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	术后4 h	术后8 h	术后12 h	术后24 h
观察组	4.32 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>	8.04 $\pm$ 1.12 <sup>ac</sup>	5.34 $\pm$ 1.24 <sup>acde</sup>	4.31 $\pm$ 1.14 <sup>acdeg</sup>
对照组	4.68 $\pm$ 1.06	8.69 $\pm$ 0.65 <sup>c</sup>	6.04 $\pm$ 1.31 <sup>ce</sup>	4.98 $\pm$ 1.12 <sup>ceg</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 术后4 h; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 术后8 h; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs 术后12 h. VAS: 视觉模拟评分.

## 应用要点

腹部按摩配合腹式呼吸训练简单有效, 值得剖宫产手术后恢复的推广使用.

直接刺激较少, 主要为麻醉药物的作用. 在麻醉期间, 产妇由于胃肠功能紊乱活动减慢, 易发生腹胀、呕吐现象<sup>[5,6]</sup>. 对产妇饮食、睡眠、翻身、机体机能恢复造成严重影响. 此外, 切口疼痛会导致产妇术后翻身困难, 限制其活动范围, 不利于身体恢复. 有关资料显示<sup>[7,8]</sup>, 部分产妇由于术后护理不当引发并发症, 对产妇日常生活造成影响. 因此, 在对剖宫产术后产妇的护理中应加强产妇胃肠功能与疼痛护理, 预防并发症的发生. 临床常规护理对于剖宫产术后产妇胃肠功能护理措施并不完善, 产妇胃肠功能恢复较慢. 而腹部按摩配合腹式呼吸训练对于对胃肠功能的恢复具有一定的作用, 为制定最佳护理方案, 研究腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能的影响具有重要意义.

腹式呼吸训练是中国传统养生学常用的训练方法, 在临床上应用较为广泛. 腹式呼吸时是让横膈膜上下移动, 吸气时横膈膜下降脏器被挤到下方, 腹部膨胀, 呼气时易排出停滞在肺底部的二氧化碳. 加速血液循环, 心脏充分舒张, 保证对脏器的充分供氧量, 调整全身器官组织. 同时由于腹部肌肉紧张松弛交替发生, 膈肌与腹壁肌的运动和腹腔内压力的变化, 促进胃肠运动, 增加胃肠道蠕动, 加速小肠吸收, 促进体内废物的排出, 预防便秘<sup>[9]</sup>. 此外, 腹式呼吸对剖宫产术后产妇切口疼痛具有缓解作用, 腹式呼吸可以缓解产妇由于疼痛产生的焦虑情绪, 同时转移注意力, 减轻切口疼痛. 腹部按摩是一种由操作者用手对产妇体表或穴位进行按摩的方法, 具有疏通经络, 调和气血, 调理脏腑的作用. 腹部按摩一方面可以有效地改善患者的淋巴及血液循环, 促进胃肠功能的恢复, 另一方面作为直接机械刺激, 促进产妇肠道的蠕动, 进而改善排气、排便功能, 降低术后便秘发生的可能性<sup>[10]</sup>. 在对产妇腹部按摩的过程中, 很好的分散产妇的注意力, 减

轻其紧张心理, 从而减轻疼痛感. 大量临床资料显示<sup>[11,12]</sup>, 拔管后尿潴留的发生率较高. 而腹部按摩可以使膀胱和腹壁交通支血管血液循环得到显著改善, 缓解黏膜水肿和充血现象, 在腹壁神经的刺激下膀胱逼尿肌收缩, 进而膀胱内压力增大, 加速牵张感受器功能的恢复, 降低尿潴留发生的可能性. 有关研究<sup>[13]</sup>表明, 腹部按摩可以有效地改善剖宫产术后产妇的胃肠功能, 缓解疼痛. 另有研究指出<sup>[14,15]</sup>, 腹式呼吸训练对剖宫产术后产妇胃肠功能的恢复具有良好的效果.

在本实验的研究中, 在常规护理的基础上对照组给予腹式呼吸训练, 观察组给予腹部按摩配合腹式呼吸训练, 结果显示: 观察组产妇胃肠功能恢复效果优于对照组, 腹部疼痛评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义, 与相关研究的结论是较为吻合的. 分析其原因: 由上述理论中可知, 腹部按摩对于疼痛的缓解具有良好的作用, 同时促进胃肠功能的恢复, 而腹式呼吸训练同样对胃肠功能的恢复有较好的作用, 二者的联合使用使效果达到最佳. 此外在本实验的研究中, 观察组尿潴留、便秘等并发症的发生率显著低于对照组, 分析其原因: 腹部按摩对于尿潴留、便秘的发生具有预防作用, 而腹式呼吸训练仅仅预防便秘的发生, 观察组在二者相互配合的作用下, 有效的降低并发症的发生率.

总之, 剖宫产术后产妇胃肠功能受到严重影响, 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有借鉴意义和推广价值.

## 4 参考文献

- 1 Lurie S, Raz N, Boaz M, Sadan O, Golan A. Comparison of maternal outcomes from primary cesarean section during the second compared with first stage of labor by indication for the

# 同行评价

本文对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响进行研究,有一定的临床价值.

- 1 operation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 43-47 [PMID: 25218551 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.025]
- 2 程锡华, 陈晚先, 曾维. 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 483-485
- 3 王华利, 赖翠玉, 陈娟, 张中年, 张慧玲. 小茴香热敷配合腹部按摩促进剖宫产术后胃肠功能恢复的疗效观察. *护理研究* 2014; 28: 4304-4305
- 4 Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 989-993 [PMID: 4899510]
- 5 潘容花. 剖宫产术后腹胀原因分析及护理对策. *医学理论与实践* 2012; 25: 343-344
- 6 马士娟. 38例剖宫产术后便秘的原因分析及护理对策. *中外医学研究* 2013; 11: 100
- 7 黄榕芳. 剖宫产术后促进胃肠功能恢复的护理研究. *全科护理* 2015; 13: 136-138
- 8 刘俊华, 刘彦, 黄巧玲, 白雅娜. 医护一体化管理对剖宫产手术患者发生肠粘连的改善效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3804-3808
- 9 Nwafor MI, Aniebue UU, Nwankwo TO, Onyeka TC, Okafor VU. Perinatal outcome of preterm cesarean section in a resource-limited centre: a comparison between general anaesthesia and subarachnoid block. *Niger J Clin Pract* 2014; 17: 613-618 [PMID: 25244273 DOI: 10.4103/1119-3077.141428]
- 10 银萍. 腹部按摩对剖宫产术后促排气效果观察. *安徽卫生职业技术学院学报* 2014; 13: 69
- 11 El-Mazny A, El-Sharkawy M, Hassan A. A prospective randomized clinical trial comparing immediate versus delayed removal of urinary catheter following elective cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 111-114 [PMID: 25145762 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.034]
- 12 赵献荣. 两种不同的护理模式对剖宫产术后排尿影响的比较. *菏泽医学专科学校学报* 2011; 23: 61-62
- 13 董玉华, 罗琼, 胡引, 余晓燕. 腹式呼吸对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响. *护理与康复* 2011; 10: 214-215
- 14 薛明, 张冀红, 杨丽, 费英俊, 郭芳芳, 齐钰, 杨莹, 刘莹, 陈玥, 李爽. 剖宫产术后腹部按摩对促进胃肠功能恢复的效果观察. *护理实践与研究* 2012; 9: 39-40
- 15 冯小琼. 剖宫产术后腹部按摩对促进胃肠功能恢复的效果分析. *吉林医学* 2014; 35: 2815-2816

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 结直肠息肉的临床及病理特征分析180例

王统华, 周喜汉

王统华, 周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西  
壮族自治区百色市 533000

王统华, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题设计由王统华与周喜汉完成; 王统华负责  
论文写作; 周喜汉审核。

通讯作者: 王统华, 主治医师, 533000, 广西壮族自治区百  
色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。  
wth19821010@163.com  
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2016-04-12

修回日期: 2016-05-04

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-08

### Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases

Tong-Hua Wang, Xi-Han Zhou

Tong-Hua Wang, Xi-Han Zhou, Department of  
Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang  
Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi  
Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Tong-Hua Wang, Attending  
Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated  
Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18  
Zhongshan No. 2 Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang  
Autonomous Region, China. wth19821010@163.com

Received: 2016-04-12

Revised: 2016-05-04

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical and pathological  
characteristics of colorectal polyps.

