世界华人消化杂志

www.wjgnet.com

二零一六年十一月八日 第二十四卷 第三十一期

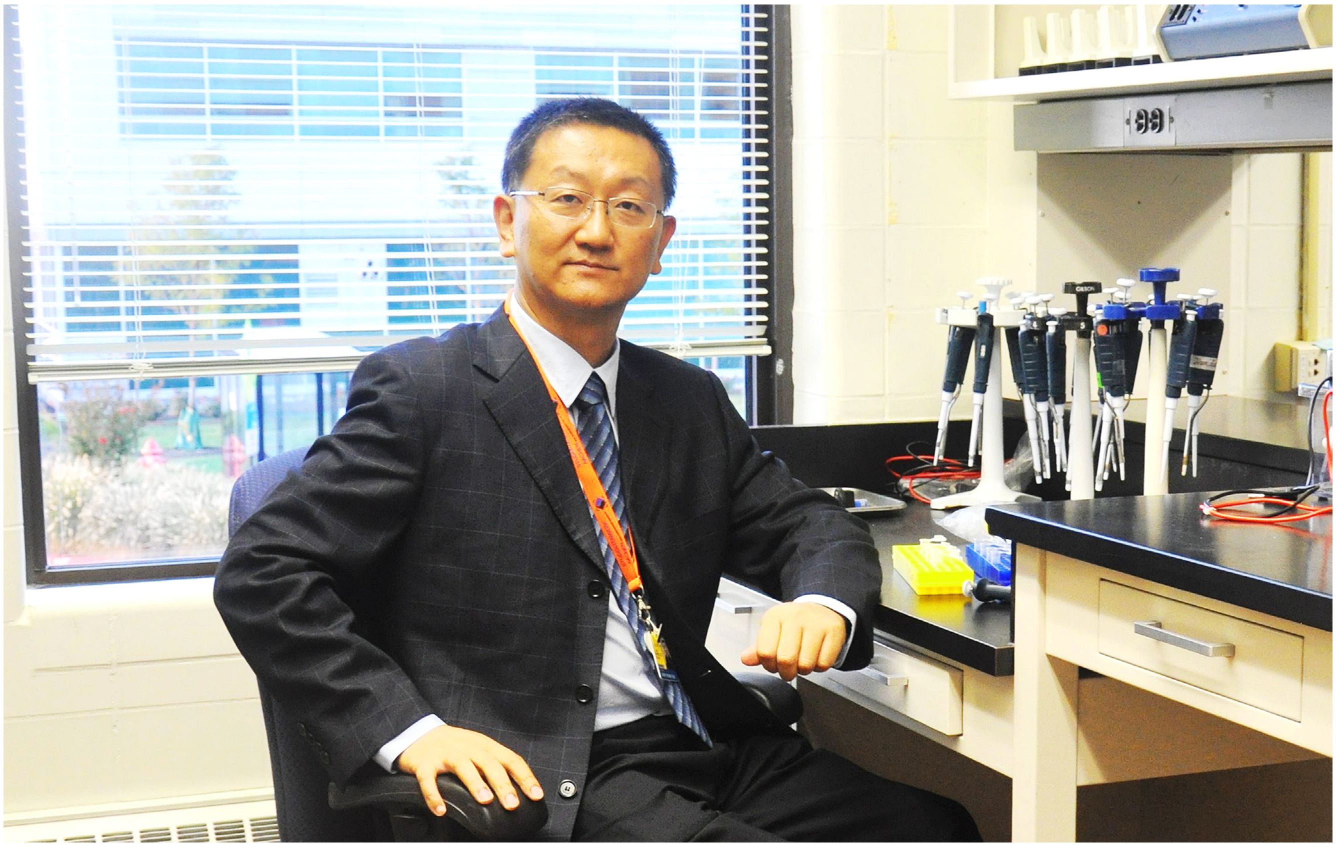
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年11月8日 第24卷 第31期 (Volume 24 Number 31)



31/2016

ISSN 1009-3079

31>

9 771009 307056

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

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由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．

WCJD 世界华人消化杂志®

目 次 2016年11月8日 第24卷 第31期 (总第543期)

述评

4231 肝癌干细胞表面标志物研究进展

邢龙彬, 高英堂

4238 脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展

汤晗宵, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生

4247 诱导多能干细胞-iPSCs在胆管病研究中的应用

孙艳, 迟宝荣

4253 中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲

4259 行为消化病学及其行为干预新模式

贾林, 刘静

临床研究

4264 气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞特征

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云

4272 钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政

文献综述

4279 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展

张莉, 张福奎

研究快报

4288 基于“脑-肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效

来毅, 徐赛亚

临床经验

4293 肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值

徐晓平, 许健波, 胡俊青

4299 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

4304 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰

4311 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响

彭军, 彭永剑

病例报告

4315 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲

4319 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习

武军, 田宇彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇

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

4246 《世界华人消化杂志》修回稿须知
4258 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4271 《世界华人消化杂志》栏目设置
4287 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4292 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4298 《世界华人消化杂志》正文要求
4322 《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, 贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 511457, 广东省广州市南沙区丰泽东路105号, 广州市第一人民医院南沙医院, 广州市南沙中心医院消化内科. 主要从事行为消化病学和难治性功能性胃肠病的诊治研究. 曾到美国Johns Hopkins医院培训学习. 现任中华医学会行为医学分会委员兼行为临床学组副组长、广东省医学会行为与心身医学分会副主委兼行为消化病学学组组长及中国医师协会胰腺病专委会常委. 近年专注于行为消化病学和难治性功能性胃肠病(癔球症、体质量减轻型功能性消化不良和肠易激综合征等)的多学科诊疗研究, 第一作者或通讯作者发表英文文章30篇和中华系列杂志45篇; 获科研进步奖逾10项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2016-11-08
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)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
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

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 31 November 8, 2016

EDITORIAL

4231 Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells

Xing LB, Gao YT

4238 Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases

Tang HX, Zhao TW, Zheng T, Sheng YJ, Zheng HS, Zhang YS

4247 Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies

Sun Y, Chi BR

4253 Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery

Li HF, Jiang LP, Yu HX, Ye HL

4259 Behavioral gastroenterology and its application

Jia L, Liu J

CLINICAL RESEARCH

4264 Characteristics of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Yu H, Jiang YY, Wang XB, Yang ZY

4272 Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Li LQ, Zeng J, Wang S, Chen X, Jiang Z

REVIEW

4279 Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir

Zhang L, Zhang FK

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 31 November 8, 2016

RAPID COMMUNICATION

4288 Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory

Lai Y, Xu SY

CLINICAL PRACTICE

4293 Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis

Xu XP, Xu JB, Hu JQ

4299 Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ

4304 Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding

Wang PX, Zhang Y, Ma JJ, Zhang HJ

4311 Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells

Peng J, Peng YJ

CASE REPORT

4315 Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review

Wang Q, Huang HF, Li ZT, Zhao XR, Duan J, Lin J, Xia ZC, Zeng Z

4319 Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Zhao QX, Kong XJ, Liu SL, Li XY

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 31 November 8, 2016

Contents

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*, Lin Jia, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, 105 Fengze East Road, Nansha District, Guangzhou 511457, Guangdong 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, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4231

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4231-4237
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肝癌干细胞表面标志物研究进展

邢龙彬, 高英堂

邢龙彬, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

高英堂, 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所 天津市第三中心医院 天津市 300170

高英堂, 研究员, 主要从事病毒性肝炎、分子生物学及分子肿瘤学方面的研究.

基金项目: 天津市卫计委重点攻关基金资助项目, No. 11KG112.

作者贡献分布: 邢龙彬与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 文献查找由邢龙彬完成; 本论文写作由邢龙彬与高英堂完成.

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市津塘路83号, 天津市人工细胞重点实验室; 天津市肝胆疾病研究所; 天津市第三中心医院. gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-31
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-11-08

Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells

Long-Bin Xing, Ying-Tang Gao

Long-Bin Xing, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Ying-Tang Gao, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, No. 11KG112.

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, 83 Jingtang Road, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-31
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-11-08

Abstract

In recent years, cancer stem cell theory, in which a tumor is considered to consist of a handful of tumor stem cells and most common tumor cells, has been put forward by many scientists, which helps researchers to understand cancer from a new perspective. Isolating tumor stem cells is based mainly on their markers and in this way, many kinds of cancer stem cell markers have been confirmed, including live cancer stem cells. Isolating and identifying live cancer stem cells will provide a new hope for curing cancer. This paper mainly discusses seven liver cancer stem cell surface markers and their clinical significance.

Key Words: Liver cancer; Cancer stem cells; Surface markers

Xing LB, Gao YT. Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4231-4237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4231

摘要

近年来有许多学者提出肿瘤干细胞理论, 认为肿瘤是由少数肿瘤干细胞与大多数的普通肿瘤细胞组成, 这让人们从新的角度去了解肝癌. 肝癌干细胞(liver cancer stem cell,

■背景资料
多种肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)分子表面标志物被报道, 表明LCSC可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定LCSC的依据.

■同行评议者
王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

■研发前沿
目前已有多种LCSC标志物被鉴定, 根据其本身生物特性被不同程度应用于基础研究或临床诊治, 可作为肝癌的诊断指标, 免疫治疗的靶点以及肝癌预后指标等.

LCSC)的研究为肝癌的治愈提供新的希望, 因而LCSC的分离鉴定显得尤为重要; 因为肿瘤干细胞的分离鉴定主要依据肿瘤干细胞标志物的表达, 目前多种肿瘤干细胞标志物已被科学家证实, 肝癌也不例外. 所以本文主要阐述总结了7种LCSC的表面标志物的特点及对其临床意义.

关键词: 肝癌; 肿瘤干细胞; 表面标志物

核心提要: 肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)是指少数存在于肝癌组织中具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性的癌细胞, 是肿瘤形成、复发和转移的"元凶", 通过特异标志物可有效分离LCSC并进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路.

邢龙彬, 高英堂. 肝癌干细胞表面标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4231-4237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4231

0 引言

依据《2012年全球癌症统计》[1]和《2015年中国癌症统计》[2]报道, 肝癌是全世界常见的恶性肿瘤之一, 据统计推测2012年全球共增加78.25万例肝癌病例与74.55万肝癌死亡病例, 其中每年新增和死亡肝癌病例的50%以上都发生在中国; 另外, 肝脏恶性肿瘤中位居首位的是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 达70%以上. 越来越多的证据表明, 正由于肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)的存在, 所以肝癌的早期诊断和复发转移治疗难以获得突破性进展, LCSC是指少数存在于肝癌组织中具有与干细胞性质相似的癌细胞, 其具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性, 是肿瘤形成、复发和转移的"元凶"[3]. LCSC的起源尚未明确, 一般认为其来源于两种细胞, 一是正常肝干细胞, 由于正常的肝干细胞基因发生突变, 摆脱机体的调控形成LCSC[4]; 此外也有的学者认为干细胞是由于部分成熟的肝细胞在各种因素影响下发生突变, 去分化后重新获得持续增殖与分化的能力进而形成LCSC[5].

为深入研究肿瘤干细胞, 众多学者发现肿瘤干细胞表面存在着很多高表达的特异分子, 这些分子一部分是与正常干细胞细胞表面抗原相同, 一部分是其特异的细胞表面抗原, 这些标志物在其他正常细胞表面均不表达或低表达[6]. 目前已有ABCG2(ATP binding cassette superfamily G member 2)、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、乙醛脱氢酶、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90(Thy-1)、C-kit(CD117)、细胞角蛋白7(cytokeratin, CK7)、CK19、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、DLK1(delta-like 1 homologue)、1B50-1、ICAM-1、OV6和SALL4等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定[7-11]. 本文选取CD13、CD24、CD47、CD90、CD133、EpCAM和DLK1等7个研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义.

1 CD13

CD13是锌黏合金属蛋白家族的一员, 又称氨肽酶N(aminopeptidase N, APN), 由967个氨基酸组成的糖蛋白, 在细胞膜上形成同源二聚体, N端的氨基酸序列在细胞内部且序列很短[12]. CD13通过降解细胞外基质促进恶性肿瘤的转移与侵袭, 并调节肿瘤内部新生血管生成以及帮助肿瘤细胞摆脱免疫细胞的吞噬[13,14]. Haraguchi等[15]发现CD13是LCSC表面标志物, 他们成功分离$CD13^+CD133^+$与$CD13^-CD133^+$、$CD13^+CD90^-$与$CD13^-CD90^+$细胞, 并将细胞移植到裸鼠体内, 发现$CD13^+$细胞比$CD13^-$细胞的致瘤能力强. 同时他们还发现将CD13抑制剂与ROS诱导的化疗方法/放疗方法结合使用可有效抑制肿瘤的生长. 金世龙等[16]还发现$CD13^+CD133^+$细胞比其他三种亚型的细胞增殖速度快、细胞S期占据的比例大、裸鼠体内致瘤能力强并对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)和吡柔比星药物表现出抗药性, 推测$CD13^+CD133^+$细胞具有肿瘤干细胞特性. Poloz等[17]分离得到具有APN活性抑制剂的二肽化合物-乌苯美司, 发现其能抑制CD13的活性, 进而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭以及诱导肿瘤细胞凋亡. 通过实验联合使用5-Fu和乌苯美司对移植作用于肝癌移植瘤小鼠, 结果显示联合用药

组的肿瘤体积比单独使用5-Fu或乌苯美司的肿瘤体积小, 即联合用药的抑制肿瘤效果好, 这将为肿瘤细胞的治疗提供新的方法.

2 CD24

CD24是由27个氨基酸组成的细胞表面蛋白, 属于糖基化蛋白, 主要通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上[18]. D24可充当细胞连接位点上的分子媒介, 作用于细胞间、细胞与基质间的黏附, 进而影响细胞的迁移与侵袭[19]. Qiu等[20]发现CD24在小鼠胚胎干细胞以及卵圆细胞中表达, CD24在小鼠正常肝细胞表达部位与CK19表达部位相同; 分离的CD24$^+$细胞中CD133、DLK1、Sca-1表达量高, 但c-Kit、CD90以及CD34表达量低; 分选的CD24阳性细胞比较较未分选的细胞中CK19、EpCAM、Sox9表达量增高. 此外, 他们还发现CD24阳性细胞能分化为成熟的正常肝细胞, 由此推断CD24可作为肝干细胞/祖细胞表面标志物. Lee等[21]发现CD24$^+$的肝干细胞/祖细胞主要通过调节STAT3介导的*Nanog*基因表达驱动肿瘤的自我更新和发展. Zhang等[22]还发现miR-21抑制剂可诱导CD24$^+$肝干细胞/祖细胞凋亡, 防止肿瘤的发展. 王聪仁等[23]通过分析比较70例患者肝癌组织与癌旁组织中的CD24表达量以及患者的病历资料、生存期等, 得出CD24可能提示原发性肝癌发展的恶性程度, 其高表达提示原发性肝癌患者预后不良, 可作为原发性肝癌预后的预测指标.

3 CD47

CD47又称整合素相关蛋白, 分子量为50 kDa的免疫球蛋白, 广泛存在于细胞膜表面, 其结构包括胞外氨基端一类Ig可变结构域、高度疏水延伸的5个跨膜片段和1个短的选择性拼接的羧基端胞质尾区[24]. CD47主要通过与细胞表面配体的接触来调节细胞的迁移、吞噬、免疫等[25]. 在炎症刺激或细胞运动时, CD47的表达量会瞬时上调; 由于肿瘤细胞比正常细胞更具有免疫原性, 所以肿瘤细胞表面CD47的表达也会增加. Grimsley等[26]发现3种与细胞凋亡相关的信号, 这些信号分别是"发现我"信号、"吃我"信号以及"别吃我"信号. 在肿瘤免疫中, 肿瘤细胞表面的CD47通过与抑制性受体SIRPα的结合发出"别吃我"信号进而使肿瘤细胞躲避免疫细胞的杀伤[27]. Willingham等[28]发现肝癌等多种肿瘤细胞均表达CD47, 将肿瘤细胞移植至裸鼠相应部位, 使用抗CD47抗体进行治疗后肿瘤减小甚至消失, 结果表明抗CD47抗体可以阻断CD47向巨噬细胞传递"别吃我"信号, 进而抑制实体瘤生长. Jaiswal等[29]通过培养具有吞噬能力的Tet、Tet-CD47、Tet-CD47high、Tet-CD47low 4种MOLM-14细胞, 通过统计吞噬的GFP(+)细胞数, 发现细胞CD47的表达水平与吞噬作用呈负相关, 这表明肿瘤细胞表面CD47的表达越高, 其更逃避被巨噬细胞吞噬的能力更强.

4 CD90

CD90又名Thy-1抗原, 分子量为25-30 kDa的细胞表面糖蛋白, 同时也是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中最小的成员, 人类CD90编码基因定位于染色体11q22.3[30]. CD90的功能与细胞轴突生长、细胞黏附、迁移、凋亡和肿瘤生长、转移等生理、病理过程密切相关[31]. CD90(Thy-1)主要是肝干细胞与前体细胞的标志物而在成熟肝细胞中很少表达[32]. Yang等[33]研究发现CD90$^+$细胞可以使裸鼠致瘤, 并且发现细胞系内CD90$^+$细胞的百分比与该细胞系致瘤性与转移性呈正相关. 此外Yang等[33]还证明CD90$^+$CD45$^-$可作为LCSC表面标志物以及肝癌诊断与治疗的靶点. 临床研究[34]发现CD90表达阳性的肝癌患者生存率明显低于CD90阴性的肝癌患者, 这说明CD90可作为原发性肝癌预后不良的指标之一, Zhao等[35]通过分析肝癌组织中CD90/Oct4的表达, 发现CD90和Oct4均是肝癌患者手术切除后评价预后的独立指标, 且二者组合使用预测结果更加准确.

5 CD133

CD133为细胞膜蛋白超家族成员, 又称AC133, 基因位于4号染色体, 其蛋白分子结构包括5个跨膜结构域、细胞外2个大的N-糖基化胞外环状结构和2个小的富含半胱氨酸胞内环状结构, 分子量为120 kDa的糖蛋白. CD133的显著特点就是表达量随着细胞分化而迅速下调, 这使得他成为一个分离和鉴定干细胞的独特分子标志[36]. Ma等[37]研究发现CD133$^+$肝癌细胞较CD133$^-$细胞在体外能够快速进行增殖并形成细胞集落, 而且能够在裸鼠体内形成肿瘤, 这

相关报道
目前已有ABCG2、AFP、ALDH、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90、EpCAM及DLK1等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定.

■创新盘点
本述评阐述7种研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义.

些特性均与肝癌干/祖细胞相似. 最近有观点认为并不是所有的CD133$^+$细胞都是肿瘤干细胞, Zhu等[38]发现CD133$^+$肝癌细胞的高致瘤性主要归功于CD133$^+$CD44$^+$细胞; CD133/CD44双阳性细胞能够表达某些肿瘤干细胞相关基因, 并且易对化疗药物产生耐药作用. Zhang等[39]还发现BMP4在肝生成和肝干细胞分化中起重要作用, 可诱导CD133$^+$ LCSC分化从而阻止其参与HCC进展. 此外一些研究表明CD133与肝癌预后无关, Salnikov等[40]对肝癌和肠癌肝转移组织中的肿瘤干细胞表面标志物进行检测, 发现CD133$^+$、CD133$^+$CD44$^+$、CD133$^+$CD24$^-$的细胞比例以及CD133$^+$细胞的定位与患者临床病理状态并没有直接关系, 因此, 推测CD133不能单独作为评价肝癌预后的因素, 其作为LCSC标志物仍需深入探讨.

6 EpCAM

EpCAM属于黏附分子家族, 又称为TACSTD1 (tumor-associated calcium signal transducer1)、CD326、17-A、ESA或EGP40等, 是一种由GA-733-2基因编码的分子量为30-40 kDa的单次跨膜糖蛋白, 由胞外结构域、单次跨膜结构域和胞内结构域3部分组成[41]. 其作为上皮细胞间黏附分子, 在上皮细胞癌变过程中发挥着重要作用, 主要通过调节细胞增殖、免疫逃逸等机制促成肿瘤的发生, 并与肿瘤的迁移和侵袭性密切相关[42]. Yamashita等[43]发现EpCAM是通过参与Wnt-β-Catenin信号通路, 激活*c-myc*、*cyclin A/E*等原癌基因的表达, 进而促进肿瘤的发生. EpCAM可以在肝硬化患者的肝胚、胆管上皮及增生的胆小管中检测到, 而在正常成人肝脏中表达降低[44]. Yamashita等[45]将235例肝癌患者分为EpCAM$^+$AFP$^+$与EpCAM$^-$AFP$^-$ 2个亚型, 通过分析基因表达谱与信号通路发现EpCAM$^+$AFP$^+$亚型的细胞具有肝干细胞/祖细胞的特性, 并且发现EpCAM$^+$AFP$^+$患者预后差; 同时利用流式细胞仪分离的EpCAM$^+$肝癌细胞表现出具有自我更新与分化的功能, 将EpCAM$^+$和EpCAM$^-$的肝癌细胞分别注入NOD/SCID小鼠体内, 发现前者致瘤所需癌细胞数明显小于后者, 并且EpCAM$^+$细胞能够在裸鼠体内发生转移, 证明EpCAM$^+$细胞成瘤能力更强. 总之, EpCAM$^+$细胞不但是肝癌发生的起始干细胞, 而且是术后复发、转移的根源, 因此寻找针对EpCAM$^+$ LCSC的靶向治疗成为新的治疗突破点.

7 DLK1

DLK1是一种跨膜蛋白, 包含细胞内信号肽、中间跨膜区及细胞外区3部分, 其中细胞外区由6个表皮生长因子重复片段组成[46]. DLK1参与多种细胞分化的调节, 包括脂肪形成、血细胞生成、神经内分泌细胞分化以及创伤修复等[47-49]. 研究发现DLK1$^+$细胞在17种肝癌细胞系中的比例都不超过10%, 分离出的DLK1$^+$细胞比DLK1$^-$细胞具有更强的耐药能力、集落形成能力以及在裸鼠体内成瘤能力; 同时还发现DLK1$^+$细胞的传代细胞并非全部细胞都表达DLK1, *DLK1*基因的敲除会抑制肿瘤细胞的增殖、成球能力以及裸鼠体内成瘤能力. 针对DLK1的RNA干扰可以有效抑制肝癌细胞的恶性行为, 表明DLK1可能是LCSC潜在的治疗靶点[50]. Huang等[51]发现部分肝癌细胞中*DLK1*启动子区去甲化与连锁基因*GTL2*上游印记控制区(ICR)超甲基化均可诱导DLK1表达上调, 与HCC的发生有关. DLK1还可以作为肝癌患者预后不良的指标, Jin等[52]对60例原发性肝癌组织中DLK1表达进行分析, 显示DLK1阳性患者比DLK1阴性患者的生存期要短, 另外还证明DLK1与经典的预后因素如AFP、TNM等无关联, 这意味着DLK1可以作为肝癌的独立预后因素.

8 多种标志物联合标记

虽然目前能够鉴定分离LCSC的标志物有很多, 但单独表达几种分子不能成为鉴定LCSC的依据, 将两个或者多个LCSC表面分子标记结合运用, 可以更好地分离鉴定出LCSC, 目前已有多种标志物组合被证实为LCSC联合标志物(表1)[23,31,36,45,53,54].

9 结论

LCSC表面标志物是研究LCSC的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 由于肝癌发病机制的多样性, 造成肝癌治疗困难, 对于LCSC表面标志物的研究可准确的分离出LCSC并对其全面进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路. 除上述7个分子外, 仍有CD44等多个LCSC

表 1 肝癌干细胞联合标志物

标志物	联合标志物	参考文献
CD13	$CD13^+CD133^+$	[23]
	$CD13^+CD90^-$	
CD90	$CD90^+CD44^+$	[31]
	$CD90^+CD45^-$	
CD133	$CD133^+CD44^+$	[36,53,54]
	$CD133^+CD24^+$	
	$CD133^+ALDH^+$	
EpCAM	$EpCAM^+AFP^+$	[45]

分子表面标志物被报道, 其多样性一方面表明LCSC可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定LCSC的依据. 因此, 利用两个或者多个LCSC表面分子标志物组合以及筛选和鉴定更特异的LCSC分子表面标志物的研究仍然任重道远.

■应用要点
LCSC表面标志物是研究LCSC的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 肿瘤干细胞标志物在肝癌的诊断、免疫治疗、肝癌预后具有重要作用.

10 参考文献

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

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Stadler R. Cancer stem cell - still an enigma in CTCL? *Exp Dermatol* 2016 Mar 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26998973 DOI: 10.1111/exd.13017]

4 Bosch Barrera J, López-Picazo González JM, García-Foncillas López J, Prósper Cardoso F. [Stem cells and cancer: elucidating the origin of the cancer stem cell]. *Rev Med Univ Navarra* 2016; 51: 14-17 [PMID: 17886709 DOI: 10.1111/exd.13017]

5 王英, 李文涛. 肝癌干细胞与肝癌的研究进展. 中国癌症杂志 2011; 21: 735-738

6 Andrews TE, Wang D, Harki DA. Cell surface markers of cancer stem cells: diagnostic macromolecules and targets for drug delivery. *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3: 121-142 [PMID: 25787981 DOI: 10.1007/s13346-012-0075-1]

7 Sun JH, Luo Q, Liu LL, Song GB. Liver cancer stem cell markers: Progression and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3547-3557 [PMID: 27053846 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3547]

8 Karakasiliotis I, Mavromara P. Hepatocellular carcinoma: from hepatocyte to liver cancer stem cell. *Front Physiol* 2015; 6: 154 [PMID: 26042045 DOI: 10.3389/fphys.2015.00154]

9 Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]

10 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]

11 Liu LL, Fu D, Ma Y, Shen XZ. The power and the promise of liver cancer stem cell markers. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2023-2030 [PMID: 21651381 DOI: 10.1089/scd.2011.0012]

12 Ashmun RA, Look AT. Metalloprotease activity of CD13/aminopeptidase N on the surface of human myeloid cells. *Blood* 1990; 75: 462-469 [PMID: 1967220]

13 Dondossola E, Rangel R, Guzman-Rojas L, Barbu EM, Hosoya H, St John LS, Molldrem JJ, Corti A, Sidman RL, Arap W, Pasqualini R. CD13-positive bone marrow-derived myeloid cells promote angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20717-20722 [PMID: 24297924 DOI: 10.1073/pnas.1321139110]

14 Inagaki Y, Tang W, Zhang L, Du G, Xu W, Kokudo N. Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends* 2010; 4: 56-60 [PMID: 20448342]

15 Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 3326-3339 [PMID: 20697159 DOI: 10.1172/JCI42550]

16 金世龙, 黄中荣, 陈华, 余天雾, 曹洪, 龙运全, 周健, 李鹤, 苟毅. CD13+CD133+和CD13-CD133-肝癌细胞的生物学差异及临床意义. 解放军医学杂志 2013; 38: 661-664

17 Poloz Y, Catalano A, O'Day DH. Bestatin inhibits cell growth, cell division, and spore cell differentiation in Dictyostelium discoideum. *Eukaryot Cell* 2012; 11: 545-557 [PMID: 22345351 DOI: 10.1128/EC.05311-11]

18 Kay R, Rosten PM, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor. *J Immunol* 1991; 147: 1412-1416 [PMID: 1831224]

19 Lee HJ, Choe G, Jheon S, Sung SW, Lee CT, Chung JH. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 649-657 [PMID: 20354454 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d5e554]

20 Qiu Q, Hernandez JC, Dean AM, Rao PH, Darlington GJ. CD24-positive cells from normal adult mouse liver are hepatocyte progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2177-2188 [PMID: 21361791 DOI: 10.1089/scd.2010.0352]

21 Lee TK, Castilho A, Cheung VC, Tang KH, Ma S, Ng IO. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 50-63 [PMID: 21726833 DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.005]

22 Zhang J, Jiao J, Cermelli S, Muir K, Jung KH, Zou R, Rashid A, Gagea M, Zabludoff S, Kalluri

■名词解释
肿瘤干细胞(LCSC): 肿瘤发展过程中始终保持自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的部分细胞.

R, Beretta L. miR-21 Inhibition Reduces Liver Fibrosis and Prevents Tumor Development by Inducing Apoptosis of CD24+ Progenitor Cells. *Cancer Res* 2015; 75: 1859-1867 [PMID: 25769721 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1254]
23 王聪仁, 苏子剑, 潘群雄, 庄建良. CD24在原发性肝癌中的表达及其临床意义. 中国肿瘤外科杂志 2012; 4: 193-196
24 Brown E. Integrin-associated protein (CD47): an unusual activator of G protein signaling. *J Clin Invest* 2001; 107: 1499-1500 [PMID: 11413154 DOI: 10.1172/JCI13315]
25 Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H. Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPalpha signalling pathway. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 72-80 [PMID: 19144521 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.12.001]
26 Grimsley C, Ravichandran KS. Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 648-656 [PMID: 14624843 DOI: 10.1016/j.tcb.2003.10.004]
27 Sarfati M, Fortin G, Raymond M, Susin S. CD47 in the immune response: role of thrombospondin and SIRP-alpha reverse signaling. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 842-850 [PMID: 18855618 DOI: 10.2174/138945008785909310]
28 Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, Wang J, Contreras-Trujillo H, Martin R, Cohen JD, Lovelace P, Scheeren FA, Chao MP, Weiskopf K, Tang C, Volkmer AK, Naik TJ, Storm TA, Mosley AR, Edris B, Schmid SM, Sun CK, Chua MS, Murillo O, Rajendran P, Cha AC, Chin RK, Kim D, Adorno M, Raveh T, Tseng D, Jaiswal S, Enger PØ, Steinberg GK, Li G, So SK, Majeti R, Harsh GR, van de Rijn M, Teng NN, Sunwoo JB, Alizadeh AA, Clarke MF, Weissman IL. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6662-6667 [PMID: 22451913 DOI: 10.1073/pnas.1121623109]
29 Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, Traver D, van Rooijen N, Weissman IL. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* 2009; 138: 271-285 [PMID: 19632178 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.046]
30 Mason JC, Yarwood H, Tárnok A, Sugars K, Harrison AA, Robinson PJ, Haskard DO. Human Thy-1 is cytokine-inducible on vascular endothelial cells and is a signaling molecule regulated by protein kinase C. *J Immunol* 1996; 157: 874-883 [PMID: 8752941]
31 Rege TA, Hagood JS. Thy-1 as a regulator of cell-cell and cell-matrix interactions in axon regeneration, apoptosis, adhesion, migration, cancer, and fibrosis. *FASEB J* 2006; 20: 1045-1054 [PMID: 16770003 DOI: 10.1096/fj.05-5460rev]
32 Lázaro CA, Croager EJ, Mitchell C, Campbell JS, Yu C, Foraker J, Rhim JA, Yeoh GC, Fausto N. Establishment, characterization, and long-term maintenance of cultures of human fetal hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1095-1106 [PMID: 14578848 DOI: 10.1053/jhep.2003.50448]
33 Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, Chu PW, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 153-166 [PMID: 18242515 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.013]
34 郑苏文, 赵何伟, 王文, 张业伟. 干细胞表面标志物CD90、IGF1R及hTERT在原发性肝癌中的表达及临床意义. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 271-276
35 Zhao RC, Zhou J, Chen KF, Gong J, Liu J, He JY, Guan P, Li B, Qin Y. The prognostic value of combination of CD90 and OCT4 for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Neoplasma* 2016; 63: 288-298 [PMID: 26674131 DOI: 10.4149/neo_2016_036]
36 Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 5002-5012 [PMID: 9389720]
37 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]
38 Zhu Z, Hao X, Yan M, Yao M, Ge C, Gu J, Li J. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2067-2078 [PMID: 19711346 DOI: 10.1002/ijc.24868]
39 Zhang L, Sun H, Zhao F, Lu P, Ge C, Li H, Hou H, Yan M, Chen T, Jiang G, Xie H, Cui Y, Huang X, Fan J, Yao M, Li J. BMP4 administration induces differentiation of CD133+ hepatic cancer stem cells, blocking their contributions to hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 4276-4285 [PMID: 22773665 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1013]
40 Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard MM, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I. Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter. *Cancer Lett* 2009; 275: 185-193 [PMID: 19026485 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.015]
41 Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 417-423 [PMID: 17211480 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603494]
42 Nübel T, Preobraschenski J, Tuncay H, Weiss T, Kuhn S, Ladwein M, Langbein L, Zöller M. Claudin-7 regulates EpCAM-mediated functions in tumor progression. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 285-299 [PMID: 19276185 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0200]
43 Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Wang XW. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 10831-10839 [PMID: 18006828 DOI: 10.1158/0008-5472]
44 Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, Caplin M, Meyer T. Circulating tumor cells and EpCAM expression in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 337-345 [PMID: 21224371 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1776]
45 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E,

Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]

46 Laborda J, Sausville EA, Hoffman T, Notario V. dlk, a putative mammalian homeotic gene differentially expressed in small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumor cell line. *J Biol Chem* 1993; 268: 3817-3820 [PMID: 8095043]

47 Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, Sörensen I, Ziegelhoeffer T, Gossler A, Drexler H, Limbourg FP. Notch ligand Delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. *Circ Res* 2007; 100: 363-371 [PMID: 17234965 DOI: 10.1161/01.RES.0000258174.77370.2c]

48 Wu Q, Kawahara M, Kono T. Synergistic role of Igf2 and Dlk1 in fetal liver development and hematopoiesis in bi-maternal mice. *J Reprod Dev* 2008; 54: 177-182 [PMID: 18344616 DOI: 10.1262/jrd.19146]

49 Miceli-Libby L, Johnson MJ, Harrington A, Hara-Kaonga B, Ng AK, Liaw L. Widespread delta-like-1 expression in normal adult mouse tissue and injured endothelium is reflected by expression of the Dll1LacZ locus. *J Vasc Res* 2008; 45: 1-9 [PMID: 17898542 DOI: 10.1159/000109072]

50 Xu X, Liu RF, Zhang X, Huang LY, Chen F, Fei QL, Han ZG. DLK1 as a potential target against cancer stem/progenitor cells of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 629-638 [PMID: 22238367 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0531]

51 Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, Wang KS, Qi XF, Zhang Q, Liu GZ, Yu J, Cui Y, Yang PY, Wang ZQ, Han ZG. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1094-1103 [PMID: 17114643 DOI: 10.1093/carcin/bgl215]

52 Jin ZH, Yang RJ, Dong B, Xing BC. Progenitor gene DLK1 might be an independent prognostic factor of liver cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 371-377 [PMID: 18352842 DOI: 10.1517/14712598.8.4.371]

53 冯冬峰. CD133-CD24-肝癌干细胞的分离、鉴定及生物学特征的研究. 长春: 吉林大学, 2014

54 Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, Guan XY. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1146-1153 [PMID: 18644979 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0035]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

同行评价

本文主要阐述总结了CD13、CD133、CD24、CD47、CD90、EpCAM和DLK1等7个研究比较确切的表面标志物在LCSC的鉴定、肝癌诊断中的应用及肝癌治疗过程中潜在的临床意义, 为进一步深入认识及诊治肝癌提供了新的思路.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4238

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4238-4246
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展

汤晗霄, 赵天文, 郑 婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生

■背景资料
脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向. 在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病.

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

张永生, 副研究员, 主要从事肝纤维化中医药防治基础方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573700; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY16H280004.

作者贡献分布: 本文由汤晗霄、赵天文、郑婷、盛云杰及郑杭生共同完成; 张永生审校.

通讯作者: 张永生, 副研究员, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学. alex.yszhang@zcmu.edu.cn
电话: 0571-86613763
传真: 0571-86613763

收稿日期: 2016-07-04
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-11-08

Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573700; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY16H280004.

Correspondence to: Yong-Sheng Zhang, Associate Researcher, Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

Received: 2016-07-04
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-11-08

■同行评议者
谭华炳, 教授, 主任医师, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科

Abstract
Liposome-based targeted therapy is mainly divided into active targeting, passive targeting, and physical and chemical targeting. In terms of liver targeting, because of specificity, active liver-targeting liposomes have received more and more attention, and these types of liposomes can be used in liver fibrosis, hepatitis and other chronic liver diseases. In addition, the particle size could control the passive liver targeting of liposomes, while the liver-targeted liposomes of the physical and chemical targeting type have advantages in treating hepatic carcinoma. In this paper, we focus on the basics and application of liver-targeting liposome drug delivery system in hepatic diseases.

Key Words: Liver targeting; Liposome; Active targeting; Passive targeting; Physical and chemical targeting

Tang HX, Zhao TW, Zheng T, Sheng YJ, Zheng HS, Zhang YS. Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4238-4246 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238

摘要
脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向. 在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到

关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病. 同时, 粒径可控制脂质体的被动肝靶向, 而物理化学肝靶向脂质体对治疗肝癌有一定优势. 本文主要以近年来国内外的文献为依据进行了阐述和分析.

关键词: 肝靶向; 脂质体; 主动靶向; 被动靶向; 物理化学靶向

核心提要: 脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注. 虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大.