**METHODS:** From January 2014 to March  
2015, 90 patients with colorectal adenomatous  
polyps treated at the Affiliated Hospital of  
Youjiang Medical College for Nationalities  
were included in a study group, and 90  
patients with non-adenomatous polyps were  
included in a control group. The clinical and  
pathological characteristics were compared  
between the two groups of patients.

**RESULTS:** The rate of bloody stool and  
average age differed significantly between  
the two groups ( $P < 0.05$ ), although there  
was no significant difference in the change  
in stool character, anal pendant expansion,  
diarrhea, abdominal pain, body mass index  
(BMI) or gender ( $P > 0.05$ ). The rates of high-  
grade intraepithelial neoplasia, low-grade  
intraepithelial neoplasia, lobulation, mucosal  
roughness and erosion, sessile polyps, multiple  
polyps, and polyps larger than 1 cm in  
diameter were significantly higher in the study  
group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Older age and bloody stool  
are main risk factors for adenomatous polyps.  
The presence of high-grade intraepithelial  
neoplasia, low-grade intraepithelial neoplasia,  
lobulation, mucosal roughness and erosion,  
sessile polyps, multiple polyps, or polyps  
larger than 1 cm in diameter suggests the  
possibility of malignant transformation.

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

**Key Words:** Colorectal polyps; Colorectal cancer;  
Precancerous lesions; Endoscopy; Pathological

### 背景资料

许多患者结直肠  
息肉没有明显外  
在表现, 仅靠内  
镜观察才能被发  
现。如果结直肠  
息肉的形状比较  
大, 则会引起患  
者的排便不畅,  
甚至便血的情况。  
对腺瘤性息肉进  
行细致分析及追  
踪观察, 可以发  
现其也是引起结  
直肠癌的主要因  
素, 因此在实际  
工作中要对其加  
以重视。

### 同行评议者

石振东, 副主任  
医师, 沈阳医学  
院附属第四医院/  
铁法煤业集团总  
医院老年病科  
VIP病房



## ■ 研究前沿

在本研究中出现癌变者均有腺瘤性息肉病史, 在以往的研究中非腺瘤性息肉也曾被认为良性病变, 本研究所选择的非腺瘤性息肉患者没有出现癌变, 但是随着人们对腺瘤性息肉研究的深入, 发现腺瘤性息肉中的管状腺瘤与非腺瘤性息肉中的增生性息肉均与自身的基底细胞有着密切的关系。

Wang TH, Zhou XH. Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2587-2591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2587>

## 摘要

**目的:** 了解结直肠息肉的临床资料, 探究结直肠息肉的病理特征。

**方法:** 选择2014-03/2015-03右江民族医学院附属医院收治的90例腺瘤性结直息肉患者作为研究组, 同时选择同一时期的90例非腺瘤性息肉患者作为对照组, 分析两组患者病理方面的差别。

**结果:** 研究组患者大便带血的发生几率和平均年龄与对照组相比有明显差异, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组和对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、体质量指数(body mass index, BMI)、性别等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 $\geq 1$  cm等方面均明显多于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 年龄较大、大便带血症状是腺瘤性息肉的主要危险因素, 而腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面糜烂、容易出现分叶、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等病理特征时, 可以提示患者具有结直肠息肉癌变的可能性。

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

**关键词:** 结直肠息肉; 结直肠癌; 癌前病变; 内镜; 病理

**核心提示:** 本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的临床表现进行探究, 得出研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对照组有明显的差异, 研究组和对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别等方面无明显差异。

王统华, 周喜汉. 结直肠息肉的临床及病理特征分析180例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2587-2591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2587>

## 0 引言

结直肠息肉是常见的下消化道疾病, 系结直肠黏膜出现的隆起样病变, 临床上分为非腺瘤性息肉与腺瘤性息肉两种。非腺瘤性息肉比较容易治疗, 痊愈几率比较大<sup>[1,2]</sup>。但是腺瘤性息肉由于活性比较大, 癌变的几率非常高, 几乎半数以上的结直肠癌是由腺瘤发展而成的, 因此腺瘤性息肉的发展速度、数量、大小等因素均可能成为癌变的“导火索”。为了更好地了解结直肠腺瘤性息肉的具体情况, 本研究对比分析结直肠腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者在病理方面存在的差别, 现总结报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机抽取2014-03/2015-03右江民族医学院附属医院收治的90例腺瘤性结直肠息肉患者作为研究组, 其中男性49例, 女性41例, 年龄19-83岁, 平均年龄为60.52岁 $\pm$ 1.47岁; 病理诊断为管状腺瘤26例, 绒毛状管状腺瘤30例, 绒毛状腺瘤34例。同时选择同一时期的90例非腺瘤性息肉患者作为对照组, 其中男性48例, 女性42例, 年龄18-80岁, 平均年龄为54.12岁 $\pm$ 1.36岁; 病理诊断为幼年性息肉23例, 增生性息肉35例, 炎性息肉32例。

**1.2 方法** 首先, 收集入选患者的具体临床资料。主要记录患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病情以及临床表现(大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、大便带血)等, 同时记录患者的家族史。另外, 对患者的病情进行临床诊断及病理组织学诊断并记录; 其次, 对上述资料进行整理。根据病情将所有入选者分为研究组(腺瘤性息肉组)与对照组(非腺瘤性息肉组), 详细记录两组内镜下所显示结肠息肉的情况, 以及结肠息肉的形态和病理特征<sup>[3,4]</sup>。

**统计学处理** 应用SPSS22.2统计学软件进行处理, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用 $t$ 检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的临床特征比较** 通过对两组患者的临床特征进行统计分析, 研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对照组有明显差异, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时研究组和

表 1 两组患者的临床特征比较 ( $n = 90$ )

参数	对照组	研究组	$\chi^2$ / $t$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	48/42	49/41	0.428	0.517
年龄(岁)	54.12 ± 1.36	60.52 ± 1.47	10.120	0.003
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 1.7	24.2 ± 1.8	11.524	0.164
大便带血	13	38	18.830	0.001
腹部疼痛	25	17	2.210	0.138
腹泻	21	13	2.627	0.106
肛门坠胀	11	8	0.663	0.417
大便性状改变及其他	20	14	1.478	0.225

■ 相关报道

研究认为腺瘤性息肉的体积越大, 切除的困难也就越大, 当直径超过2 cm的时候, 其出现癌变的几率可达到60%以上。而且腺瘤性息肉的数量过多, 也可能导致发生结直肠癌的几率明显增多。

表 2 两组患者的病理特征比较

参数	对照组	研究组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
息肉直径(cm)			6.400	0.011
<1	68	52		
≥1	22	38		
息肉数量			6.512	0.011
单发	69	53		
多发	21	37		
息肉位置			3.895	0.048
左半结肠	60	57		
右半结肠	22	15		
全结肠	8	18		
黏膜表面			4.364	0.037
光滑	54	40		
粗糙	25	38		
糜烂	11	22		
上皮内瘤变			4.191	0.041
低级别	66	53		
高级别	24	37		

对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别以及其他方面无明显差异, 无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

2.2 两组患者的病理特征比较 通过对两组患者的病理特征进行统计分析, 研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 $\geq 1$  cm等方面均明显多于对照组, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

### 3 讨论

结直肠息肉是临床常见的消化道疾病, 主要表现为结直肠黏膜的某个部分向外突出。许多患者结直肠息肉没有明显外在表现, 仅靠内镜观察才能被发现。如果结直肠息肉的形状比较大, 则会引起患者的排便不畅, 甚至便血的情

况<sup>[5-7]</sup>。目前许多医院使用电子结肠镜检查患者是否存在结直肠息肉及其发展情况。随着科技的不断进步, 目前将结直肠息肉从病理上分为幼年性息肉、增生性息肉、炎症性息肉以及腺瘤性息肉, 其中最常见的是腺瘤性息肉, 而且其对患者健康的影响也最大<sup>[8-10]</sup>。临床研究表明, 对腺瘤性息肉进行细致分析及追踪观察, 可以发现其也是引起结直肠癌的主要因素, 因此在实际工作中要对其加以重视。

近年来结直肠癌的发病率逐渐增高, 而与结直肠癌的出现有直接关系的腺瘤性息肉, 业已受到人们的广泛关注<sup>[11-13]</sup>。腺瘤性息肉的形状、发展速度、数量、大小以及病理均是导致癌变的主要因素, 所以临床上将腺瘤性息肉进行完全切除作为预防结直肠癌出现的重要措施。而腺瘤性息肉的体积越大, 切除的困难

## ■应用要点

如发现腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面出现糜烂的症状、容易出现分叶, 并且也出现了高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等情况, 则患者具有腺瘤恶变的较大可能性, 需要对此类患者进行立即治疗。