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生. 脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4238-4246 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238

0 引言

脂质体通常由磷脂类分子构成, 是至少含有一层磷脂双分子层的人造球形囊泡, 直径为25-1000 nm不等(图1A). 由于磷脂类同时具有两亲性的分子结构, 脂质体可包封亲水性或亲脂性的药物通过注射[1]、口服[2]、鼻腔[3]、经皮给药[4]等方式作用于有机体, 也可用于转运DNA、RNA、质粒等进入靶器官[5]. 脂质体一旦进入血液循环, 血清蛋白作为调理素促使单核巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)摄取脂质体[6], MPS中肝脏Kupffer细胞(Kupffer cells, KC)和脾巨噬细胞的摄取作用最显著[7], 且肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)也有一定的吞噬功能. 然而, KC及LSEC均属肝脏非实质细胞, 因此, 脂质体本身具有的肝靶向性并非作用于肝实质细胞及其他肝非实质细胞, 如肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)等. 目前, 控制脂质体粒径可能使其通过LSEC窗孔到达狄氏(Disse)腔而被肝实质细胞或HSC所摄取, 而脂质体表面的配体及细胞表面受体的受体-配体相互作用与脂质体摄取密切相关(图1B). 本文主要阐述了配体介导的主动肝靶向脂质体、粒径控制的脂质体被动肝靶向及肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体.

■同行评价

本文介绍了脂质体肝靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS)及其在肝脏疾病中的应用, 具有重要的科学意义, 对脂质体肝TDDS的更深入研究具有重要的参考价值.

1 脂质体递药系统

靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS), 又称智能递药系统, 能在病变局部形成相对较高的药物浓度. 近年来, 无论是药品研发还是临床研究, 均证实了利用纳米微粒作为药物载体可提高药物在体内的药效[8], 而脂质体就是其中一种重要的纳米微粒. 脂质体可作为药物载体成功递送抗炎药、抗癌药、抗生素药、抗真菌药等不同类别的药物, 亦可提高药物稳定性, 增加药物的溶解度[9]. 并且, 脂质体具有良好的生物相容性[10], 可通过膜融合、内吞等方式被细胞摄取[11]. 因此, 作为被广泛关注的新型靶向给药技术的产物, 脂质体是药物递送、靶位释药的良好载体.

2 主动肝靶向脂质体

主动靶向, 即通过各种配体(抗体, 适体, 肽类, 糖类等)修饰纳米粒子, 特异性识别靶区而实现靶向递送[12]. 配体靶头一般可连接于隐形脂质体上的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)链的外端, 同时PEG可减少MPS清除而使脂质体具有长循环性[13]. 肝脏细胞表面高度表达多种载体和细胞内吞作用的受体, 配体修饰的脂质体通过定位于肝脏内细胞膜上的特定位点, 以受体-配体的相互作用实现主动靶向作用. 主要有以下类型.

2.1 乙型肝炎病毒多肽修饰脂质体 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)作为一种嗜肝DNA病毒, 具有明显的肝趋向性, HBV编码核壳(C)蛋白, 多聚酶(P)蛋白, X蛋白, 以及包膜(S)蛋白[13], 其中, 包膜蛋白中的preS1肽对HBV附着到肝实质细胞起重要作用, 体外实验表明, preS1结合到纳米级的蛋白质笼表面后, 相比其他细胞系(HeLa及MCF7)对人类肝细胞系(HepG2)具有更强的特异性, 可通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞[14]. 从ICR小鼠分离出的原代肝实质细胞体外实验表明, HBVpreS/2-48myr(HBVP)-PEG-脂质体比PEG-脂质体具有更高的肝实质细胞摄取率. 同时, 在ICR小鼠尾静脉注射HBVP-PEG-脂质体1 h后, 其在肝实质细胞中的含量是PEG-脂质体的8倍, 且

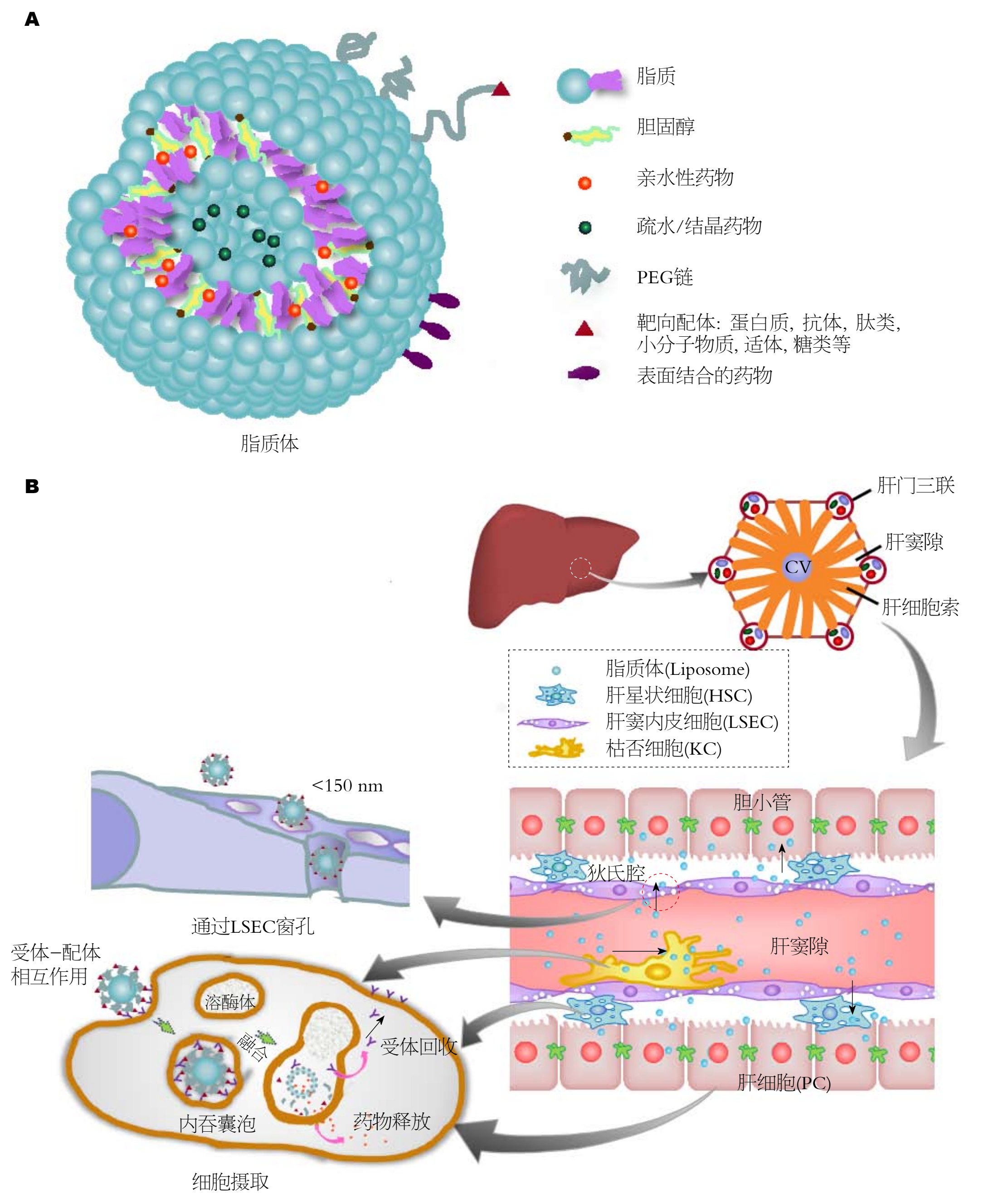


图 1 肝靶向脂质体递药系统. A: 脂质体双分子层一般包含脂质与胆固醇, 但可随配方的不同而改变. 脂质体表面可连接PEG链, PEG链一端可连接靶向配基(或者配基直接连接在脂质体表面). 水溶性/结晶性药物一般在脂质体内水相, 脂溶性药物则在双分子层上, 还有连接在脂质体表面的药物; B: 肝小叶是肝脏结构和功能的基本单位, 内含放射状的肝板及肝板间的肝血窦, 肝血窦腔内有KC, 对脂质体吞噬能力较强. LSEC与PC之间有狄氏腔, 内含HSC, 粒径<150 nm的脂质体一般可通过LSEC窗孔到达狄氏腔. 表面含配体的脂质体可通过受体介导的内吞作用被细胞所摄取, 通过内涵体逃逸直接作用于细胞器或者与溶酶体融合被分解来进行胞内释药, 而受体最终被回收到细胞表面重新利用. HSC: 肝星状细胞; KC: 枯否细胞; LSEC: 肝窦内皮细胞; PC: 肝细胞; PEG: 聚乙二醇.

24 h后, HBVP-脂质体仍能在肝脏中保持34%的含量, 肝滞留性明显[15]. 可见, 源于HBV的某些多肽具有特异性肝靶向作用, 并能延长脂质体在肝脏的滞留时间.

2.2 甘草次酸修饰脂质体 甘草次酸(glycyrrhetinic acid, GA)是甘草酸(glycyrrhizin, GL)的水解产物, GA与GL是甘草中的主要生物活性成分. Negishi等[16]于1991年发现肝实质细胞膜上具有GA与GL的特异性结合位点. 但在体外实验中, GA与大鼠肝实质细胞的细胞膜特异结合位点数目远高于GL[17]. 研究[18]显示, 采用GA修饰汉黄芩素(wogonin, WG)脂质体(GA-WG-

Lip)相较于WG-Lip, HepG2细胞的摄取率显著提高, 同时, 具有更高的肝癌抑制率. 研究[19]显示, 包载质粒的GA-PEG-阳离子脂质体的GA配基密度从0%、1%上升到5%时, 其对HepG2的转染效率逐渐递增. 另有研究[17]显示, 奥沙利铂(OX)-脂质体与GA-OX-脂质体以静脉注射到小鼠体内后, 相较于心、脾、肺、肾等器官, GA-OX-脂质体主要分布在肝脏, 并且聚集迅速, 注射后仅1 h肝脏中的OM浓度已达到较高水平. 因此, GA修饰的脂质体具有肝靶向作用, 能优化脂质体包封药物的肝组织分布.

2.3 半乳糖修饰脂质体 去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptors, ASGPR)是一种C型凝集素, 高度表达于(1×10^5-5×10^5受体/细胞)肝细胞窦状隙面. ASGPR具有受体介导的内吞作用, 可内化并清除血液循环中具有半乳糖端基或*N*-乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白[19]. 由于该过程具有快速和特异性的特点[20], 可用半乳糖修饰脂质体通过受体介导的内吞作用靶向递送于肝实质细胞[21]. 研究[22]显示, 包载DOX且表面含PEG_{2000}-CHEMS和CHS-ED-LA的脂质体(PEG-GalL DOX)可通过结合过表达的ASGPR靶向肝癌细胞, 同时通过PEG链的水解避免药物在肝脏过度蓄积以降低载药脂质体肝毒性. Jiang等[23]制备了半乳糖修饰的脂质体纳米粒子(Gal-LipoNP)用于递送TLR4-siRNA治疗大鼠肝热缺血再灌注损伤, 与普通脂质体(LipoNP)相比, Gal-LipoNP增加了iRNA在肝实质细胞的摄取, 促进TLR4基因沉默, 并减少了iRNA在其他器官的分布. 由此, ASGPR是良好的肝靶向结合位点, 利用半乳糖修饰脂质体可达到特异性的肝靶向作用.

2.4 适体修饰脂质体 适体是指数富集的配基系统进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)筛选出的单链寡核苷酸片段(RNA或DNA), 易合成且能选择性地与目标分子(蛋白或其他小分子)结合, 同时具有高亲和性[24]. 一般认为, 适体是非免疫原性的, 可通过酶逐渐降解并从血液中清除, 其本身除了具有治疗作用外, 还能介导靶向递药, 尤其是与纳米粒的结合应用. 研究[25]显示, 以适体作为PEG化脂质体靶头, 可提高PEG化脂质体的细胞摄取率, 增强包封药物疗效. Du等[26]利用SELEX技术筛选出7种与肝癌细胞MEAR有高亲和力的适体(TLS1、TLS3、TLS4、TLS6、TLS7、TLS9和TLS11), 除了有利于肝癌早期诊断及其机制研究外, 提示适体存在肝靶向作用的可能. 总的来说, 适体技术只有二十余年的历史, 是一种新兴技术, 但基于脂质体递送系统的优势及适体的高特异性和无免疫原性, 适体修饰脂质体实现肝靶向颇有前景.

2.5 载脂蛋白A1修饰脂质体 载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的主要蛋白组成部分, 参与胆固醇从外周组织到肝脏的逆向转运过程. ApoA1及HDL引导胆固醇从外周细胞(尤其单核巨噬细胞)流出, 经血液循环到达肝脏后, ApoA1可结合肝实质细胞上清道夫受体B类Ⅰ型, 介导胆固醇进入肝脏再循环或排泄[27]. Chen等[28]制备了包载抗HBV iRNA的脂质体(DTC)及ApoA1修饰的DTC-Apo, 研究显示, DTC-Apo相较于DTC更显著地减少了HBV病毒蛋白表达, 具有肝脏特异性, 小鼠低剂量(≤2 mg/kg)单次注射后抗病毒效果长达8 d. 由此, ApoA1可作为特异性配体与肝实质细胞结合, 实现脂质体肝靶向药物递送的目的.

2.6 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸修饰脂质体 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)序列是绝大多数整合素结合配体的最常见识别位点[24]. RGD可修饰脂质体实现药物肝靶向, 尤其是靶向HSC治疗肝纤维化方面. Chai等[25]制备的RGD-氧化苦参碱(oxymatrine, OM)-脂质体可通过抑制HSC的活性及诱导其凋亡达到抗肝纤维化的作用, 其中RGD-OM-脂质体降低CCl_4诱导的肝纤维化大鼠血清碱性磷酸酶的能力明显高于OM-脂质体. 另有研究[26]显示, 在肝纤维化大鼠模型中, RGD环肽修饰的立体稳定脂质体选择性地被活化的HSC摄取, 并且其包载的IFNδ-1b显著抑制了肝纤维化进程. 由此, RGD-脂质体具有明显肝趋向性, RGD可提高脂质体包封药物抗HSC活化及抗肝纤维化的治疗效果.

2.7 胆盐修饰脂质体 胆盐一般是钠盐或钾盐, 由肝实质细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合而成, 胆汁淤积和脂肪肝疾病的治疗中常以胆汁酸受体作为药物靶点[27]. 研究[28]显示, PEG结合胆盐(BP_2B)修饰的脂质体BP_2BL, 可

靶向递送联苯双酯到肝脏, 维持药物在体内的持续释放效果优于无BP_2B修饰的脂质体, 相较于一般长循环脂质体制备更简便, 成本更低. 另外, 由于胆盐的肠-肝循环能促使肠道内胆盐重吸收后通过血液循环回到肝脏, He等[29]通过大豆分离蛋白和胆盐(乳化剂)制备了纳米乳剂递药系统, 可通过肠上皮屏障渗透进入体循环, 原位大鼠肠灌注1 h后, 肝、肾的分布显著高于心、脾、肺, 该系统作为难溶性药物的口服递送颇有前景, 尤其是基于肠-肝循环这一特殊现象, 可能对通过肠道给药实现脂质体肝靶向具有启发性意义.

3 粒径控制的脂质体被动肝靶向

根据脂质体的粒径, 脂质体可分为小单室脂质体(SUV, 直径20-50 nm)及大单室脂质体(LUV, 直径100 nm-1 μm)[30]. 由于粒径500 nm以上的微粒需要受体介导, 涉及肌动蛋白驱动才能被细胞内化[31], 因此较大的脂质体不利于被细胞吞噬并胞内释药. 并且, 大脂质体的清除速率快于小脂质体, 其粒径临界值在100 nm左右[32]. 另外, 穿越上皮细胞是脂质体靶向定位的首要前提[33], 而粒子在100 nm内具有高透膜性[34]. 研究[35]显示, 肝窦状隙内皮细胞的孔隙一般约为150 nm, 足够小的(<100 nm)小单室脂质体才可通过肝窦状隙. 然而, 一些带负电荷的较大粒径脂质体亦可通过结合清道夫受体被挤压后进入肝窦状隙而被肝实质细胞所摄取[36]. 因此, 较小的脂质体的粒径对脂质体被动肝靶向、延长循环时间及被细胞充分摄取有重要意义.

4 肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体

由于肿瘤细胞的糖酵解率较高, 肿瘤组织的pH值一般低于正常组织(pH值为7.4), 其pH从5.7到7.8不等, 因此pH敏感脂质体可作为环境敏感的药物递送系统靶向治疗肝癌等癌症[37]. 在亚细胞水平, 晚期核内体和溶酶体具有更低的pH值(4.5-5.5), 某些抗肿瘤药物最终通过内吞作用进入核内体和溶酶体[38]. 物理靶向脂质体实现了外部控释, 如光控、超声控制、磁控、热控等, 有利于引发脂质体于靶位释药, 提高载药脂质体的生物活性[39], 并且某些物理疗法(热疗、射频消融等)本身可用于癌症治疗. 而化学靶向脂质体, 如pH敏感脂质体可基于肿瘤组织的微酸环境[40]来实现靶位激活释放, 并可促进脂质体的胞内释药.

4.1 pH敏感脂质体与肝癌 pH敏感脂质体可实现溶酶体逃逸而作用于其他细胞器, 如多级pH响应的级联线粒体递药脂质体(HHG2C_{18}-L)[39], “序贯化”的胞膜及核内递药脂质体(TRAIL/Dox-Gelipo)[40]. 在肝癌方面, Hatakeyama等[41]所制备的含pH敏感材料YSK05的多功能信封式纳米载体(YSK05-MEND)相较于Lipofectamine2000(LFN2k), 在肝癌细胞中表现出更高的活性, 由于YSK05-MEND对早期内体的pH敏感性诱发了自身与内涵体/溶酶体的膜融合, 从而释放包封药物进入胞浆或胞核, 其机制即内涵体/溶酶体逃逸作用. 由此, pH敏感脂质体可靶向于肿瘤组织的酸化环境, 提高癌细胞摄取, 并通过溶酶体逃逸实现细胞器靶向递药.

4.2 热敏脂质体与肝癌 肿瘤的治疗法中, 温和热疗常作为放射疗法和化疗的辅助治疗方法[42]. 热消融法是热疗中的一种, 利用热消融法治疗小型的、无法切除的肿瘤已成为普遍现象[43]. 然而, 热消融治疗肝癌具有一定局限性, 尤其是对大病灶的边缘复发与血管瘤的治疗, 研究表明热消融与化疗药物联合治疗具有协同作用[44], 同时温和热疗和热敏脂质体能提高脂质体在肿瘤部位的聚集[45]. 有研究[46]显示, 射频消融(radio frequency ablation, RFA)结合可溶性热敏多柔比星脂质体(LTLD)可将药物快速聚集于>3 cm的肝癌肿瘤部位, 当温度>39.5 ℃时可释放其包载的多柔比星, 达到靶向抗肝癌的效果. 另外, 由Celsion公司开发的多柔比星热敏靶向脂质体Thermodox®(Celsion)在温和热疗的肿瘤部位(41 ℃)能显着改善药物释放率及药物吸收率[47]. 可见, 热敏脂质体可结合热疗及脂质体药物递送, 进一步提高药物在肿瘤部位的释放, 有助于肝癌的治疗.

4.3 磁性脂质体与肝癌 脂质体与低毒、可降解的磁性材料(Fe_3O_4和γ-Fe_2O_3等)制备形成的递药系统称为磁性脂质体, 在外磁场作用下可使脂质体向靶位聚集, 同时可被磁共振所标记[48], 实现成像定位与药物治疗相结合. 研究[49]显示, 相较于rh-IFNα2b处理组, 包封rh-IFNα2b的磁性脂质体具有更显著的抑制肝癌细胞生长的效果, 在荷瘤裸鼠(人肝癌)中, 磁性脂质体处理组的肿瘤大小减少到对照组(生理盐水处理)

的38%, 而rh-IFNα2b处理组肿瘤大小只减少了28%. Kullberg等[50]制备的EGF修饰的磁性脂质体在肿瘤治疗中, 除了利用脂质体双分子层中的磁性材料进行选择性加热, 还能在振荡磁场下促进药物的释放. 另外, 将磁性脂质体注射到肝肿瘤周围的肝动脉, 在外加磁场的同时结合肿瘤热疗, 即铁磁栓塞热疗, 也适用于肝癌的治疗[51]. 因此, 由于磁性脂质体的磁响应能力, 外加磁场可提高磁性脂质体的靶向性和包封药物释放率, 并且磁性脂质体还能与热疗结合用于治疗肝癌.

4.4 其他脂质体与肝癌 除了以上等方式, 脂质体对肝癌的治疗还涉及抑瘤药物的增效减毒作用, 研究[52,53]显示, 脂质体中嵌合紫杉醇结合的纳米金粒子的递药系统(PTX–PEG400@GNP-Lips)具有肝靶向性, 循环寿命长, 可发挥抗肿瘤药物超长效递药作用并降低Heps荷瘤小鼠全身不良反应, 提高其存活率. Ren等[54]制备了含DOX的脂质体(LipDOX), 通过瘤内注射脂质体于H22肝癌小鼠, 可提高肿瘤内治疗药物的含量, 减少正常组织内含量. 由此, 可通过纳米金等修饰的纳米前药与脂质体组合或瘤内注射等方式降低抑瘤药物对正常组织的不良反应.

5 结论

脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注. 虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大. 研究者可通过对粒径、靶头、处方等脂质体递药系统设计使载药脂质体在肝组织靶向富集、释药, 充分发挥药物对肝脏的专一性治疗作用. 肝靶向脂质体可减少包封药物对正常组织的不良反应, 精确的脂质体设计还可减少给药剂量, 实现微量药物的靶向浓集, 对某些特效药或高毒性药物尤其适宜. 本文旨在综合近年来脂质体肝TDDS的研究进展及展望脂质体在肝脏疾病中的应用, 以下方面值得进行深入探究: (1)新的肝靶向特异性配体及其结合位点的挖掘仍有广阔的研究前景, 尤其是靶向不同肝脏疾病对应的特定类型细胞, 如靶向HSC治疗肝纤维化, 靶向肝癌癌细胞治疗肝脏肿瘤等; (2)物理化学疗法与肝靶向脂质体技术的结合对肝癌治疗具有积极的推动作用, 潜力巨大; (3)目前对肝靶向脂质体纳米毒理学领域的研究仍显不足, 关于脂质体蓄积于肝脏的安全性评价及对肝组织微环境的影响的研究较少, 尤其是长循环脂质体; (4)大量脂质体开发还处于实验研究阶段, 脂质体包载药物与直接给药之间的疗效差异能否达到临床预期, 即生物等效性值得考察; (5)由于肝纤维化/硬化及肝癌组织的病理生理学、组织学改变, 提高局部病变组织渗透率的肝靶向脂质体仍需进一步研究; (6)脂质体反复注射后将引起MPS加快对其的清除, 如何进一步避免枯否细胞吞噬, 长效靶向其他肝脏变性细胞是未来可探究的方向.

6 参考文献

1 Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, Pigneux A, Recher C, Schiller G, Warzocha K, Kantarjian H, Louie AC, Kolitz JE. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015; 121: 234-242 [PMID: 25223583 DOI: 10.1002/cncr.28974]

2 Qi R, Zhang H, Xu L, Shen W, Chen C, Wang C, Cao Y, Wang Y, van Dongen MA, He B, Wang S, Liu G, Banaszak Holl MM, Zhang Q. G5 PAMAM dendrimer versus liposome: a comparison study on the in vitro transepithelial transport and in vivo oral absorption of simvastatin. *Nanomedicine* 2015; 11: 1141-1151 [PMID: 25791813 DOI: 10.1016/j.nano.2015.02.011]

3 Fan Y, Sahdev P, Ochyl LJ, J Akerberg J, Moon JJ. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. *J Control Release* 2015; 208: 121-129 [PMID: 25869965 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010]

4 Tyagi RK, Garg NK, Jadon R, Sahu T, Katare OP, Dalai SK, Awasthi A, Marepally SK. Elastic liposome-mediated transdermal immunization enhanced the immunogenicity of P. falciparum surface antigen, MSP-119. *Vaccine* 2015; 33: 4630-4638 [PMID: 26141014 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.054]

5 Zhang F, Li HY. Preparation of lipid: peptide: DNA (LPD) nanoparticles and their use for gene transfection. *Methods Mol Biol* 2012; 906: 329-336 [PMID: 22791446 DOI: 10.1007/978-1-61779-953-2_27]

6 Johnstone SA, Masin D, Mayer L, Bally MB. Surface-associated serum proteins inhibit the uptake of phosphatidylserine and poly(ethylene glycol) liposomes by mouse macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1513: 25-37 [PMID: 11427191 DOI: 10.1016/S0005-2736(01)00292-9]

7 Maruyama K, Yuda T, Okamoto A, Kojima S, Suginaka A, Iwatsuru M. Prolonged circulation

time in vivo of large unilamellar liposomes composed of distearoyl phosphatidylcholine and cholesterol containing amphipathic poly(ethylene glycol). *Biochim Biophys Acta* 1992; 1128: 44-49 [PMID: 1390877 DOI: 10.1016/0005-2760(92)90255-T]
8 Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 813-827 [PMID: 25287120 DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.031]
9 Garg T. Liposomes: targeted and controlled delivery system. *Drug delivery letters* 2014; 4: 62-71 [DOI: 10.2174/22103031113036660015]
10 Mallick S, Choi JS. Liposomes: versatile and biocompatible nanovesicles for efficient biomolecules delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 2014; 14: 755-765 [PMID: 24730295 DOI: 10.1166/jnn.2014.9080]
11 Yao L, Daniels J, Wijesinghe D, Andreev OA, Reshetnyak YK. pHLIP®-mediated delivery of PEGylated liposomes to cancer cells. *J Control Release* 2013; 167: 228-237 [PMID: 23416366 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.01.037]
12 Singh S, Sharma A, Robertson GP. Realizing the clinical potential of cancer nanotechnology by minimizing toxicologic and targeted delivery concerns. *Cancer Res* 2012; 72: 5663-5668 [PMID: 23139207 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1527]
13 Barman RK, Saha S, Das S. Prediction of interactions between viral and host proteins using supervised machine learning methods. *PLoS One* 2014; 9: e112034 [PMID: 25375323 DOI: 10.1371/journal.pone.0112034]
14 Murata M, Narahara S, Umezaki K, Toita R, Tabata S, Piao JS, Abe K, Kang JH, Ohuchida K, Cui L, Hashizume M. Liver cell specific targeting by the preS1 domain of hepatitis B virus surface antigen displayed on protein nanocages. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 4353-4362 [PMID: 22927755 DOI: 10.2147/IJN.S31365]
15 Zhang X, Zhang Q, Peng Q, Zhou J, Liao L, Sun X, Zhang L, Gong T. Hepatitis B virus preS1-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells. *Biomaterials* 2014; 35: 6130-6141 [PMID: 24797877 DOI: 10.2174/22103031113036660015]
16 Negishi M, Irie A, Nagata N, Ichikawa A. Specific binding of glycyrrhetinic acid to the rat liver membrane. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1066: 77-82 [PMID: 2065071 DOI: 10.1016/0005-2736(91)90253-5]
17 Chen J, Jiang H, Wu Y, Li Y, Gao Y. A novel glycyrrhetinic acid-modified oxaliplatin liposome for liver-targeting and in vitro/vivo evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2265-2275 [PMID: 25945038 DOI: 10.2147/DDDT.S81722]
18 Tian J, Wang L, Wang L, Ke X. A wogonin-loaded glycyrrhetinic acid-modified liposome for hepatic targeting with anti-tumor effects. *Drug Deliv* 2014; 21: 553-559 [PMID: 24215357 DOI: 10.3109/10717544.2013.853850]
19 Pathak PO, Nagarsenker MS, Barhate CR, Padhye SG, Dhawan VV, Bhattacharyya D, Viswanathan CL, Steiniger F, Fahr A. Cholesterol anchored arabinogalactan for asialoglycoprotein receptor targeting: synthesis, characterization, and proof of concept of hepatospecific delivery. *Carbohydr Res* 2015; 408: 33-43 [PMID: 25841057 DOI: 10.1016/j.carres.2015.03.003]
20 Li Y, Huang G, Diakur J, Wiebe LI. Targeted delivery of macromolecular drugs: asialoglycoprotein receptor (ASGPR) expression by selected hepatoma cell lines used in antiviral drug development. *Curr Drug Deliv* 2008; 5: 299-302 [PMID: 18855599 DOI: 10.2174/156720108785915069]
21 Zhang H, Xiao Y, Cui S, Zhou Y, Zeng K, Yan M, Zhao C. Novel Galactosylated Poly(ethylene glycol)-Cholesterol for Liposomes as a Drug Carrier for Hepatocyte-Targeting. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 4058-4069 [PMID: 26369013 DOI: 10.1166/jnn.2015.9707]
22 Wang S, Xu H, Xu J, Zhang Y, Liu Y, Deng YH, Chen D. Sustained liver targeting and improved antiproliferative effect of doxorubicin liposomes modified with galactosylated lipid and PEG-lipid. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11: 870-877 [PMID: 20490957 DOI: 10.1208/s12249-010-9450-8]
23 Jiang N, Zhang X, Zheng X, Chen D, Zhang Y, Siu LK, Xin HB, Li R, Zhao H, Riordan N, Ichim TE, Quan D, Jevnikar AM, Chen G, Min W. Targeted gene silencing of TLR4 using liposomal nanoparticles for preventing liver ischemia reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11: 1835-1844 [PMID: 21794086 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03660.x]
24 Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 697-715 [PMID: 8970741 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.12.1.697]
25 Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]
26 Du SL, Pan H, Lu WY, Wang J, Wu J, Wang JY. Cyclic Arg-Gly-Asp peptide-labeled liposomes for targeting drug therapy of hepatic fibrosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 560-568 [PMID: 17510318 DOI: 10.1124/jpet.107.122481]
27 Mishra N, Yadav NP, Rai VK, Sinha P, Yadav KS, Jain S, Arora S. Efficient hepatic delivery of drugs: novel strategies and their significance. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 382184 [PMID: 24286077 DOI: 10.1155/2013/382184]
28 Chen ZP, Zhu JB, Chen HX, Xiao YY, Feng MS, Cai H, Chen J, Cai BC. Synthesis of a novel polymer bile salts-(polyethylene glycol)2000-bile salts and its application to the liver-selective targeting of liposomal DDB. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36: 657-665 [PMID: 20136497 DOI: 10.3109/03639040903410342]
29 He W, Yang K, Fan L, Lv Y, Jin Z, Zhu S, Qin C, Wang Y, Yin L. Denatured globular protein and bile salt-coated nanoparticles for poorly water-soluble drugs: Penetration across the intestinal epithelial barrier into the circulation system and enhanced oral bioavailability. *Int J Pharm* 2015; 495: 9-18 [PMID: 26325310 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.086]

30 Monteiro N, Martins A, Reis RL, Neves NM. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. *J R Soc Interface* 2014; 11: 20140459 [PMID: 25401172 DOI: 10.1098/rsif.2014.0459]

31 Groves E, Dart AE, Covarelli V, Caron E. Molecular mechanisms of phagocytic uptake in mammalian cells. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1957-1976 [PMID: 18322649 DOI: 10.1007/s00018-008-7578-4]

32 Lasic DD, Papahadjopoulos D. Medical applications of liposomes. Holland: Elsevier Science, 1998: 1-779 [DOI: 10.1016/B978-044482917-7/50001-6]

33 des Rieux A, Fievez V, Théate I, Mast J, Préat V, Schneider YJ. An improved in vitro model of human intestinal follicle-associated epithelium to study nanoparticle transport by M cells. *Eur J Pharm Sci* 2007; 30: 380-391 [PMID: 17291730 DOI: 10.1016/j.ejps.2006.12.006]

34 Desai MP, Labhasetwar V, Amidon GL, Levy RJ. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 1996; 13: 1838-1845 [PMID: 8987081 DOI: 10.1023/A:1016085108889]

35 Wu J, Zern MA. Modification of liposomes for liver targeting. *J Hepatol* 1996; 24: 757-763 [PMID: 8835753 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80274-1]

36 Chen WG, Liu YG, Wang SB, Chen AZ. [Research progress in co-delivery of gene and chemotherapy drugs with cationic liposome carrier for cancer therapy]. *Yaoxue Xuebao* 2012; 47: 986-992 [PMID: 23162893]

37 Liu J, Huang Y, Kumar A, Tan A, Jin S, Mozhi A, Liang XJ. pH-sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 693-710 [PMID: 24309541 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.11.009]

38 Bae YM, Park YI, Nam SH, Kim JH, Lee K, Kim HM, Yoo B, Choi JS, Lee KT, Hyeon T, Suh YD. Endocytosis, intracellular transport, and exocytosis of lanthanide-doped upconverting nanoparticles in single living cells. *Biomaterials* 2012; 33: 9080-9086 [PMID: 22981077 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.039]

39 Mo R, Sun Q, Xue J, Li N, Li W, Zhang C, Ping Q. Multistage pH-responsive liposomes for mitochondrial-targeted anticancer drug delivery. *Adv Mater* 2012; 24: 3659-3665 [PMID: 22678851 DOI: 10.1002/adma.201201498]

40 Jiang T, Mo R, Bellotti A, Zhou J, Gu Z. Gel-liposome-mediated co-delivery of anticancer membrane-associated proteins and small-molecule drugs for enhanced therapeutic efficacy. *Advanced Functional Materials* 2014; 24: 2295-2304 [DOI: 10.1002/adfm.201303222]

41 Hatakeyama H, Murata M, Sato Y, Takahashi M, Minakawa N, Matsuda A, Harashima H. The systemic administration of an anti-miRNA oligonucleotide encapsulated pH-sensitive liposome results in reduced level of hepatic microRNA-122 in mice. *J Control Release* 2013 Oct 25. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24512791 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.023]

42 Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. *J Control Release* 2013; 169: 112-125 [PMID: 23583706 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.03.036]

43 Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199-208 [PMID: 24561446 DOI: 10.1038/nrc3672]

44 Dewhirst MW, Landon CD, Hofmann CL, Stauffer PR. Novel approaches to treatment of hepatocellular carcinoma and hepatic metastases using thermal ablation and thermosensitive liposomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 545-561 [PMID: 23622079 DOI: 10.1016/j.soc.2013.02.009]

45 Dicheva BM, Koning GA. Targeted thermosensitive liposomes: an attractive novel approach for increased drug delivery to solid tumors. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 83-100 [PMID: 24320104 DOI: 10.1517/17425247.2014.866650]

46 Poon RT, Borys N. Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin: an adjuvant to increase the cure rate of radiofrequency ablation in liver cancer. *Future Oncol* 2011; 7: 937-945 [PMID: 21823888 DOI: 10.2217/fon.11.73]

47 May JP, Li SD. Hyperthermia-induced drug targeting. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 511-527 [PMID: 23289519 DOI: 10.1517/17425247.2013.758631]

48 Frascione D, Diwoky C, Almer G, Opriessnig P, Vonach C, Gradauer K, Leitinger G, Mangge H, Stollberger R, Prassl R. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based liposomes as magnetic resonance imaging probes. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 2349-2359 [PMID: 22661890 DOI: 10.2147/IJN.S30617]

49 Ye H, Tong J, Wu J, Xu X, Wu S, Tan B, Shi M, Wang J, Zhao W, Jiang H, Jin S. Preclinical evaluation of recombinant human IFNα2b-containing magnetoliposomes for treating hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 4533-4550 [PMID: 25288882 DOI: 10.2147/IJN.S67228]

50 Kullberg M, Mann K, Owens JL. Improved drug delivery to cancer cells: a method using magnetoliposomes that target epidermal growth factor receptors. *Med Hypotheses* 2005; 64: 468-470 [PMID: 15617850]

51 Wang L, Zhang J, An Y, Wang Z, Liu J, Li Y, Zhang D. A study on the thermochemotherapy effect of nanosized As2O3/MZF thermosensitive magnetoliposomes on experimental hepatoma in vitro and in vivo. *Nanotechnology* 2011; 22: 315102 [PMID: 21730756 DOI: 10.1088/0957-4484/22/31/315102]

52 Bao QY, Zhang N, Geng DD, Xue JW, Merritt M, Zhang C, Ding Y. The enhanced longevity and liver targetability of Paclitaxel by hybrid liposomes encapsulating Paclitaxel-conjugated gold nanoparticles. *Int J Pharm* 2014; 477: 408-415 [PMID: 25455782 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.10.040]

53 Zhang N, Chen H, Liu AY, Shen JJ, Shah V, Zhang C, Hong J, Ding Y. Gold conjugate-based liposomes with hybrid cluster bomb structure for liver cancer therapy. *Biomaterials* 2016; 74: 280-291

[PMID: 26461120 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.004]
54 Ren S, Li C, Dai Y, Li N, Wang X, Tian F, Zhou S, Qiu Z, Lu Y, Zhao D, Chen X, Chen D. Comparison of pharmacokinetics, tissue distribution and pharmacodynamics of liposomal and free doxorubicin in tumour-bearing mice following intratumoral injection. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1231-1239 [PMID: 24716458 DOI: 10.1111/jphp.12257]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4247

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4247-4252
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

诱导多能干细胞-iPSCs在胆管病研究中的应用

孙 艳, 迟宝荣

孙艳, 吉林大学第二医院肿瘤血液内科 吉林省长春市 130041

迟宝荣, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 130021

迟宝荣, 教授, 主要从事肝脏疾病的研究.