也就越大, 当直径超过2 cm的时候, 其出现癌变的几率可达60%以上。而且腺瘤性息肉的数量过多, 也可能导致发生结直肠癌的几率明显增多, 因此在临床工作中要对疑似存在腺瘤性息肉的患者进行仔细观察, 了解其临床表现和病理特征, 及时进行早期治疗, 降低息肉癌变的几率<sup>[14-16]</sup>。

在本研究中出现癌变者均有腺瘤性息肉病史, 在以往的研究中非腺瘤性息肉也曾被认为良性病变, 本研究所选择的非腺瘤性息肉患者没有出现癌变, 但是随着人们对腺瘤性息肉研究的深入, 发现腺瘤性息肉中的管状腺瘤与非腺瘤性息肉中的增生性息肉均与自身的基底细胞有着密切的关系; 如果没有进行有效的治疗或者控制, 均可能出现异变而导致结直肠癌的发生<sup>[17-19]</sup>。本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的临床表现进行探究得知, 研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对比组有明显的差异, 具有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组和对比组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别等方面无明显差异, 无统计学意义( $P>0.05$ )。从而说明虽然非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者均存在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、大便带血等症状, 但是腺瘤性息肉患者出现不良事件的几率明显高于非腺瘤性息肉患者, 尤其是从患者是否出现明显的大便带血进行分析, 可以预知患者出现癌变的可能性<sup>[20-22]</sup>。同时也可以发现年龄越大, 其出现腺瘤性息肉的几率也就越大, 因此在实际工作中, 要对年龄较大, 并且存在大便带血症状的患者进行内镜检查, 并且根据患者的不同病情选择针对性的治疗方案。另外, 本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的病理特征进行统计分析, 发现研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 $\geq 1$  cm等方面均明显多于对比组, 具有统计学意义( $P<0.05$ )。从而说明通过内镜进行观察腺瘤性息肉以后, 如果发现腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面出现糜烂的症状、容易出现分叶, 并且也出现了高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等情况, 则患者具有腺瘤恶变的较大可能性, 需要对此类患者进行立即治疗, 缓解患者的病情, 抑制腺瘤

的发展<sup>[23,24]</sup>。

总之, 年龄较大、大便带血是腺瘤性息肉的主要危险因素, 需要对其进行内镜检查。而当患者出现腺瘤性息肉体积比较大、数量比较多、表面糜烂、容易出现分叶、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等病理特征时, 则可以说明患者具有结直肠息肉癌变的可能性, 需要对其进行相应治疗, 以改善患者预后。

## 4 参考文献

- 1 苏芳, 罗雁, 李宇琛, 刘会领. 结肠息肉癌变因素分析. 首都医药 2012; 22: 28-29
- 2 宋春光, 梁晓辉, 薄挽澜. 内镜下对结直肠腺瘤性息肉切除的临床研究. 哈尔滨医科大学学报 2012; 46: 72-74
- 3 王登映. 单人操作结肠镜下治疗大肠腺瘤36例分析. 检验医学与临床 2011; 8: 2145
- 4 尹淑华, 王付军. 增生性息肉与锯齿状腺瘤研究现状. 济宁医学院学报 2011; 34: 142-144
- 5 韩冰, 徐建华, 张其胜, 姚忆蓉. 肠息肉内镜治疗术后并发症回顾性分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1128-1131
- 6 王敬源, 赵彦宁, 闫海, 王雪梅. 尼龙圈在结直肠粗蒂息肉内镜治疗中的应用. 中华全科医学 2013; 11: 1571-1572
- 7 张海涛, 赵秀珍, 孙浩, 李凯. 大肠息肉癌变的相关因素及内镜、病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2886-2889
- 8 陆丽. 不同年龄大肠息肉特点及内镜下治疗的疗效. 实用临床医学 2013; 14: 9-11
- 9 廖江涛, 李娟, 陈钢. 结直肠黏膜下切除术(EMR)中注入CO<sub>2</sub>的安全性及有效性观察. 中国医药指南 2013; 11: 90-91
- 10 贺明, 滑利民, 代文洁, 张可, 周长江. 大肠息肉内镜下治疗后并发症分析. 临床急诊杂志 2013; 14: 283-285
- 11 杨竞, 范南南, 蔡顺天, 杨云生. 2058例结直肠息肉病理类型和解剖位置分析. 解放军医学杂志 2013; 38: 391-394
- 12 方志恒, 汪全红, 钟平, 黄景山, 王贵和. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠广基病变. 中国普通外科杂志 2013; 22: 479-484
- 13 刘立晗, 吕春华. 内镜下结肠黏膜切除术(EMR)治疗结肠平坦型息肉临床疗效观察. 中国实用医药 2013; 8: 83
- 14 杨勇. 结肠息肉125例内镜下治疗体会. 检验医学与临床 2012; 9: 597-598
- 15 章春晓. 结直肠息肉病理检查结果临床分析. 中国现代医生 2011; 49: 111-112
- 16 冯莉芳, 赖仁胜, 刘丽, 谢玲, 吴晓斌, 张树鹏, 唐翔, 耿建祥. APC基因MCR区突变与大肠肿瘤患者临床发病的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 532-537
- 17 杨邵瑜, 蔡善荣, 张苏展. 家族性腺瘤性息肉病及其亚型的临床及遗传表现. 实用肿瘤杂志 2007; 22: 270-273
- 18 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征胃肠道息肉的药物治疗性治疗的进展. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 333-335
- 19 宁守斌, 毛高平, 曹传平, 白莉, 唐杰, 杨春敏, 周平, 陈英, 杜斌. 双气囊小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉的治疗价值. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1588-1591

- 20 Steele SR, Johnson EK, Champagne B, Davis B, Lee S, Rivadeneira D, Ross H, Hayden DA, Maykel JA. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4277-4288 [PMID: 23885138 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4277]
- 21 Nam JM, Onodera Y, Mazaki Y, Miyoshi H, Hashimoto S, Sabe H. CIN85, a Cbl-interacting protein, is a component of AMAP1-mediated breast cancer invasion machinery. *EMBO J* 2007; 26: 647-656 [PMID: 17255943 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605521]
- 22 Blumenthal RD, Hansen HJ, Goldenberg DM. Inhibition of adhesion, invasion, and metastasis by antibodies targeting CEACAM6 (NCA-90) and CEACAM5 (Carcinoembryonic Antigen). *Cancer Res* 2005; 65: 8809-8817 [PMID: 16204051 DOI: 10.1158/ijc.21496]
- 23 王海娇. 结直肠息肉临床特征及治疗方式分析. *中国保健营养* 2015; 25: 74, 76
- 24 谭笑. 对结直肠息肉行内镜下黏膜切除术的前瞻性评价. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 299

#### ■同行评价

本文设计合理, 论据充分, 论点明确, 对结直肠息肉的临床诊治具有指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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)



## 早期大肠癌双镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩

### 背景资料

大肠癌发病率逐年增高, 早期结肠癌预后好, 大多可通过内镜微创治疗获得根治。对于范围>3 cm的肿瘤单纯内镜下治疗可能会出现出血、穿孔、无法整块切除等并发症, 采用内镜和腹腔镜联合应用, 更加安全可靠, 缩短了手术时间, 创伤小、恢复快。

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩, 河北医科大学附属邢台市人民医院内镜室 河北省邢台市 054001

王艳红, 主治医师, 主要从事消化内科及消化内镜的诊疗研究。

作者贡献分布: 此课题由王艳红设计; 研究过程由王艳红、李书香、李增魁、吴义娟及赵春倩完成; 数据分析及文章撰写由王艳红完成。

通讯作者: 王艳红, 主治医师, 054001, 河北省邢台市红星街16号, 河北医科大学附属邢台市人民医院内镜室。  
[wangyanhong5566@163.com](mailto:wangyanhong5566@163.com)  
电话: 0319-3286126

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: 2016-06-08

### Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer

Yan-Hong Wang, Shu-Xiang Li, Zeng-Kui Li, Yi-Juan Wu, Chun-Qian Zhao

Yan-Hong Wang, Shu-Xiang Li, Zeng-Kui Li, Yi-Juan Wu, Chun-Qian Zhao, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, Xingtai 054001, Hebei Province, China

Correspondence to: Yan-Hong Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Xingtai 054001, Hebei Province, China. [wangyanhong5566@163.com](mailto:wangyanhong5566@163.com)

Received: 2016-03-29  
Revised: 2016-04-22  
Accepted: 2016-05-03  
Published online: 2016-06-08

### Abstract

**AIM:** To compare the feasibility and safety of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery with laparoscopy alone in the treatment of early colorectal cancer.

**METHODS:** A retrospective analysis was performed based on the clinical data for early colorectal cancer (tumor diameter between 3 and 5 cm) patients who underwent either endoscopic and laparoscopic cooperative surgery (50 cases) or laparoscopic surgery alone (45 cases). Operative time, intraoperative blood loss, postoperative complications, hospitalization time, metastasis, and recurrence rate were compared between the two groups.

**RESULTS:** Compared with the laparoscopic surgery alone group, the endoscopic and laparoscopic cooperative surgery group was associated with significantly shorter operative time (80.5 min  $\pm$  21.3 min *vs* 85.2 min  $\pm$  25.8 min,  $P < 0.05$ ) and less intraoperative blood loss (69.0 mL  $\pm$  25.9 mL *vs* 80.1 mL  $\pm$  36.7 mL,  $P < 0.05$ ). No postoperative complications occurred in either group, and hospitalization time showed no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The average follow-up time was 18 mo, and no metastasis or recurrence was found during the follow-up period.

**CONCLUSION:** Compared with laparoscopic surgery alone, endoscopic and laparoscopic cooperative surgery offers a minimally invasive and safe therapeutic approach for

### 同行评议者

刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学; 白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

early colorectal cancer.

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

Key Words: Early colorectal cancer; Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery; Laparoscopy

Wang YH, Li SX, Li ZK, Wu YJ, Zhao CQ. Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2592-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2592>

## 摘要

**目的:** 通过与腹腔镜治疗的有效性和安全性对比, 探讨内镜和腹腔镜联合应用在治疗早期大肠癌中的作用。

**方法:** 对95例确诊为早期大肠癌且病变范围在3.0-5.0 cm患者, 50例行内镜和腹腔镜双镜联合治疗(双镜组), 45例行腹腔镜切除治疗(腹腔镜组), 对比分析两组的手术时间、术中并发症、术中出血量、术后住院时间、术后并发症、复发和转移率。

**结果:** 双镜组与腹腔镜组比较, 手术时间短( $80.5 \text{ min} \pm 21.3 \text{ min}$  vs  $85.2 \text{ min} \pm 25.8 \text{ min}$ ,  $P < 0.05$ ), 术中出血量少( $69.0 \text{ mL} \pm 25.9 \text{ mL}$  vs  $80.1 \text{ mL} \pm 36.7 \text{ mL}$ ,  $P < 0.05$ ), 术后均无并发症发生, 术后住院时间分别为 $7.4 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$ 及 $7.2 \text{ d} \pm 1.9 \text{ d}$ , 无明显差异( $P > 0.05$ )。两组随访18 mo均未见复发和转移。

**结论:** 病变范围在3.0-5.0 cm的早期大肠癌, 双镜联合治疗与腹腔镜手术疗效相似, 但创伤小、恢复快, 更安全。

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

**关键词:** 早期大肠癌; 内镜联合腹腔镜治疗; 腹腔镜

**核心提示:** 大肠癌重在早发现、早治疗, 结合电子染色内镜、放大内镜、超声内镜检查, 准确评估其镜下分型、病理类型和浸润深度, 选择正确的治疗方案, 灵活的将腹腔镜与内镜的联合应用, 以达到治疗的安全性、精准性, 减少并发症, 提高患者术后的生活质量。

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩. 早期大肠癌双

镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2592-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2592>

## 0 引言

大肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来随着人民生活水平的提高、饮食习惯的改变, 发病率有逐渐升高的趋势。2012年肿瘤登记年报显示, 结直肠癌在肿瘤发病排行中上升到第2位<sup>[1]</sup>。研究表明局限于肠壁内的大肠癌, 5年生存率为90%<sup>[2]</sup>, 有局部淋巴结转移者为70%, 而发生远处转移者则仅为12%<sup>[2-4]</sup>。因此, 防治大肠癌的关键在于早发现、早诊断和早治疗。随着消化内镜诊疗技术的发展, 越来越多的消化道癌在无任何症状或仅有轻微症状的早期阶段即被发现, 特别是近年来内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)的应用, 使得内镜诊疗在早期大肠癌及癌前病变的治疗中得到了越来越广泛的应用<sup>[5]</sup>, 但同时也有一定的局限性, 对于肿瘤基底较宽者内镜下切除风险较大, 容易出现出血、穿孔或癌组织残留, 及时应用腹腔镜对穿孔、出血等并发症进行补救处理, 必要时对周围淋巴结进行活检或清扫<sup>[6]</sup>。同样, 单纯腹腔镜治疗早期大肠癌也同样存在着不足, 早期病变未侵及浆膜层, 腹腔镜定位困难, 内镜和腹腔镜联合应用可以有效地解决这一问题, 避免了腹腔镜手术的盲目性, 更加安全可靠, 既保证了根治效果, 也避免了不必要的过度治疗<sup>[7]</sup>。我们对近年来河北医科大学附属邢台市人民医院应用内镜联合腹腔镜治疗及腹腔镜手术治疗的早期大肠癌95例进行回顾性总结, 现将有关资料分析如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2009-01/2014-03河北医大附属邢台人民医院接受结肠镜检查并经病理确诊的早期结直肠癌95例的临床资料, 其中男50例, 女45例, 年龄29-75岁, 平均48.22岁±11.05岁。按照治疗方法不同, 将患者分为双镜组( $n = 50$ )和腹腔镜组( $n = 45$ )。纳入标准: (1)患

## ■ 研究前沿

通过电子染色内镜来判断早期结肠癌浸润范围, 通过放大电子内镜观察大肠黏膜腺管开口, 并进一步进行超声内镜检查, 依据病变部位的大小、浸润深度、有无淋巴结转移进行准确的分期。超声内镜检查可以准确判断肿瘤黏膜下浸润的层次, 进而判断病变是否适合行内镜与腹腔镜联合治疗。

## ■ 相关报道

内镜下微创治疗在早期结直肠癌治疗中起着重要的作用, 但对于>3 cm的肿瘤在切除过程中可能出现穿透性的损伤或穿孔、出血等并发症。腹腔镜治疗早期结直肠癌, 术者失去了开腹手术时的精细感觉, 对特殊部位的病变或未突破浆膜层的早期病变, 腹腔镜下难以精确定位、完成手术。

**■ 创新盘点**

双镜联合治疗早期结直肠癌, 术前行内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下染色标记。标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术后利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障。

者临床资料完好; (2)患者及家属知情, 并签署同意书; (3)依从性高, 能配合随访; (4)黏膜内癌或黏膜下层上1/3(SM1)浸润的黏膜下癌; (5)病变范围3.0-5.0 cm者。排除标准: (1)临床资料不详; (2)合并大肠早癌之外其他部位肿瘤; (3)术后病理与术前病理不符者; (4)合并严重心脑血管或呼吸道疾病。日本Olympus CF-2401电子结肠镜、Olympus H-260电子结肠镜, Olympus EU-M200内镜超声系统、超声探头采用Olympus UM-2R 频率为20 MHz, IT刀, Hook刀, Dua刀, COOK注射针, 止血夹, ERBE ICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器。

**1.2 方法**

**1.2.1 治疗:** 术前常规行结肠镜检查, 靛胭脂染色确定病灶位置与范围, 超声内镜确定病变深度, CT排除淋巴结转移, 分别进行内镜腹腔镜双镜联合治疗及单纯腹腔镜治疗。内镜腹腔镜双镜联合治疗包括: (1)腹腔镜辅助内镜切除术: 基底宽、直径>3.0 cm的肿瘤内镜下切除过程中易出现出血、穿孔、肿瘤残留等危险, 利用腹腔镜及时进行修补和缝合。一些除隐蔽部位肿瘤内镜下不易暴露、操作困难, 如结肠脾曲、肝曲和回盲部, 借助腹腔镜“顶、牵拉”来协助暴露病变部位, 并监测内镜切除过程中肿瘤处浆膜侧的情况, 避免损伤周围血管和脏器<sup>[7,8]</sup>。同时, 腹腔镜可以观察肿瘤周围淋巴结情况, 必要时进行活检和清扫<sup>[5]</sup>; (2)内镜辅助腹腔镜手术: 术前行内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下注射亚甲蓝等有色染料标记病变部位。染色标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术中腹腔镜医师可利用内镜灯光的光透为腹腔镜操作提供准确的定位。术后, 利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障。

**腹腔镜手术治疗:** 术前给予常规准备和肠道准备, 采用气管内插管静脉复合全麻, 患者取截石位, 建立气腹, 气腹压维持约12-14 mmHg左右。根据术前检查初步判断肿瘤所在位置, 插入1.0 cm Trocar置入摄像系统, 探查腹腔进行手术切除。