基金项目: 吉林省国际科技合作基金资助项目, No. 20160414037GH.

作者贡献分布: 本文由孙艳撰写; 迟宝荣审校并修改.

通讯作者: 迟宝荣, 教授, 博士生导师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科.
chibr@jlu.edu.cn
电话: 0431-88782528

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-11-08

Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies

Yan Sun, Bao-Rong Chi

Yan Sun, Department of Oncology and Hematology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Bao-Rong Chi, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: International Scientific and Technological Cooperation Project of Jilin Province, No. 20160414037GH.

Correspondence to: Bao-Rong Chi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. chibr@jlu.edu.cn

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-11-08

Abstract

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are similar to embryonic stem cells (ESCs) in morphology, gene expression, cell self-renewal and differentiation potential. They avoid the problem of immune rejection and ethical issues associated with the application of ESCs. The application of iPSCs in a variety of diseases provides favorable experiences to the research of liver diseases. Cholangiopathies, such as primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, refer to a category of uncommon diseases that possess unclear pathogenesis, lack effective treatment and have a poor prognosis. Hence, investigating cholangiopathies-derived, individualized iPSCs and their differentiation into functional cells can mimic the disease phenotype and pathological process *in vitro*. The application of these cells has great significance for pathogenesis exploration, drug screening and therapeutic evaluation.

Key Words: Induced pluripotent stem cells; Cholangiopathies; Biliary epithelial cells

Sun Y, Chi BR. Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4247-4252 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4247.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4247

■**背景资料**
诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与胚胎干细胞相似的一类细胞, 但却避免了后者应用中的免疫排斥和伦理道德等问题, iPSCs技术的创立被认为是生命科学及再生医学研究领域中的革命.

■**同行评议者**
高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

■研发前沿
使用特定患者的iPSCs既可重演单基因遗传性疾病表型也可重演迟发性多基因遗传性疾病的表型. 用这些细胞来分析发病机制和作为药物筛选平台研究新的治疗方法, 已经成为研究的兴奋点及趋势.

摘要

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)相似的一类细胞, 但却避免了ESCs应用中的免疫排斥和伦理道德等问题. iPSCs在多种疾病研究上取得的成就为肝脏疾病提供了良好的借鉴. 以原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等为代表的一组胆管病虽非常见疾病, 但发病机制不清、有效治疗手段匮乏、预后差. 因此发展胆管病患者源性的、个体化的iPSCs及其诱导分化的功能细胞可在体外模拟疾病的表型及病理过程, 应用此细胞模型对研究发病机制、药物筛选和疗效评估等具有重要意义.

关键词: 诱导多能干细胞; 胆管病; 胆管上皮细胞

核心提要: 胆管病是一组以胆管上皮细胞为共同攻击靶标的慢性肝脏疾病的统称, 发病机制不清、有效治疗手段匮乏. 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)研究为此提供了新的契机. 诱导iPSCs向胆管细胞分化和应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型具有较大的临床应用前景.

孙艳, 迟宝荣. 诱导多能干细胞-iPSCs在胆管病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4247-4252 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4247.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4247

0 引言

2006年, Yamanaka等[1]通过将*Oct3/4*、*Sox2*、*c-Myc*和*Klf4*四种基因, 以逆转录病毒为载体导入小鼠成纤维细胞, 诱导体细胞回归到类似于胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)的、未分化、具有高度发育潜能的状态, 从而创造了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)新技术. iPSCs是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与ESCs相似的一类细胞, 但却避免了后者应用中的免疫排斥和伦理道德等问题[2,3]. 因此, 此后有关iPSCs的研究迅速增长并在再生医学领域不断取得进展, 为多种疾病的治疗提供新的契机[4]. 如Jaenisch实验室开创性用镰刀型贫血病小鼠自身皮肤来源的iPSCs治疗该疾病[5], 其他例如治疗帕金森氏病[6]、血小板缺乏症[7]、脊髓损伤[8]、黄斑变性[9]等相继涌现.

iPSCs在多种疾病研究上取得的成就为肝脏疾病提供了很好的借鉴, 多个国内外研究组[10-12]相继应用不同的方法诱导啮齿类和人的iPSCs分化为具有功能性的肝细胞样细胞. 其中作为iPSCs治疗肝脏遗传性疾病的代表, Espejel等[13]将野生型小鼠的iPSCs转染入延胡索酰乙酰乙酸水解酶(aumarylacetoacetate hydrolase, FAH)缺陷鼠(人酪氨酸血症1型模型), 证实iPSCs在体内可发展为正常肝细胞, 并且可以保护FAH缺陷鼠使其免于发展为肝功能衰竭. 但纵观iPSCs在肝脏疾病中的研究大都集中于肝细胞, 对于肝脏中另一重要的细胞类型-胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BECs), 国内外却少有报道, 而BECs对于胆管病研究的重要性毋庸置疑.

1 胆管病的范畴和胆管上皮细胞

胆管病(cholangiopathies)是一组以胆管上皮细胞为共同攻击靶标的慢性肝脏疾病的统称[14,15]. 包括原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)[16]、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)[17]、胆道闭锁、多囊性肝病、胆管细胞癌等. 此组疾病由于进行性发展的特性和缺乏有效的治疗方法, 通常导致终末期肝病, 肝脏移植常为延长生存的唯一有效方法[18]. 据统计, 美国1988-2014间, 约16%的肝脏移植由胆管病所致. 而费用昂贵、供肝匮乏等限制肝脏移植的因素不易解除. 一种疾病有效治疗方法的缺乏多源于发病机制的不清. 就每种胆管病而言具有自身特异的表现及病程, 但此组胆管病的共性-BECs作为攻击靶标, 是胆管病发病机制中重要的环节.

既往研究已知BECs是被覆于肝内、外胆管的单层柱状上皮细胞, 约占肝细胞总数的3%-5%. 其形态和功能上具有多态性和复杂性, 在胆汁加工及运输过程中起着重要的作用[19-21]. 近年来在胆管病研究[15]中揭示BECs作为疾病所攻击的靶标, 是发病机制中重要的组成部分. 胆管细胞通过与内、外源性刺激的相互作用参与肝损伤和修复[22]. 多种致病因素导致的胆管细胞反应过程, 以促炎症

反应因子表达增加[如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子、多种生长因子]和细胞信号通路的激活(如Notch、Hedgehog)等为特征[14]. 所释放的分子以自分泌或旁分泌方式影响胆管细胞的增殖、凋亡和衰老并可导致局部血管新生、纤维化、募集免疫细胞、间质细胞和内皮细胞. 这些与胆管细胞相关的活动所致的胆道反应中出现伴随白细胞和淋巴细胞浸润的小胆管数量的增加、肝祖细胞的激活、基质蛋白含量的增加. 除非得以逆转, 上述活动可导致门脉纤维化、胆管缺失直至最终胆汁性肝硬化[23]. 但同时此类反应也可防护胆管进一步损伤和有助于胆管树损伤的修复. 除此之外, 基因变异、表观遗传学机制和转录后调控也可影响参与反应的胆管细胞进展为胆管病或回归到正常表型[24].

尽管具有生理及病理功能上的重要性, 但由于BECs有限的数量和肝内的解剖位置限制了研究其分子功能的体外细胞模型的发展[25]. 目前, 仅有的少数胆管细胞系多来自胆管癌或被SV40病毒永生化的正常细胞[26], 且大多数用于体外研究的胆管细胞来源于啮齿类[27,28]. 因此, 获得疾病源性的胆管上皮细胞并深入研究其生物学特性, 对揭示胆管病的发病机制及其诊治大有裨益.

2 诱导人iPSCs向胆管细胞分化体系的建立

iPSCs具有与ESCs相似的分化潜能, 啮齿类和人iPSCs经诱导可分化为具有功能性的肝细胞样细胞[29]. 肝细胞与胆管上皮细胞在胚胎发育时期共同来源于肝母细胞[30], 因此在对肝内外胆管发育理解的基础上以及借鉴iPSCs向肝细胞分化的经验[31], 研究者探讨了诱导人iPSCs向胆管细胞分化的策略, 以期建立有效的细胞分化体系.

2014年Dianat等[32]实验组建立了一种向胆管细胞诱导分化的方法, 应用该体系成功诱导人ESCs和iPSCs获得功能性的胆管细胞样细胞(cholangiocyte-like cells, CLCs). 研究者采用无滋养细胞层和特定的培养条件, 首先诱导ESCs和iPSCs分化为肝祖细胞后, 再应用生长激素、表皮生长因子、IL-6和牛磺胆酸钠进一步分化为胆管细胞. 诱导后的CLCs表达胆系细胞标识如细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、骨桥蛋白、转录因子SOX9和肝细胞核因子6, 并且表达承担胆管细胞功能所需的特殊蛋白, 如囊性纤维化跨膜转运调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、促胰液素受体和核受体, 形成初级纤毛以及可通过增加细胞内Ca^{2+}对激素刺激做出反应. 在三维(three dismensional, 3D)培养基质中, 细胞形成具有表皮/顶面-底侧极性和功能性囊泡及胆管. 以上结果均提示该体系诱导后的CLCs与正常肝脏胆管细胞具有结构和功能上的相似性.

我实验组[33]同期也探讨了诱导人iPSCs向胆管细胞分化的方法. 应用Yamanaka因子和仙台病毒(sendai virus, SeV)载体, 体外重编程人皮肤成纤维细胞为iPSCs, 并模拟胆管上皮细胞发育过程, 采用一些关键的形态发生素(morphogen)诱导iPSCs向成熟的胆管细胞分化. SeV是单负链的RNA病毒. 其作为病毒载体的优势主要在于表达外源基因高效且可调控, 生活周期完全在胞质中进行, 无DNA相, 无整合风险, 安全性高, 故被定义为高效的基因转导工具[34]. 使用SeV载体获取的非整合性iPSCs安全性得以提高. 诱导后获得的iPSCs源性胆管细胞(iPSC-derived cholangiocytes), 称之为iDCs, 在基因和蛋白水平高表达CK7、19等胆系细胞标志, 电镜下观察细胞表面具有纤毛, 3D培养中形成胆管样结构. iDCs具有的胆系细胞的标志揭示了设计的逐步式、无饲养层细胞、无血清诱导分化体系的可行性.

iPSCs向胆管细胞诱导分化体系的建立以及所获得的CLCs可用于体外研究胆管发育的分子机制, 作为种子细胞应用于生物人工肝、组织工程化胆管等领域, 可成为治疗终末期胆病新的细胞来源, 具有潜在的临床应用价值.

3 应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型

使用特定患者的iPSCs既可重演单基因遗传性疾病表型也可重演迟发性多基因遗传性疾病的表型[35,36], 如帕金森氏病[37]、阿尔茨海默氏病[38]. 用这些细胞来分析发病机制和作为药物筛选平台研究新的治疗方法, 已经成为研究的兴奋点及趋势[39]. 以PSC、PBC等为代表的一组胆管病发病机制不清、有效治疗手段匮乏、预后差. 重编程技术的掌握及建立的可行的胆管细胞诱导分化体系, 可保障应用iPSCs技术构建胆管病患者特异性的疾病模型, 诱导分化后的胆管细胞具有相应疾病表型的属性,

■创新盘点
本文系统阐述了胆管病的范畴和胆管上皮细胞在胆管病发病机制中的重要作用, 以及诱导人iPSCs向胆管细胞分化体系的建立和应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型等研究进展.

■应用要点
应用iPSCs技术构建胆管病患者特异性疾病模型和诱导分化后的胆管细胞具有相应疾病表型的属性, 可用于研究疾病的病理及发病机制、新药筛选和疗效评估等.

可用于研究疾病的病理及发病机制、新药筛选和疗效评估等领域.

近来, Sampaziotis等[40]探讨了上述研究的可行性. 该实验组首先针对既往诱导iPSCs向胆管细胞分化中存在的低效、功能不全等问题[41,42], 模拟更接近生理胆管发育的诱导体系以提高效率. 此体系强调FGF10、activin-TGF-β对早期胆管特异性形成的重要性以及维甲酸的作用[43,44]. 研究结果显示经此体系诱导获得的CLCs在转录和功能水平均更接近于真正的胆管细胞, 可用于发育、疾病模型、疗效验证和药物筛选等方面的研究.

之后研究者应用多囊性肝病、囊性纤维化相关胆管病患者来源iPSCs建立疾病模型, 并利用此细胞模型评估药物疗效. 如研究所述, 常染色体隐性遗传性疾病CF是由于*CFTR*基因突变所致[45], 为体外模拟该疾病, 研究者将从野生型和具有最常见纯和突变CF患者皮肤成纤维细胞获得的hiPSCs诱导分化为CLCs, CF-hiPSC来源的CLCs表达胆管上皮细胞标志和具有功能特征. 结果显示野生型来源的CLCs可根据培养基相应调整胞内氯化物的浓度, 而CF-CLCs无此变化, 从而证实该细胞CFTR功能的缺失. CF实验性药物VX809具有稳定CFTR和提高功能的作用[46]. 将该药物与CF-CLCs孵育48 h后应用氯离子荧光探针检测观察到CFTR功能的改善. 上述研究结果表明疾病源性iPSCs获得的CLCs体系适于评估药效, 尤其是对于缺乏高通量药物筛选平台的胆管病.

4 问题及展望

iPSCs技术的创立和由此衍生的研究方法为多种疾病诊疗提供了新的契机, 具有广阔的临床应用前景, 但仍有较多亟待解决的问题. 例如安全性, iPSCs诱导过程中, 重编程因子的种类、剂量以及培养条件, 对于产生的iPSCs表观遗传状态和多能性潜力的差异有着重要影响. 早期使用的病毒转染体系易引发致癌基因的激活, 具有致瘤风险. 在近年来对如何提高重编程安全性及效率问题的研究中, 重编程因子更安全的传递方法有附着体载体[47], mRNA转染[48], 以及重组蛋白传导[49]等. iPSCs技术另一种研究趋势是将一种体细胞“直接重编程”为另一种细胞, 直接重编程简单、快速. 此方面我国研究者[50]将鼠成纤维细胞直接重编程为肝细胞取得的突破, 可为其他种类细胞提供借鉴. 再有, 如何提高定向诱导分化效率等问题. 现有的分化体系所产生的CLCs纯度、质量和功能差别较大, 尤其在功能上和真正的BECs还存在一定的差距. 对此, 深入对胆管发育的认识将会更好的体外动态模拟分化体系.

5 结论

iPSCs技术的创立被认为是生命科学及再生医学研究领域中的革命, 应用此技术探索解决影响国计民生的重大疾病具有广阔的需求. 以PSC、PBC等为代表的一组胆管病虽非常见疾病, 但危害严重, 大多数患者最终发展为终末期肝病. 因此发展胆管病患者源性的、个体化的iPSCs及其诱导分化的功能细胞可在体外模拟胆管疾病的表型及病理过程, 应用此细胞模型对研究发病机制、药物筛选和疗效评估等具有重要意义.

6 参考文献

1 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]

2 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]

3 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920 [PMID: 18029452 DOI: 10.1126/science.1151526]

4 Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 678-684 [PMID: 22704507 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.005]

5 Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007; 318: 1920-1923 [PMID: 18063756 DOI: 10.1126/science.1152092]

6 Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR, Xie Z, Carrillo-Reid L, Auyeung G, Antonacci C, Buch A, Yang L, Beal MF, Surmeier DJ, Kordower JH, Tabar V, Studer L. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480: 547-551 [PMID: 22056989 DOI:

10.1038/nature10648]
7 Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, Endo H, Yamaguchi T, Otsu M, Nishimura K, Nakanishi M, Sawaguchi A, Nagai R, Takahashi K, Yamanaka S, Nakauchi H, Eto K. Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells. *J Exp Med* 2010; 207: 2817-2830 [PMID: 21098095 DOI: 10.1084/jem.20100844]
8 Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16825-16830 [PMID: 21949375 DOI: 10.1073/pnas.1108077108]
9 Okamoto S, Takahashi M. Induction of retinal pigment epithelial cells from monkey iPS cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8785-8790 [PMID: 21896853 DOI: 10.1167/iovs.11-8129]
10 Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, North PE, Dalton S, Duncan SA. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51: 297-305 [PMID: 19998274 DOI: 10.1002/hep.23354]
11 Sancho-Bru P, Roelandt P, Narain N, Pauwelyn K, Notelaers T, Shimizu T, Ott M, Verfaillie C. Directed differentiation of murine-induced pluripotent stem cells to functional hepatocyte-like cells. *J Hepatol* 2011; 54: 98-107 [PMID: 20933294 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.014]
12 Chen YF, Tseng CY, Wang HW, Kuo HC, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55: 1193-1203 [PMID: 22095466 DOI: 10.1002/hep.24790]
13 Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, Lee AY, Zhang JY, Laird DJ, Okita K, Yamanaka S, Willenbring H. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 3120-3126 [PMID: 20739754 DOI: 10.1172/JCI43267]
14 O'Hara SP, Tabibian JH, Splinter PL, LaRusso NF. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease. *J Hepatol* 2013; 58: 575-582 [PMID: 23085249 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.011]
15 Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 791-800 [PMID: 25957621 DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017]
16 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181-1188 [PMID: 22245904 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.025]
17 Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2152-2165 [PMID: 26051390 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.035]
18 Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-659; quiz 660 [PMID: 25869391 DOI: 10.1038/ajg.2015.112]
19 Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1565-1577 [PMID: 15521023 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.006]
20 Bogert PT, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 299-305 [PMID: 17414846 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3280b079fb]
21 Marzioni M, Glaser SS, Francis H, Phinizy JL, LeSage G, Alpini G. Functional heterogeneity of cholangiocytes. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 227-240 [PMID: 12360417 DOI: 10.1055/s-2002-34501]
22 Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marzioni M, Francis H, Alpini G. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431 [PMID: 17241889 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.023]
23 Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered. *Virchows Arch* 2011; 458: 251-259 [PMID: 21287200 DOI: 10.1007/s00428-011-1048-3]
24 Marin JJ, Bujanda L, Banales JM. MicroRNAs and cholestatic liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 303-309 [PMID: 24553410 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000051]
25 Pollheimer MJ, Trauner M, Fickert P. Will we ever model PSC? - "it's hard to be a PSC model!". *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 792-804 [PMID: 21703962 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.04.014]
26 Humphreys EH, Williams KT, Adams DH, Afford SC. Primary and malignant cholangiocytes undergo CD40 mediated Fas dependent apoptosis, but are insensitive to direct activation with exogenous Fas ligand. *PLoS One* 2010; 5: e14037 [PMID: 21103345 DOI: 10.1371/journal.pone.0014037]
27 Vroman B, LaRusso NF. Development and characterization of polarized primary cultures of rat intrahepatic bile duct epithelial cells. *Lab Invest* 1996; 74: 303-313 [PMID: 8569194]
28 Alpini G, Ulrich C, Roberts S, Phillips JO, Ueno Y, Podila PV, Colegio O, LeSage GD, Miller LJ, LaRusso NF. Molecular and functional heterogeneity of cholangiocytes from rat liver after bile duct ligation. *Am J Physiol* 1997; 272: G289-G297 [PMID: 9124353]
29 Sampaziotis F, Segeritz CP, Vallier L. Potential of human induced pluripotent stem cells in studies of liver disease. *Hepatology* 2015; 62: 303-311 [PMID: 25502113 DOI: 10.1002/hep.27651]
30 Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010; 18: 175-189 [PMID: 20159590 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.01.011]
31 Dianat N, Steichen C, Vallier L, Weber A, Dubart-Kupperschmitt A. Human pluripotent stem cells for modelling human liver diseases and cell therapy. *Curr Gene Ther* 2013; 13: 120-132 [PMID: 23444872 DOI: 10.2174/1566523211313020006]
32 Dianat N, Dubois-Pot-Schneider H, Steichen C, Desterke C, Leclerc P, Raveux A, Combettes L, Weber A, Corlu A, Dubart-Kupperschmitt A. Generation of functional cholangiocyte-like

同行评价
本文对iPSCs在胆管病研究中的应用作了较为全面的综合分析与论述，提炼和阐述了该领域的问题和研究方向，并提出了未来的研究方向与临床应用，具有较好的学术价值.

cells from human pluripotent stem cells and HepaRG cells. *Hepatology* 2014; 60: 700-714 [PMID: 24715669 DOI: 10.1002/hep.27165]
33 De Assuncao TM, Sun Y, Jalan-Sakrikar N, Drinane MC, Huang BQ, Li Y, Davila JI, Wang R, O'Hara SP, Lomberk GA, Urrutia RA, Ikeda Y, Huebert RC. Development and characterization of human-induced pluripotent stem cell-derived cholangiocytes. *Lab Invest* 2015; 95: 684-696 [PMID: 25867762 DOI: 10.1038/labinvest.2015.51]
34 Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2009; 85: 348-362 [PMID: 19838014]
35 Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877-886 [PMID: 18691744 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.041]
36 Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008; 321: 1218-1221 [PMID: 18669821 DOI: 10.1126/science.1158799]
37 Devine MJ, Ryten M, Vodicka P, Thomson AJ, Burdon T, Houlden H, Cavaleri F, Nagano M, Drummond NJ, Taanman JW, Schapira AH, Gwinn K, Hardy J, Lewis PA, Kunath T. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells with triplication of the α-synuclein locus. *Nat Commun* 2011; 2: 440 [PMID: 21863007 DOI: 10.1038/ncomms1453]
38 Israel MA, Yuan SH, Bardy C, Reyna SM, Mu Y, Herrera C, Hefferan MP, Van Gorp S, Nazor KL, Boscolo FS, Carson CT, Laurent LC, Marsala M, Gage FH, Remes AM, Koo EH, Goldstein LS. Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. *Nature* 2012; 482: 216-220 [PMID: 22278060 DOI: 10.1038/nature10821]
39 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]
40 Sampaziotis F, Cardoso de Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, Soares FA, Schrumpf E, Melum E, Karlsen TH, Bradley JA, Gelson WT, Davies S, Baker A, Kaser A, Alexander GJ, Hannan NR, Vallier L. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 845-852 [PMID: 26167629 DOI: 10.1038/nbt.3275]
41 Zhao D, Chen S, Cai J, Guo Y, Song Z, Che J, Liu C, Wu C, Ding M, Deng H. Derivation and characterization of hepatic progenitor cells from human embryonic stem cells. *PLoS One* 2009; 4: e6468 [PMID: 19649295 DOI: 10.1371/journal.pone.0006468]
42 Tanimizu N, Miyajima A, Mostov KE. Liver progenitor cells develop cholangiocyte-type epithelial polarity in three-dimensional culture. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1472-1479 [PMID: 17314404 DOI: 10.1091/mbc.E06-09-0848]
43 Clotman F, Jacquemin P, Plumb-Rudewiez N, Pierreux CE, Van der Smissen P, Dietz HC, Courtoy PJ, Rousseau GG, Lemaigre FP. Control of liver cell fate decision by a gradient of TGF beta signaling modulated by Onecut transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 1849-1854 [PMID: 16103213 DOI: 10.1101/gad.340305]
44 Yanai M, Tatsumi N, Hasunuma N, Katsu K, Endo F, Yokouchi Y. FGF signaling segregates biliary cell-lineage from chick hepatoblasts cooperatively with BMP4 and ECM components in vitro. *Dev Dyn* 2008; 237: 1268-1283 [PMID: 18393311 DOI: 10.1002/dvdy.21520]
45 Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 335: 1255-1259 [PMID: 18079549 DOI: 10.1136/bmj.39391.713229.AD]
46 Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, Ballmann M, Boyle MP, Bronsveld I, Campbell PW, De Boeck K, Donaldson SH, Dorkin HL, Dunitz JM, Durie PR, Jain M, Leonard A, McCoy KS, Moss RB, Pilewski JM, Rosenbluth DB, Rubenstein RC, Schechter MS, Botfield M, Ordoñez CL, Spencer-Green GT, Vernillet L, Wisseh S, Yen K, Konstan MW. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67: 12-18 [PMID: 21825083 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393]
47 Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science* 2009; 324: 797-801 [PMID: 19325077 DOI: 10.1126/science.1172482]
48 Kim TK, Sul JY, Peternko NB, Lee JH, Lee M, Patel VV, Kim J, Eberwine JH. Transcriptome transfer provides a model for understanding the phenotype of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11918-11923 [PMID: 21730152 DOI: 10.1073/pnas.1101223108]
49 Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, Ko S, Yang E, Cha KY, Lanza R, Kim KS. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472-476 [PMID: 19481515 DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005]
50 Huang P, He Z, Ji S, Sun H, Xiang D, Liu C, Hu Y, Wang X, Hui L. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature* 2011; 475: 386-389 [PMID: 21562492 DOI: 10.1038/nature10116]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4253

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4253-4258
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲

李惠芬, 俞慧仙, 浙江省中医院普外科护理单元 浙江省杭州市 310006

江丽萍, 叶会玲, 浙江省中医院护理部 浙江省杭州市 310006

江丽萍, 副主任护士, 主要从事内科护理、护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由李惠芬与俞慧仙完成; 江丽萍与叶会玲审校.

通讯作者: 江丽萍, 副主任护师, 310006, 浙江省杭州市邮电路54号, 浙江省中医院护理部. jiang7232@126.com
电话: 0571-87070556

收稿日期: 2016-06-10
修回日期: 2016-07-03
接受日期: 2016-07-13
在线出版日期: 2016-11-08

Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery

Hui-Fen Li, Li-Ping Jiang, Hui-Xian Yu, Hui-Ling Ye

Hui-Fen Li, Hui-Xian Yu, Nursing Unit, Department of General Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Li-Ping Jiang, Hui-Ling Ye, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Ping Jiang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, 54 Youdian Road, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. jiang7232@126.com

Received: 2016-06-10
Revised: 2016-07-03
Accepted: 2016-07-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

In clinical practice, patients after abdominal surgery usually suffer from abdominal distention. Abdominal distention causes discomfort and hinders post-surgery recovery. To alleviate abdominal distention, clinical physicians generally resort to medications or employ means such as placing gastrointestinal decompression or anal tubes, albeit with limited effect. Fast-track post-surgery rehabilitation advocates early post-surgery exercises for the prevention or alleviation of abdominal distension, but the approach also has limitations. In recent years, nursing practitioners have been researching novel nursing approaches based on traditional Chinese medicine. Some of these approaches have been demonstrated to help correct postoperative gastrointestinal function disorders, alleviate postoperative abdominal distention, enhance patient comfort and reduce the risk of post-surgery complications. This article focuses on reviewing nursing approaches based on traditional Chinese medicine for the alleviation of abdominal distention in patients after abdominal surgery. The efficacy of different nursing approaches will also be discussed.

Key Words: Abdominal surgery; Gastrointestinal disorders; Abdominal distension; Traditional Chinese nursing

Li HF, Jiang LP, Yu HX, Ye HL. Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31):

■背景资料
由于腹部手术中脏器的显露及麻醉等的应用, 患者术后通常存在不同程度的腹胀. 如何尽快恢复患者胃肠道功能, 减少术后并发症, 是值得重视的问题. 中医认为: 腹胀是脾气亏虚, 肠腑淤滞内结, 气机失利, 通降失常所致.

■同行评议者
杨云英, 主任护师, 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科

■研发前沿
目前中医护理技术用于术后腹胀的干预未引起医护人员足够的重视与全面的应用.

4253-4258 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4253.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4253

摘要

临床上, 腹部手术后患者常伴随不同程度的腹胀. 腹胀引起患者的不适, 不利于术后切口的愈合与患者的康复. 为减轻腹胀, 临床医生常采取药物治疗及放置胃肠减压管或肛管排气等方法, 但通常效果有限. 快速康复外科理念主张采用术后早期活动来促进肠蠕动的恢复, 进而预防及减轻术后腹胀, 但亦存在诸多局限性. 护理人员致力于研究基于中医的护理措施来纠正术后胃肠功能的紊乱, 减轻术后腹胀, 增加患者的舒适度, 进而减少并发症. 本文从中西医的角度出发, 着重阐述中医护理干预在腹部术后患者中的应用和疗效, 为临床实践和进一步研究提供参考.

关键词: 腹部术后; 胃肠功能紊乱; 腹胀; 中医护理

核心提要: 临床上腹部手术后常伴随不同程度的腹胀; 西医上常采取胃肠置管减压、肛管排气、早期活动训练等方式来干预, 但这些手段均存在着一定的创伤性或局限性. 相较而言, 中医护理技术适用性强且不良反应少, 正越来越广泛地应用于预防和减轻术后腹胀.

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲. 中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4253-4258 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4253.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4253

0 引言

临床腹部手术后常伴有恶心、呕吐、食欲不振、腹胀等胃肠功能障碍引起的不适症状, 主要表现为腹部胀满、胃脘疼痛、腹痛腹胀、便秘等[1]. 其中腹胀是手术后最常见的症状之一. 腹胀的原因多由于胃肠道受到显露和手术操作刺激, 术中麻醉及手术导致腹腔脏器解剖位置改变, 从而使胃肠道处于麻痹状态, 肠蠕动减弱或消失, 从而引起腹胀[2]. 腹胀常使患者处于不适症状, 不仅不利于肠道吻合口和切口的愈合[3], 还容易导致其他并发症, 严重影响患者的康复. 在临床上, 为帮助患者尽早恢复胃肠道功能, 减轻术后腹胀, 西医上也常主张走快速康复早期活动的路线, 但其有一定局限性及禁忌证; 且患者的接受程度及遵医行为不尽相同. 临床上持续胃肠减压及肛管排气效果有时也不令人满意[4], 反而增加了患者的不舒适感. 护理研究人员一直努力探索如何更加有效地预防及减轻腹胀的发生. 目前腹部手术后促进胃肠功能恢复的中医护理手段已有不少, 中医护理技术的应用也日趋普遍和成熟. 选用适合患者的手段和技术对纠正术后胃肠功能紊乱, 尽早恢复胃肠功能, 增加患者的舒适度, 减少并发症, 提高术后生活质量显得尤为重要. 对于各类促进术后胃肠功能恢复的中、西医护理方法, 本文综述如下.

1 术后早期活动康复训练

术后早期活动是快速康复外科理念的主要内容之一. 既往研究[5]显示, 术后早期活动可以促进腹部术后患者肠功能恢复, 预防术后腹胀, 加强胃肠道运动功能的恢复. 一般目标是手术当日回病房后2 h开始早期活动, 此后每日至少6 h的活动时间直至出院. 其内容包括呼吸运动、下肢活动、全身运动、床边活动、下床活动、日常生活活动和腹部按摩等活动[6]. 曹何琼等[7]经对照研究后认为: 术后早期活动能改善患者支配内脏的植物神经功能, 降低交感神经兴奋性, 提高迷走神经张力, 增加胃肠蠕动. 权小悉等[8]研究了260例腹部手术患者, 发现通过早期康复训练, 腹部按摩、咀嚼口香糖、上肢活动及下床活动等, 患者肠蠕动加强, 早期恢复了肠道功能, 避免了患者肠粘连. 陈永彤等[9]探讨了早期功能锻炼对100例腹部手术患者胃肠功能恢复的影响: 分成实验组和对照组, 实验组患者采用早期功能锻炼, 而对照组不采用. 结果显示两组术后肛门排气时间, 拔除胃管时间和腹胀发生率均有统计学差异. 邓薇等[10]研究了接受早期饮水, 咀嚼口香糖及早期下床活动护理措施的患者组首次肠鸣音, 排气和排便时间均较其他组缩短.

虽然术后早期活动在促进肠蠕动恢复、减轻腹胀方面起着重要作用, 临床上也广泛推广及推荐. 但影响腹部手术后早期下床活动的危险因素有很多[5]. 而且关于术后下床活动的最佳时间、强度和活动类型的相关证据支持

非常少, 受诸多因素影响, 有一定的局限性.

2 舒适护理干预

舒适护理强调患者身心等全方面的舒适感受, 是一种新型的护理理念和模式. 近年来研究[11,12]发现舒适护理干预对胃肠道蠕动功能恢复具有积极的作用, 并已逐渐应用于胃肠道手术的围术期护理中. 王建平等[13]选择胃肠道手术患者72例, 采用随机数字表分为舒适护理组和常规护理组进行对比研究. 舒适护理组采用的具体干预措施包括术前, 术中及术后舒适护理[14,15]. 其中术前舒适护理包括创造温馨、舒适的住院环境; 与患者进行良好的沟通, 建立融洽的护患关系; 帮助患者建立良好的心态和愉快的心情来接受手术治疗及护理. 术中舒适护理: 调整好手术间的温湿度, 协助患者摆好正确的体位. 术后舒适护理: 若术后生命体征平稳, 6 h后改为舒适的体位, 鼓励早期下床活动. 对照组予以传统的围手术期护理干预; 研究表明, 舒适护理组患者肛门排气时间, 胃管拔管时间, 排便时间及术后腹胀发生率均明显少于常规护理组. 近十年来有关舒适护理对胃肠道术后如何促进术后胃肠蠕动的功能恢复进行了不少的深入探讨[16,17]. 随着护理模式的日渐成熟, 医疗护理质量的迅速提高, 舒适护理已经广泛的应用于临床, 逐步取代传统的护理模式.

3 中医护理技术

3.1 中药内服 中药内服治疗术后腹胀, 大致可分为两个治法: 通腑法、理气法. 根据手术的种类及方式分口服及管饲注入. 黄超平等[18]研究了58例术后腹胀患者, 采用自拟中药方, 以健脾理气为治疗思路, 疗效较好. 该研究中的自拟方组成为: 积壳12 g, 青皮12 g, 厚朴10 g, 槟榔10 g, 砂仁12 g, 白豆蔻12 g, 党参20 g, 山药12 g, 秒菜藤子20 g, 甘草5 g. 朱萍等[19]研究了消肠胀Ⅰ号对促进腹部手术后肠蠕动功能的恢复的作用. 患者在术后口服或鼻饲消肠胀Ⅰ号方, 于术后8-12 h分2次口服或胃管注入后夹管2 h. 一般用药1-2 d, 直至肠蠕动恢复, 肛门排气. 消肠胀Ⅰ号方的方剂: 用小承气汤加味, 制大黄l0 g, 川朴10 g, 广木香10 g, 炒枳壳10 g, 沉香片5 g, 败酱草20 g, 川牛膝10 g. 以上药1剂加水500 mL, 煎15-20 min, 煎2次, 煎至100 mL, 混匀. 临床在用的内服中药还有大承气汤, 他由大黄、芒硝、厚朴和枳实组成. 中药大承气冲剂则是以大承气汤为基础研制的颗粒剂, 服用便利, 疗效肯定[20], 只需要临床医生掌握相应的适应证.

3.2 中药灌肠 中药保留灌肠指将有效成分的药通过直肠黏膜吸收入血, 从而促进胃肠道的功能恢复. 中医很早就有利用灌肠使药物通过肠道吸收治疗疾病的先例. 研究[21]表明, 中药灌肠可以有效地促进肠蠕动的恢复, 缓解腹胀症状. 张渊等[22]研究了腹部手术患者80例, 采用开放随机法分为两组: 实验组采用自制中药煎剂保留灌肠, 1次/d, 术前连续3 d; 结果治疗组术后肠鸣音恢复时间, 肛门排气时间和排便时间与对照组比较差异有统计学意义. 药物组成: 生大黄15 g(后下)枳实15 g, 厚朴30 g, 猪牙皂30 g, 蜂蜜30 g. 郝良为等[23]研究了腹部手术(不包括胃肠吻合手术)120例应用通腹汤中药灌肠和西医外科传统方法进行对比试验, 方剂组成: 通腹汤: 选大黄, 厚朴, 芒硝, 枳实, 莱菔子为主药. 辅以乌药, 金银花, 当归, 蒲公英, 川楝子, 木香, 白芍等酌情加减. 煎煮为150 mL, 行保留灌肠, 结果能有效促进肠蠕动恢复. 方中大黄、厚朴、枳实和芒硝为大承气汤, 是寒下方剂中的经典方剂, 是通里攻下方的代表方. 研究证明大承气汤对调整胃肠运动的作用与兴奋平滑肌电活动和增加对胃动素的释放有关. 术后腹胀患者, 只要不是结直肠手术, 应用少剂量的中药保留灌肠, 对腹部手术后恢复胃肠功能、消除腹胀是确切可行的, 且使用方便, 患者易接受[24].