**1.2.2 术后处理及随访:** 术后禁食、抗感染和止血补液处理, 明确术中及术后有无并发症发生(出血、穿孔、癌组织残留等)。定期身体检查(每3-6 mo)随访复查肠镜, 腹部CT、胸部X线,

观察有无肿瘤转移及复发。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计学软件进行分析。手术时间、术中出血量、术后住院时间以mean±SD表示, 组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

术中均统一行快速冰冻切片病理检查而确诊为早期结直肠癌, 其中黏膜层癌56例, 黏膜肌层癌35例, 黏膜下层癌4例。术后全部病例均经常规病理再次证实。双镜组与腹腔镜组比较, 手术时间短( $80.5 \text{ min} \pm 21.3 \text{ min}$  vs  $85.2 \text{ min} \pm 25.8 \text{ min}$ ), 术中出血量少( $69.0 \text{ mL} \pm 25.9 \text{ mL}$  vs  $80.1 \text{ mL} \pm 36.7 \text{ mL}$ ), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后均无并发症发生, 术后住院时间分别为 $7.4 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$ 及 $7.2 \text{ d} \pm 1.9 \text{ d}$ , 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组随访18 mo均未见复发和转移。

**3 讨论**

随着微创技术的不断发展, 内镜、腹腔镜在治疗结直肠良恶性肿瘤中的应用日益成熟。早期大肠癌是指癌组织侵犯及黏膜或黏膜下层, 而不论其大小和是否有淋巴结转移的病变, 预后与病变的分期密切相关。其中局限于黏膜层的为黏膜内癌, 浸润至黏膜下层但未侵犯固有肌层者为黏膜下癌。黏膜固有层与黏膜肌层内不存在或极少存在淋巴管, 所以一般认为病灶局限于此的结肠癌不会发生淋巴结转移, 无需再行根治手术。早期结直肠癌预后良好、5年生存率超过90%<sup>[8]</sup>, 部分可行内镜微创治疗获得根治<sup>[9]</sup>。与传统的外科手术相比, 内镜微创治疗创伤小、恢复快、费用低, 且疗效相当<sup>[10-12]</sup>。术中对肿瘤浸润深度、范围及有无淋巴结转移的判断是选择合理术式的关键。对内镜诊断为结直肠癌的患者主要通过电子染色内镜[如内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)]来判断其浸润范围<sup>[13]</sup>, 通过放大电子内镜观察大肠黏膜腺管开口, 并进一步进行超声内镜检查, 依据病变部位的大小、浸润深度、有无淋巴结转移进行准确的分期。超声内镜检查可以准确判断肿瘤黏膜下浸润的层次<sup>[14]</sup>, 进而判断病变是否可以行内镜下治疗<sup>[15,16]</sup>。早期结直肠癌我们可以选择内镜下治疗(EMR、ESD、STER), EMR和ESD目前是治疗早期消化系肿瘤及消

**■ 应用要点**

内镜和腹腔镜两种微创技术的结合, 优势互补, 使手术变得更简单、更加安全可靠, 既扩大了内镜治疗的适应证, 又避免了传统手术的过度治疗, 使早期结直肠癌的治疗进入了一个新的微创阶段。



化道黏膜和黏膜下层病变的常用方法<sup>[17]</sup>, 但对于范围>3 cm的病变单纯内镜下治疗可能会出现出血、穿孔<sup>[18,19]</sup>、腹膜炎<sup>[20]</sup>、无法整块切除<sup>[21]</sup>等并发症, 并且存在切除范围不足癌组织残留的隐患<sup>[22]</sup>, 及时应用腹腔镜辅助治疗, 对穿孔、出血等并发症进行补救处理, 必要时对周围淋巴结进行活检或清扫。隐蔽部位肿瘤内镜下不易暴露、操作困难, 借助腹腔镜“顶、牵拉”来协助暴露病变部位, 并监测内镜切除过程中肿瘤处浆膜侧的情况, 避免损伤周围血管和脏器。腹腔镜治疗消化道肿瘤安全可靠, 创伤小、恢复快<sup>[23-25]</sup>, 但术者失去了开腹手术直接接触病灶的优势, 如果不切开胃肠道, 腹腔镜只能探查腹腔, 使得胃肠道内部的一些特殊部位的病变或未突破浆膜层的早期病变难以准确定位, 有漏诊、误切等风险<sup>[26,27]</sup>。利用内镜和腹腔镜联合治疗, 可以更好地暴露病变部位<sup>[28,29]</sup>, 术前内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下注射等有色染料标记病变部位。标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术中腹腔镜医师可利用内镜灯光的光透为腹腔镜操作提供准确的定位。术后, 利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障, 使手术更加安全可靠。我们的研究发现双镜组手术时间、术中出血量均明显的少于腹腔镜组。

由此可见内镜和腹腔镜双镜联合应用可充分发挥两者的优势<sup>[30]</sup>、简化操作、定位准确、缩短了手术时间, 创伤小, 出血少, 较少出现术后并发症。术前的结肠镜检查、病理活检有助于早期结肠癌的确诊; 内镜下染色观察和超声内镜检查有助于更好地对癌变范围、浸润程度以及是否伴有区域淋巴结转移等情况进行判断<sup>[28]</sup>。另外, 术中腹腔镜探查能进一步明确病变肠段周围淋巴结的转移情况, 术中快速冰冻切片检查则能更好地明确肿瘤浸润程度, 均有助于指导手术的操作。本组中黏膜内癌和黏膜肌层癌91例术后常规病理检查未发现区域淋巴结转移或血管内存在癌栓, 术后随访治疗效果良好。4例癌变浸润至黏膜下层患者中有1例术中腹腔镜探查、快速冰冻切片和术后常规病理检查发现伴有淋巴结转移, 在腹腔镜根治术后给予了必要的辅助化疗, 随访12 mo无复发。

因此, 早期发现大肠癌, 并将内镜与腹腔镜两种微创技术灵活的联合应用, 优势互补, 使手术中病灶定位更精确, 手术更简单、创伤小、恢复快, 既保证了治疗的安全性、精准性, 又提高了患者术后的生活质量。

#### 4 参考文献

- 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 55-60
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
- Ries L, Melbert D, Krapcho M. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007
- Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 295-308 [PMID: 15537574]
- 汪建平, 王磊. 当前中国结直肠癌诊治所面临的问题和挑战. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 521-534
- Jang JH, Kirchoff D, Holzman K, Park K, Grieco M, Cekic V, Naffouje S, Kluft J, Whelan RL. Laparoscopic-facilitated endoscopic submucosal dissection, mucosal resection, and partial circumferential ("wedge") colon wall resection for benign colorectal neoplasms that come to surgery. *Surg Innov* 2013; 20: 234-240 [PMID: 22858573 DOI: 10.1177/1553350612456098]
- 姚礼庆, 时强, 钟芸诗. 双镜联合治疗在结直肠疾病中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 6640-6643
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2088-2100 [PMID: 20420948 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066]
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京). *中华医学会杂志* 2015; 95: 2235-2252
- Lee EJ, Lee JB, Lee SH, Kim do S, Lee DH, Lee DS, Youk EG. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors--1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013; 27: 31-39 [PMID: 22729707 DOI: 10.1007/s00464-012-2403-4]
- Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Murakami Y, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551-559; quiz e14 [PMID: 23232297 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.003]
- Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 718-724 [PMID: 23918621 DOI: 10.1055/s-0033-1344234]