3.3 穴位按摩 穴位按摩是中医的重要组成部分, 他是以中医理论为指导, 以经络腧穴学说为基础, 以按摩为主要施治, 用来防病治病的一种手段. 穴位按摩具有刺激人体特定的穴位, 激发人的经络之气, 以达到通经活络、调整人的机能、祛邪扶正的目的. 侯四方[25]研究了72例腹部手术患者, 穴位按摩组肠蠕动恢复时间和肛门排气时间均短于常规组. 其在常规护理基础上实施双侧足三里, 三阴交和合谷穴交替按摩. 于术后6 h开始每4 h 1次, 每穴3-5 min. 于术后6 h起每2 h行腹部听诊1次, 每次3 min. 程正平等[26]研究了腹部手术患者184例, 对照组在常规护理基础上于术后6 h实施穴位按摩. 取穴: 双上巨虚、双合谷、双足三里, 每穴按压5-10 min, 2次/d; 为睡前和晨起时, 直至肛门

相关报道
关于腹部手术后腹胀的相关研究, 研究者们提出了影响肠蠕动的原因及相关因素, 从中西医结合的角度探讨促进肠蠕动恢复的方法. 未见中医护理方法的个体实用性及个体化的应用研究.

■创新盘点
本文从临床实际及相关研究出发, 医务人员可为患者提供更多, 更好地适应每个个体的中医护理方法来减轻患者术后腹胀的问题. 引发大家对中医护理干预的思考.

排气. 如患者肛门排气时间>72 h, 则辅以芒硝外敷神阙穴, 或加贴直肠、大肠、脑穴. 穴位按摩操作简单方便安全, 可指导患者自行按摩, 患者易于接受.

3.4 耳穴埋籽法 中医认为: 耳为百脉, 气血汇集之处, 与经络脏腑关系密切, 而经络与脏腑相连. 耳穴埋籽法又称耳穴贴压法, 是用代替针的药丸、药籽、谷类等置于胶布上, 贴于穴位, 用手按压以刺激耳穴以达到治疗疾病的一种方法. 唐东旭[27]研究了腹部手术共272例, 分为实验组和对照组; 实验组患者术后返回病区后采用王不留行籽粘贴于耳部穴位; 取肺穴、大肠穴、小肠穴、胃穴、交感穴、三焦穴, 按揉1-2 min, 每天按压2-3次, 隔1-2 d换1次. 交感穴有调节自主神经的作用, 大肠、小肠及胃都是与消化功能有关的, 能调整阴阳、温通气血, 使胃气下降; 内分泌、三焦穴可刺激肠蠕动, 促进肠蠕动恢复, 诸穴相互配合起到消除腹胀的作用[28]. 而王立芳[29]在关于耳穴压豆促进腹部术后患者肠功能恢复的研究中, 也取了相同的穴位, 只是时间采用术后12 h麻醉药物逐渐消失后使用耳穴压豆, 观察指标均是肠鸣音恢复时间和肛门排气时间. 潘兰霞等[30]研究中, 采用了腹部手术患者返回病房生命体征平稳, 术后10-12 h进行耳穴压豆治疗, 但其还配合了腹部按摩. 术后10 h开始进行腹部按摩, 按顺时针方向按摩上脘、中脘、下脘、天枢穴, 按摩5-8 min, 结果表明可有效地促进胃肠功能的恢复. 耳穴埋籽法使用王不留行籽粘贴, 王不留行籽为石竹科植物, 取其干燥成熟种子, 性平, 味苦, 归肝、胃经, 具有疏通行脉, 清热解毒, 调整脾胃, 扶正祛邪功效[31], 刺激按摩可促进肠蠕动及肛门排气. 耳穴疗法的好处是操作简单, 无任何不良反应及创伤性, 适合各年龄段, 是目前临床上应用较广泛, 安全无创, 疗效迅速[32]的一项中医操作技术.

3.5 灸法 灸法是指利用灸火的热力, 用各种不同的方法燃烧, 直接或间接地施以适当温热刺激, 通过经络的传导作用而达到防病治病的一种方法. 因其制成的形式及运用方法的不同, 又可分为艾条灸、艾炷灸、温针灸和温灸器灸等数种. 使用时应专人施灸, 严密观察局部皮肤的状况, 防止烫伤. 何秀萍[33]对外科腹部手术后的60例患者进行对照研究, 30例实验组进行艾灸双侧足三里穴和天枢穴, 施温和灸手法; 使穴位有温热感而无灼痛感, 每穴位灸20 min, 每天治疗2次, 3 d为1个疗程, 共治疗两个疗程. 其首次肠鸣音恢复时间, 首次肛门排气时间及排便时间均早于对照组. 张金花等[34]研究中, 采用艾灸法治疗腹胀, 疗效确切. 张迎春等[35]研究了80例胃癌手术患者, 观察组加用艾灸治疗, 取足三里、上巨虚、合谷穴进行艾灸, 术后6 h开始, 由责任护士施灸. 每穴施灸10-15 min, 1次/d. 艾灸至肛门排气后3 d结束. 结果观察组的肠鸣音恢复时间及肛门排气时间均早于对照组.

3.6 中药外敷 中药外敷是指将药物贴于体表的特定穴位, 使药物透过皮腠理, 联络脏腑, 以达到较强药效的方法. 临床上常用的穴位主要是神阙穴, 足三里穴; 神阙穴是任脉的要穴, 为经气的汇海, 有和胃理气, 行气利水, 散后通滞的功效. 中医学认为, 神阙穴与诸经百脉相通, 交通五脏六腑、五官九窍、五肢百骸、十二经脉、奇经八脉[36]. 足三里属于足阳明胃经, 刺激足三里可以促进腹部术后患者早期排气, 排便, 缩短首次闻及肠鸣音的时间[37]. 临床上常采用芒硝、大黄、吴茱萸、自行配制的中药外敷减轻术后腹胀. 药理研究表明, 芒硝具有改善局部循环, 刺激肠蠕动的作用. 大黄则是传统的中草药, 具有清热泻火, 通泄大便的功效. 黄丽[38]研究了60例患者, 发现芒硝腹部外敷可以减少患者腹胀, 促进肠蠕动的恢复. 杨再兰[39]的研究表明大黄粉贴敷神阙穴可以促进产科术后患者排气排便. 谭晓红[40]采用中药吴茱萸贴脐来促进患者腹部术后胃肠功能的恢复. 赵猛等[41]利用自行配置好的中药外敷于神阙穴, 在腹部外科术后患者中收到良好的效果. 也有研究者将芒硝、大黄各加工成粉末状, 按一定比例混合, 直接粘贴于脐孔处, 刺激胃肠的蠕动. 例如, 梅春林[42]报道了60例腹部手术患者, 实验组患者通过经脐外敷“硝黄贴”治疗后, 肠鸣音时间, 胃肠减压时间, 肛门排气时间均提前, 与对照组比较$P<0.01$. 徐文静[43]采取了将干姜、胡椒、人参、黄芪、当归等以各等量制成中药粉剂, 取10-20 g贴于患者神阙穴, 治疗腹胀促进排气. 汤传梅[44]将120例妇科手术患者分为治疗组和对照组, 实验组患者术后立即给予枳实、厚朴贴敷于双侧足三里穴, 而对照组给予口服吗丁啉及维生素B6静脉滴注. 两组患者术后排气时间的对比发现, 治

疗组30 h内肛门排气率为55%, 远高于对照组的23.3%, 表明中药贴敷于足三里穴后患者的胃肠功能恢复更快. 以上诸多研究表明, 中药外敷于特定穴位对于减轻术后腹胀的效果较好, 值得进一步深入研究.

3.7 *穴位注射法* 穴位注射法是将药水注入穴位以防治疾病的一种治疗方法. 他可将针刺刺激和药物的性能及对穴位的渗透作用相结合, 发挥其综合效应. 穴位注射以经络学说为指导, 将经络、腧穴、药物效应有机结合起来, 可以使临床疗效得以大幅提升[45,46]. 研究[47,48]表明, 针刺俞穴可以增加肠蠕动, 针灸足阳明的穴位则能调整胃肠道运动的机制, 缩短肠鸣音恢复时间. 牛晓滨等[49]研究发现, 采用新斯的明联合维生B1注射足三里穴位可在较短时间内促进腹部术后患者胃肠功能的恢复. 李桂粤等采取同种药物分别给予足三里穴位注射和肌肉注射, 并比较两种方法对于腹胀的治疗效果. 研究[50]结果显示穴位注射比肌注疗效快, 用药剂量小, 且无药物不良反应. 这些研究表明穴位注射作为一种中西医结合的方法, 可有效地用于术后腹胀的防治.

4 结论

腹部手术后促进胃肠功能恢复的方法有很多, 因中医的治疗方法在临床上不良反应少, 易被患者接受, 也在越来越广泛的应用中显效. 做好相应的中医护理干预可以提升手术治疗效果, 促进胃肠道功能的恢复以及缓解术后腹胀症状[51]. 随着临床研究的不断深入, 对腹胀发病机制的掌握更加确切, 治疗手段也在不断改进. 通过不同的方法, 将物理恢复与药物治疗相结合, 中医治疗比其他治疗手段更加全面安全; 不仅能早期促进切口愈合, 增加食欲, 从而促进机体营养合成和代谢, 更能使患者舒适, 减少并发症, 提高术后的生活质量. 需要指出的是, 目前促进腹部手术后肠功能恢复的诸多研究其评价指标多是肠鸣音恢复时间、肛门排气、排便时间, 缺少相关实验室的血液等生化方面的客观指标及多中心大样本的研究, 今后临床工作者还需进一步的探讨和研究.

5 参考文献

1 黄朝. 辨证治疗240例术后胃肠功能紊乱的临床观察. 上海中医药杂志 1996; 30: 40
2 许倩茹, 伍雪冰, 陈殷琴. 34例小儿柿石性肠梗阻手术的护理. 南方护理学报 2000; 7: 24-25
3 俞伟珍, 王亚莲, 唐喜珍, 张艳艳, 介丽霞, 盛燕妃. 足部按摩结合穴位按揉对胃肠道术后肠蠕动影响的研究. 护理与康复 2007; 6: 507-509
4 李辉. 中药消胀排气汤治疗术后腹胀47例. 陕西中医 2001; 22: 26-26
5 刘林, 许勤, 陈丽. 腹部外科手术后患者早期下床活动的研究进展. 中华护理杂志 2013; 48: 368-371
6 蒋芝英. 腹部手术后促进胃肠功能恢复的临床研究. 护理研究 2005; 19: 2635-2637
7 曹何琼, 李春霞. 早期半坐卧位结合早期活动对腹部术后患者康复的影响. 现代临床护理 2008; 7: 1-3
8 权小悉, 杨爱梅. 腹部术后早期康复锻炼的临床研究. 中国医药指南 2014; 12: 5-6
9 陈永彤, 方文, 诸磊玉, 伍雪冰. 腹部术后早期锻炼对胃肠蠕动功能恢复的影响. 中华护理杂志 2001; 36: 834-835
10 邓薇. 杨芙蓉. 不同护理措施对腹部手术后胃肠功能恢复的影响. 当代护士 2014; 11: 53-54
11 梁杏菊. 舒适护理在普外科患者围术期的临床应用体会. 中国医药导报 2010; 7: 81-84
12 朱新文, 刘丽, 李惠英. 舒适护理运用于手术患者的临床效果观察. 中国中医急症 2008; 17: 133-135
13 王建平, 黄凌云, 姜益, 李孝珍. 舒适护理干预对胃肠道手术患者胃肠蠕动功能恢复和护理满意度的影响. 中国现代医生 2014; 52: 69-71
14 李玉梅. 舒适护理模式在普外科患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 41-42
15 张春梅. 舒适护理在普外科患者围手术期护理中的应用. 中国实用医药 2011; 6: 208-209
16 陈希, 李珍珠, 杨琴. 舒适护理在腹部手术患者中的应用. 全科护理 2009; 7: 1729-1730
17 向双琼. 舒适护理在外科手术患者中的应用及效果观察. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 66-67
18 黄超平, 尹亚东, 刘书红. 自拟方中药治疗术后腹胀58例疗效观察. 中国临床研 2014; 6: 17-18
19 朱萍, 陈坚. 消肠胀工号促进腹部手术后肠蠕动功能恢复的研究. 护士进修杂志 2011; 26: 1160-1161
20 王心, 崔云峰, 崔乃强. 大承气颗粒, 针刺足三里对腹部手术胃肠功能影响效果. 天津中医药 2009; 26: 19-21
21 康义华, 刘杰, 王久明. 中药灌肠对腹部术后肠功能恢复的作用. 中国中医急症 2003; 12: 567-568
22 张渊, 刘国涛, 金丽明. 中药术前保留灌肠对腹部手术后肠功能恢复的影响. 中国中医急症 2013; 22: 554-554
23 郝良为, 郑京玉, 李萌. 中药灌肠在外科腹部手术中的应用. 中国医药指南 2014; 12: 291-291
24 杨利群, 陈哲宇. 莱菔承气汤灌肠对术后腹胀的治疗作用. 中国中西医结合外科杂志 2003; 9: 194-195
25 侯四方. 穴位按摩对腹部手术患者肠蠕动恢复的效果观察. 现代临床护理 2009; 8: 25-26
26 程正平, 胡瑛. 周翔穴位按摩配合中药敷脐在外科腹部手术后促进肠蠕动恢复的临床观察. 湖北中医杂志 2013; 35: 67-67
27 唐东旭. 中医耳穴埋豆法促进腹部手术患者术后肠蠕动恢复的效果观察. 中国中医药指南 2013; 11: 678-679
28 易日晖, 陈辉. 果导预防妇产科术后腹胀50例临床观察. 中华实用医药杂志 2014; 2: 269-269
29 王立芳. 耳穴压豆法在促进腹部术后患者肠功能恢复中的应用. 护理研究 2011; 25: 139-140
30 潘兰霞, 施华. 耳穴压豆结合腹部按摩促进术后肠蠕动功能恢复的疗效观察. 中国临床研究 2013; 5: 100-101
31 金惠明, 陆金英, 朱惠军. 耳穴压豆对腹腔镜胆囊切

■应用要点
本文较详尽地阐述了中医护理技术的应用要点及应用方法, 能引起同行的关注, 能为护理人员利用中医护理措施对腹部术后腹胀进行有效干预提供参考.

■同行评价
本文以西医护理措施出发, 分析了其局限性, 列举了中医护理技术的使用, 阐述了中医技术治疗对腹部手术后胃肠功能恢复具有有效性和安全性, 并进行了文献综述, 对于临床护理有很好的帮助.

除术后肠蠕动恢复的影响. 中国中医急症 2012; 21: 312-313
32 施丽娟, 方克勤, 周萍, 杜宁娜, 于海燕. 耳穴埋籽、穴位按压护理对妇科腹部手术后肠功能恢复的影响. 护理研究 2011; 25: 863-865
33 何秀萍. 艾灸疗法促进腹部手术后肠功能恢复效果观察. 海南医学 2014; 25: 2473-2474
34 张金花, 王金磊, 魏玉珍. 艾灸足三里治疗术后腹42例. 中国民间疗法 2004; 12: 23-23
35 张迎春, 李爱英, 叶锦玉. 艾灸对胃癌术后肠蠕动恢复的疗效观察. 护理与康复 2014; 13: 795-796
36 胡喜燕, 黄丽霞, 王磊. 大黄胶囊粉外敷神阙穴治疗机械通气患者腹胀临床观察. 中国中医急症 2011; 20: 1999-2000
37 崔熙娟, 乔丽娜, 单涛. 足三里穴刺激对腹部手术胃肠道功能恢复效果的系统评价. 当代护士 2014; 3: 50-54
38 黄丽. 芒硝外敷腹部在普外科的应用. 中外健康文摘 2012; 9: 286-287
39 杨再兰. 剖宫产术后患者大黄贴敷的临床应用与护理体会. 中医药导报 2010; 16: 129-130
40 谭晓红. 吴茱萸贴脐促进腹部手术后胃肠功能恢复38例疗效观察. 实用中西医结合临床 2003; 3: 27-28
41 赵猛, 葛岩. 神阙穴中药贴敷治疗腹部外科手术术后胃肠功能紊乱. 中国实用乡村医生杂志 2010; 17: 51-51
42 梅春林. 硝黄贴敷脐促进术后胃肠功能恢复的研究. 云南中医中药杂志 2009; 30: 21-21
43 徐文静. 中药贴敷疗法治疗腹胀. 辽宁医学杂志 2012; 26: 56-56
44 汤传梅. 中药贴敷足三里对妇科术后胃肠功能恢复的临床观察. 吉林医学 2011; 32: 7071-7071
45 诸毅晖, 陈玉华. 论穴位注射的穴药效应. 中国针灸 2005; 25: 46-48
46 李锐, 阳仁达. 穴位注射的临床应用方法和效应特性. 中医药导报 2007; 13: 96-99
47 李洪立, 郭修田, 司井夫, 谷文英, 李淼焱. 电针对腹部术后镇痛及胃肠功能恢复的作用临床观察. 安徽中医临床杂志 2003; 15: 18-19
48 王宽宇, 陈静, 孙晓龙. 张石军电针足三里、上巨虚对腹部术后胃肠功能的影响. 针灸临床杂志 2007; 23: 19-20
49 牛晓滨, 梁小梅, 常新华. 新斯的明合维生素B1足三里穴注射对腹部术后胃肠功能恢复的影响. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1375-1375
50 李桂粤. 穴位注射法治疗尿潴留及腹胀浅析. 医学信息 2011; 24: 6519-6520
51 史菊芬. 中医护理在腹部手术术后腹胀中的实践研究. 大家健康(下旬版) 2015; 3: 533-533

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4259

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4259-4263
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

行为消化病学及其行为干预新模式

贾林, 刘静

贾林, 刘静, 广州市第一人民医院南沙医院 广州市南沙中心医院消化内科 广东省广州市 511457

贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事行为消化病学和难治性功能性胃肠病的诊治研究.

作者贡献分布: 本文由贾林与刘静共同完成.

通讯作者: 贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 511457, 广东省广州市南沙区丰泽东路105号, 广州市第一人民医院南沙医院, 广州市南沙中心医院消化内科. 13925012853@139.com
电话: 020-22903700

收稿日期: 2016-05-17
修回日期: 2016-06-26
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-11-08

Behavioral gastroenterology and its application

Lin Jia, Jing Liu

Lin Jia, Jing Liu, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lin Jia, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, 105 Fengze East Road, Nansha District, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China. 13925012853@139.com

Received: 2016-05-17
Revised: 2016-06-26
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-11-08

Abstract
Behavioral gastroenterology is a new kind of interdisciplinary science that explores the influence of unhealthy lifestyle and psychological factors on the digestive system, and its application to the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of digestive diseases. Focusing on the prevention and whole course intervention of digestive diseases, and patients' psychological problems and unhealthy lifestyle, behavioral gastroenterology will have a revolutionary influence on the prevention and therapy of digestive diseases and the behavior of gastroenterologists.

Key Words: Behavioral gastroenterology; Lifestyle; Psychological factors

Jia L, Liu J. Behavioral gastroenterology and its application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4259-4263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4259.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4259

摘要
行为消化病学是一门新型的交叉学科, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 并形成了"消化系统疾病全程干预和重在预防"新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 必将对消化系统疾病的防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

■**背景资料**
本文是在开展多个大样本、多中心的功能性胃肠病发病学调查及治疗学研究基础上, 提出"行为消化病学"新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

■**同行评议者**
黄志刚, 副教授, 主任医师, 上海同济大学附属东方医院消化科; 石雪迎, 主任医师, 北京大学医学部病理系

■研发前沿
本文首次详细提出和阐述了"行为消化病学"新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

关键词: 行为消化病学; 生活方式; 心理因素

核心提要: 行为心理因素及不良生活方式在消化系统疾病的发生和发展起重要作用, 其影响绝不亚于传统危险因素, 重视精神心理因素、调整不良生活方式, 以及形成"消化系统疾病全程干预和重在预防"新理念是未来消化系统疾病综合治疗的新模式.

贾林, 刘静. 行为消化病学及其行为干预新模式. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4259-4263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4259.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4259

0 引言

自1977年美国耶鲁会议首次明确行为医学定义以来, 行为医学发展迅速. 2003年, 新型交叉学科-行为心脏病学(behavioral cardiology)的诞生对心血管疾病的现代防治产生了深刻影响[1]. 与心血管疾病相似, 行为心理因素及不良生活方式对消化系统疾病的促发作用及影响绝不亚于传统危险因素, 行为医学与消化病学不断交叉融合, 逐渐形成了消化系统疾病的心理行为治疗新模式.

基于中国传统医学和现代医学研究上, 我们于2012年成立了广东省医学会行为与心身医学分会行为消化病学组. 2013年, 率先提出了行为消化病学(behavioral gastroenterology)新概念, 即行为消化病学是基于对不良生活方式和情感障碍能促发消化系统功能性和器质性疾病事件的认识而新出现的临床实践领域, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 并形成了"消化系统疾病全程干预和重在预防"新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 为行为医学的重要分支.

■相关报道
国外学者Filipović等发现食物种类与消化系症状密切相关, 且运动障碍型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和溃疡型FD患者存在跳餐(meal skipping)和快速进食等不良饮食习惯, 这对于这类患者的治疗有重要的意义.

1 不良生活方式与消化系统疾病

中国传统医学早在《黄帝内经素问》第一篇《上古天真论》就提及"余闻上古之人, 春秋皆度百岁, 而动作不衰; 今时之人, 年半百而动作皆衰, 时世异耶? 人将失之耶? 岐伯对曰: 上古之人, 其知道者, 法于阴阳, 和于术数, 食饮有节, 起居有常, 不妄作劳, 故能形与神俱, 而尽终其天年, 度百岁乃去. 今时之人不然也, 以酒为浆, 以妄为常, 醉以入房, 以欲竭其精, 以耗散其真, 不知持满, 不时御神, 务快其心, 逆于生乐, 起居无节, 故半百而衰也", 非常重视和强调饮食和起居等生活方式与健康和长寿密切相关.

现代医学研究也表明多数消化系统疾病的发生和发展与摄食、睡眠、轮班等行为异常以及嗜好烟酒等不良生活方式密切相关.

1.1 摄食行为 食物种类与消化系症状密切相关. 咖啡、胡椒、巧克力和洋葱易引起上腹部烧灼感和烧心; 牛奶及奶制品、豆类、香蕉和碳酸饮料易引起胀气; 鲜瘦肉、油炸食物、小麦制成品、蛋糕、糖果、巧克力、柑橘类水果、豆类和洋葱则易引起饱感, 其中致运动障碍型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的食物包括小麦制成品(93.33%)、牛奶及奶制品(83.33%)、萝卜(71.67%)、腌肉(55%)、香蕉(53.33%)和洋葱(46.67%)[2]. 摄食行为也与消化系统疾病相关. 胃食管返流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)与进食油腻、辛辣食物及碳酸饮料存在联系[3]. 非酒精性脂肪肝的患者常常摄入过多的能量、碳水化合物, 缺乏摄入多元不饱和脂肪酸、维生素及矿物质[4]. 摄食方式也与消化系统疾病相关. 长期摄入高温的食物和饮料与食管癌的发生率呈正相关[5]. 约40%FD患者存在快速进食(≤12 min), 而健康人仅占17%. 与非特异型FD相比, 运动障碍型FD和溃疡型FD患者在跳餐(meal skipping)和快速进食方面存在显著性差异[2]. 国内一项多中心、大样本的调查研究[6]发现难治性FD的患者常有跳餐、加餐以及喜食甜食、产气食物等不良饮食习惯.

1.2 运动行为 久坐、缺乏运动是便秘、非酒精性脂肪肝的高危因素[7,8]. Tuteja等[9]认为运动虽不能改变便秘症状, 但能改善生活质量. 国外的一项Meta分析结果表明, 积极参加运动锻炼能减少食管癌特别是腺癌的发生风险[10].

1.3 睡眠紊乱 GERD患者的睡眠质量较差[11]. Fass等[12]通过调查505例肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者, 发现50.2%患者有易醒、晨起疲劳等睡眠障碍, 研究发现睡眠剥夺可降低内脏痛觉阈值, 睡眠障碍可引起并加重IBS症状. FD患者的睡眠障碍与症状严重程

度相关, 也与伴发焦虑情绪有关[13].

1.4 轮班方式 研究[14]发现轮班(rotating shift)工人出现胃肠道紊乱和消化性溃疡的危险性明显增加. 轮班制护士和白班制护士发生IBS的概率分别是48%和31%; 轮班、白班、夜班制护士发生功能性腹痛的概率依次是81%、54%、61%, 提示睡眠质量与IBS和功能性腹痛关系密切, 可能与昼夜轮班导致内源性昼夜节律紊乱有关[15].

1.5 吸烟饮酒行为 一项来自发展中国家的研究[16]表明, 吸烟与GERD及流行病学上定义的FD无明显关系, 但与临床上定义的FD、餐后饱胀感及上腹痛密切相关. 研究[17]证明吸烟会加重克罗恩病患者的病情, 建议这类患者戒烟. 长期饮酒将会导致肝脏疾病、胰腺病变, 酒精还会直接损害食管、胃黏膜, 影响括约肌的压力及胃肠的蠕动功能[18].

2 精神心理因素与消化系统疾病

祖国医学非常重视精神情绪因素对疾病发生和发展的影响. 中医情志学说认为人有七情(喜、怒、忧、思、悲、恐、惊), 七情有度则体健, 七情太过则有害, 比如大喜伤心、暴怒伤肝、多思伤脾、极悲伤肺, 大恐伤肾. 脾开窍于口, 其华在唇. 在志为思, 思虑过度, 所欲不遂, 可致气滞、气结, 影响脾的运化合升清. 无论《养生论》中提及“曾子衔哀, 七日不饥”, 还是《素问•逆调论》提及的“胃不和则卧不安”, 均提示情志因素与胃肠功能相互作用和互为影响.

随着生物-社会-心理发病模式的出现, 精神心理因素在消化系统疾病的发生发展中受到了重视. FD、IBS患者中可以见到多种心理异常现象, 其中以焦虑和抑郁症状最为常见, 且有抑郁和或焦虑症状/障碍患病率高[19]. 我们近年开展的难治性功能性胃肠病系列发病学调查发现, 难治性FD患者焦虑和抑郁伴发率分别为61.5%和63.3%, 且焦虑和抑郁严重程度均高于非难治性FD[20]; FD伴体质量减轻患者的焦虑和抑郁伴发率分别56.04%和59.90%[21]. Cruz Ruíz等[22]对100例IBS进行研究, 发现58%的患者有焦虑, 62%有抑郁, 其中一半以上为女性患者. 难治性IBS组的抑郁和焦虑症状伴发率分别为66.2%和65.5%, 均高于非难治性IBS组和健康对照组[23]. 难治性癔球症患者的焦虑、抑郁的发生率显著性高于非难治性癔球症患者[24].

Zhou等[25]报道70例功能性便秘和20例对照组的焦虑自评量表分别为40.19分±10.99分和29.05分±4.50分; 抑郁自评量表得分分别为49.82分±12.40分和34.00分±5.99分(均P<0.01), 提示功能性便秘存在明显的精神心理异常, 精神抑郁和焦虑状态与慢性便秘的发病有关. GERD患者更易具有焦虑、抑郁、强迫、悲观等情绪, 精神心理异常比例高于正常人群; 存在心理障碍的患者更容易患GERD; 不同类型的GERD患者可能在精神心理异常方面存在程度和类型的差异[26].

3 消化系统疾病的心理行为干预

古代医家十分重视对患者情志和行为的调节. 管子云: “饮食节, 则身利而寿命益; 饮食不节, 则形劳而寿损”, 提示饮食要有节制和节度, 一日三餐应定时定量, 不要过饥过饱, 且要营养搭配合理, 避免偏食. 与黄帝内经的“上医治未病”理念相同, 行为消化病学提倡以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 即从过去重视消化系统疾病的重症和并发症的下游阶段(如消化性溃疡并出血)干预转变为重视“未病之病”的上游心理因素和不良生活方式的干预以及对中下游疾病(如消化性溃疡)的诊治, 以有效预防或阻止疾病进展和显著改善生活质量.

近年来, 抑酸剂和促动力药物常用于FD的治疗, 但迄今尚无理想的FD有效药物. 饮食和生活方式调整不仅有助于缓解FD症状, 还能减少疾病复发, 非药物疗法成为必不可少的治疗措施, 具体包括“FD并无严重器质性和肿瘤病变, 且预后良好”的患者宣教, 识别并去除药物、饮食和心理/压力因素等导致症状的病因以及通过调整生活方式(包括少食多餐, 低脂饮食, 戒除烟酒和咖啡, 避免刺激性食物和碳酸饮料). 2005年, De Schryver等[27]发现有规律的身体活动(包括30 min轻快步行和每天11 min家庭项目)可显著改善缺乏活动的中年慢性特发性便秘患者的排便行为(如排便不尽、排便费力和硬便比例)和显著缩短直肠乙状结肠和全结肠通过时间(分别为17.5 h和9.6 h; 79.2 h和58.4 h, 均P<0.05), 多进食富纤维食物、多运动和养成定时排便习惯为功能性便秘行为

■创新盘点
本文在功能性胃肠病发病学调查和治疗学研究基础上, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 首次提出和阐述了“行为消化病学”新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

■应用要点
行为消化病学是一门新型交叉学科, 首次提出和阐述了"行为消化病学"新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式, 有助于调整临床医生日常诊疗过程中普遍存在的"重药物和手术、轻生活方式的调整"等医疗行为, 将对消化系统疾病的未来防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

治疗的主要内容.

Nowak等[28]证实生活方式调整(包括饭后2-3 h内不斜躺、少食多餐、低脂饮食等)治疗23例GERD患者1 mo, 可使22例患者症状的发生频率和严重程度均显著下降; 18例患者中, 有11例显著减少了GERD药物使用. Eherer等[29]采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)联合腹式呼吸训练治疗GERD患者4 wk, 发现训练组的pH<4.0与基线期相比明显下降(9.1%±1.3%和4.7%±0.9%, P<0.05), 而PPI对照组下降不明显; 训练组的生活质量评分也显著下降(13.4分±1.98分和10.8分±1.86分, P<0.01), 而对照组则无改变; 之后两组均给予呼吸训练和PPI治疗, 随访9 mo时发现坚持腹式呼吸训练患者的生活质量评分和PPI使用量均明显下降(治疗前和治疗后分别为15.1分±2.2分和9.7分±1.6分; 98 mg/wk±34 mg/wk和25 mg/wk±12 mg/wk, P<0.05), 而不坚持训练患者无长期疗效(治疗前和治疗后为11.4分±2.3分和13.5分±3.3分; 179 mg/wk±31 mg/wk和144 mg/wk±40 mg/wk, P>0.05), 提示非药物生活方式干预治疗可有效改善症状和降低患者负担.

Chen等[30]把NAFLD患者分为DPE组(饮食+运动组), E组(运动组)和C组(对照组)和开展10 wk饮食和运动干预, 结果发现DPE组和E组在改善人体测量指数(体质量指数、体质量、腹围、臀围), 胰岛素的敏感度, 超声检查所见, 体能等方面均有效, 但前者比后者改善更明显; DPE组可明显改善肝脏生化指标, 而E组却无显著改善价值, 证实饮食和运动联合疗法较单用运动治疗对NAFLD的疗效更佳.

4 结论

基于中国传统医学和现代医学研究, 行为心理因素及不良生活方式对消化系统疾病的发生、发展、疗效和预后均密切相关, 并形成了"消化系统疾病全程干预和重在预防"新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 一门新型的交叉学科-行为消化病学已初现曙光, 有助于纠正当前医学生培养及后续教育中存在的行为-心理医学知识和人文教育的严重缺失, 也有助于调整临床医生日常诊疗过程中普遍存在的"重药物和手术、轻生活方式的调整"等医疗行为, 必将对消化系统疾病的未来防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

5 参考文献

1 Pickering T, Clemow L, Davidson K, Gerin W. Behavioral cardiology --has its time finally arrived? *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 101-112 [PMID: 12634902]
2 Filipović BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinić N, Markovic O, Gajić M, Filipović BR. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 300-304 [PMID: 21570652 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.01.012]
3 Asl SF, Mansour-Ghanaei F, Samadi H, Joukar F. Evaluations of life style factors and the severity of Gastroesophageal reflux disease; a case-control study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2015; 6: 27-32 [PMID: 26417402]
4 Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamuta M, Enjoji M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1756-1767 [PMID: 24587653 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1756]
5 Tang L, Xu F, Zhang T, Lei J, Binns CW, Lee AH. High temperature of food and beverage intake increases the risk of oesophageal cancer in Xinjiang, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5085-5088 [PMID: 24175780]
6 Jiang SM, Lei XG, Jia L, Xu M, Wang SB, Liu J, Song M. Unhealthy dietary behavior in refractory functional dyspepsia: a multicenter prospective investigation in China. *J Dig Dis* 2014; 15: 654-659 [PMID: 25283636 DOI: 10.1111/1751-2980.12199]
7 Alame AM, Bahna H. Evaluation of constipation. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25: 5-11 [PMID: 23449159 DOI: 10.1055/s-0032-1301753]
8 Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1229-1237 [PMID: 26385766 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.010]
9 Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 124-129 [PMID: 15654791]
10 Singh S, Devanna S, Edakkanambeth Varayil J, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 101 [PMID: 24886123 DOI: 10.1186/1471-230X-14-101]
11 Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim N. Relationships between sleep disturbances and gastroesophageal reflux disease in Asian sleep clinic referrals. *J Psychosom Res* 2013; 75: 551-555 [PMID: 24290045]
12 Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1195-2000 [PMID: 10811327]
13 Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 410-414 [PMID: 21334461 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.010]

14 Knutsson A, Bøggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 85-95 [PMID: 20101379]

15 Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 842-847 [PMID: 20160712 DOI: 10.1038/ajg.2010.48]

16 Esmaillzadeh A, Keshteli AH, Tabesh M, Feizi A, Adibi P. Smoking status and prevalence of upper gastrointestinal disorders. *Digestion* 2014; 89: 282-290 [PMID: 25034636 DOI: 10.1159/000358169]

17 Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP, Andrews JM, Katelaris PH, Leong RW. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 61-70 [PMID: 25968332 DOI: 10.1111/apt.13239]

18 Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14652-14659 [PMID: 25356028 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14652]

19 付朝伟, 徐飚, 陈维清, 栾荣生, 詹思延. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁、焦虑现况研究. 中华消化杂志 2006; 26: 151-154

20 Jiang SM, Jia L, Lei XG, Xu M, Wang SB, Liu J, Song M, Li WD. Incidence and psychological-behavioral characteristics of refractory functional dyspepsia: a large, multi-center, prospective investigation from China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1932-1937 [PMID: 25684962 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1932]

21 Liu J, Jia L, Lei XG, Jiang SM, Wang SB, Xu M. The clinical-psychological features of functional dyspepsia patients with weight loss: a multi-center study from China. *Digestion* 2015; 91: 197-201 [PMID: 25790833 DOI: 10.1159/000375400]

22 Cruz Ruíz MA, Ortíz Herrera RB, Muñiz Jurado D, Padierna Luna JL. [Association of depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 29-33 [PMID: 17685197]

23 刘彬彬, 贾林, 江舒曼, 黄耀星, 许鸣, 王胜炳, 耿庆山. 广东地区难治性肠易激综合征患者抑郁焦虑状况的大样本、多中心调查. 中华行为医学与脑科学杂志 2013; 22: 140-143

24 Tang B, Jia L, Liu J, Gu X, Ye HX, Song JS, Su F, Ji XB, Xie JH, Zhang XH. Clinical-psychological characteristics of refractory globus patients in China. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 381-384 [PMID: 26687029 DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.015]

25 Zhou L, Lin Z, Lin L, Wang M, Zhang H. Functional constipation: implications for nursing interventions. *J Clin Nurs* 2010; 19: 1838-1843 [PMID: 20920011 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03246.x]

26 Lee YC, Wang HP, Chiu HM, Liao SC, Huang SP, Lai YP, Wu MS, Chen MF, Lin JT. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 798-804 [PMID: 16704526]

27 De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, van Berge-Henegouwen GP. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 422-429 [PMID: 16028436]

28 Nowak M, Büttner P, Harrison S, Daniell K, Raasch B, Speare R. Effectiveness of lifestyle measures in the treatment of gastroesophageal reflux disease - a case series. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 329-334 [PMID: 18360609]

29 Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, Kraxner W, Krejs GJ, Hoffmann KM. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 372-378 [PMID: 22146488 DOI: 10.1038/ajg.2011.420]

30 Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 551-558 [PMID: 19015052 DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70168-0]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

同行评价

本文对消化系统疾病的影响因素进行了综述, 有一定的新意.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4264

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4264-4271
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4+、CD8+ T细胞特征

刘晓利, 王丽佳, 张 栓, 李梦阁, 于 浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云

■背景资料
乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)的发生和进展与机体免疫功能紧密相关. 细胞免疫是机体发挥抗肿瘤效应的关键, $CD4^+$和$CD8^+$ T细胞是细胞免疫反应的主体. 中医认为肝癌的病机可以概括为正虚邪实, 虚实夹杂. 癌毒日久, 耗气伤阴, 因此研究气阴两虚型肝癌患者的免疫学特征至关重要.

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心 北京市 100015

刘晓利, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗原发性肝病的临床与基础研究.

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142081; 首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2016-2-2171; 北京市教委科技计划基金资助项目, No. SQKM201610025026; 北京卫生系统高层次人才培养基金资助项目, No. 2013-3-026.

作者贡献分布: 杨志云、王宪波及江宇泳负责课题设计与指导; 刘晓利与王丽佳负责数据分析、论文写作及课题实施; 张栓与李梦阁协助标本收集、试剂提供; 于浩负责患者筛选与收集.

通讯作者: 杨志云, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心. yangzhiyun66@163.com
电话: 010-84322148

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-09
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Characteristics of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University Beijing 100015, China

Hao Yu, Yang Zhou, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Collaborative Innovation Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation of China, No.7142081; Special Fund of Capital Health Research and Development, No. 2016-2-2171; Science and Technology Project of Beijing Municipal Education Commission, No. SQKM201610025026; Beijing Health High-Level Personnel Plan, No. 2013-3-026.

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun66@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-09
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

■同行评议者
高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科

Abstract

AIM

To observe the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome distribution in the occurrence and progression of hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC) and compare the changes of T and B cells among different HBV-PLC syndromes.

METHODS

The laboratory characteristics and TCM syndromes of 67 HBV-PLV patients, 55 liver cirrhosis (LC) patients and 40 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected at Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University. The distributions of $CD3^+$ T, $CD4^+$

T, $CD8^+$ T and $CD3^-CD19^+$ B cells in peripheral blood of all patients were detected by flow cytometry.

RESULTS

Compared with CHB and LC patients, the percentage of HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type increased, but that of liver depression and spleen deficiency type declined. In terms of Child, Okuda, and BCLC stages of liver cancer, the early stage was mostly associated with liver depression and spleen deficiency, while the advanced stage was mainly associated with Qi and Yin deficiency. Compared with HBV-PLC patients with liver depression and spleen deficiency type, TBIL, DBIL, PT, PTA and the percentage of B cells increased in patients with Qi and Yin deficiency (P < 0.001), while A/G, CHE, the numbers and percentages of T and $CD8^+$ cells, and the number of $CD4^+$ cells significantly decreased (P < 0.05) in patients with Qi and Yin deficiency. The numbers of T, $CD4^+$ T, $CD8^+$ T and B cells were less in the LC and HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type than in CHB patients of the same type (P < 0.05) .

CONCLUSION

The TCM syndrome changes from liver depression and spleen deficiency to Qi and Yin deficiency in the occurrence and progression of HBV-PLC. HBV-PLC patients with Qi and Yin deficiency have worse liver function, lower anti-tumor immune response and poorer prognosis compared with patients with other types.

Key Words: Hepatitis B virus-related primary liver cancer; Qi and Yin deficiency; $CD4^+$ T cells; $CD8^+$ T cells; B cells

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Yu H, Jiang YY, Wang XB, Yang ZY. Characteristics of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4264-4271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4264.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4264

摘要

目的

观察中医证型在乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)发生和进展过程中的分布情况, 比较不同中医证型外周血T淋巴细胞亚群、B细胞的变化.

方法

收集在首都医科大学附属北京地坛医院住院的67例HBV-PLC患者, 55例乙型肝炎肝硬化患者(liver cirrhosis, LC), 40例慢性乙型肝炎患者(chronic hepatitis B virus, CHB). 收集3组患者一般资料、临床生化指标和中医辨证分型. 采用流式方法检测3组患者外周血中$CD3^+$ T淋巴细胞、$CD4^+$ T、$CD8^+$ T、$CD3^-CD19^+$ B细胞的分布情况.

结果

从CHB、LC到HBV-PLC进展中气阴两虚型比例增加, 肝郁脾虚型减少; 在肝癌Child、Okuda、BCLC分期中早期以肝郁脾虚型为主, 晚期以气阴两虚型为主. HBV-PLC中气阴两虚型患者与肝郁脾虚型比较: 总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、B细胞百分比明显升高(P<0.01), A/G、CHE、T淋巴细胞、$CD8^+$ T细胞的计数和百分比、$CD4^+$ T细胞计数均明显减少(P<0.05). 气阴两虚型的LC和HBV-PLC与CHB患者比较, 其T淋巴细胞、$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞存在不同程度的降低(P<0.05).

结论

随着肝癌的发生和进展, 患者逐渐由肝郁脾虚型为主转为气阴两虚型为主, 气阴两虚型患者肝脏功能更差, 细胞免疫减弱, 病情较重, 预后较差.

关键词: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌; 气阴两虚证; $CD4^+$ T细胞; $CD8^+$ T细胞; B细胞

核心提要: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的发生和进展与免疫逃逸相关, 最主要表现为机体细胞免疫功能降低, 中医辨证论治发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者多处于疾病的中晚期, $CD4^+$、$CD8^+$ T细胞减少, 细胞免疫反应减弱, 肝功能受损严重, 预后较差.

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云. 气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4264-4271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/

■**研发前沿**
乙型肝炎病毒相关肝癌的免疫微环境以及免疫逃逸是肝癌的研究热点, 在肿瘤免疫逃逸中T细胞数量和功能受到抑制, 研究不同中医证型中T细胞数量及功能的改变是目前中西医结合治疗肝癌亟待研究的问题.

■相关报道
本团队前期研究发现在比较慢乙型肝炎、肝硬化、乙型肝炎相关PLC三种疾病时发现肝癌患者外周血T细胞、$CD4^+$、$CD8^+$T细胞、NK细胞、B细胞的数量及比例均降低, 免疫细胞的减少与胸腺迁出功能降低有关.

i31/4264.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4264

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国第四大常见恶性肿瘤, 死亡率居所有肿瘤中居第2位[1], 其恶性程度高, 难以早期诊断, 进展快, 侵袭性强, 易转移, 预后差及生存期短. 在我国PLC的病因主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染[2], 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌(hepatitis B virus-related primary liver cancer, HBV-PLC)中同时存在病毒和肿瘤抗原的刺激, 其免疫功能更为复杂[3]. 中医药治疗HBV-PLC强调辨病与辨证相结合, 辨证施治, 对于缓解临床症状、改善生活质量和延缓生存期有一定作用. 本研究分析了中医证型在肝癌发生和进展过程中的分布情况, 比较了不同中医证型中T淋巴细胞亚群和B细胞的变化, 旨在探索不同中医证型与免疫功能的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 收集首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心2013-07/2014-02诊断为HBV-PLC的住院患者67例, 男性52例, 女性15例, 平均年龄56.18岁; 同时收集住院的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B virus, CHB)40例, 男性25例, 女性15例, 平均年龄31.50岁; 乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)(代偿期或失代偿期)患者55例, 男性35例, 女性20例, 平均年龄50.21岁. 收集所有病例的临床资料、实验室检查指标和中医辨证资料.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)西医诊断标准: PLC诊断标准符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订[4]的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断标准, CHB和乙型肝炎LC诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》[5]中CHB和LC代偿期、失代偿期的诊断标准; (2)中医诊断标准: 主要参考《中药新药临床研究指导原则》[6]中原发性肝癌的中医证型诊断标准, 另外参考《中医内科学》(第6版, 王永炎主编), 结合临床实际分为3种证型. (1)肝郁脾虚证: 神疲乏力、右胁闷胀窜痛、腹胀、善太息、嗳气纳呆、大便溏泄、舌淡苔薄白、脉弦; (2)气阴两虚证: 神疲乏力、五心烦热、口干口苦咽燥、形体消瘦、舌红少苔、脉细数; (3)湿热内蕴证: 口苦口干、口臭、胁肋胀痛灼热、尿赤便干、胁下痞块、身黄目染、舌红或绛、苔黄腻、脉弦滑或滑数.

1.2.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)3组患者乙型肝炎表面抗原阳性和/或血清HBV DNA阳性者, 且符合上述诊断标准; (2)年龄18-75岁, 性别不限; (3)慢性乙型病毒性肝炎组患者入组前6 mo内未经过任何抗病毒治疗; (4)肝癌患者6 mo内未经过全身放疗、化疗及免疫治疗. 排除标准: (1)合并丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病; (2)转移性肝癌患者; (3)合并其他严重的全身性疾病和精神病患者; (4)合并严重感染、消化道出血等严重并发症患者; (5)孕妇及哺乳期妇女.

1.2.3 主要观察指标及检测方法: T淋巴细胞亚群、B细胞检测: 采用BD公司的FACS Calibur流式细胞仪及其公司的单克隆荧光抗体: MultiTEST CD3FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC进行检测.

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0统计分析, 作图工具采用GraphPad Prism5.0软件. 计量资料正态分布采用mean±SD表示, 非正态分布采用中位数(四分位间距)表示, 正态分布方差齐性数据采用两独立样本*t*检验或者方差分析, 否则采用秩和检验. 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher精确检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌中医证型分布情况 肝郁脾虚证型在CHB、LC、HBV-PLC 3组患者中占的比例分别为80.0%、49.1%、47.8%, 在HBV相关的3种疾病中肝郁脾虚型占的比例均最高. 在肝癌和LC患者中, 肝郁脾虚型的比例较慢乙型肝炎患者降低, 气阴两虚型的比例较慢乙型肝炎升高, 随着疾病的进展, 机体逐渐由以虚实夹杂证型为主转变为以气阴两虚证型为主(表1).

2.2 HBV-PLC中医证型在肝功能、凝血功能及临床分布的不同 肝癌患者各证型间肝功能比较发现在胆红素、白球比、胆碱酯酶有

表 1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者中医证型分布

分组	肝郁脾虚		气阴两虚		湿热内蕴		总计
	n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)	
慢性乙型肝炎	32	80.0	6	15.0	2	5.0	40
肝硬化	27	49.1	17	30.9	11	20.0	55
肝癌	32	47.8	21	31.3	14	20.9	67
P值							0.011

■创新盘点
本文创新性地比较了不同中医证型的免疫细胞分布情况, 并将免疫特征与临床特征及预后相结合, 为临床上系统地评估不同证型的肝癌患者用药及预后提供依据.

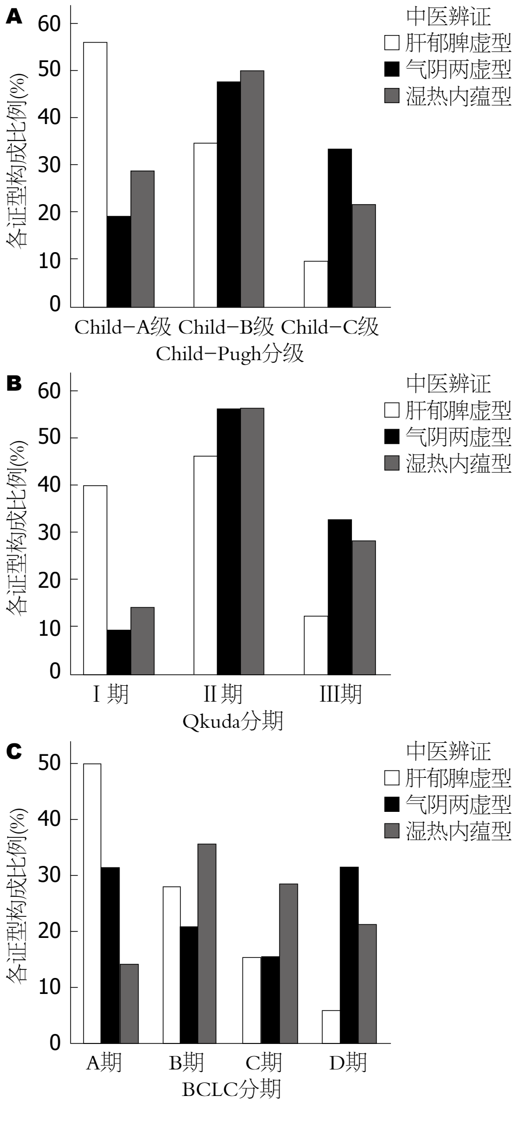


图 1 肝癌患者不同肿瘤分级中医证型分布情况. A: 不同Child-Pugh分级中医证型分布情况; B: 不同Okuda分级中医证型分布情况; C: 不同BCLC分级中医证型分布情况.

统计学意义(P<0.05). 其中, 气阴两虚型的总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少. 气阴两虚组的白球比和胆碱酯酶较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常. 各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比肝郁脾虚型患者的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长(P = 0.005)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)明显降低(P = 0.01), 国际标准化比值有所升高但差异无统计学意义(表2). 比较各证型在不同肿瘤分级中的分布情况发现: 在Child-A级、Okuda-Ⅰ期、BCLC-A期中肝郁脾虚型占的比例均最高, Child-C级、Okuda-Ⅲ期、BCLC-D期中气阴两虚型占的比例最高(图1). 随着肝癌的进展肝郁脾虚的比例在逐渐减少, 气阴两虚型在逐渐增加, 越是疾病的终末期气阴两虚型的患者比例越高.

2.3 HBV-PLC患者不同中医证型入组一年死亡人数比较 患者入组一年内, 肝郁脾虚型32例中死亡5例, 占15.6%; 气阴两虚型共21例, 死亡8例, 占38.1%; 湿热内蕴型共14例, 死亡3例, 占21.4%, 气阴两虚型患者中死亡人数占有比例最多, 但三者比较无统计学差异(P>0.05).

2.4 HBV-PLC不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞变化 气阴两虚型患者与肝郁脾虚型患者相比, T淋巴细胞、$CD8^+$ T细胞的比例和绝对计数均显著减少(P<0.05); $CD4^+$ T细胞计数也有所减少(P = 0.027), $CD4^+$ T细胞比例无明显差异. 湿热内蕴组T淋巴细胞比例较肝郁脾虚组明显降低(P = 0.014), $CD4^+$ T和$CD8^+$ T细胞的比例和计数与其余两组比较无明显差异. 气阴两虚组患者的B细胞占淋巴细胞比例显著高于肝郁脾虚组(P = 0.002)和湿热内蕴组(P<0.001); B细胞计数在气阴两虚组(P = 0.004)和肝郁脾虚组(P = 0.036)的均高于湿热内蕴组(图2).

2.5 气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌的T淋巴细胞亚群和B细胞变化 在气阴两虚型的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者中淋巴细胞计数和百分比呈现出逐渐下降的趋势, 其中肝癌患者中最少; 此外肝癌患者的T淋巴细胞、$CD4^+$、$CD8^+$ T、B细胞计数均明显低于慢乙

■应用要点
乙型肝炎相关PLC患者存在着细胞免疫功能降低, 中医辨证后发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者免疫功能降低, 肝功能受损严重, 处于疾病的中晚期, 预后较差, 在临床中西医结合治疗中要重视提高其免疫功能.

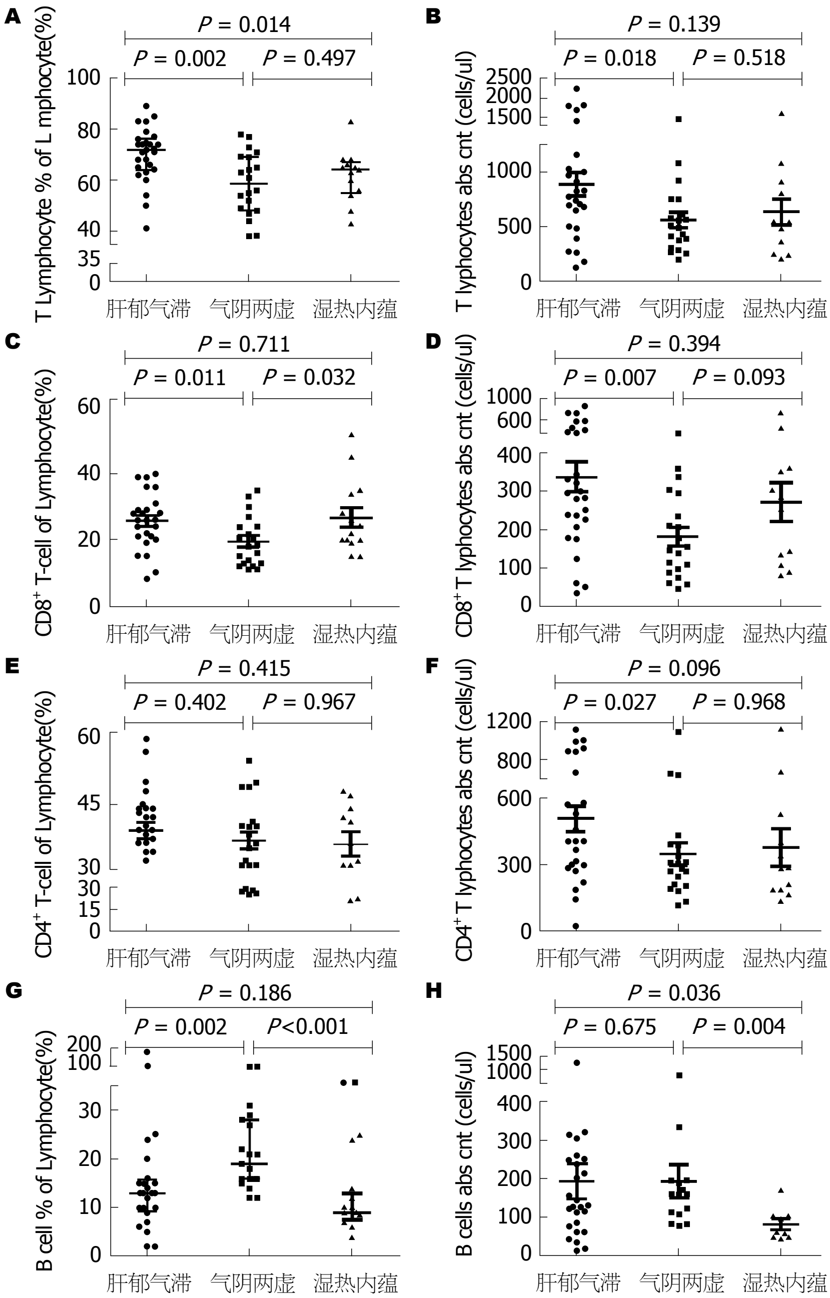


图 2 肝癌患者不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞分布情况. A, B: T淋巴细胞百分比和绝对计数; C, D: $CD8^+$ T细胞百分比和绝对计数; E, F: $CD4^+$ T细胞百分比和绝对计数; G, H: B细胞百分比和绝对计数.

型肝炎患者(P<0.01), 提示了肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用(表3).

3 讨论

肿瘤的发生和进展与机体的免疫功能密切相关, 从慢性乙型病毒性肝炎到乙型肝炎LC再到肝癌通常被认为是乙型肝炎相关PLC的发生过程[7]. 在此过程中存在着慢性HBV的长期刺激, 对于预防肝癌的发生免疫监视功能至关重要; 在肝癌的进展过程中既有HBV的刺激又存在肿瘤抗原的刺激, 肿瘤通过调节免疫微环境而产生免疫逃逸[8-10]. 不同时期的肝病患者和不同分期的肝癌患者因病机不同而中医证型不同, 了解肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况, 并探索免疫功能在不同中医证型间的变化能帮助我们更好地对肝癌患者用药和预后进行评估.

3.1 肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况

中医认为肝癌的发病多与邪毒内侵、情志失调、饮食劳倦或正气亏虚等相关, 其病因病机

表 2 HBV-PLC不同中医证型肝功能、凝血功能比较

指标	肝郁脾虚	气阴两虚	湿热内蕴	P值
n	32	21	14	
ALT(U/L)	30.00(19.80, 39.85)	33.30(17.75, 78.80)	35.45(16.35, 93.10)	0.410
AST(U/L)	41.40(29.80, 39.85)	65.20(28.90, 158.55)	56.85(25.90, 164.25)	0.500
TBIL(μmol/L)	18.55(8.45, 33.70)[b]	44.90(18.45, 69.75)	30.10(13.18, 70.78)	0.032
DBIL(μmol/L)	8.25(3.25, 16.05)[b]	27.40(7.30, 46.80)	17.40(4.93, 44.58)	0.018
ALB(g/L)	34.20(30.73, 39.68)	29.70(27.50, 37.50)	32.50(29.18, 36.80)	0.550
GLO(g/L)	31.67 ± 5.60	35.58 ± 6.90	34.74 ± 7.45	0.079
A/G	1.15 ± 0.26[b]	0.93 ± 0.23	0.99 ± 0.29	0.009
CHE(U/L)	4605.00 ± 2359.94[bc]	2030.00 ± 2684.00	3058.07 ± 1561.17	0.012
PT(s)	12.90(12.00, 14.40)[b]	14.80(13.05, 15.75)	3.40(12.78, 14.35)	0.019
PTA(%)	78.25 ± 17.33[a]	68.88 ± 17.03	72.57 ± 16.08	0.033
INR	1.11(1.04, 1.23)	1.28(1.11, 1.36)	1.16(1.10, 1.24)	0.058

[a]$P<0.05$, [b]$P<0.01$ *vs* 气阴两虚型组; [c]$P<0.05$, [d]$P<0.01$ *vs* 湿热内蕴型. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; GLO: 球蛋白; A/G: 白蛋白/球蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值.

表 3 气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者淋巴细胞亚群比较

分组	慢乙型肝炎	肝硬化	原发性肝癌	P值
淋巴细胞百分比(%)	35.22 ± 5.63[b]	25.35 ± 9.23	19.16 ± 9.63	0.007
淋巴细胞计数(×10^9/L)	1.69 ± 0.56[bc]	0.85 ± 0.49	0.91 ± 0.42	0.008
T淋巴细胞计数(cells/μL)	1139.00 ± 365.40[bc]	520.33 ± 314.80	558.75 ± 307.05	0.013
$CD4^+$ T细胞(cells/μL)	681.00 ± 138.17[ad]	301.75 ± 192.27	348.80 ± 224.57	0.013
$CD8^+$ T细胞(cells/μL)	419.33 ± 204.18[bc]	195.08 ± 121.40	183.40 ± 110.02	0.028
$CD4^+$/$CD8^+$	1.79(1.15, 2.30)	1.88(1.06, 1.96)	2.20(1.38, 2.82)	0.180
B细胞计数(cells/μL)	239.5(222.5, 256.5)[b]	157(92.5, 378.5)	113.5(81, 175)	0.032

[a]$P<0.05$, [b]$P<0.01$ *vs* 原发性肝癌; [c]$P<0.05$, [d]$P<0.01$ *vs* 肝硬化.

可概括为正虚邪实, 虚实夹杂[11]. 《内经》云: “正气存内, 邪不可干” “邪之所凑, 其气必虚”, 癌病的形成根本是正气虚损, 无法抵御外邪而引起阴阳失和, 脏腑虚弱, 日久成积[12]. 林敏等[13]认为正气虚损, 脏腑失调是原发性肝癌发生发展的基本前提. 周玉平等[14]提出了原发性肝癌的病机为久邪伤正, 虚损生积, 治疗应以滋补肝肾、健脾益气为主. 胡兵等[15]基于中医“正虚致癌”“肝体阴而用阳”“肾为先天之本”及“肝肾同源”等理论, 提出了肝肾阴虚是肝癌发病基础的假说. 本研究中发现在肝癌的发病过程中患者从肝郁脾虚型为主转化成以气阴两虚型为主, 提示了气阴两虚在肝癌形成过程中的重要作用.

肝癌发生后, 其症状复杂, 证型各有不同, 但其病机传变却有一定的规律. 王榕平等[16]根据临床实践, 发现肝癌从脏腑传变上看: 脾气虚→肝气郁结→肝郁脾虚→肝肾阴虚, 从气血传变上看, 气虚→气滞→血瘀→阴虚. 此外, 有多项大样本研究[17-19]发现肝癌的中医证候分布也会随着病情的进展而改变, 且有一定的规律. 随着肝癌分期进展, 气滞证逐渐减少, 转变为以阴虚证为主. 在本研究中发现了相似的病机演变规律, 在肝癌的Child分级、Okuda分级以及BCLC分级中均可发现早期肝癌患者以肝郁脾虚型为主, 中晚期患者以气阴两虚型为主. 早期肝癌患者正盛邪实, 已肝气郁结为主, “见肝之病, 知肝传脾”, 肝郁常会伴随脾虚症状; 晚期患者肝癌日久, 癌毒、血瘀、湿热等病邪侵犯人体, 耗伤正气, “气为血之帅, 血为气之母”气虚则血虚, 日久耗损阴血, 最终表现为气阴两虚.

■同行评价
本研究探讨了气阴两虚型HBV-PLC患者外周血淋巴细胞的分布特点, 该题目能够准确反映了研究工作的科学问题和特定内容; 材料与方法详实, 实验对照的设计合理可靠, 条理清晰, 讨论详实, 对临床中西医结合治疗提供了依据.

3.2 不同的中医证型病情和预后情况 不同中医证型对应的肝功能和预后情况有所不同. 杨小兵等[20]通过临床观察发现肝郁脾虚证实预后最好的证型, 而肝肾阴虚证预后最差. 燕忠生等[21]研究发现肝功能和体力状况评分与预后紧密相连, 肝肾阴虚型患者较其他类型肝功能损伤最重, KPS评分最低, 生存期短, 肿瘤转移率最高, 预后最差, 而肝郁脾虚型则预后较好, 生存期较长. 林丽珠等[22]对原发性肝癌辨证分型和肝脏储备功能关系进行研究发现: 肝肾阴虚型患者天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBIL最高, 白蛋白(albumin, ALB)最低, 肝郁脾虚型患者AST、TBIL稍低, ALB稍好, 其结果也提示了肝郁脾虚型预后较其他证型良好, 肝肾阴虚型患者预后较差. 林志杰等[23]对原发性肝癌和凝血功能相关性研究发现: PT、APTT在肝郁脾虚证中升高最少, 其次是脾虚湿困和肝肾阴虚组, 湿热聚毒组升高最多, 提示了肝郁脾虚证凝血功能较好, 湿热聚毒证凝血功能较差. 本研究通过比较各证型肝功能和凝血功能以及预后发现: 气阴两虚型的TBIL和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少. 气阴两虚组的A/G和CHE较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常. 各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比肝郁脾虚型患者的PT明显延长、PTA明显降低. 结果提示了气阴两虚证与肝郁脾虚相比肝功能损伤重, 肝脏储备功能差, 凝血功能较差. 同时比较了入组1年内死亡人数发现了气阴两虚证死亡人数最多, 肝郁脾虚证死亡人数最少. 肝脏储备功能和1年病死率相结合说明了气阴两虚证病情最重, 预后最差, 在临床上更应引起我们的重视.

3.3 不同中医证型免疫功能情况 机体免疫功能在肿瘤的发生和进展中有重要作用, 各种免疫功能主要由免疫细胞来实现. T淋巴细胞主要参与细胞免疫, 是HBV清除和肿瘤杀伤反应的核心[24]. 成熟的T淋巴细胞按表型可分为$CD4^+$和$CD8^+$ T淋巴细胞, 其中$CD4^+$ T细胞能够协助B细胞产生抗体增强体液免疫, 促进$CD8^+$ T细胞分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)从而发挥杀伤作用[25,26]; $CD8^+$ T细胞能识别肿瘤抗原, 通过分泌穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤细胞, 直接发挥抗肿瘤效应[27,28]. B淋巴细胞主要参与体液免疫, 通过产生IgG抗体、抗原提呈、调节免疫细胞而参与肿瘤免疫[29,30]. 本研究中发现在PLC中气阴两虚证与肝郁脾虚证比较T淋巴细胞、$CD4^+$和$CD8^+$ T计数均明显减少, B淋巴细胞百分比代偿性升高, 说明了气阴两虚证肝癌患者抗肿瘤效应低下, T细胞免疫抑制明显. 同时比较气阴两虚证的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者的免疫细胞情况发现在肝癌发生过程中, 同样是气阴两虚证型但由于疾病阶段不同, 免疫功能不同. 肝癌患者T淋巴细胞、$CD4^+$、$CD8^+$ T和B细胞计数及百分比均明显低于慢乙型肝炎患者, $CD4^+/CD8^+$高于慢乙型肝炎患者, 说明了肝癌患者免疫功能紊乱, 肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用较强, 使其无法有效地发挥抗肿瘤效应.

总之, 乙型肝炎相关PLC气阴两虚型患者在其发生和进展过程中出现了免疫细胞尤其是$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞的失衡, 其细胞免疫功能减弱, 抗肿瘤效应低下, 预后较差. 通过比较肝癌患者不同证型以及同一证型不同疾病阶段的免疫细胞类型和数目使我们更准确地了解肝癌患者免疫状态, 有利于认识肿瘤免疫监视和免疫逃逸机制. 气阴两虚证患者大部分处于肝病的终末期, 更应引起临床的重视, 应用益气养阴扶正法则的中西医结合治疗能否提高其免疫功能需要我们进一步研究.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]

2 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]

3 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

4 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中华肝脏病杂志 2002; 14: 324-324

5 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 113-128

6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 208-211

7 Raimondo G, Pollicino T. Occult HBV infection. Hepatitis B Virus in Human Diseases. New York :

Springer International Publishing, 2016: 277-301
8 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]
9 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303 DOI: 10.1159/000341695]
10 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
11 王文志, 宓余强. 原发性肝癌的中医病因病机浅析. 中医学报 2013; 28: 14-15
12 叶丽红, 程海波, 吴勉华, 骆丹, 章永红, 周仲瑛. 原发性肝癌中医病机特点思考. 中医杂志 2010; 51: 557-559
13 林敏, 蒌胜攀, 罗云. 原发性肝癌的病机特点及证候演变规律探析. 湖北中医药大学学报 2011; 13: 49-51
14 周玉平, 张华, 慕永平, 刘平. 从虚损生积论治肝癌. 中医杂志 2016; 57: 170-172
15 胡兵, 安红梅, 沈克平. 肝肾阴虚是原发性肝癌的发病基础. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 93-93
16 王榕平, 王莹. 原发性肝癌病机传变规律的初步研究. 福建中医药 1997; 28: 9-10
17 翟笑枫, 顾瞻, 陈喆, 郎庆波, 李东涛, 岳小强, 凌昌全. 559例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究. 中医杂志 2016; 57: 1053-1056
18 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 马骏, 管冬元, 陈德溯. 2060例原发性肝癌患者证候特点分析. 中医杂志 2004; 45: 53-54
19 侯风刚, 凌昌全, 赵钢, 贺宪民. 原发性肝癌中医基本证候临床分布状况调查分析. 上海中医药杂志 2005; 39: 22-23
20 杨小兵, 龙顺钦, 吴万垠, 邓宏, 潘宗奇, 河文峰, 周宇姝, 廖桂雅, 欧阳育树, 李秋萍, 黄鹂, 胡学军, 肖舒静, 蔡姣芝. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 911-914
21 燕忠生, 魏千程, 张慧渊, 孟庆常, 丁辉, 闫向勇. 原发性肝癌中医证型临床特点与预后关系研究. 实用中医内科杂志 2006; 20: 411-412
22 林丽珠, 蓝韶清, 周岱翰. 原发性肝癌中医证型与相关客观化指标的关系研究. 中医杂志 2001; 42: 486-488
23 林志杰, 陈历宏, 冯久桓, 储真真, 杨莹, 高宠, 杨剑横. 原发性肝癌中医证型与凝血功能相关性研究. 现代中医临床 2015; 22: 28-34
24 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
25 Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol Rev* 2008; 222: 129-144 [PMID: 18363998 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x]
26 Wiesel M, Oxenius A. From crucial to negligible: functional CD8$^+$ T-cell responses and their dependence on CD4$^+$ T-cell help. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1080-1088 [PMID: 22539281 DOI: 10.1002/eji.201142205]
27 Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 135-146 [PMID: 24457417 DOI: 10.1038/nrc3670]
28 O'Connell J. Fas ligand and the fate of antitumour cytotoxic T lymphocytes. *Immunology* 2002; 105: 263-266 [PMID: 11918687 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01379.x]
29 郑智, 方泽民, 潘友民, 查正彪, 宋朝国, 郭国俊. B细胞与肿瘤免疫的研究进展. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2652-2654
30 Cerutti A, Puga I, Cols M. Innate control of B cell responses. *Trends Immunol* 2011; 32: 202-211 [PMID: 21419699 DOI: 10.1016/j.it.2011.02.004]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4272

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4272-4278
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析

李林青, 曾 俊, 王 双, 陈 欣, 姜 政

■背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)近年来发病率呈明显上升趋势, 因其临床表现无特异性, 诊断困难. 目前其诊断金标准是肠镜及病理学检查, 但因其存在诸多不足, 不易被患者接受.

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

李林青, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 此课题由李林青与姜政设计; 研究过程由李林青、曾俊、王双及陈欣操作完成; 数据分析由李林青与曾俊完成; 本论文写作由李林青完成.

通讯作者: 姜政, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. jiangz1753@163.com
电话: 023-89012021

收稿日期: 2016-08-16
修回日期: 2016-08-29
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Lin-Qing Li, Jun Zeng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang

Lin-Qing Li, Jun Zeng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2016-08-16
Revised: 2016-08-29
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

■同行评议者
崔梅花, 主任医师, 北京大学航天临床医学院; 冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科

Abstract

AIM
To evaluate the value of the fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) patients systematically.

METHODS
PubMed, EMBASE, CNKI, and Wanfang digital journals database were searched for the studies which evaluated the value of the fecal calprotectin in the diagnosis of IBD patients. Meta-Disc 1.40 was used to calculate the pooled sensitivity, specificity and 95% confidence intervals (95%CI). The summary receiver operating characteristic curve (SROC), the area under the curve (AUC), and Q* were also calculated.

RESULTS
A total of 13 studies involving 721 IBD patients and 664 controls were finally included in this meta-analysis. The pooled sensitivity and specificity were 0.86 (95%CI: 0.84-0.88) and 0.76 (95%CI: 0.74-0.79), respectively. The AUC was 0.9169, and the Q* was 0.8498.

CONCLUSION
Fecal calprotectin is a good noninvasive marker with high sensitivity and specificity in the diagnosis of IBD patients.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fecal calprotectin; Meta-analysis

Li LQ, Zeng J, Wang S, Chen X, Jiang Z. Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4272-4278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4272

摘要

目的
系统评价钙卫蛋白在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断中的临床价值.

方法
计算机检索PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 由两名人员独立查找评价应用钙卫蛋白在IBD诊断的文献, 筛选符合纳入标准的文献, 并对纳入文献进行质量评价. 采用Meta-Disc 1.40软件对数据进行统计学分析, 计算汇总灵敏度、特异度、95%CI, 并绘制SROC曲线, 计算曲线下面积及Q*.

结果
共有13篇文献(共21组数据, 其中IBD组721例, 对照组664例)纳入研究, 汇总灵敏度为0.86(95%CI: 0.84-0.88), 特异度为0.76(95%CI: 0.74-0.79), SROC曲线下面积为0.9169, Q*为0.8498.

结论
钙卫蛋白对诊断IBD有较高的灵敏度、特异度, 可用于临床辅助诊断IBD.

关键词: 炎症性肠病; 钙卫蛋白; Meta分析

核心提要: 钙卫蛋白作为重要的炎症性肠病的非侵入性检查标志物, 具有较高的灵敏度和特异度, 结合其具有良好的稳定性, 检查方便等优点, 适用于临床.

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政. 钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4272-4278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4272

■研发前沿
目前钙卫蛋白多用于IBD与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)及其他胃肠道疾病诊断、IBD复发预测、IBD活动度判断等应用中, 但其诊断效能不同文献报道有较大差异.

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类与免疫相关且病因未明的肠道炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD), 和病理学不能确定为UC或CD的未定型结肠炎[1]. 其发病率及患病率近年在亚洲地区呈快速增长趋势[2]. UC的临床表现以腹泻、血便、里急后重为主, CD则以腹部包块为主[3]. IBD临床症状无特异性, 与肠结核、肠淋巴瘤、感染性肠病等其他消化系统疾病鉴别困难[4]. 同时与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)亦难以鉴别. 目前对于IBD的诊断、随访及治疗效果评价主要依赖于内镜检查, 但内镜检查存在花费大、患者需行肠道准备、有临床禁忌证及存在多种并发症可能[5,6], 不易被患者接受. 钙卫蛋白是一种钙、锌结合蛋白质, 在炎症反应过程中起重要作用[7]. 其在IBD患者粪便中含量较正常人或IBS患者明显升高且与疾病活动度相关[8-16], 可用于IBD的辅助诊断, 但不同文献报道的钙卫蛋白诊断价值有较大差异, 故本文对钙卫蛋白在IBD诊断中的临床价值做一Meta分析.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 限定检索时间为建库至2016-07, 中文检索词为“炎症性肠病”、“钙卫蛋白”, PubMed检索词为“inflammatory bowel disease”、“IBD”、“Crohn”、“colitis”“calprotectin”.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)使用粪钙卫蛋白诊断IBD, IBD诊断在文献中明确提出诊断标准(包括典型临床症状、肠镜检查、影像学检查、组织学检查等), 并有IBS、正常人或其他非IBD患者作为对照组; (2)研究对象均为成人(≥18岁); (3)文献提供真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数, 或根据文献原始数据能计算绘制出正确的四格表; (4)研究病例数≥10例.