#### ■名词解释

早期大肠癌: 是指癌组织侵及黏膜或黏膜下层, 而不论其大小和是否有淋巴结转移的病变, 预后与病变的分期密切相关。



# ■ 同行评价

双镜联合治疗早期大肠癌这个题目有一定的创新性, 研究结果具有一定的参考价值。

- 13 Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau JM, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435-449 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]
- 14 Lachter J, Bishara N, Rahimi E, Shiller M, Cohen H, Reshef R. EUS clarifies the natural history and ideal management of GISTs. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1653-1656 [PMID: 19102362]
- 15 Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625-632 [PMID: 23910062 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.185]
- 16 Gall TM, Markar SR, Jackson D, Haji A, Faiz O. Mini-probe ultrasonography for the staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O1-O8 [PMID: 24119196 DOI: 10.1111/codi.12445]
- 17 Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012; 24: 443-447 [PMID: 23078437 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01303.x]
- 18 Franklin ME, Portillo G. Laparoscopic monitored colonoscopic polypectomy: long-term follow-up. *World J Surg* 2009; 33: 1306-1309 [PMID: 19280252 DOI: 10.1007/s00268-009-9967-8]
- 19 林宗伟, 刘立, 谢有志, 蓝光会. 腹腔镜与结肠镜联合治疗结肠直肠癌58例体会. *临床外科杂志* 2012; 20: 338-339
- 20 洪伟勤, 王小忠, 彭启全, 黄耀奎, 张晓鹏. 内镜粘膜下剥离术或挖除术治疗上消化道疾病的体会. *中国现代医药杂志* 2013; 15: 17-20
- 21 Hori K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, Ramberan H, Yahagi N, Yamamoto K. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy* 2014; 46: 862-870 [PMID: 25208032 DOI: 10.1055/s-0034-1377205]
- 22 Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM. The mini-laparoscopic intragastric resection of a gastroesophageal stromal tumor: a novel approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 82-85 [PMID: 10789578]
- 23 鲍新民, 陈卫健, 林荣启, 熊功友. 双镜联合治疗结肠良恶性肿瘤可行性研究(附78例分析). *吉林医学* 2011; 32: 288-289
- 24 Faiz O, Warusavitarne J, Bottle A, Tekkis PP, Darzi AW, Kennedy RH. Laparoscopically assisted vs. open elective colonic and rectal resection: a comparison of outcomes in English National Health Service Trusts between 1996 and 2006. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1695-1704 [PMID: 19966600 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b55254]
- 25 郑民华. 腹腔镜胃肠肿瘤手术发展之20年及展望. *外科理论与实践* 2009; 14: 583-585
- 26 Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Halligan S. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 1194-1202 [PMID: 23414650 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2]
- 27 马万里, 姚坤侯, 胡军红, 张军杰, 胡宝利, 雍春花, 丁瑞. 腹腔镜辅助下全结肠切除术10例报告. *中国微创外科杂志* 2013; 13: 181-183
- 28 吴淼, 张诚华, 董少良, 张少波, 姚清勇, 廖泽飞, 施建设. 腹腔镜、结肠镜双镜联合在直肠手术中应用13例报告. *临床军医杂志* 2007; 35: 528-539
- 29 Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Yokoo T, Ishii T. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112: 924-933 [PMID: 18181096 DOI: 10.1002/cncr.23248]
- 30 陆爱国. 双镜联合治疗结肠直肠癌的临床应用现状. *外科理论与实践* 2009; 14: 596-597

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例

夏会, 袁学敏, 姜开通

夏会, 滨州医学院 山东省烟台市 264000

袁学敏, 姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

夏会, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 论文撰写由夏会完成; 病例信息收集由袁学敏完成; 论文校对审阅由姜开通完成.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路27号, 临沂市人民医院消化二科. [kaitongjiang@163.com](mailto:kaitongjiang@163.com)

收稿日期: 2016-04-14

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-08

### Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report

Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang

Hui Xia, Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. [kaitongjiang@163.com](mailto:kaitongjiang@163.com)

Received: 2016-04-14

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-08

### Abstract

Duodenal bulb carcinoma is very rare, and its metastasis to the bile duct is even extremely rare. As a result, both tend to be misdiagnosed or have a missed diagnosis. Here we report a case of bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma after surgery, which was initially misdiagnosed as cholangitis. A definite diagnosis was made by postoperative pathology after biliary intestinal anastomosis. Our case suggests that clinicians should enhance their awareness of duodenal adenocarcinoma and its metastasis to the bile duct to reduce or avoid missed diagnosis and misdiagnosis and improve patients' survival rate.

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

Key Words: Carcinoma of the duodenal bulb; Carcinoma of the bile duct; Adenocarcinoma; Diagnosis

Xia H, Yuan XM, Jiang KT. Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2597-2600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2597>

### 摘要

十二指肠球癌临床上极其罕见, 发生胆管转移者更是鲜为人知, 极易导致漏诊、误诊, 本例患者十二指肠球癌术后发生胆管转移误诊为胆管炎, 经胆肠吻合手术后病理确诊. 在临床工作中, 我们应加强对十二指肠腺癌的认识, 同时也应注意其发生胆管转移的可能, 尽量减少漏诊、误诊的情况, 提高患者的生存率.

### 背景资料

十二指肠球癌在临床中较少, 加之十二指肠因解剖和生理上都具有特殊性, 缺乏早期特异性临床表现, 易延误诊断, 本文总结了作者临床工作中所遇到的1例十二指肠球癌术后转移误诊的经验与教训, 加强大家对十二指肠球癌的认识.

### 同行评议者

高道键, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

## ■ 研发前沿

内窥镜在十二指肠疾病中的应用是目前消化界研究的热点, 如何提高十二指肠球癌或转移性胆管癌的诊断是我们亟待研究的问题。

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

**关键词:** 十二指肠球癌; 胆管癌; 腺癌; 诊断

**核心提示:** 病例报告呈现了1例十二指肠球癌术后胆管转移误诊的病例, 提示我们一定要加强对十二指肠球癌的认识, 且有胆管转移的可能, 在临床工作中我们需要提高警惕, 减少误诊率, 延长患者生存期。

夏会, 袁学敏, 姜开通. 十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2597-2600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2597>

## 0 引言

十二指肠腺癌是一种极其罕见的恶性肿瘤, 占消化道恶性肿瘤的0.4%, 占小肠腺癌的45%<sup>[1]</sup>, 占原发性十二指肠癌78%-86%<sup>[2-4]</sup>. 其中大部分发生在乳头部, 其次是降部, 球部极少. 因此很多医务工作者有球部无癌的错误认识, 对本病认识不够, 而且缺乏特异的临床表现, 因此误诊率高达79.4%<sup>[5]</sup>. 十二指肠癌早期缺乏特异性症状, 可表现为上腹部疼痛、厌食、恶心呕吐、上消化道出血、乏力等, 与许多消化系良性疾病相似, 常易误诊为消化系的良性疾病<sup>[6]</sup>. 现就十二指肠球部腺癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例临床资料报告如下。

## 1 病例报告

患者, 男, 50岁, 以“腹痛、腹胀半年”入院. 患者于半年前无明显诱因出现腹痛、腹胀, 疼痛以夜间为著, 无恶心、呕吐. 曾多次行钡餐透视检查, 均未见异常, 自行口服抑酸、胃黏膜保护剂等药物治疗(具体不详), 未见明显好转来院. 查体: 一般情况可, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺无异常, 剑突下轻压痛. 肝脾未及, 肝区及双肾区无叩击痛, 肠鸣音3次/min, 移动性浊音阴性. 胃镜检查示: 十二指肠球部左前壁可见一凹陷性溃疡, 大小约2.0 cm×1.8 cm, 表覆厚有白苔及陈旧性出血, 周围黏膜充血水肿隆起, 边界不规则. 镜下诊断: 十二指肠球部溃疡(A2期). 病理诊断: (十二指肠)中分化腺癌. 肿瘤标志物: NSE 35.0 ng/mL(正常值 0-15 ng/mL), CA72-4: 7.36 U/mL(正常值 0-6.9 U/mL), AFP、CEA、CA199、CA125、PSA、

FP5A、F/P和CYFRA21-1均在正常范围. 全身骨骼ECT、胸部CT平扫及全腹部CT平扫均未见异常. 于入院5 d后在全麻下行胃大部切除术, 毕Ⅱ式吻合. 术后病理诊断: (十二指肠)中分化腺癌(溃疡型S 6.0 cm×3.5 cm), 侵犯浆膜, 肠旁淋巴结3/3查见癌转移, 另送切缘两段均未查见癌. 免疫组织化学示: P53(-), Bcl-2(-), P27(-), Ki-67(40%). 术后给予抗感染及对症支持治疗, 10 d后出院, 未给予化疗及其他特殊治疗, 出院后无明显不适, 进食睡眠可. 术后3、6 mo患者一般情况较好, 曾2次返院复查胃镜均未见明显异常, 之后患者未再继续复查. 胃镜检查如图1, 病理检查如图2.