1.2.2 排除标准: (1)研究对象为非IBD患者或无对照组; (2)纳入对象包括未成年人(<18岁); (3)综述、个案报告; (4)IBD诊断标准未明确提出; (5)未提供真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数, 或根据文献原始数据不能计算绘制出正确的四格表; (6)研究病例数<10例.

1.2.3 文献质量评价: 运用QUADA-2工具对纳入文献进行质量评价[17], 判断文献偏倚风险及临床适用性. 偏倚风险在病例选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况4个部分进行评价, 每个部分均对标志性问题进行回答“是”、“否”、“不确定”, 对应将相应的偏倚风险等级定为“低”、“高”、“不确

■相关报道
众多文献报道钙卫蛋白含量在IBD、IBS、正常人中有明显差异, 且在IBD中的溃疡性结肠炎、克罗恩病及同一疾病的不同分级水平亦有差异.

表 1 纳入文献基本特征

文献	国家	病例组	对照组	检测方法	TP	FP	FN	TN
蔡佳等[10]2013	中国	30	60	ELISA	26	10	4	50
黄旻等[11]2014	中国	40	80	ELISA	36	10	4	70
韩晓芳等[12]2012	中国	79	42	ELISA	45	8	34	68
Wang等[13]2013	中国	72	56	ELISA	68	20	4	36
				ELISA	68	32	4	24
Chang等[14]2014	中国	58	20	ELISA	52	1	6	19
Kalantari等[15]2014	伊朗	44	44	ELISA	25	11	19	33
Dhaliwal等[16]2014	英国	148	144	ELISA	130	32	18	112
					144	35	4	109
Schröder等[18]2007	德国	45	31	ELISA	42	0	3	31
Damms等[19]2008	德国	18	56	ELISA	18	12	0	44
				色谱免疫分析法	13	13	2	45
D'Haens等[20]2012	荷兰	126	32	ELISA	97	16	29	16
Caviglia等[21]2014	意大利	24	21	ELISA	24	10	0	11
					21	6	3	15
					21	2	3	19
Mirsepasi-Lauridsen等[22]2016	丹麦	21	29	ELISA	20	21	1	8
				ELISA	19	2	2	27
				ELISA	39	1	15	22
				ELISA	50	6	4	17
Limburg等[23]2000	美国	16	49	ELISA	15	5	1	44

TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; ELISA: 酶联免疫吸附测定法.

定". 同时在病例选择、待评价试验、金标准三个方面进行临床适用性评价. 所有评价由两名研究员独立完成, 若意见存在分歧, 则讨论决定.

1.2.4 资料提取: 对纳入文献按作者、年限、国家、IBD组例数、对照组例数、钙卫蛋白检测方法、真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数提取数据(表1).

统计学处理 对提取数据应用Meta-Disc 1.40软件进行异质性检验, 首先进行阈值效应分析, 绘制ROC曲线散点图, 若呈现典型"肩臂状"分布, 则提示存在阈值效应, 拟合SROC曲线并计算AUC进行数据分析. 若不呈现典型"肩臂状"分布, 则提示可能不存在阈值效应, 进一步计算灵敏度对数与(1－特异度)对数的Spearman相关系数及P值, 若$P<0.05$, 则提示存在阈值效应, 若$P>0.05$, 则提示不存在阈值效应. 在不存在阈值效应的前提下, 结合I^2对异质性的大小做定量分析. 若$I^2<25\%$, 表明异质性较小; $25\leq I^2<50\%$表明异质性中等, $I^2\geq 50\%$表明异质性高. 若异质性小或中等, 使用固定效应模型进行分析; 若异质性大, 使用随机效应模型进行分析, 计算合并灵敏度、特异度、95%CI. 同时以钙卫蛋白≤50 μg/g及>50 μg/g分组, 分别绘制SROC曲线, 得出AUC及Q*, 使用Z检验判断使用不同钙卫蛋白参考值诊断效能是否存在统计学差异.

2 结果

2.1 文献检索 通过初筛共获得文献416篇, 通过阅读摘要, 排除与本次研究不相关的文献、去重后获得文献51篇. 对剩余的51篇文章阅读全文, 排除不符合纳入标准的文献38篇, 最终共13篇文献[10-16,18-23]纳入研究. 其中IBD组共721例, 对照组664例. 文献筛选流程如图1.

2.2 纳入文献的质量评价结果 运用QUADA-2对所纳入的文献进行质量评价(表2), 结果显示在病理选择方面, 均为低偏倚风险及中度偏倚风险; 在待评价试验方面, 5篇纳入文献因试验后确定阈值为高偏倚风险, 其余多为低偏倚风险; 在金标准方面, 除个别文献可能部分病例未采用肠镜或病理学检查为金标准外, 其余多为低偏倚风险; 在临床适用性方面, 所纳入文献均具有较高的临床适用性.

表 2 纳入文献质量评价

纳入研究	偏倚风险				临床适用性		
	病例选择	待选择试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
蔡佳等[10]2013	低	低	低	低	低	低	低
黄旻等[11]2014	低	低	低	低	不确定	低	低
韩晓芳等[12]2012	低	低	低	低	低	低	低
Wang等[13]2013	低	高	不确定	低	不确定	低	低
Chang等[14]2014	不确定	高	低	低	不确定	低	低
Kalantari等[15]2014	不确定	高	低	低	低	低	低
Dhaliwal[16]2014	低	低	不确定	低	低	低	低
Schröder等[18]2007	不确定	高	低	低	低	低	低
Damms等[19]2008	不确定	低	低	低	低	低	低
D'Haens等[20]2012	不确定	高	低	低	低	低	低
Caviglia等[21]2014	低	不确定	低	低	低	低	低
Mirsepasi-Lauridsen等[22]2016	不确定	低	不确定	高	不确定	低	低
Limburg等[23]2000	不确定	低	低	低	低	低	低

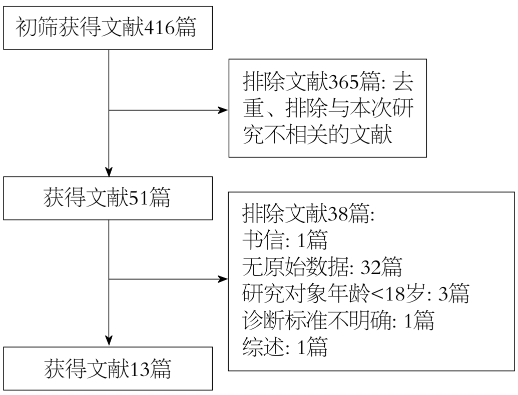


图 1 文献筛选流程图.

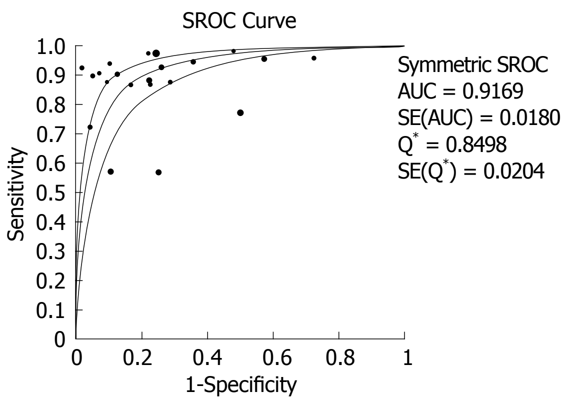


图 2 钙卫蛋白诊断炎症性肠病的SROC曲线.

2.3 Meta分析 运用Meta-Disc 1.40软件进行Meta分析: 首先对纳入文献进行阈值效应检验, 绘制ROC散点图, 不呈"肩臂状"分布. 进一步计算得出Spearman相关系数 = 0.304, P = 0.181, P>0.05, 提示不存在阈值效应. DOR的Cochran-Q = 69.64, P = 0.0000, 表明存在非阈值效应引起的异质性, I^2 = 71.6%, I^2>50%, 故使用随机效应模型进行分析. 绘制钙卫蛋白诊断IBD的SROC曲线, AUC为0.9169, 汇总灵敏度及特异度分别为0.86(95%CI: 0.84-0.88)、0.76(95%CI: 0.74-0.79)(图2-4).

以钙卫蛋白≤50 μg/g及>50 μg/g分别为阈值, 其中≤50 μg/g为阈值共有15组数据, >50 μg/g为阈值共6组数据. 分别绘制SROC曲线, 其曲线下面积分别为0.9217、0.8909, Q*分别为0.8554、0.8216, 标准误分别为0.0216、0.0566. 使用Z检验计算出Z = 0.5579, 对应P值为0.58, 表明使用不同阈值的诊断效能无明显差异.

敏感性分析: 以逐次去除一篇文献检验敏感性, 结果显示依次去除一篇文献的DOR变化不大, 提示整体结果受单篇文献影响可能性小, 敏感性小, 文章结果稳定可靠.

3 讨论

IBD因临床症状无特异性, 诊断困难. 目前其诊断金标准为肠镜及病理学检查, 但因肠镜检查所产生的不适体验及费用高等因素, 不易被患者接受. 近年来, 越来越多的研究着眼于非侵入性检查对IBD的诊断、活动度的判断及不同检查诊断效能的比较. 如血清学标志物: 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,

创新盘点
目前已发表的Meta分析多关于钙卫蛋白用于判断IBD的活动度、钙卫蛋白与其他非侵入性标志物如C反应蛋白、红细胞沉降率、粪便乳铁蛋白等的诊断效能差异, 而用钙卫蛋白诊断IBD的文献较少.

■应用要点
临床结合钙卫蛋白检测的合理应用, 可减少肠镜等侵入性检查的应用, 避免过度依赖肠镜检查及肠镜检查的相关不良反应, 减少患者的负担.

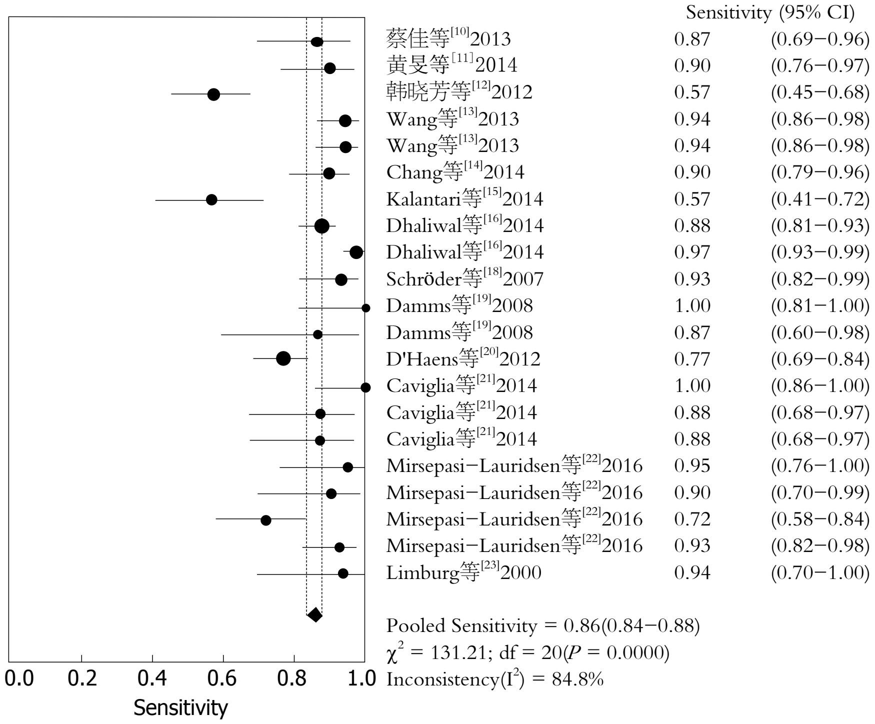


图 3 钙卫蛋白诊断炎症性肠病的汇总灵敏度.

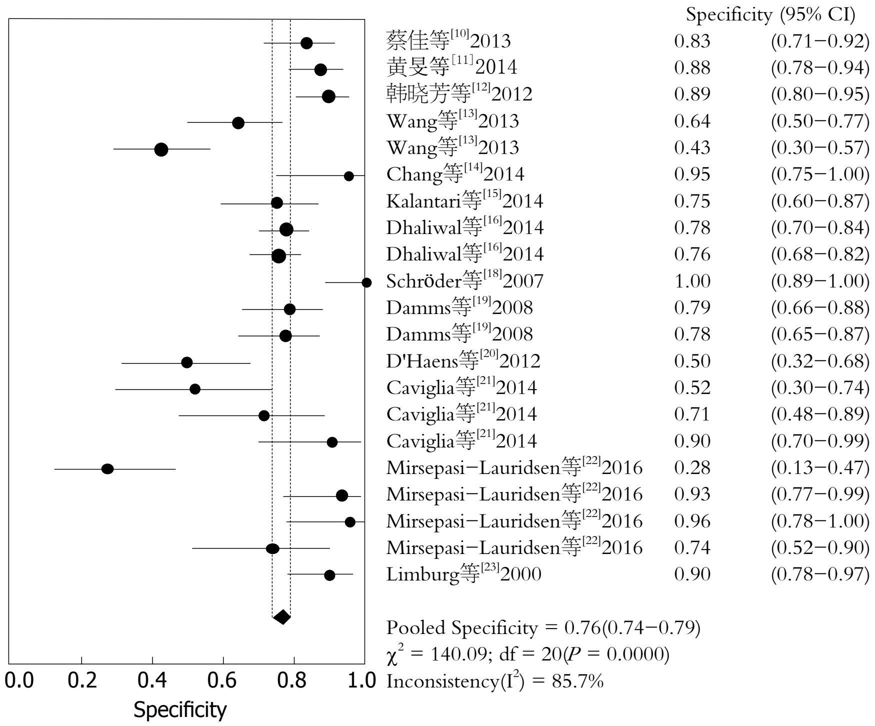


图 4 钙卫蛋白诊断炎症性肠病的汇总特异度.

ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)及粪便标志物: 粪乳铁蛋白及钙卫蛋白.

钙卫蛋白于1980年由Dale等[24]首次从中性粒细胞中分离出并命名, 是一种钙、锌结合蛋白, 在炎症情况下在血液中和粪便中均可检测得到, 在粪便中其含量约是血浆中的6倍[25]. 钙卫蛋白具有良好的稳定性, 一旦提取入缓冲液, 可在-20 ℃条件下存放2.5 mo保持其稳定性, 即使不放入缓冲液, 也可存放6 wk[16], 具有良好的稳定性, 临床应用方便.

van Rheenen等[26]Meta分析显示在成人中, 粪便钙卫蛋白诊断IBD的汇总灵敏度及特异度分别为0.93(95%CI: 0.85-0.97)、0.96(95%CI: 0.79-0.99). Lin等[27]文献显示钙卫蛋白在IBD患者是否处于疾病活动期具有临床价值. Menees等[28]的Meta分析显示粪便钙卫蛋白与CRP在鉴别IBD与IBS中具有临床应用价值, 而ESR无应用价值. Chang等[14]的研究显示钙卫蛋白的诊断效能优于ESR、CRP. Mosli等[29]的Meta分析显示钙卫蛋白在有症状的IBD患者中诊断内镜下活动的汇总灵敏度及特异度分别为0.88(95%CI: 0.84-0.90)、0.73(95%CI: 0.66-0.79), 较CRP灵敏.

本文经过绘制SROC曲线, 得出钙卫蛋白诊断IBD的曲线下面积为0.9169, 提示其具有较高的诊断效能. 汇总灵敏度及特异度分别为0.86(95%CI: 0.84-0.88)、0.76(95%CI: 0.74-0.79), 提示临床工作中采用钙卫蛋白诊断IBD, 约有14%的患者可能因钙卫蛋白结果出现假阴性而漏诊, 同时有24%的患者因出现假阳性结果而增加了不必要的检查及治疗. 结合患者临床症状, 若患者有腹泻、大便习惯改变等症状, 同时若钙卫蛋白值为阳性, 可进一步完善侵入性肠镜检查明确诊断; 若患者仅有腹泻、大便习惯改变等消化道症状, 钙卫蛋白结果阴性, 同时无明显的消化道出血、难以解释的缺铁性贫血、IBD家族史、年龄>50岁[27]等危险因素的患者可暂不行侵入性检查, 可进一步观察病情变化, 必要时再行肠镜检查.

同时本文经过采用不同阈值分别测定其Q*, *P*值无统计学差异, 提示临床中使用不同阈值其诊断效能无明显差异.

但本文尚存在较多局限性, 如所纳入文献的异质性较大、纳入文献的对照组不完全相同(IBS与正常人共同作为对照组2组, 仅IBS患者或正常人作为对照组各8组, 包括非IBD的疾病患者作为对照组3组)、钙卫蛋白阈值为24.3 μg/g至164 μg/g 6个不同的值, 可能影响汇总结果. 但所纳入文献的IBD均有明确的诊断标准, 除Mirsepasi-Lauridsen[22]文献诊断IBD标准[30,31]部分病例可能不包括肠镜或组织病理学检查外, 其余病例诊断标准均包括肠镜或组织病理学检查. 阈值多为50 μg/g及100 μg/g, 基本采用酶联免疫吸附测定法检测钙卫蛋白含量、所纳入文献偏移风险多较小, 可一定程度上增加数据的可信度.

总之, 钙卫蛋白在诊断IBD中具有较高的灵敏度、特异度, 结合其高稳定性, 检测方便等特点, 可作为良好的辅助诊断工具. 未来需要更多多中心、大样本实验来验证其诊断效能.

4 参考文献

1 王辰, 王建安. 内科学. 第3版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2015: 486

2 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]

3 黄娟, 魏艳玲, 王军, 兰春慧, 秦谦, 龚豪, 颜綦先, 崔红利, 沈小春, 杨均, 陈东风. 294例炎症性肠病临床特点及随访分析. 第三军医大学学报 2016; 38: 835-839

4 童锦禄, 冉志华. 炎症性肠病诊断和鉴别诊断中的难点以及中国面临的问题. 中国实用内科杂志 2015; 35: 731-734

5 Shi X, Shan Y, Yu E, Fu C, Meng R, Zhang W, Wang H, Liu L, Hao L, Wang H, Lin M, Xu H, Xu X, Gong H, Lou Z, He H, Xing J, Gao X, Cai B. Lower rate of colonoscopic perforation: 110,785 patients of colonoscopy performed by colorectal surgeons in a large teaching hospital in China. *Surg Endosc* 2014; 28: 2309-2316 [PMID: 24566747 DOI: 10.1007/s00464-014-3458-1]

6 McCarty TR, Liu A, Njei B. Splenic Injury and Hemoperitoneum as a Complication of Colonoscopy: A Case Report and Literature Review. *Conn Med* 2016; 80: 217-221 [PMID: 27265925]

7 Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R. Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol* 1994; 40: 675-680 [PMID: 7997858]

8 Kotze LM, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. Fecal Calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol* 2015; 52: 50-54 [PMID: 26017083 DOI: 10.1590/S0004-28032015000100011]

9 余剑波, 李春生, 林闯, 凌寿坚, 李林, 梁红, 稠少华. 粪钙卫蛋白含量和结肠炎活动性之间的关系及临床应用价值. 结直肠肛门外科 2011; 17: 1-4

10 蔡佳, 章述军. 粪便钙卫蛋白测定在门诊常见肠道疾病诊断中的意义. 重庆医科大学学报 2013; 38: 946-948

11 黄旻, 聂玲, 杨国栋. 粪便钙卫蛋白在大肠疾病鉴别诊断中的意义. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1339-1440

12 韩晓芳, 刘洋, 谭艳, 杨国香, 贾海琴. 钙卫蛋白及抗中性粒细胞胞浆抗体联合检测对炎症性肠病的诊断价值研究. 国际检验医学杂志 2012; 33: 1286-1287, 1290

13 Wang S, Wang Z, Shi H, Heng L, Juan W, Yuan B, Wu X, Wang F. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res* 2013; 41: 1357-1361 [PMID: 23723365 DOI: 10.1177/0300060513488499]

14 Chang MH, Chou JW, Chen SM, Tsai MC, Sun

■同行评价
本文对钙卫蛋白在IBD诊断中的临床价值进行了Meta分析, 结果提示钙卫蛋白对诊断IBD有较高的灵敏度、特异度, 可作为临床辅助诊断IBD手段, 有一定的临床参考价值.

YS, Lin CC, Lin CP. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014; 10: 522-526 [PMID: 24788223 DOI: 10.3892/mmr.2014.2180]

15 Kalantari H, Taheri A, Yaran M. Fecal calprotectin is a useful marker to diagnose ulcerative colitis from irritable bowel syndrome. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 85 [PMID: 26015911 DOI: 10.4103/2277-9175.156647]

16 Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, Cheung M, Nwokolo C, Smith S, Harmston C, Arasaradnam RP. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 14-19 [PMID: 25580205 DOI: 10.1136/flgastro-2013-100420]

17 邬兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用. 湖北医药学院学报 2013; 32: 201-208

18 Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1035-1042 [PMID: 17877510 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03457.x]

19 Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 985-992 [PMID: 18629518 DOI: 10.1007/s00384-008-0506-0]

20 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224 [PMID: 22344983 DOI: 10.1002/ibd.22917]

21 Caviglia GP, Pantaleoni S, Touscoz GA, Adriani A, Rosso C, Smedile A, Pellicano R, Astegiano M, Bresso F. Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1419-1424 [PMID: 25369978 DOI: 10.3109/00365521.2014.934913]

22 Mirsepasi-Lauridsen HC, Bachmann Holmetoft U, Ingdam Halkjær S, Angeliki Krogfelt K, Munk Petersen A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 211-217 [PMID: 26359672 DOI: 10.3109/00365521.2015.1081399]

23 Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, Zinsmeister AR. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2831-2837 [PMID: 11051356 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03194.x]

24 Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983; 134: 1-6 [PMID: 6861753]

25 Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798 [PMID: 1411288]

26 van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369 [PMID: 20634346]

27 Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1407-1415 [PMID: 24983982 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000057]

28 Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-454 [PMID: 25732419 DOI: 10.1038/ajg.2015.6]

29 Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]

30 Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 609-614 [PMID: 1641589]

31 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11 [PMID: 8020674]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4279

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4279-4287
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展

张 莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗等方向的研究.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Capital Medical University, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

Tenofovir (TDF) is a potent hepatitis B virus (HBV) inhibitor with a high barrier to drug resistance, and it has been recommended as one of the first-line drugs to treat chronic hepatitis B (CHB). This paper reviews the recent advances in the treatment of CHB with TDF, especially in terms of its efficacy as first-line and second-line antiviral therapies as well as its role in the prevention of mother-to-child HBV transmission.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues

Zhang L, Zhang FK. Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4279-4287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4279

摘要

替诺福韦(tenofovir, TDF)可快速强效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物. 本文对TDF治疗CHB的研究进展, 特别是用于一线和二线抗病毒治疗的效果以及用于预防HBV母婴传播的作用进行综述.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物

核心提要: 替诺福韦作为慢性乙型肝炎患者的

■**背景资料**
替诺福韦(tenofovir, TDF)可快速强效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制, 并且具有高耐药基因屏障, 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会以及我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物, 并且被WHO推荐为确诊或怀疑对其他核苷(酸)类似物耐药患者的二线药物.

■**同行评议者**
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北中医药大学附属医院; 张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科

■研发前沿
本文对应用TDF治疗CHB提供了新的证据, 诸如TDF作为CHB的一线药物和二线药物以及对特殊人群患者的效果, TDF用于预防HBV母婴传播的效果和安全性, TDF和聚乙二醇干扰素(PegIFN)-α联合治疗的应用前景等.

一线和二线抗病毒药物, 长期治疗的安全性良好, 可获得满意效果.

张莉, 张福奎. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4279-4287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4279

0 引言

美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南均推荐, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目的为持久抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制, 阻止疾病进展, 应用核苷(酸)类似物[nucleoside(acid) analogue, NA]治疗时, 应首选可快速强效抑制HBV复制并且具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(tenofovir, TDF)作为一线药物. 现对TDF治疗CHB的进展综述如下.

1 TDF用于CHB患者的一线治疗

2项III期研究[1]表明, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性和阳性CHB患者应用TDF治疗48 wk时的病毒学应答(HBV DNA水平<69 IU/mL)率分别为93%和76%, 而应用阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)治疗48 wk时的病毒学应答率分别仅为63%和13%(P<0.001), TDF治疗组HBeAg阳性患者的丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率为68%, 显著高于ADV治疗组的54%(P = 0.03), TDF治疗组的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)转阴率为3%, 显著高于ADV治疗组的0%(P = 0.02). 应用TDF治疗3年时, HBeAg阴性和阳性患者的病毒学应答率分别为87%和72%, HBeA阳性患者的HBeAg转阴率为34%, HBsAg转阴率为8%[2]. 继续治疗至5年时, 患者的组织学改善(Knodell炎症坏死积分下降≥2分并且无纤维化加重)率为87%, 纤维化逆转(Ishak积分下降≥1U)率为51%, 基线肝硬化(Ishak积分为5或6U)患者的肝硬化逆转(积分下降≥1U)率为74%[3]. 基线时患有肝硬化并不影响TDF的抗病毒效果, 肝硬化和无肝硬化患者的病毒学应答率分别为99.2%和98.0%(P = 0.686), HBeAg阳性肝硬化和无肝硬化患者的HBsAg转阴率分别为14.4%和8.3%(P = 0.188)[4]. 应用TDF治疗7年时, 病毒学应答率高达99.3%, HBeAg阳性患者的HBeAg转阴率为54.5%, HBsAg转阴率为11.8%[5]. Fung等[6]研究表明, 基线高病毒载量(HBV DNA水平≥9 $\log_{10}$ copies/mL)的CHB患者应用TDF治疗, 也可获得满意的效果, 与基线病毒载量较低者相比, 治疗72-288 wk时的病毒学应答率相似.

两项研究[7,8]表明, 亚裔CHB患者应用TDF治疗48 wk和240 wk时的效果及安全性与非亚裔患者相似. 我国III期临床试验纳入509例HBV DNA水平≥10^5 copies/mL的CHB患者, 随机分组至应用TDF或ADV治疗, 48 wk时, TDF治疗组HBeAg阳性和阴性患者的病毒学应答(HBV DNA<400 copies/mL)率分别为76.7%和96.8%, 显著优于ADV治疗组(P<0.0001)[9].

美国一项研究[10]表明, 治疗依从性是影响CHB初治患者对TDF治疗应答的主要因素, 应用TDF治疗12和24 mo时, 患者依从性良好的累积比例分别为92.2%和83.1%, 累积病毒学突破率分别为4.8%和9.8%, 所有病毒学突破均与治疗依从性差有关.

TDF可用于治疗重症、接受免疫抑制治疗或肝移植等特殊人群CHB患者. 一项研究[11]纳入189例急性加重的重症CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗24 wk时, 两组患者的死亡或肝移植率、肝脏并发症发生率以及生化和病毒学应答率均相似.

Koskinas等[12]研究纳入38例接受免疫抑制剂的CHB患者, 包括25例应用TDF预防性治疗和13例HBV再激活应用TDF挽救治疗的患者, 均获得完全的生化和病毒学应答.

一项小样本研究[13]纳入乙肝肝硬化肝移植受者, 应用小剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)+TDF或ETV预防性治疗, 6 mo后停用HBIG, 继续单用TDF或ETV治疗, 随访中数时间为21 mo, 所有患者均维持HBsAg阴性和HBV DNA检测不出. 另外一项研究[14]纳入58例乙肝肝硬化肝移植受者, 应用HBIG±NA至少12 mo后, 停用HBIG, 继续应用TDF或ETV单药治疗, 所有患者均维持HBV DNA检测不出.

迄今为止, 尚无明确的TDF临床耐药报道. CHB患者应用TDF治疗7年, 未检测到TDF耐药发生[5].

2 TDF用于CHB患者的二线治疗

2015年WHO慢性HBV感染预防、关怀和治疗指南建议: 对于确诊或怀疑对拉米夫定(Lamivudine, LAM)、ETV、ADV或替比夫定(telbivudine, LdT)耐药(如有既往用药史或原发无应答)的患者, 推荐改用TDF, 对于ADV耐药者, 也可考虑改用ETV[15].

Yang等[16]研究纳入59例对LAM耐药, 换用LAM+ADV治疗至少6 mo后仍然应答欠佳的CHB患者, 随机分组至转换为TDF单药治疗或继续LAM+ADV治疗, 12、24、36和48 wk时, TDF治疗组患者的病毒学应答率分别为75.00%、82.14%、89.29%和96.43%, 均显著高于继续LAM+ADV联合治疗组(P<0.001). Fung等[17]研究表明, 对LAM耐药的CHB患者应用TDF治疗, 96 wk时的病毒学应答率为89.4%, 无TDF耐药发生. Lee等[18]研究纳入153例对LAM耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗(33例)或者TDF+LAM或TDF+LdT联合治疗(120例), 12 mo时, 两组患者的病毒学应答率相似. Park等[19]研究纳入80例对LAM耐药后加用ADV联合治疗获得部分应答的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+LAM联合治疗, 两组患者6 mo和12 mo时的病毒学应答率均无显著性差异. Cho等[20]研究纳入125例对LAM耐药, 换用ADV单药或联合治疗至少6 mo仍然应答欠佳的CHB患者, 转换至TDF单药治疗(18例)或基于TDF的联合治疗(107例), 48 wk时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(P = 0.750), 之前对ADV无应答者和部分病毒学应答者的病毒学应答率也无显著性差异(P = 0.198). 一项荟萃分析[21]纳入5项研究, 总共包括683例对LAM耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗或基于TDF的联合治疗, 48 wk时的病毒学应答率和HBeAg转阴率均无显著性差异. 因此, 对LAM耐药的CHB患者, 换用TDF单药治疗, 即可获得满意的抗病毒效果.

Baran等[22]研究纳入对ADV应答不佳或耐药的CHB患者, 应用TDF治疗12、24和36 mo时, 32例对ADV应答不佳患者的病毒学应答率分别为75%、87%和94%, 28例ADV耐药患者的病毒学应答率分别仅为58%、79%和79%, ADV耐药为TDF不易获得病毒学应答的独立预测因素. 然而, Berg等[23]研究纳入ADV治疗96 wk应答不佳的患者, 给予TDF治疗168 wk时, 基线病毒载量以及对LAM和/或ADV耐药并不影响TDF的效果, 82%的患者可维持长期病毒学应答. Lim等[24]研究表明, 对ADV耐药、多药治疗失败的CHB患者, 应用TDF单药治疗与TDF+ETV联合治疗同样有效, 没有发生额外的耐药变异. 一项荟萃分析[25]纳入7项研究, 包括478例ADV经治CHB患者, 应用TDF单药治疗或基于TDF的联合治疗, 两组相比, 24、48和96 wk时的病毒学应答率以及48和96 wk时的HBeAg转阴率均无显著性差异. 因此, ADV经治患者换用TDF单药治疗, 可获得满意的抗病毒效果.

对ETV获得部分病毒学应答(PVR, 治疗48 wk时, HBV DNA水平自基线下降>2 $\log_{10}$ IU/mL, 但是应用PCR方法仍可检出)、治疗失败或耐药的CHB患者, 可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗[26-28]. Chaung等[26]研究纳入86例对ETV获得PVR的CHB患者, 加用TDF联合治疗, 6、12和18 mo时的病毒学应答率分别为77.3%、86.4%和100%. Lu等[27]将ETV治疗获得PVR的患者转换至TDF单药治疗或ETV+TDF联合治疗, 6和12 mo时, 两组患者的病毒学应答率相似(均P>0.05). Lim等[28]纳入90例对ETV耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+ETV(1.0 mg/d)联合治疗, 第48周时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(71% *vs* 73%, P = 0.81), 自基线的平均HBV DNA水平下降也无显著性差异(3.65 $\log_{10}$ IU/mL *vs* 3.77 $\log_{10}$ IU/mL, P = 0.69), 无额外耐药变异发生.

多重耐药的CHB患者应用ETV+TDF联合治疗或TDF单药治疗, 也可获得满意的抗病毒效果[29-34]. Zoulim等[29]研究纳入92例对NA原发无应答、部分应答或发生病毒学突破的CHB患者, 58%存在单药耐药或多重耐药的证据, 转换至ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗, 48 wk和96 wk时的病毒学应答率分别为76%和85%, 没有观察到治疗诱发的ETV或TDF耐药. Lee等[30]对93例多重耐药的CHB患者应用ETV+TDF联合治疗, 中数时间4.5 mo后, 74例患者(79.6%)获得病毒学应答, 基线HBV DNA水平较低, 而不是HBV耐药情况, 是获得病毒学应答的独立预测因素. Park等[31]研究纳入64例多重耐药的CHB患者, 应用ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗48 wk时, 病毒学应答率为85.9%, 所有患者

■**创新盘点**

CHB初治和经治患者, 包括多重耐药的NA经治患者, 均可应用TDF单药治疗, HBsAg水平可协助判断TDF的停药时机, TDF和PegIFN-α联合方案在提高HBsAg转阴率方面可能具有一定前景.

■应用要点
各种类型的CHB患者, 包括多重耐药的NA经治患者, 应用TDF治疗均可获得满意的抗病毒效果.

未检出对TDF的耐药突变或新发突变. Liu等[32]研究纳入115例对应用2种或2种以上NA治疗、疗效欠佳的CHB患者, 转换至TDF单药治疗, 第12、24、48和72周时, 患者的病毒学应答率分别为57.4%、69.6%、74.8%和86.1%. Lee等[33]研究也表明, TDF单药治疗适用于多重耐药的CHB患者, 中数15 mo时, LAM耐药、LAM+ADV耐药和LAM+ETV耐药组患者的累积病毒学应答率分别为82.8%、81.4%和84.1%, 基线HBV DNA水平是获得病毒学应答的显著预测因素, 多重耐药对病毒学应答率并无影响. 一项荟萃分析[34]纳入9项研究, 包括1089例CHB患者, 对TDF单药治疗和基于TDF联合治疗的效果进行比较, 24、48和96 wk时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(分别为62.5% *vs* 70.9%、78.1% *vs* 83.7%和86.4% *vs* 87.9%, *P*值分别为0.086、0.118和0.626), HBV DNA下降幅度、HBeAg转阴及血清学转换率均相似.

对LAM、ADV或ETV耐药或应答不佳等NA经治患者转换至TDF治疗, 均未检测到TDF耐药发生[17,23,24,28].

3 TDF用于阻断HBV母婴传播

TDF为FDA妊娠B类药物, 可作为妊娠期间CHB患者抗病毒治疗的首选.

我国台湾一项前瞻性多中心试验纳入118例高病毒载量(HBV DNA≥7.5 $\log_{10}$ IU/mL)的HBeAg阳性CHB孕妇, 其中62例于妊娠30-32 wk至产后1 mo应用TDF治疗, 对照组56例未应用抗病毒治疗, 分娩时, TDF组产妇的HBV DNA水平显著低于对照组[(4.29±0.93)$\log_{10}$ IU/mL *vs* (8.10±0.56)$\log_{10}$ IU/mL, *P*<0.0001], 新生儿的HBV DNA阳性率(6.15% *vs* 31.48%, *P* = 0.0003)以及婴儿6 mo时的HBsAg阳性率均显著较低(1.54% *vs* 10.71%, *P* = 0.0481), 多变量分析表明, 孕妇应用TDF治疗, 可显著降低婴儿6 mo时的HBsAg阳性风险(OR = 0.10, *P* = 0.0434). 两组相比, 孕妇的肌酐、肌酸激酶水平以及婴儿的先天性异常发生率、早产率和生长参数均相似[35].

Pan等[36]牵头的中国HBV母婴传播研究纳入200例HBeAg阳性、HBV DNA水平>200000 IU/mL的孕妇, 以1∶1的比例随机分组, 不应用抗病毒治疗, 或者于妊娠30-32 wk至产后4 wk, 应用TDF治疗, 随访至产后28 wk, 所有婴儿接受免疫预防. 分娩时, TDF组和对照组孕妇相比, 有更高的比例达到HBV DNA水平<200000 IU/mL(68% *vs* 2%, *P*<0.001), 产后28 wk时, TDF组的HBV母婴传播率显著低于对照组(意向性治疗分析: 5% *vs* 18%, *P* = 0.007; 按方案分析: 0% *vs* 7%, *P* = 0.01). 两组母亲和婴儿的安全性相似, 停用TDF后, 两组母亲的HBV血清学转归无显著性差异.