14 mo后, 患者因“全身皮肤黏膜黄染伴发热20 d”入院. 患者于20 d前出现寒战、发热, 体温最高38.5℃, 全身皮肤黏膜黄染伴瘙痒, 尿液呈浓茶色, 大便灰白, 进食睡眠差, 无恶心、呕吐, 腹部B超示胆管炎症, 给予青霉素治疗3 d后无好转. 查体: 全身皮肤黏膜及巩膜轻度黄染, 右上腹压痛, 其他检查未见明显异常. 上腹部CT平扫示: 肝门区胆管及肝内胆管扩张, 胆总管及胰腺未见明显异常. 肿瘤标志物示: CA199 67.71 kU/L(正常值<35 kU/L), NSE、CA72-4、AFP、CEA、CA125、PSA、FP5A、F/P和CYFRA21-1均在正常范围. 肝功: 白蛋白: 33.6 g/L, GGT: 1325.5 U/L, 直接胆红素: 40.98 μmol/L, 间接胆红素: 28.75 μmol/L, 总胆红素: 69.73 μmol/L. 4 d后给予经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)及支架植入术, PTCD造影示: 肝内胆管扩张, 胆总管上端狭窄, 良性狭窄可能性大, 取引流液进行细胞学检查未见明显异常. 患者黄疸逐渐减轻, 无发热, 住院10 d后出院, 复查GGT: 667 U/L, 直接胆红素: 9.39 μmol/L, 间接胆红素: 15.16 μmol/L, 总胆红素: 25 μmol/L. 出院后无明显不适, 进食睡眠尚可. 3 mo后再次出现发热, 黄疸, 上腹部CT平扫示: 肝门区胆管、肝内胆管扩张, 胆总管支架周围软组织增厚, 胰头饱满, 腹腔及腹膜后淋巴结肿大, 中量腹水, 考虑十二指肠球部腺癌广泛转移, 腹水脱落细胞学检查示腺癌细胞, 给予姑息性切除, 胆肠吻合, 病理结果示胆管中分化腺癌, 结合病史考虑源于十二指肠, 并给予放射治疗及全身营养、对症支持治疗, 半年后死亡.

## ■ 创新盘点

本文主要是报道了1例十二指肠球癌术后胆管转移, 目前十二指肠球癌罕见, 并发胆管转移者更是鲜有报道。



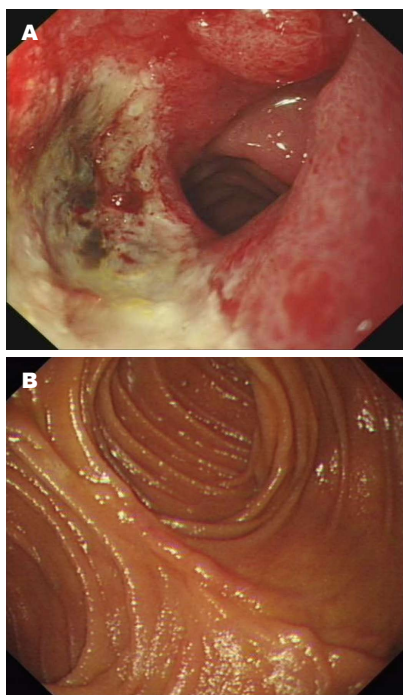


图 1 胃镜检查图片. A: 胃镜下十二指肠球部腺癌; B: 14 mo后胃镜复查.

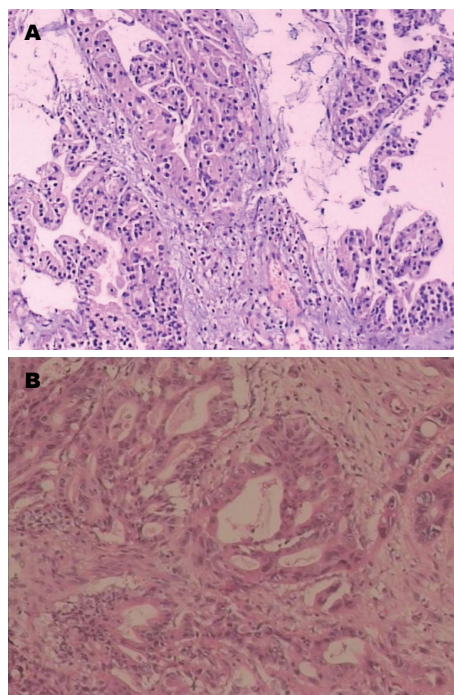


图 2 病理检查图片(HE × 200). A: 第一次术后病理: 十二指肠中分化腺癌; B: 第二次术后病理: 胆管中分化腺癌.

#### 名词解释

十二指肠球癌: 指发生在十二指肠球部, 起源于十二指肠黏膜上皮的癌, 本病早期症状一般不明显, 可有上腹部疼痛、厌食、恶心、呕吐、贫血及黄疸等临床表现.

## 2 讨论

十二指肠腺癌尽管是一种罕见的疾病, 但其却占到了小肠腺癌的35%-55%<sup>[7]</sup>. 尽管检查和治疗手段不断提高, 围手术期死亡率不断降低, 5年的生存率也只有45%-55%<sup>[1,8,9]</sup>. Bakaeen等<sup>[10]</sup>研究表明, 十二指肠癌患者的生存期与肿瘤的分期明显相关, 0期患者100%可以达到长期存活. 因此, 早期发现早期治疗对十二指肠癌的治疗是非常重要的, 可以显著的提高患者的生存期. Bakaeen等<sup>[10]</sup>对130例十二指肠息肉样病变的病理结果进行统计, 其中33%为恶性病变, 88%是癌起源, 16.3%的癌来源于肺、乳房、结肠和胰腺的转移: 67%是良性病变或正常黏膜, 其中41%的良性病变没有组织学的异常, 剩余的14.9%是腺瘤样病变, 13.8%有明显的炎症. 因此我们应增强对十二指肠病变的认识, 对可疑病变进行活组织检查, 避免漏诊延误治疗.

复习病史, 该患者因腹痛腹胀半年入院, 曾多次行钡餐检查未见异常, 半年前没有进行胃镜检查, 延误了诊断和治疗. 因此, 在临床工作中, 对于持续上腹部不适且常规治疗未见好转的患者, 应给予常规内镜检查, 在直视下发现病变, 并对可疑病变进行活组织检查, 据Kanthan等<sup>[11]</sup>经验, 在发现十二指肠病变可疑时, 尤其是经病理证实为恶性病变时, 应常规

给予双肺、乳腺、胰腺和结肠检查, 以避免盲目治疗病变而延误了原发病的治疗. 在患者胃大部手术14 mo后, 患者出现全身皮肤黏膜黄染伴发热, 在门诊诊断为胆管炎, 给予常规抗炎等治疗后未见好转, 再次入院, 胃镜检查未见复发病灶, CT见肝门区胆管及肝内胆管扩张, 胆总管及胰腺未见明显异常. 但是肿瘤标志物CA199: 67.71 kU/L(正常值<35 kU/L)升高, 我们应当考虑患者的十二指肠球部腺癌转移的可能, 但是PTCD引流液进行细胞学检查未见明显异常使我们放松了警惕. 胃大部切除术后17 mo后, 患者再次出现发热, 黄疸, 以及腹部CT、脱落细胞学检查的异常表现, 以及后续的姑息性切除后的病灶病理显示胆管中分化腺癌, 考虑源于十二指肠, 证实了我们之前的推测. 肿瘤患者当原发病灶切除以后, 我们不能存在完全治愈的侥幸心理, 我们要进行后续的随访, 术后应当嘱托患者定期进行复查, 包括内镜、肿瘤标志物、上腹部CT等检查, 尤其是当患者再次出现报警信号时我们一定要想到肿瘤复发转移的可能.

十二指肠球癌术后治疗方案有以下3种: (1)以5-Fu为基础的化疗方案; (2)单纯的放射治疗; (3)放化疗同步治疗方案. 但十二指肠球癌术后是否给予辅助性放化疗目前还存在一定

### 同行评价

十二指肠腺癌在临床上较为少见, 极易被消化科及内镜医师忽视。本文是很好的一个病例, 便于临床工作者加强对十二指肠腺癌临床表现、内镜特点及治疗方案的学习和认识。

的争议, 其中多数学者认为辅助性的放化疗可以作为控制复发的主要手段<sup>[12]</sup>, Ruiz-Tovar等<sup>[13]</sup>认为十二指肠腺癌术后患者辅以放化疗可以提高患者的生存率。万德培等<sup>[14]</sup>进行的回顾性研究认为根治性手术切除辅以化疗可以延长患者生存时间。Mayo及John Hopkins医院对历年随访数据发现, 术后放化疗对于生存期、无瘤生存期及复发时间均无明显改善作用。罗云飞<sup>[15]</sup>研究认为术后辅助治疗可以用在高危病例的治疗中, 对于降低复发率有一定作用。目前由于该疾病病例数较少, 回顾性分析数据的完整性以及准确性还存在一定的限制, 因此还需要大量具有前瞻性的研究手段来分析十二指肠腺癌术后辅助治疗的意义。