4 TDF治疗的停药时机

CHB患者停用NA后的复发率较高. Fong等[37]对54例HBeAg阳性CHB患者应用ETV或TDF治疗, 达到HBeAg血清学转换并且巩固治疗后停药随访, 仅有4例(7%)患者可维持病毒学、血清学和生化应答. Chi等[38]研究纳入94例HBeAg阳性或阴性患者, 应用NA≥1年停药时, 均为HBeAg阴性, HBV DNA检测不出. 停药后第3年时, 基线HBeAg阳性和阴性患者的病毒学复发率分别为49%和53%. 巩固治疗≥3年与持续病毒学复发率较低有关, 并且可提高HBsAg转阴的可能性. Jeng等[39]研究表明, HBeAg阴性患者停用TDF治疗后, 临床复发通常发生于停药6 mo之内, 1年累积复发率为52%, 治疗持续时间>3年, 并且巩固治疗时间>2年, 可使临床复发率降低至30%.

应用TDF治疗期间或停药后的HBsAg水平变化, 有助于预测病毒学应答. Marcellin等[40]研究表明, HBeAg阳性CHB患者应用TDF治疗后获得HBsAg转阴的最强预测因素包括: 白种人感染基因A/D型病毒、感染时间≤4年和治疗24 wk时的HBsAg水平下降≥1 $\log_{10}$ IU/mL(HR = 13.7, 95%CI: 5.6-33.7, *P*<0.0001). Buti等[41]对8例HBeAg阴性CHB患者应用TDF治疗超过7年, 持续抑制病毒复制后停药, 全程接种HBV疫苗, 随访72 wk, 5例患者获得持续应答(HBV DNA水平<2000 IU/mL且ALT正常), 1例患者获得HBsAg转阴, 2例患者需要再治疗. 治疗期间HBsAg水平下降>5000 IU/mL以及停药后ALT波动期间, HBsAg水平<100 IU/mL的患者均获得持续应答.

5 TDF和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案

应用NA治疗CHB的疗程相对不固定, HBeAg血清学转换率较低, 极少获得HBsAg转阴.

对于获得HBeAg血清学转换和HBsAg转阴, NA和聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PegIFN)-α联合或序贯方案可能具有一定优势.

Marcellin等[42]研究纳入740例CHB患者, 随机分组至TDF+PegIFN-α-2a联合治疗48 wk(A组)、TDF+PegIFN-α-2a联合治疗16 wk后, TDF单药治疗32 wk(B组)、TDF单药治疗120 wk(C组)或PegIFN-α-2a单药治疗48 wk(D组), 72 wk时, 四组患者的HBsAg转阴率分别为9.1%、2.8%、0.0%和2.8%, A组的HBsAg转阴率显著高于C组(P<0.001)或D组(P = 0.003), 而B组的HBsAg转阴率与C组(P = 0.466)或D组无显著性差异(P = 0.883).

在应用PegIFN-α治疗之前, 需要应用血清学指标和/或瞬时弹性成像等检测方法, 必要时进行肝活检, 除外进展期肝纤维化或肝硬化患者. 需要进一步研究, 确定有助于获得HBeAg血清学转换和HBsAg转阴的最佳联合或序贯治疗方案.

6 长期应用TDF治疗的安全性良好

多数CHB患者需要长期应用NA治疗, 所以, 其安全性至关重要. 对真实世界中CHB患者应用TDF治疗的安全性证据进行综述表明, 患者的耐受性良好, 没有发生临床显著的肾脏毒性. 一些研究报告了TDF相关的肾功能损害, 然而, 来自队列研究的证据并不一致. 不同研究中, TDF治疗与肾功能指标变化的关联程度各不相同, 可能是由于应用不同的定义和阈值报告肾毒性以及患者人群的差异所致[43].

CHB患者应用TDF治疗7年临床研究的开放标签期间, 血清肌酐水平较基线升高≥0.5 mg/dL的患者比例仅为1.7%[5]. Tsai等[44]对170例CHB患者应用TDF治疗平均17 mo后, 估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rat, eGFR)由92.2 mL/min每1.73 m^2降低至85.6 mL/min每1.73 m^2(P<0.001). 多变量分析表明, 之前存在肾功能不全(P = 0.003)、应用TDF(P = 0.007)和应用利尿剂(P = 0.001)是发生肾功能减退的独立预测因素. Maggi等[45]研究纳入60例应用LAM+ADV联合治疗转换至TDF治疗的CHB患者, 基线eGFR为89.3 mL/min±19.0 每1.73 m^2, 转换至TDF单药治疗6 mo时, eGFR有所下降, 之后保持稳定. Wang等[46]研究表明, CHB患者应用TDF治疗12 mo之内, eGFR有所降低, 然而, 继续治疗至13-36 mo期间, eGFR未再进一步显著降低. 患有糖尿病是肌酐水平较基线升高≥0.5 mg/dL的独立预测因素, 年龄、高血压、糖尿病和基线肌酐水平是eGFR较基线下降>20%的独立预测因素. 然而, Ha等[47]研究纳入103例应用TDF治疗和103例应用ETV治疗的匹配患者, 对性别、年龄、基线高血压、糖尿病、肾功能受损和肝硬化进行校正后, Cox比例风险分析表明, 应用TDF治疗并非肾功能显著恶化的独立预测因素. Patricio等[48]研究表明, 32例CHB患者应用TDF治疗1年后, eGFR和尿液胱抑素C、β2-微球蛋白和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白均无显著性变化, 而甲状旁腺素水平显著升高(P = 0.012). Rodríguez-Nóvoa等[49]研究纳入280例CHB患者, 包括ETV治疗组89例、TDF治疗组69例和对照组122例患者, TDF组有25%的患者发生视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)/肌酐水平变化, 显著高于ETV和对照组7%的患者比例(P<0.001), 多变量分析表明, 应用TDF治疗与RBP/肌酐排泄改变风险增加独立相关(P = 0.013), 表明TDF治疗可能导致亚临床肾小管损伤. 因此, CHB患者应用TDF治疗之前和期间, 需要对eGFR和血磷等指标进行监测, 必要时, 及时进行剂量调整或换药.

CHB患者应用TDF治疗第4-7年期间, 骨密度(bone mineral density, BMD)无显著变化[5]. Maggi等[45]研究纳入60例应用LAM+ADV联合治疗转换至TDF治疗的CHB患者, 基线BMD轻度降低, 转换至TDF治疗12 mo时, 基线时的BMD降低无进一步加重. Gill等[50]研究表明, 高龄、吸烟、体质量指数较低和应用TDF治疗是CHB患者BMD降低的独立预测因素.

7 肝细胞癌的监测

Kim等[51]对参与TDF关键注册研究的患者随访384 wk, 无肝硬化和肝硬化患者的每年肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率分别为0.28%和0.65%. 在基线时无肝硬化的患者中, 观察到的HCC发生率显著低于应用CHB患者HCC风险评估(REACH-B)模型所预测的HCC发生率(SIR = 0.40, 95%CI: 0.199-0.795), 基线肝硬化患者的HCC发生率也有降低趋势(SIR = 0.51, 95%CI: 0.231-1.144). Coffin等[52]

■同行评价

TDF治疗CHB进展的相关论文较多, 但本文主要是探讨用于一线和二线抗病毒治疗的效果以及用于预防HBV母婴传播的作用进行综述, 具有一定的学术指导价值.

研究纳入549例应用NA治疗的CHB患者, 其中41%应用TDF治疗, 中数随访时间为3.2年时, 11例患者(3.2%)诊断为HCC. 观察到的每年HCC发生率(0.9%, 95%CI: 0.5-1.7)显著低于通过REACH-B模型计算的预测发生率(SIR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.82).

Papatheodoridis等[53]研究纳入1666例应用ETV或TDF治疗的白人CHB患者, 无肝硬化、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的患者比例分别为67%、39%和3%, 开始ETV或TDF治疗1年、3年和5年时的累积HCC发生率分别为1.3%、3.4%和8.7%, 高龄和血小板减少是HCC发生风险的独立预测因素, 多变量分析表明, 利用亚洲患者数据建立的REACH-B等各种预测模型评分与HCC发生风险并无相关. 另外一项多中心研究[54]纳入1815例应用ETV或TDF治疗≥12 mo的白人CHB患者, 根据基线时的患者年龄、性别和血小板计数, 建立PAGE-B评分, 可以准确预测ETV或TDF治疗5年的HCC风险.

总之, CHB的治疗目的为持久抑制HBV复制和阻止疾病进展, 应用NA治疗时, 应首选高耐药基因屏障的ETV或TDF作为一线药物, 其中, TDF可快速强效抑制HBV复制, 并且具有高耐药基因屏障, 尤其对于NA经治患者, TDF是抗病毒治疗的首选用药.

8 参考文献

1 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455 [PMID: 19052126 DOI: 10.1056/NEJMoa0802878]

2 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-143 [PMID: 20955704 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.011]

3 Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-475 [PMID: 23234725 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1]

4 Buti M, Fung S, Gane E, Afdhal NH, Flisiak R, Gurel S, Flaherty JF, Martins EB, Yee LJ, Dinh P, Bornstein JD, Mani Subramanian G, Janssen HL, George J, Marcellin P. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int* 2015; 9: 243-250 [PMID: 25788199 DOI: 10.1007/s12072-015-9614-4]

5 Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Schall RA, Flaherty JF, Martins EB, Charuworn P, Kitrinos KM, Subramanian GM, Gane E, Marcellin P. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-1464 [PMID: 25532501 DOI: 10.1007/s10620-014-3486-7]

6 Fung S, Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Gane E, Jacobson IM, Yee LJ, Dinh P, Martins EB, Flaherty JF, Kitrinos KM, Dusheiko G, Trinh H, Flisiak R, Rustgi VK, Buti M, Marcellin P. Tenofovir disoproxil fumarate in Asian or Pacific Islander chronic hepatitis B patients with high viral load (≥ 9 log10 copies/ml). *Liver Int* 2015; 35: 422-428 [PMID: 25277773 DOI: 10.1111/liv.12694]

7 Pan CQ, Chan S, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L. Similar efficacy and safety of tenofovir in Asians and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5524-5531 [PMID: 25987775 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5524]

8 Tsai NC, Marcellin P, Buti M, Washington MK, Lee SS, Chan S, Trinh H, Flaherty JF, Kitrinos KM, Dinh P, Charuworn P, Subramanian GM, Gane E. Viral suppression and cirrhosis regression with tenofovir disoproxil fumarate in Asians with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 260-268 [PMID: 25179493 DOI: 10.1007/s10620-014-3336-7]

9 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, Zhang JM, Sheng JF, Cheng J, Chen CW, Mao Q, Zhao W, Ren H, Tan DM, Niu JQ, Chen SJ, Pan C, Tang H, Wang H, Mao YM, Jia JD, Ning Q, Xu M, Wu SM, Li J, Zhang XX, Ji Y, Dong J, Li J. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2015; 22: 85-93 [PMID: 25243325 DOI: 10.1111/jvh.12313]

10 Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naive Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 169-174 [PMID: 26018133 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000345]

11 Hung CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Chen CH, Kee KM, Wang JH, Tsai MC, Kuo YH, Chang KC, Chiu YC, Chen CH. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3168-3173 [PMID: 25779569 DOI: 10.1128/AAC.00261-15]

12 Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, Skondra M,

Tampaki M, Alexopoulou A, Manolakopoulos S, Pectasides D. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 768-771 [PMID: 25037900 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.06.028]

13 Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, Akriviadis E. New nucleos(t)ide analogue monoprophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014; 27: 1022-1028 [PMID: 24909714 DOI: 10.1111/tri.12370]

14 Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, Manzano M, García A, Cambra F, Castellano G, Jiménez C. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 695-701 [PMID: 26257166 DOI: 10.1111/tid.12434]

15 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. [PMID: 26225396]

16 Yang DH, Xie YJ, Zhao NF, Pan HY, Li MW, Huang HJ. Tenofovir disoproxil fumarate is superior to lamivudine plus adefovir in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2746-2753 [PMID: 25759545 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2746]

17 Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, Gurel S, Caruntu FA, Flaherty JF, Massetto B, Dinh P, Corsa A, Subramanian GM, McHutchison JG, Husa P, Gane E. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146: 980-988 [PMID: 24368224 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.028]

18 Lee YB, Jung EU, Kim BH, Lee JH, Cho H, Ahn H, Choi WM, Cho YY, Lee M, Yoo JJ, Cho Y, Lee DH, Cho EJ, Yu SJ, Park SJ, Kim YJ, Park JW, Lee YJ, Kim CM, Yoon JH, Kim CY, Lee HS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus lamivudine or telbivudine combination therapy in treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 972-978 [PMID: 25421484 DOI: 10.1128/AAC.04454-14]

19 Park JH, Jung SW, Park NH, Park BR, Kim MH, Kim CJ, Lee BU, Jeong ID, Kim BG, Bang SJ, Shin JW. Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy in Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients With Failure of Lamivudine and Adefovir Combination. *Clin Ther* 2015; 37: 1433-1442 [PMID: 25956353 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.007]

20 Cho HJ, Kim SS, Shin SJ, Yoo BM, Cho SW, Cheong JY. Tenofovir-based rescue therapy in chronic hepatitis B patients with suboptimal responses to adefovir with prior lamivudine resistance. *J Med Virol* 2015; 87: 1532-1538 [PMID: 25940352 DOI: 10.1002/jmv.24201]

21 Wang HL, Lu X, Yang X, Ning Q. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Nov 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26621535 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.10.005]

22 Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. Tenofovir disoproxil fumarate has a substantial efficacy against multidrug-resistant strains of hepatitis B virus. *Liver Int* 2015; 35: 2265-2274 [PMID: 25800974 DOI: 10.1111/liv.12831]

23 Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, Kitrinos KM, Dinh P, Flaherty JF, McHutchison JG, Manns M. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014; 60: 715-722 [PMID: 24295873 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.024]

24 Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 1042-1051 [PMID: 25800784 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308435]

25 Wang H, Lu X, Yang X, Ning Q. Comparison of the efficacy of tenofovir monotherapy versus tenofovir-based combination therapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20111-20122 [PMID: 26884924]

26 Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 338-344 [PMID: 26646801 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000455]

27 Lu L, Yip B, Trinh H, Pan CQ, Han SH, Wong CC, Li J, Chan S, Krishnan G, Wong CC, Nguyen MH. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir. *J Viral Hepat* 2015; 22: 675-681 [PMID: 25417914 DOI: 10.1111/jvh.12368]

28 Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 852-860 [PMID: 25596179 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308353]

29 Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, Marcellin P, Petersen J, Simon K, Bendahmane S, Klauck I, Wasiak W, Janssen HL. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016; 10: 779-788 [PMID: 27206517 DOI: 10.1007/s12072-016-9737-2]

30 Lee YB, Lee JH, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi WM, Cho YY, Lee M, Yoo JJ, Cho Y, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Kim CY, Lee HS. Efficacy of entecavir-tenofovir combination therapy for

chronic hepatitis B patients with multidrug-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6710-6716 [PMID: 25155601 DOI: 10.1128/AAC.03845-14]
31 Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, Han KH, Ahn SH. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016; 36: 1108-1115 [PMID: 26781724 DOI: 10.1111/liv.13059]
32 Liu Y, Zhang Y, Yuan J, Zeng W, Zhang G, Yao S, Li H, Yang M, Deng Y, Zou R, Li S, Xiao J. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy in Chinese chronic hepatitis B patients after multiple antiviral failures. *Hepatol Res* 2015; 45: E43-E52 [PMID: 25429855 DOI: 10.1111/hepr.12454]
33 Lee S, Park JY, Kim do Y, Kim BK, Kim SU, Song K, Ku HJ, Han KH, Ahn SH. Prediction of virologic response to tenofovir mono-rescue therapy for multidrug resistant chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016; 88: 1027-1034 [PMID: 26538234 DOI: 10.1002/jmv.24427]
34 Chen L, Wang X, Zhang Q, Gong J, Shen S, Yin W, Hu H. Efficacy of Tenofovir-Based Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients Presenting with Suboptimal Responses to Pretreatment: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7214020 [PMID: 26880896 DOI: 10.1155/2016/7214020]
35 Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Zhao LL, Mu SC, Lai MW, Lee CL, Lin HM, Tsai MS, Hsu JJ, Chen DS, Chan KA, Chang MH. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62: 375-386 [PMID: 25851052 DOI: 10.1002/hep.27837]
36 Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-2334 [PMID: 27305192 DOI: 10.1056/NEJMoa1508660]
37 Fong TL, Tien A, Jo KJ, Chu D, Cheung E, Mena EA, Phan QQ, Yu AS, Mohammed W, Velasco A, LeDuc VH, Nguyen N, Han SB, Chang M, Bae HS, Cho YW, Tong MJ, Cooper SL. Durability of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3465-3472 [PMID: 26138653 DOI: 10.1007/s10620-015-3775-9]
38 Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knegt RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 867-876 [PMID: 25752878 DOI: 10.1111/apt.13150]
39 Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, Liaw YF. Clinical relapse after cessation of tenofovir therapy in HBeAg-negative patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Jul 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27404969 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.002]
40 Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, Gaggar A, Flaherty JF, Massetto B, Lin L, Dinh P, Subramanian GM, McHutchison JG, Flisiak R, Gurel S, Dusheiko GM, Heathcote EJ. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2014; 61: 1228-1237 [PMID: 25046847 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.019]
41 Buti M, Casillas R, Riveiro-Barciela M, Homs M, Tabernero D, Salcedo MT, Rodriguez-Frias F, Esteban R. Tenofovir discontinuation after long-term viral suppression in HBeAg negative chronic hepatitis B. Can HBsAg levels be useful? *J Clin Virol* 2015; 68: 61-68 [PMID: 26071338 DOI: 10.1016/j.jcv.2015.05.002]
42 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, Chuang WL, Lim SG, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Foster GR, Lou L, Martins EB, Dinh P, Lin L, Corsa A, Charuworn P, Subramanian GM, Reiser H, Reesink HW, Fung S, Strasser SI, Trinh H, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HL. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-144.e10 [PMID: 26453773 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043]
43 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16-34 [PMID: 27198929 DOI: 10.1111/apt.13659]
44 Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Chang KC, Yen YH, Lin MT, Chou YP, Hu TH. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 95.e1-95.e7 [PMID: 26055419 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.035]
45 Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, Grattagliano V, Coladonato L, Lapadula G, Santantonio T, Angarano G. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1150-1154 [PMID: 25525197 DOI: 10.1093/jac/dku502]
46 Wang HM, Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Yen YH, Kee KM, Chang KC, Tseng PL, Hu TH, Chen CH. Three-year efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide analog-naïve and nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1307-1314 [PMID: 26758501 DOI: 10.1111/jgh.13294]
47 Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate or Entecavir Monotherapy: A Matched Case-Cohort Study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 873-877 [PMID: 25856383 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000325]
48 Patricio JA, Lopes PF, Medeiros T, Mendes GF,

Silva AA, Esberard EB, Lugon JR, Almeida JR. Tenofovir monotherapy for hepatitis B after 1 year does not produce renal dysfunction, but is associated with hyperparathyroidism not related to vitamin D. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 64-69 [PMID: 26545084 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000509]
49 Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, Crespo J, Buti M, Bonet Vidal ML, Arenas Ruiz Tapiador J, Fernández-Rodríguez C, Solá R, Fraga E, González Diéguez L, Núñez O, Praga M, Del Pino-Montes J, Romero-Gómez M, Morillas R, Diago M, Castro Á; MENTE Study Group. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *J Clin Gastroenterol* 2016 Jun 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27332746 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000569]
50 Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, Kallis YN, Marley RT, Kooner P, Foster GR, Kennedy PT. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2015; 211: 374-382 [PMID: 25156561 DOI: 10.1093/infdis/jiu471]
51 Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, Flaherty JF, Martins EB, Therneau TM, Jacobson I, Fung S, Gurel S, Buti M, Marcellin P. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-3638 [PMID: 26177866 DOI: 10.1002/cncr.29537]
52 Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, Myers RP. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1262-1269 [PMID: 25312649 DOI: 10.1111/apt.12990]
53 Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, Sypsa V, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskın O, Savvidou S, Hansen BE, Papaioannou C, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363-370 [PMID: 25195548 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045]
54 Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 800-806 [PMID: 26678008 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.035]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4288

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4288-4292
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

基于"脑-肠轴"学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效

来毅, 徐赛亚

■背景资料
近年来, 基于"脑-肠轴"学说研究较多的为动物实验, 而在临床中相对较少, 且临床治疗多采用西药治疗, 不良反应大. 为寻求更为有效的治疗方式, 加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)疗效显著.

来毅, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

来毅, 杭州市萧山第一人民医院 浙江省杭州市 311201

徐赛亚, 中国人民解放军第一一七医院 浙江省杭州市 310013

来毅, 副主任医师, 主要从事急危重症及老年消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作由来毅完成, 论文校对与文献查新由徐赛亚完成.

通讯作者: 徐赛亚, 主治医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路14号, 中国人民解放军第一一七医院. moreta@126.com

收稿日期: 2016-08-19
修回日期: 2016-08-31
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory

Yi Lai, Sai-Ya Xu

Yi Lai, Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Yi Lai, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311201, Zhejiang Province, China

Sai-Ya Xu, Department of Nephrology, the 117th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Ya Xu, Attending Physician, Department of Nephrology, the 117th Hospital of Chinese People's Liberation Army, 14 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. moreta@126.com

■同行评议者
梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

Received: 2016-08-19
Revised: 2016-08-31
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM
To evaluate the clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on the brain-intestinal axis theory.

METHODS
Eighty elderly patients with severe IBS treated at the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou City were randomly and equally divided into a control group and an observation group. Both groups were given oral Bifidobacterium triple viable enteric capsules, and the observation group was additionally given Jiawei Tongxie Yaofang decoction. The effective rate, symptom scores and ghrelin levels were compared between the two groups.

RESULTS
The total effective rate in the observation group was 95.0%, which was higher than that of the control group (80.0%). After treatment, the scores of abdominal pain, abdominal distension, defecation frequency, mucus in stool, and stool character were significantly lower than those before treatment in both

groups (P < 0.05). The symptom scores in the observation group were significantly lower than those of the control group (P < 0.05). The levels of 5-hydroxytryptamine 3 receptor, adrenocorticotropic hormone, and calcitonin gene related peptide differed significantlybetween before and after treatment in both groups (P < 0.05), and were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Based on the brain-axis theory, Jiawei Tongxie Yaofang decoction can significantly improve the clinical symptoms and reduce the relapse rate in patients with IBS.

Key Words: Brain-intestinal axis theory; Jiawei Tongxie Yaofang decoction; Irritable bowel syndrome; Ghrelin

Lai Y, Xu SY. Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4288-4292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4288

摘要

目的

基于"脑-肠轴"学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)老年患者的临床研究.

方法

将80例IBS-D老年患者随机分为对照组和观察组各40例. 对照组给予口服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d. 观察组在对照组治疗基础上给予加味痛泻要方治疗, 煎取汁液250 mL, 早晚分服, 1剂/d. 观察临床疗效、症状积分和脑肠肽水平变化.

结果

治疗后观察组有效率为95.0%, 对照组为80.0%, 差异有统计学意义(P<0.05); 2组治疗后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组治疗后明显低于对照组(P<0.01); 治疗后5羟色胺3受体、促肾上腺皮质激素、降钙素基因相关肽水平2组组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 且观察组明显低于对照组(P<0.05).

结论

在"脑-肠轴"学说理论指导下, 加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能提高IBS-D的临床疗效, 改善临床症状和降低脑肠肽水平.

关键词: "脑-肠轴"学说; 痛泻要方; 肠易激综合征; 脑肠肽

核心提要: 本文在"脑-肠轴"学说理论指导下采用加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗腹泻型肠易激综合征疗效显著, 可改善临床症状和降低脑肠肽水平.

来毅, 徐赛亚. 基于"脑-肠轴"学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4288-4292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4288

■**研发前沿** 本研究以"脑-肠轴"学说为指导原则已经成为临床研究肠易激综合征的热点.

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠道疾病之一, 多表现为腹痛、腹胀、大便性状和频率等改变[1]. 近年来, 随着"神经胃肠病学"概念的提出和发展, "脑-肠轴"关系已经成为研究治疗IBS的焦点. "脑-肠轴"即肠道的神经支配及调节是由肠道和中枢神经系统协同完成. 目前对"脑-肠轴"多进行基础动物实验研究, 而临床报道较少. 陈建林等[2]研究表明, 加味痛泻要方可能通过降低血清血管活性肠肽、生长抑素及P物质(substance P, SP) 水平来改善肝郁脾虚型IBS患者的临床症状. 为了进一步研究"脑-肠轴", 我们采用加味痛泻要方联合双歧杆菌三联活菌胶囊进一步研究, 疗效满意. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-02/2016-04在浙江省杭州市萧山区第一人民医院门诊或住院IBS患者80例, 随机分为对照组和观察组, 其中男38例, 女42例. 对照组40例中男18例, 女22例; 年龄56-77岁, 平均64.5岁±12.8岁; 病程0.6-5.6年,

■相关报道
葛飞等研究表明, 在传统经典痛泻要方基础上加味而成的健肠Ⅰ号疗效优于单用西药匹维溴铵, 其机制可能是通过脑-肠轴作用引起5羟色胺3受体等脑肠肽物质水平变化从而对肠易激综合征发挥了治疗作用.

表 1 2组患者的临床疗效 [n = 40, n(%)]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(30.0)	10(25.0)	10(25.0)	8(20.0)	32(80.0)
观察组	16(40.0)	14(35.0)	8(20.0)	2(5.0)	38(95.0)^a

^{a}P<0.05 vs 对照组.

平均3.8年±1.6年. 观察组中男20例, 女20例; 年龄57-78岁, 平均67.4岁±13.6岁; 病程0.7-5.8年, 平均3.9年±1.5年. 两组患者的性别、年龄、病程等经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05). 西医诊断均符合罗马III标准[3], 中医诊断符合《中医消化病诊疗指南》[4]腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D), 分型为肝郁脾虚证. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字J20150063).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述西医和中医诊断标准者; (2)愿意参加本次研究者, 且年龄≥56岁者; (3)签署知情同意书者. 排除标准: (1)年龄<56岁; (2)肠道有其他严重病变者, 如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠结核等; (3)有神经、精神系统症状者; (4)严重的心脑血管系统、肝、肾、造血系统疾病以及肿瘤等患者; (5)近期服用过微生态制剂者; (6)不遵从医嘱按时服药者; (7)无法口服中药者服用中药后身体不适者.

1.2.2 治疗方法: 对照组给予口服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d. 观察组在对照组治疗方案基础上给予加味痛泻要方治疗, 具体方药如下: 黄芪30 g、炒白术20 g、防风15 g、陈皮15 g、芍药15 g、柴胡15 g、郁金10 g、元胡10 g、佛手10 g、太子参30 g、茯苓20 g、五味子10 g、石榴皮10 g、甘草6 g. 煎取汁液250 mL, 早晚分服, 1剂/d. 两组均连续治疗8 wk.

1.2.3 观察指标: 治疗后观察2组患者临床疗效、症状积分和脑肠肽水平变化, 包括5羟色胺3受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT3R)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP).

1.2.4 疗效标准: 参照文献《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[5], 痊愈: 主要症状消失, 大便成形, 排便急迫感消失, 疗效指数≥95%; 显效: 主要症状、体征基本消失, 70%≤疗效指数<95%; 有效: 主要症状、体征明显改善, 30%≤疗效指数<70%; 无效: 主要症状, 体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数<30%. 症状评分采用等级计分法[6], 分无、轻、中、重4级, 分别计0、1、2、3分. 积分越高症状越重.

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的临床疗效 治疗后观察组有效率为95.0%, 对照组为80.0%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者治疗前后症状积分变化 2组治疗后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组治疗后明显低于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗前后脑肠肽水平变化比较 治疗后5-HT3R、ACTH、CGRP水平2组组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 且观察组明显低于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

IBS是消化系统常见的功能性疾病之一, 发病机制比较复杂, 以往主要通过内脏高敏感性、胆汁分泌异常、胃肠功能紊乱等方面进行研究. 近年来, 随着脑-肠轴的提出和发展, 已经成为研究IBS发病机制的热点. 多项研究[7-9]证实, IBS患者多存在不同程度脑-肠轴功能失调, 且与IBS活动度关系密切. 脑-肠轴主要是通过肠神经系统分泌多肽性化学物质, 和中枢神经系统受体结合发生生理作用. 分泌的多肽物质主要包括5-HT、ACTH、CGRP、SP等, 均参与调节胃肠道动力. 5-HT3R是5-HR受体[10], 能被肠神经内部神经元利用, 刺激胃肠

表 2　2组患者治疗前后症状积分变化比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	腹痛	腹胀	大便次数	黏液便	大便性状
对照组					
治疗前	2.23 ± 0.76	1.13 ± 0.47	2.01 ± 0.75	1.48 ± 0.82	2.15 ± 0.83
治疗后	1.57 ± 0.72[a]	0.76 ± 0.44[a]	1.41 ± 0.64[a]	1.15 ± 0.69[a]	1.67 ± 0.75[a]
观察组					
治疗前	2.25 ± 0.75	1.15 ± 0.46	1.99 ± 0.72	1.47 ± 0.83	2.16 ± 0.85
治疗后	1.24 ± 0.62[ab]	0.44 ± 0.27[ab]	1.04 ± 0.58[ab]	0.84 ± 0.57[ab]	1.09 ± 0.73[ab]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [b]P<0.01 *vs* 对照组治疗后.

表 3　2组患者治疗前后脑肠肽水平变化比较 (n = 40, mean ± SD, pg/mL)

分组	5-HT3R	ACTH	CGRP
对照组			
治疗前	25.36 ± 12.42	35.54 ± 8.56	31.45 ± 9.87
治疗后	19.87 ± 8.94[a]	29.97 ± 6.24[a]	22.46 ± 6.59[a]
观察组			
治疗前	26.01 ± 12.63	36.21 ± 8.73	32.19 ± 10.23
治疗后	12.24 ± 8.65[ab]	22.45 ± 5.86[ab]	13.28 ± 5.96[ab]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [b]P<0.01 *vs* 对照组治疗后. 5-HT3R: 5羟色胺3受体; ACTH: 促肾上腺皮质激素; CGRP: 降钙素基因相关肽.

运动和分泌; ACTH由垂体前叶细胞分泌, 受下丘脑、肾上腺皮质激素等调节; CGRP[11]是感觉性神经肽, 可引起结肠蠕动加快, 导致腹痛、腹泻.

该病在中医学中归属于"腹痛"、"腹泻"范畴, 病位在肠, 病机为肝失疏泄, 脾胃运化失调, 大肠传导失司所致. 脾虚为标, 肝郁为实. 痛泻要方为《伤寒论》经方, 方中炒白术健脾燥湿止泻、防风散肝舒脾、陈皮理气醒脾、芍药养血柔肝止泻; 本研究对象以老年人为主, 《内径》云: 年四十而阴气自半. 故加黄芪、太子参增强健脾之力, 补益全身之气; 柴胡、郁金舒肝解郁; 元胡、佛手活血止痛; 茯苓健脾利湿; 老年人体虚, 易伤津耗液, 故加性味酸涩之五味子、石榴皮, 收敛止泻固脱; 甘草调和诸药. 共凑舒肝健脾、止痛止泻之效. 葛飞等[12]和吴皓萌等[13]研究表明肝郁脾虚型IBS-D患者CGRP、5-HT3R水平显著增加. 因此, 我们采用加味痛泻要方进行治疗, 结果表明, 治疗后观察组有效率优于对照组(P<0.05); 观察组腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前(P<0.05); 治疗后5-HT3R、ACTH、CGRP水平明显低于对照组(P<0.05). 这与涂星[14]研究一致, 痛泻要方可降低血清5-HT、ACTH水平[15].

总之, 基于"脑-肠轴"学说理论, 采用痛泻要方加减能提高IBS-D的临床疗效, 改善临床症状和降低脑肠肽水平.

■应用要点

本研究基于"脑-肠轴"学说采用加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗IBS-D, 疗效显著.

4　参考文献

1　Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]

2　陈建林, 陈锦锋, 邓健敏, 韩宇斌. 加味痛泻要方对肝郁脾虚型肠易激综合征患者血清脑肠肽水平的影响. 中医药信息 2016; 33: 82-84

3　Baenkler HW. Functional-eicosanoid-test (FET) and disease. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 12: 65-72 [PMID: 17244955]

4　李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 90-94

5　孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 77-78

6　穆标, 刘之武, 姚宏昌, 张志广, 曹泽伟, 韩玉山, 杨强. 马来酸曲美布汀片治疗肠易激综合征疗效的多中心临床观察. 中国全科医学 2009; 12: 1215- 1216

7　Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11439-11449 [PMID: 26523108 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11439]

8　Sun J, Wu X, Meng Y, Cheng J, Ning H, Peng Y, Pei L, Zhang W. Electro-acupuncture

同行评价

"脑-肠轴"与IBS的研究目前主要是基础动物实验研究, 而临床报道较少. 本文进行了相关的临床研究, 有一定的学术价值.

decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS). *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 340 [PMID: 26419631 DOI: 10.1186/s12906-015-0863-5]

9 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 47-55 [PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]

10 朱文莲, 李滢, 张露芬, 朱江, 杨佳敏, 沈小雨. 电针足三里和天枢穴对肠易激综合征大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异. 中华中医药杂志 2014; 29: 736-738

11 陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明. 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1231-1237

12 葛飞, 季瑜, 孙志广, 朱时林, 代海峰. 健肠I号方治疗腹泻型肠易激综合征及其机制探讨. 南京中医药大学学报 2016; 32: 213-216

13 吴皓萌, 徐志伟, 敖海清, 史亚飞. 腹泻型肠易激综合征中医证候与血清脑肠肽水平变化的相关性研究. 中华中医药杂志 2014; 29: 1429-1433

14 涂星. 疏肝健脾止泻复方中药对IBS-D模型大鼠神经-内分泌-免疫网络的调控机制研究. 广州: 广州中医药大学, 2015

15 李冬华, 白霞, 谢小磊, 耿建国. 从脑肠互动的角度研究痛泻要方治疗肠易激综合征的作用机制. 中国实验方剂学杂志 2010; 16: 118-112

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

•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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4293

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4293-4298
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值

徐晓平, 许健波, 胡俊青

徐晓平, 许健波, 胡俊青, 金华市中心医院检验科 浙江省金华市 321300

徐晓平, 技师, 主要从事血液指标检测方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐晓平设计; 数据分析、文献收集及论文写作由徐晓平、许健波及胡俊青完成.

通讯作者: 徐晓平, 技师, 321300, 浙江省金华市明月街351号, 金华市中心医院检验科. xuxiaopingping163@163.com

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-08

Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis

Xiao-Ping Xu, Jian-Bo Xu, Jun-Qing Hu

Xiao-Ping Xu, Jian-Bo Xu, Jun-Qing Hu, Clinical Laboratory, the Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Ping Xu, Technician, Clinical Laboratory, the Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321300, Zhejiang Province, China. xuxiaopingping163@163.com

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To investigate the diagnostic value of abnormal liver function parameters for concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

METHODS

The clinical data of 398 patients with cholecystolithiasis treated at our hospital from January 2012 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence of concomitant asymptomatic choledocholithiasis or not, the patients were divided into two groups: choledocholithiasis group and cholecystolithiasis group. The risk factors for the disease were evaluated. The receiver operating characteristic (ROC) curves for the significant parameters were generated to assess their sensitivities and specificities for diagnosis of concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

RESULTS

There were no significant differences in serum levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL), or indirect bilirubin (DBIL) between the choledocholithiasis and cholecystolithiasis groups. Serum levels of γ-glutamyltransferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) in the choledocholithiasis group were significantly higher than those in the cholecystolithiasis group (P < 0.05). The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve of GGT and ALP were 0.914 and 0.569, and the corresponding cut-off values were 89.5 U/L and 136 U/L (sensitivity: 89.9% and 45.8%; specificity: 79.18% and 71.90%), respectively.

CONCLUSION

Abnormally elevated GGT and ALP have value

■**背景资料**
若术前不能及时发现胆囊结石合并无症状胆总管结石的存在, 则不能对患者做出最佳的治疗方案, 且势必会增加手术中转开腹率、术后胆总管残余结石、急性胆管炎及胰腺炎等并发症的发生, 常常需急诊手术, 严重时甚至危及患者生命.

■**同行评议者**
李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科; 孔静, 副教授, 中国医科大学附属盛京医院

■研发前沿
无症状胆总管结石，临床医师往往会漏诊，导致单纯腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)术后残石率及其并发症发生率增加. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免不必要的并发症发生尤为重要.

for prediction of concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

Key Words: Choledocholithiasis; Cholecystolithiasis; Liver function; γ-glutamyltransferase; Diagnosis

Xu XP, Xu JB, Hu JQ. Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4293-4298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4293

摘要

目的

探讨血清肝功能指标异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值.