### 3 参考文献

- Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenes HR. Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: factors important for relapse and survival. *J Surg Oncol* 2009; 100: 144-148 [PMID: 19544358 DOI: 10.1002/jso.21319]
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249: 63-71 [PMID: 19106677 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e4641]
- Cunningham JD, Aleali R, Aleali M, Brower ST, Aufses AH. Malignant small bowel neoplasms: histopathologic determinants of recurrence and survival. *Ann Surg* 1997; 225: 300-306 [PMID: 9060587]
- Chung WC, Paik CN, Jung SH, Lee KM, Kim SW, Chang UI, Yang JM. Prognostic factors associated with survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 34-40 [PMID: 21437160 DOI: 10.3904/kjim.2011.26.1.34]
- 顾雁, 周绍娟, 樊代明. 原发性十二指肠癌的误诊分析. *中华内科杂志* 1998; 37: 4
- 黄修海, 刘庚勋, 李介秋. 内镜诊断原发性十二指肠球部腺癌1例. *临床与病理杂志* 2014; 34: 222-224
- Ross WA, Bismar MM. Evaluation and management of periampullary tumors. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 362-370 [PMID: 15341711 DOI: 10.1007/s11894-004-0051-0]
- Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999; 86: 2693-2706 [PMID: 10594865 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142]
- Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, Yeo CJ. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 79-87 [PMID: 9841972 DOI: 10.1016/S1091-255X(98)80107-8]
- Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersma LM, Schleck CD, Donohue JH. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000; 135: 635-641; discussion 641-642 [PMID: 10843358 DOI: 10.1001/archsurg.135.6.635]
- Kanthan R, Gomez D, Senger JL, Kanthan SC. Endoscopic biopsies of duodenal polyp/mass lesions: a surgical pathology review. *J Clin Pathol* 2010; 63: 921-925 [PMID: 20876326 DOI: 10.1136/jcp.2010.081000]
- Muller AJ, Scherle PA. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 613-625 [PMID: 16862192]
- Ruiz-Tovar J, Martínez-Molina E, Morales V, Sanjuanbenito A. [Primary small bowel adenocarcinoma]. *Cir Esp* 2009; 85: 354-359 [PMID: 19344893 DOI: 10.1016/j.ciresp.2008.12.007]
- 万德培, 梁健涛, 莫伟峰, 张子通, 赵曦. 56例原发性十二指肠肿瘤术式选择与分析. *中国医药导报* 2011; 8: 41-42
- 罗云飞. 原发性十二指肠腺癌治疗及预后研究进展. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 681-684

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T,  $V_{max}$ 不能Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $45.6\text{ 岁} \pm 24\text{ 岁}$ ,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ .  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , 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 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 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、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 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%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  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 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$ , SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$ , 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$ , 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$ , 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$ . 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

### 4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

### 4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

### 4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

### 4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

### 4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。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](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



- |   |  |
|---|--|
| <p>2016-01-21/23<br/>                 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://gicasym.org/">http://gicasym.org/</a></p> <p>2016-02-20/24<br/>                 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)<br/>                 会议地点: 日本<br/>                 联系方式: <a href="http://www.apasl2016.org/">http://www.apasl2016.org/</a></p> <p>2016-03-04/05<br/>                 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://aemg.unige.ch/">http://aemg.unige.ch/</a></p> <p>2016-03-09/11<br/>                 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)<br/>                 会议地点: 西班牙<br/>                 联系方式: <a href="http://www.aihcc.com/">http://www.aihcc.com/</a></p> <p>2016-03-10/12<br/>                 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)<br/>                 会议地点: 瑞士<br/>                 联系方式: <a href="http://www.ncgicc.com/">http://www.ncgicc.com/</a></p> <p>2016-03-16/19<br/>                 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.sages.org/">http://www.sages.org/</a></p> <p>2016-04-13/17<br/>                 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)<br/>                 会议地点: 西班牙<br/>                 联系方式: <a href="http://www.easl.eu/">http://www.easl.eu/</a></p> <p>2016-04-16/20<br/>                 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.aacr.com.cn/">http://www.aacr.com.cn/</a></p> <p>2016-04-30/05-04<br/>                 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.ascrs.org/">http://www.ascrs.org/</a></p> <p>2016-05-21/24<br/>                 2016年美国消化疾病周(DDW)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.ddw.org/">http://www.ddw.org/</a></p> <p>2016-05-25/28<br/>                 第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)<br/>                 会议地点: 希腊<br/>                 联系方式: <a href="http://www.espghancongress.org/">http://www.espghancongress.org/</a></p> | <p>2016-06-03/07<br/>                 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://am.asco.org/">http://am.asco.org/</a></p> <p>2016-06-09/12<br/>                 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.io-central.org/">http://www.io-central.org/</a></p> <p>2016-06-14/17<br/>                 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)<br/>                 会议地点: 捷克<br/>                 联系方式: <a href="http://www.esgar.org/">http://www.esgar.org/</a></p> <p>2016-06-15/18<br/>                 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)<br/>                 会议地点: 荷兰<br/>                 联系方式: <a href="http://eaes.info/">http://eaes.info/</a></p> <p>2016-09-14/17<br/>                 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)<br/>                 会议地点: 加拿大<br/>                 联系方式: <a href="http://www.caro-acro.ca/">http://www.caro-acro.ca/</a></p> <p>2016-09-23/25<br/>                 2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)<br/>                 会议地点: 印度<br/>                 联系方式: <a href="http://www.isucrs.org/">http://www.isucrs.org/</a></p> <p>2016-10-05/08<br/>                 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)<br/>                 会议地点: 加拿大<br/>                 联系方式: <a href="http://www.aihcc.com">http://www.aihcc.com</a></p> <p>2016-10-07/11<br/>                 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)<br/>                 会议地点: 丹麦<br/>                 联系方式: <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a></p> <p>2016-10-15/19<br/>                 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)<br/>                 会议地点: 奥地利<br/>                 联系方式: <a href="http://www.ueg.eu/">http://www.ueg.eu/</a></p> <p>2016-11-02/05<br/>                 2016年亚太消化病周(APDW)<br/>                 会议地点: 日本<br/>                 联系方式: <a href="http://www.apdw2016.org/">http://www.apdw2016.org/</a></p> <p>2016-11-14/16<br/>                 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)<br/>                 会议地点: 美国<br/>                 联系方式: <a href="http://www.aicr-congress.com/">http://www.aicr-congress.com/</a></p> |
|---|--|



成杰 副主任护师  
华北理工大学附属医院

康春博 副主任医师  
航天中心医院

程斌 教授  
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

蓝宇 教授  
北京积水潭医院

池肇春 教授  
青岛市市立医院消化内科

李宁 主任医师  
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

戴菲 主任医师  
西安交通大学医学院第二附属医院

刘德良 教授  
中南大学湘雅二医院消化内科

丁向春 主任医师  
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

刘绍能 主任医师  
中国中医科学院广安门医院

董蕾 教授  
西安交通大学第二附属医院

陆斌 副教授  
中国人民解放军第二军医大学

方哲平 主任医师  
浙江省台州医院肝胆外科

卢宁 副主任医师  
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

高英堂 研究员  
天津市第三中心医院

毛高平 主任医师  
中国人民解放军空军总医院

龚作炯 教授  
武汉大学人民医院感染科

孟立娜 教授  
浙江中医药大学附属第一医院消化科

顾国利 副主任医师  
中国人民解放军空军总医院

牛春燕 教授  
西安医学院第一附属医院

黄颖秋 教授  
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

沈志勇 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

贾永森 副教授  
华北理工大学中医学院基础教学部

宋京海 主任医师  
北京医院普通外科

焦作义 教授  
兰州大学第二医院普外一科

隋红 副教授  
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院

孙维会 副主任医师  
青岛市城阳人民医院感染科

蒋敬庭 教授  
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

孙昀 副主任医师  
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

## 志谢

汤朝晖 主任医师  
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授  
长春中医药大学

王阁 教授  
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王志明 教授  
中南大学湘雅医院普通外科

文彬 研究员  
广州中医药大学脾胃研究所

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科

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  
北京大学肿瘤医院

叶海丹 副主任护师  
中山大学附属第一医院

张红 教授  
陕西中医药大学

张宏 教授  
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授  
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张涛 副主任医师  
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张伟 副主任医师  
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员  
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授  
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

郑培永 研究员  
上海中医药大学附属龙华医院

朱元民 主任医师  
北京大学人民医院消化内科

周建奖 教授  
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周翔宇 副主任医师  
泸州医学院附属医院



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



ISSN 1009-3079