方法

回顾性分析金华市中心医院2012-01/2016-01收治的398例胆囊结石患者的临床资料. 根据是否合并无症状胆总管结石, 分为胆囊结石合并无症状胆总管结石组(简称胆总管结石组)和单纯胆囊结石组(简称胆囊结石组), 比较两组患者的肝功能指标情况, 评估肝功能指标异常对无症状胆总管结石的预判价值.

结果

胆总管结石组与胆囊结石组血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素及直接胆红素的比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 胆总管结石组和胆囊结石组血清γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)分别为(150.89 U/L±40.95 U/L *vs* 36.58 U/L±11.28 U/L), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)分别为(142.83 U/L±21.99 U/L *vs* 120.96 U/L±20.27 U/L), 差异有统计学意义($P<0.05$). ROC曲线分析显示血清GGT、ALP对应曲线下面积分别为0.914、0.569, 诊断准确度最高的临界值分别为89.5 U/L、136 U/L, 敏感度分别为89.9%、45.8%, 特异度分别为91.8%、71.9%.

结论

血清GGT的异常升高对胆囊结石合并无症状胆总管结石有较大的预判价值.

关键词: 胆囊结石; 胆总管结石; 肝功能; γ-谷氨酰基转移酶; 诊断

核心提要: 本文回顾分析了398例胆囊结石合并无症状胆总管结石患者各项肝功能指标, 结果显示胆总管结石组血清γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶含量明显高于胆囊结石组, 血清GGT的异常升高与胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生密切相关, 有较大的预判价值, 值得临床应用及推广.

徐晓平, 许健波, 胡俊青. 肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4293-4298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4293

0 引言

近年来随着饮食结构和生活方式变化, 胆囊结石的发病率呈逐年上升的趋势. 胆囊结石的首选治疗方案是腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC), 由于LC术具有创伤小、恢复快等特点, 得到患者的广泛认可和接受, 故现代胆囊结石患者往往同意早期手术. 但是, 大约10%-20%胆囊结石患者可合并胆总管结石[1,2]. 针对有症状胆总管结石, 临床诊断及治疗并不困难. 但是无症状胆总管结石, 临床医师往往会漏诊, 导致单纯LC术后残石率及其并发症发生率增加. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免不必要的并发症发生尤为重要. 临床上常常发现胆囊结石合并无症状胆总管结石患者出现肝功能指标异常, 这些异常指标对无症状胆总管结石是否具有预判价值及诊断价值多大? 尚需进一步研究证实. 鉴于上述理由, 本研究回顾性分析了金华市中心医院近年来收治的胆囊结石合并无症状胆总管结石患者各项肝功能指标, 进一步探讨其临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2016-01金华市中心医院收治的398例胆囊结石患者的临床资料. 根据是否合并无症状胆总管结石, 分为胆囊结石合并无症状胆总管结石组(简称胆总管结石组)和

表 1 两组患者一般临床资料的比较

临床资料	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
n	77	321		
年龄(岁)	50.37±6.84	48.29±6.93	0.587	0.536
性别			1.161	0.281
男	36	172		
女	41	149		
合并症				
糖尿病	28	120	0.028	0.868
高血压病	23	98	0.013	0.910
高脂血症	16	69	0.019	0.890
饮酒情况			0.839	0.360
是	45	169		
否	32	152		

■相关报道
既往文献研究显示胆红素、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、胆管直径、胆管炎等因素均对有症状胆总管结石具有一定的预测作用. 但针对胆囊结石合并无症状胆总管结石的肝功能指标变化规律, 目前报道较少.

单纯胆囊结石组(简称胆囊结石组). 胆总管结石组77例, 其中男36例, 女41例, 年龄50.37岁±6.84岁; 胆囊结石组321例, 其中男172例, 女149例, 年龄48.29岁±6.93岁. 两组患者一般临床资料(如性别、年龄、合并症等)比较差异无统计学意义(P>0.05), 资料具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 胆囊结石: 术前经B超检查提示胆囊结石, 术中明确诊断. 胆总管结石: 无明显梗阻性黄疸症状, 术前经B超、CT或MRCP提示胆总管结石的可能, 手术探查中证实胆总管结石的存在. 胆总管结石直径为3-12 mm.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断胆囊结石, 伴或不伴胆总管结石; (2)无急性化脓性胆囊炎表现; (3)无梗阻性黄疸临床表现. 排除标准: (1)Mirrizi综合征及原发性胆总管结石; (2)合并肝炎、肝脏或胆道恶性肿瘤; (3)合并妊娠及可能合并肝功能异常的其他疾病.

1.2.3 评价指标: 收集两组患者血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、γ-谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 进行统计学分析, 选取有统计学意义的指标构建受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)(该曲线作为诊断性试验的指标评价已得到广泛认可[3], 且曲线下面积>0.7是较高的诊断指标, 面积越大准确性越高[4]).

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验: 计量资料用mean±SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验, 将有统计学意义的指标构建ROC曲线, 计算ROC曲线下面积, 以及诊断准确度最高的临界值、灵敏度和特异度.

2 结果

2.1 肝功能指标比较 胆总管结石组与胆囊结石组患者血清肝功能指标中ALT、AST、TBIL及DBIL的比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 胆总管结石组和胆囊结石组血清GGT分别为(150.89 U/L±40.95 U/L *vs* 36.58 U/L±11.28 U/L), ALP分别为(142.83 U/L±21.99 U/L *vs* 120.96 U/L±20.27 U/L), 差异有统计学意义(P<0.05)(表2). 按照胆总管结石直径1 cm做亚组分析, 两组血清GGT含量均明显高于胆囊结石组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.2 ROC曲线分析 GGT、ALP对应曲线下面积分别为0.914、0.569, 计算所对应诊断准确度最高的临界值分别为89.5 U/L、136 U/L, 敏感度分别为89.9%、45.8%, 特异度分别为91.8%、71.9%(表4, 图1).

3 讨论

胆石症是肝胆外科的常见病及多发病, 其中又以肝外胆管结石最为常见. 随着腹腔镜器械逐渐改进及技术日益成熟, 腹腔镜胆道手术已成为治疗肝外胆管结石的最佳治疗方案[5,6]. 针对单纯胆囊结石, 尽管LC术不能完全替代开腹手术, 但对于有经验的手术医师, LC术的中转开腹率极低. 肝外胆管结石患者中胆囊结石

■应用要点
血清GGT的异常升高可能是胆囊结石合并无症状胆总管结石的有效预测指标, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

表 2 两组患者各检验指标的比较

肝功能指标	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
n	77	321		
ALT(U/L)	33.21 ± 9.11	32.58 ± 9.14	1.697	0.103
AST(U/L)	36.39 ± 10.52	34.65 ± 10.01	1.824	0.069
TBIL(μmol/L)	13.45 ± 3.12	12.17 ± 2.96	0.982	0.327
DBIL(μmol/L)	2.51 ± 0.57	2.47 ± 0.49	1.488	0.138
GGT(U/L)	150.89 ± 40.95	36.58 ± 11.28	14.907	0.000
ALP(U/L)	142.83 ± 41.99	120.96 ± 20.27	2.394	0.017

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; GGT: γ-谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

表 3 胆总管结石直径与血清GGT水平的关系

结石直径	n	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
直径≤1 cm	49	148.53 ± 41.84	36.58 ± 11.28	14.825	0.000
直径>1 cm	28	153.26 ± 40.07	36.58 ± 11.28	15.013	0.000

GGT: γ-谷氨酰基转移酶.

表 4 ROC曲线分析

指标	面积	SE	sig	95%CI	临界值(U/L)	敏感度	特异度
GGT	0.914	0.018	0.000	0.878-0.949	89.5	0.899	0.918
ALP	0.569	0.037	0.059	0.497-0.642	136	0.458	0.719

GGT: γ-谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

合并胆总管结石的情况比较常见, 若胆总管结石导致胆道梗住, 常常会出现腹痛、发热及黄疸等胆管炎的表现, 且腹部B超检查可提示胆总管扩张, 临床诊断容易. 然而, 若胆总管结石存在但不引起上述症状, 则称为无症状胆总管结石, 这种情况临床上并不少见, 且极易漏诊. 胆总管结石分为继发性胆总管结石和原发性胆总管结石. 继发性胆总管结石一般为较小的胆囊结石通过胆囊管进入胆总管下端, 若结石不发生梗阻则不引起症状, 若发生梗阻则表现为突然发生胆绞痛和轻、中度黄疸. 原发性胆总管结石一般是因胆道感染因素长期存在, 常常有疼痛、高热和黄疸三联征(Charcat's triad)等急性胆管炎的症状. 胆囊结石合并的胆总管结石绝大多数为继发性胆总管结石, 也是本次纳入研究的主要对象, 其治疗方案较多, 包括开腹胆囊切除+胆总管探查术、LC术+腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)、LC术+经内镜逆行胰胆管造影(Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)+内镜乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)术[7,8]. 尽管目前肝外胆道结石的治疗已进入微创外科时代, 但是后两种微创内镜治疗并不能完全取代开腹手术, 而且LCBDE术与ERCP+EST术相比较, 均有各自的优缺点, 目前尚无绝对适应证. 若术前不能及时发现胆囊结石合并无症状胆总管结石的存在, 则不能对患者做出最佳的治疗方案, 且势必会增加手术中转开腹率、术后胆总管残余结石、急性胆管炎及胰腺炎等并发症的发生, 常常需急诊手术, 严重时甚至危及患者生命. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免上述并发症的发生尤为重要.

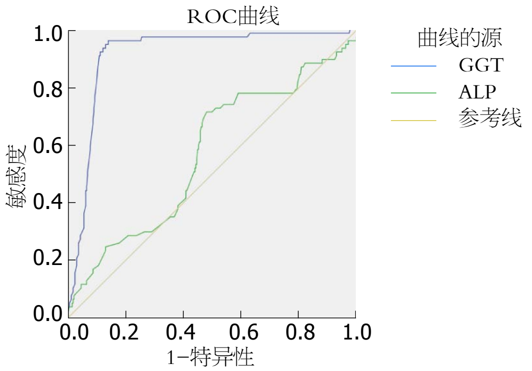


图 1 各指标ROC曲线图. GGT: γ-谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

针对胆总管结石的排查, 目前常需行腹部CT、MRCP、ERCP或术中胆道造影等检查确诊[9]. 此类检查项目不但加重了患者的经济负担, 而且造成了不必要的医疗资源浪费. 此外, 部分上述检查项目属于有放射性或有创性检查, 并不符合现代医学常规筛查的优选项目. 因此, 进一步探讨一种既方便快捷, 又具有诊断价值的普查方法具有十分重要的医学和社会价值. 针对胆总管结石的预测, 既往文献研究报道[10-13]显示胆红素、ALP、GGT、胆管直径、胆管炎等因素均对胆总管结石具有一定的预测作用. 但是既往文献大多数是针对有症状胆总管结石进行研究, 而针对胆囊结石合并无症状胆总管结石的肝功能指标变化规律, 目前研究报道较少. 朱洪江等[14]和李永杰等[15]最新研究显示, 血清GGT对胆总管结石的预测作用较大.

本研究结果显示, 胆总管结石组患者血清ALT、AST、TBIL、DBIL与胆囊结石组比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 说明上述指标可能对胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生无预测价值. 胆总管结石组血清GGT、ALP含量明显高于胆囊结石组, 差异有统计学意义(P<0.05). 说明血清GGT及ALP的异常升高可能是胆囊结石合并胆总管结石的特异性表现. 通过构建ROC曲线图发现, 血清ALP对应曲线下面积(0.569, <0.700)较低, 敏感度(45.8%)及特异度(71.9%)均较低. 说明血清ALP的异常升高对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预测价值不大. 血清GGT对应曲线下面积为0.914, 计算所对应诊断准确度最高的临界值为89.5 U/L, 敏感度(89.9%)和特异度(91.8%)均较高. 说明血清GGT的异常升高与胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生密切相关, 可能是其有效的预测指标. 因此, 临床上对于此类血清GGT异常升高的可疑胆总管结石患者, 需进一步行MRCP等专项检查进一步明确, 一方面减少不必要的医疗资源浪费, 另一方面也避免胆总管结石患者的漏诊及其漏诊所致术后相关并发症.

总之, 血清GGT的异常升高可能是胆囊结石合并无症状胆总管结石的有效预测指标, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

■**同行评价**
本文探讨血清肝功能指标异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值, 有一定的临床意义.

4 参考文献

1 Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD003327 [PMID: 24338858 DOI: 10.1002/14651858.CD003327.pub4]

2 Bove A, Bongarzoni G, Palone G, Di Renzo RM, Calisesi EM, Corradetti L, Di Nicola M, Corbellini L. Why is there recurrence after transcystic laparoscopic bile duct clearance? Risk factor analysis. *Surg Endosc* 2009; 23: 1470-1475 [PMID: 19263129 DOI: 10.1007/s00464-009-0377-7]

3 Zou GY, Yue L. Using confidence intervals to compare several correlated areas under the receiver operating characteristic curves. *Stat Med* 2013; 32: 5077-5090 [PMID: 23824874 DOI: 10.1002/sim.5889]

4 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA19-9早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 445-447

5 Amato R, Pautrat K, Pocard M, Valleur P. Laparoscopic treatment of choledocholithiasis. *J Visc Surg* 2015; 152: 179-184 [PMID: 25882100 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2015.03.001]

6 梅永, 彭慈军, 朱洪江, 舒德军, 李雄雄, 李伟男. 腹腔镜再次与首次胆道手术治疗肝外胆管结石的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3320-3324

7 Baucom RB, Feurer ID, Shelton JS, Kummerow K, Holzman MD, Poulose BK. Surgeons, ERCP, and laparoscopic common bile duct exploration: do we need a standard approach for common bile duct stones? *Surg Endosc* 2016; 30: 414-423 [PMID: 26092008 DOI: 10.1007/s00464-015-4273-z]

8 Lv S, Fang Z, Wang A, Yang J, Zhu Y. One-Step LC and ERCP Treatment of 40 Cases with Cholelithiasis Complicated with Common Bile Duct Stones. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 570-572 [PMID: 26897930]

9 Liu TH, Consorti ET, Kawashima A, Tamm EP, Kwong KL, Gill BS, Sellin JH, Peden EK, Mercer DW. Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2001; 234: 33-40 [PMID: 11420481 DOI: 10.1097/00000658-200107000-00006]

10 Sgourakis G, Dedemadi G, Stamatelopoulos A,

Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3267-3272 [PMID: 15929180 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3267]
11 Grande M, Torquati A, Tucci G, Rulli F, Adorisio O, Farinon AM. Preoperative risk factors for common bile duct stones: defining the patient at high risk in the laparoscopic cholecystectomy era. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14: 281-286 [PMID: 15630944 DOI: 10.1089/lap.2004.14.281]
12 Zare M, Kargar S, Akhondi M, Mirshamsi MH. Role of liver function enzymes in diagnosis of choledocholithiasis in biliary colic patients. *Acta Med Iran* 2011; 49: 663-666 [PMID: 22071641]
13 Habib L, Mirza MR, Ali Channa M, Wasty WH. Role of liver function tests in symptomatic cholelithiasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21: 117-119 [PMID: 20524486]
14 朱洪江, 彭慈军, 梅永, 舒德军. γ-谷氨酰转移酶异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值. 中国普通外科杂志 2014; 23: 166-169
15 李永杰, 周耿, 方孟园. 肝功能指标在诊断胆囊结石合并无症状胆总管结石中的作用. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 431-434

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4299

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4299-4303
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

朱宏波, 章华萍, 潘田君, 台州市中心医院重症医学科 浙江省台州市 318000

朱宏波, 主治医师, 主要从事重症医学方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作由朱宏波完成; 试剂提供与资料搜集由章华萍与潘田君完成.

通讯作者: 朱宏波, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区东海大道999号, 台州市中心医院重症医学科. tercy138@163.com
电话: 0576-88526165

收稿日期: 2016-08-03
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-11-08

Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bo Zhu, Attending Physician, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, 999 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. tercy138@163.com

Received: 2016-08-03
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM
To evaluate the effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation (BT) and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS
Seventy patients with acute severe pancreatitis were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given esomeprazole alone, and the observation group was treated with glutamine combined with esomeprazole. Amino acid metabolism, BT and inflammatory reaction were compared between the two groups.

RESULTS
With regard to amino acid metabolism, serum tryptophan, histidine, lysine, arginine, phenylalanine, valine, and isoleucine in the control group were all significantly lower than those of the observation group (P < 0.05). For intestinal BT, the numbers of Lactobacilli and Bifidobacteria in the control group were significantly lower than those of the observation group, and the numbers of Staphylococci, Escherichia, and Candida were significantly higher than those of the observation group (P < 0.05). With regard to inflammatory response, serum levels of interleukin-6, hypersensitive C-reactive protein, and tumor necrosis factor-α in the control group were significantly higher than

■背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见急腹症, 病情发展迅速, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高. 一般患病初期, 没有坏死和感染的情况下不用手术治疗, 而以非手术治疗为主.

■同行评议者
陈光, 教授, 林大学第一医院消化器官外科; 陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

■研发前沿
在SAP的患病初期, 临床提倡以液体复苏、营养支持等手段的非手术治疗为主, 其中以营养补给和消炎被认为是目前治疗的有效方法, 因此选择满足上述方法的合适的治疗手段俨然成为该领域的研究热点和重点.

those of the observation group.

CONCLUSION
Glutamine combined with esomeprazole therapy is helpful to improve amino acid metabolism, prevent BT, and reduce inflammatory reaction in patients with SAP.

Key Words: Glutamine; Esomeprazole; Severe acute pancreatitis; Amino acid metabolism; Bacterial translocation; Inflammatory reaction

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4299-4303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299

摘要
目的
研究谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响.

方法
根据治疗方法的不同, 将70例SAP患者随机分为两组, 即只接受埃索美拉唑治疗的对照组和接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑治疗的观察组, 比较两组患者的氨基酸代谢、肠道BT以及炎症反应. 随机方法是通过计算机产生随机数来实现的.

结果
在氨基酸代谢方面, 对照组的血清色氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量均低于观察组, 且差异具有统计学意义(P<0.05); 在肠道BT方面, 对照组患者粪便的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 金黄葡萄球菌、大肠杆菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05); 在炎症反应方面: 对照组血清的白介素-6、超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子-α的含量均高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论
谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗有助于改善体内氨基酸代谢、预防肠道BT、缓解炎症反应, 对SAP的治疗有重要的现实意义.

■相关报道
贾建国等发现早期实施全肠内营养安全有效, 实施肠内营养最佳时机为肠功能恢复期, 实施肠内营养时多数选用整蛋白型肠内制剂. 杨国祥等发现谷氨酰胺联合早期肠内营养可显著改善SAP患者全身炎症状态.

关键词: 谷氨酰胺; 埃索美拉唑; 重症急性胰腺炎; 氨基酸代谢; 细菌移位; 炎症反应

核心提要: 本文通过观察重症急性胰腺炎患者的多个指标, 共同证实谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗效果均优于埃索美拉唑的单一治疗, 且结果具有统计学意义. 增强实验结论的可信度, 具有较好的学术价值.

朱宏波, 章华萍, 潘田君. 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4299-4303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299

0 引言
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见急腹症, 是一组急危重症, 病情发展迅速, 除具备急性胰腺炎的临床表现和生物化学表现, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高, 如后期合并感染则病死率更高[1]. 临床强调以非手术为主的综合治疗, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是SAP综合治疗中重要的措施之一, 埃索美拉唑是目前公认的具有最强抑制泌酸作用的PPI, 其可以显著减少胃酸对胰液分泌的刺激[2]. 而谷氨酰胺作为改善早期肠内营养的有效物质对免疫调节及改善肠道菌群失调发挥了重要作用, 利用肠道内有益菌群的生物拮抗作用减少致病菌的过度生长, 保护肠黏膜屏障, 减轻全身炎症反应, 最终达到减少多脏器功能衰竭发生的目的[3]. 将谷氨酰胺与埃索美拉唑联合应用治疗SAP并研究其作用机制在国内尚少报道, 本课题以二者联合应用于SAP患者, 与单纯的埃索美拉唑治疗对比, 通过观察氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响来判断其对SAP的疗效.

1 材料和方法
1.1 材料 选择浙江省台州市中心医院消化内科、ICU于2013-02/2015-07收治的70例SAP患者为研究对象, 其中男38例, 女32例. 平均年龄

表 1 两组7种氨基酸的含量 (mean±SD, μmol/L)

分组	色氨酸	组氨酸	赖氨酸	精氨酸	苯丙氨酸	缬氨酸	异亮氨酸
对照组	1.45±0.18	1.43±0.15	3.32±0.37	6.89±0.79	2.01±0.28	3.12±0.32	0.95±0.11
观察组	2.13±0.22	2.68±0.28	6.23±0.54	10.87±1.26	4.11±0.45	6.11±0.59	1.82±0.19

为45岁. 对照组: 只接受埃索美拉唑的治疗, 其中男性20例, 女性15例, 平均年龄44岁; 观察组: 接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗, 其中男性18例, 女性17例, 平均年龄46岁; 两组资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 标准符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》诊断标准[4]. 包括: 临床症状、实验室检查和影像学检查等. 不符合研究的标准为: 有既往胰腺炎病史者; 存在肠道功能障碍、机械性肠梗阻等肠道疾病的患者; 发病至入院超过48 h者; 癌症患者; 妊娠期妇女[5]. 本研究经本院伦理委员会批准并取得患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 给药剂量: 两组SAP患者均给予心电监护、吸氧、补液、抑酶、抗感染等对症支持治疗. 对照组给予埃索美拉唑钠注射液40 mg+0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注, 1次/12 h; 观察组在对照组的基础上添加谷氨酰胺, 剂量为0.4 g/kg[6].

1.2.2 检测体内氨基酸代谢情况: 治疗7 d后, 收集SAP患者的外周血, 1500 *g*离心5 min后取血清进行检测, 用型号为L-8900氨基酸谱自动检测仪分析测定赖氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、精氨酸、异亮氨酸、组氨酸、缬氨酸7种人体所需氨基酸的含量.

1.2.3 检测体内肠道菌群数目: 治疗前和治疗后7 d时, 收集两组患者的新鲜大便标本1 g, 稀释后接种在双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、金黄葡萄球菌、念珠菌的选择性培养基上, 37 ℃培养箱培养36 h后, 分析各菌群所占的比例.

1.2.4 检测炎症因子的表达情况: 治疗前和治疗后7 d时, 收集SAP患者的外周血10 mL, 1500 *g*离心5 min后取血清, 用酶联免疫试剂盒分别检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的含量.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行处理, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料采用t检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体内7种氨基酸的代谢情况 治疗后, 对照组患者血清中的甲硫氨酸、亮氨酸、赖氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量低于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 体内肠道菌群的数目 治疗前, 两组肠道5种菌群的数目比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2); 治疗后, 2组的肠道菌群相比较治疗前均有改善, 乳酸杆菌、双歧杆菌数目升高, 大肠杆菌、金黄葡萄球菌、酵母菌数目下降, 且对照组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 大肠杆菌、金黄葡萄球菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组的血清炎症因子含量 比较治疗前的两组血清炎症因子含量, 差异无统计学意义(P>0.05)(表3); 治疗后, 对照组血清的IL-6、hs-CRP、TNF-α含量低于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

SAP主要表现为早期肠道肠黏膜萎缩及通透性增加, 可以导致细菌易位、肠道黏膜屏障受损、全身炎症反应综合征等问题, 甚至可以导致多脏器功能衰竭, 临床病死率很高[7]. 现阶段, 临床上尽量避免手术治疗带来的极大风险, 多以非手术的综合治疗为主, 可以在传统肠内营养基础上添加埃索美拉唑、谷氨酰胺等物质, 可以调节免疫功能, 改善肠道菌群失调, 减轻全身炎症反应, 保护肠黏膜屏障, 尽可能多地减少多脏器功能衰竭的发生[8].

埃索美拉唑在治疗炎症相关性疾病的领域受到了越来越多的重视. 他具有高效持久的抑酸效果、独特的代谢途径、不良反应少等优势, 尤其在治疗酸过多相关疾病中发挥极大

创新盘点
谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者的联合治疗, 达到二者相辅相成, 相互促进的作用; 对氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)和炎症反应3项指标的检测, 为结论打下重组的数据基础, 保证结论的可靠性.

应用要点
谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义.

■名词解释
重症急性胰腺炎(SAP): 胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病, 程度较重;
细菌移位(BT): 肠道细菌及其产物从肠腔移位至肠系膜或其他肠外器官的过程.

表 2 治疗前、后两组的体内肠道菌群数 (mean ± SD, %)

分组	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	金黄葡萄球菌	念珠菌
对照组					
治疗前	9.05 ± 0.76	7.45 ± 0.88	7.87 ± 0.67	4.01 ± 0.39	5.32 ± 0.51
治疗后	10.05 ± 1.06	9.04 ± 0.87	5.98 ± 0.76	3.56 ± 0.31	4.45 ± 0.76
观察组					
治疗前	8.98 ± 0.95	7.32 ± 0.76	7.45 ± 0.81	3.98 ± 0.45	5.19 ± 0.45
治疗后	13.67 ± 1.45	11.87 ± 1.32	4.12 ± 0.43	2.76 ± 0.28	3.22 ± 0.30

表 3 治疗前、后两组血清的炎症因子浓度

分组	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
对照组			
治疗前	86.32 ± 28.24	165.43 ± 29.45	86.34 ± 12.34
治疗后	72.28 ± 21.34	125.23 ± 31.06	64.32 ± 18.34
观察组			
治疗前	83.24 ± 18.32	176.32 ± 25.34	83.12 ± 15.45
治疗后	56.24 ± 23.22	89.23 ± 21.34	58.32 ± 17.23

IL-6: 白介素-6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

的作用[9]. 相关研究[10]发现埃索美拉唑可以使中性粒细胞与内皮细胞的黏附反应降低、细胞内外活性氧化物的产生受到抑制、通过清除自由羟基提高机体对外界的抗氧化能力, 还可以使巨噬细胞的活性收到抑制、使炎症信号的转导不通畅、进而使促炎因子表达受到抑制.

SAP患者, 由于在治疗过程中需要处于饥饿和化疗状态, 小肠黏膜会受到损伤, 因此机体就会缺乏一些必须从外界所摄取的营养物质. 如: 必需氨基酸. 谷氨酰胺的出现与使用可以极大地改善机体的营养需求, 可以有效地被肠黏膜和其他迅速增殖的细胞所利用. 除了能够为肠细胞提供能量以外, 谷氨酰胺还可以为含氮碱基的生物合成提供氮源, 有助于DNA的修复, 以促进黏膜细胞的增殖, 使受损的黏膜得以恢复, 早期合理的应用能够起到屏障的作用, 保护肠道[11]. 本次研究中, 通过对7中人体内必需氨基酸的检测, 来对比衡量联合治疗观察组与埃索美拉唑对照组对治疗SAP的营养方面的效果, 结果可以看出, 治疗后, 联合用药治疗组的氨基酸浓度都显著高于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑在治疗SAP中能够更多地提供疾病恢复所需的必需营养物质, 可以为SAP的治疗打下坚实的物质基础.

肠道BT情况是衡量SAP进展的一个重要指标, 是由于SAP导致了肠道的屏障保护功能受到破坏, 肠道内的细菌可以毫无阻拦地离开肠道, 移动到其他组织、器官, 例如: 肝、肺、肾、脾等, 进而引起全身的炎症反应, 使免疫功能下降, 增加了SAP继发感染的风险[12]. 因此, 通过对细菌位移的发生情况的研究, 可以间接了解SAP的治疗效果和治疗进展, 有助于采取合理有效的预防和治疗措施, 提高患者的生存率. 本项研究通过检测肠道内2种常见益生菌群和3种非益生菌群的数量变化来说明2组治疗后的恢复效果. 结果证明, 2种方法治疗后, 肠道菌群的比例均有所改善, 但是联合用药组的有益菌数量显著高于对照组, 且有害菌的数量也显著低于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑对改善肠道菌群具有良好的促进作用.

SAP的炎症反应是研究治疗SAP的热门领域. 不仅可以引发全身炎性反应综合征, 还能导致多器官功能衰竭. 主要的炎症因子有IL、TNF-α、hs-CRP、核因子κB等. IL-6是典型的广谱炎症因子, 可以刺激C反应蛋白等急性期蛋白的合成, 增加免疫球蛋白合成, 还可促进B细胞和T细胞的分化增生, 促进急性期反应, 导致组织损伤[13]. IL-6的体内含量与SAP的治疗

进展密切相关. TNF-α具有多种生物学活性, 也与急性胰腺炎的病变程度密切相关, 主要由被激活的巨噬细胞产生. 急性胰腺炎发生不久后即便可以检测到血清中TNF-α浓度上升, 如果对其升高加以抑制, 可有效减轻SAP病情的严重程度[14]. hs-CRP是一种急性期超敏炎性反应蛋白, 由于其基础值低, 当机体受到疾病影响, 发生炎症、创伤时会迅速急剧升高. 在SAP病程早期, 单核巨噬细胞系统在胰酶刺激下异常激活, hs-CRP快速升高, 升高程度与SAP的严重程度呈正相关[15]. 本次研究, 通过对IL-6、TNF-α、hs-CRP三种衡量炎症活动度的敏感指标的变化, 说明了观察组和对照组从治疗前的无统计学差异到治疗后, 2组的炎症因子浓度均有所降低, 即对SAP的治疗有一定的促进作用, 但是治疗后, 联合用药观察组的三种因子的含量显著低于对照组, 进一步说明了谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP的炎症治疗效果更有效.

总之, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者氨基酸代谢、BT和炎症反应的影响均有所改善, 且改善效果均显著高于对照组, 因此, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义.

4 参考文献

1 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425
2 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
3 Wargo KA, Baty SR, Knowles G. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 1716-1718; author reply 1716-1718 [PMID: 15846858 DOI: 10.1056/NEJMoa042087]
4 吴璟奕, 费健, 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 急性胰腺炎994例病因与治疗分析. 中华胰腺病杂志 2010; 10: 231-234
5 高晓燕. 空肠内营养与全胃肠外营养对重症急性胰腺炎患者临床疗效及免疫功能的影响. 中国全科医学 2013; 16: 3486-3487
6 李云, 杜艳, 段丽平. 急性重症胰腺炎并发感染的诊断新进展. 医学综述 2010; 16: 2959-2961
7 脱红芳, 足亦见裕. 日本急性胰腺炎发病及诊疗现状. 胰腺病学 2004; 4: 254-256
8 张肇达, 严律南, 刘续宝. 急性胰腺炎. 北京: 人民卫生出版, 2004: 122-183
9 赵刚, 吴泽宇, 万进. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎治疗的影响. 实用医学杂志 2008; 24: 1130-1132
10 Li Q, Wang C, Zhang Q, Tang C, Li N, Li J. The role of sphingosine kinase 1 in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 255: 954-962 [PMID: 22470075 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824d2ca4]
11 Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 990-994 [PMID: 16001614]
12 Giakoustidis A, Mudan SS, Giakoustidis D. Dissecting the stress activating signaling pathways in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 653-656 [PMID: 20698244]
13 Lindner K, Borchardt C, Schöpp M, Bürgers A, Stock C, Hussey DJ, Haier J, Hummel R. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 73 [PMID: 25175076 DOI: 10.1186/s13046-014-0073-x]
14 Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280: 5052-5064 [PMID: 23937530 DOI: 10.1111/febs.12478]
15 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

本文有一定科学意义和临床实用价值, 学术价值较好.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4304

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4304-4310
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值

王培学, 张 怡, 马晶晶, 张红杰

■背景资料
不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)的诊治一直都是临床上的难点. 近年来, 随着(capsule endoscopy, CE)和CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)的开展, OGIB的检出率有了很大的提高. CE与CTE有各自的优缺点, 近年来有学者对这两种方法诊断OGIB进行了研究报道, 但结果并不一致.

■同行评议者
杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科 江苏省南京市 210029

王培学, 在读硕士, 主要从事小肠疾病的临床相关研究.

作者贡献分布: 此课题由张红杰与马晶晶设计; 研究过程、数据收集及分析由王培学与张怡完成; 文章由王培学撰写; 张红杰与马晶晶提供临床资料; 张红杰审阅并指导文稿修改.

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210019, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科. hjzhang06@163.com

收稿日期: 2016-08-24
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding

Pei-Xue Wang, Yi Zhang, Jing-Jing Ma, Hong-Jie Zhang

Pei-Xue Wang, Yi Zhang, Jing-Jing Ma, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu People's Hospital), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu People's Hospital), 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2016-08-24
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM
To assess the diagnostic value of capsule endoscopy (CE) and computed tomography (CT) enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding (OGIB).

METHODS
We retrospectively analyzed the clinical data for 70 patients with OGIB who underwent capsule endoscopy and CT enteroclysis between January 2011 and June 2016 at Jiangsu People's Hospital. The detection rates, disease diagnosis rates and diagnostic coincidence between the two modalities were analyzed.

RESULTS
The overall detection rate of OGIB by capsule endoscopy was much higher than that by CT enteroclysis [90.00% (63/70) *vs* 22.86% (16/70), P = 0.000]. Further study showed that the etiological diagnosis rate of OGIB by capsule endoscopy was higher than that by CT enteroclysis (61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000). The diagnosis coincidence between these two was only 27.14%. The overall detection rate and etiological diagnosis rate of OGIB by combination capsule endoscopy with CT enteroclysis were slightly superior to capsule endoscopy, but there was no significance (P > 0.05). The overall detection rate by capsule endoscopy in patients with overt bleeding was higher than that in patients with occult bleeding (94.83% *vs* 66.67%, P = 0.015). The diagnosis of vascular lesions, erosion/ulcer

and diverticulum by capsule endoscopy was superior to that of CT enteroclysis. It was worth mentioning that the diagnosis of intestinal tumor by CT enteroclysis was higher than that by capsule endoscopy (4 cases found by CT enteroclysis were confirmed by surgery. Only 2 of them were also found by capsule endoscopy).

CONCLUSION
Both capsule endoscopy and CT enteroclysis are safe and effective in diagnosing OGIB. The diagnostic rate of OGIB by capsule endoscopy is significantly higher than that by CT enteroclysis. Although the value of capsule endoscopy combined with CT enteroclysis is not superior to capsule endoscopy alone, it may be complimentary in some cases when there is no finding checked by capsule endoscopy in OGIB patients, especially in the diagnosis of small intestinal tumors.

Key Words: Capsule endoscopy; CT enteroclysis; Obscure gastrointestinal bleeding; Diagnosis

Wang PX, Zhang Y, Ma JJ, Zhang HJ. Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4304-4310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4304

摘要

目的
探讨胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)在不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)中的诊断价值.

方法
回顾性分析2011-01/2016-06在南京医科大学第一附属医院诊断为OGIB且先后接受CE和CTE两项检查的70例患者, 比较CE和CTE在OGIB患者病变检出率、病因诊断率及两者诊断符合率.

结果
(1)CE病变检出率、病因诊断率显著高于CTE(90.00% *vs* 22.86%, P = 0.000; 61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000), 两者病变检出符合率仅为27.14%; (2)CE联合CTE病变检出率及病因诊断率均略高于CE, 但无显著差异(P>0.05); (3)在显性出血中CE病变检出率高于隐性出血(94.83% *vs* 66.67%, P = 0.015); (4)CE对血管性病变、糜烂/溃疡、憩室的诊断高于CTE(P<0.05), 然而, CTE对肠道肿瘤的检出高于CE(4例CTE提示肿瘤后经手术证实者, 通过CE仅发现其中2例).

结论
CE和CTE均是安全、有效的用于OGIB检查方法, CE在OGIB中的诊断率明显优于CTE, 两者联合应用价值并不明显优于CE, 但对于OGIB患者CE检查无阳性发现者, 行CTE检查可成为有益补充, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

关键词: 胶囊内镜; CT小肠造影; 不明原因消化道出血; 诊断

核心提要: 胶囊内镜与CT小肠造影诊断不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)有各自的优缺点, 二者联合应用在一定程度上可提高OGIB的诊断率及明确OGIB病因, 尤其对于小肠占位性病变.

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰. 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4304-4310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4304

研发前沿
CE与CTE诊断OGIB有各自的优缺点, 如何选择上述两种检查方式及联合检查有何作用, 目前相关的对比研究仍较欠缺.

0 引言

不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)指常规消化内镜检查(包括检查食管至十二指肠降段的上消化道内镜与肛门直肠至回盲瓣的结肠镜)不能明确病因的持续或反复发作的出血, 临床可分为显性出血(有黑便、血便或呕血)和隐性出血(反复发作的缺铁性贫血和粪隐血试验阳性)[1], 占消化道出血的3%-5%, 其中40%-70%的OGIB位于小肠. 传统的检查技术如推进式小肠镜、肠系膜动脉血管造影、核素扫描和小肠钡剂造影检查等, 存在进镜深度不够、发现病变率低、定位不准确等缺点[2], 使OGIB一直是临床诊断的难点.

近年随着检查技术的发展, 胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)的临床应用, 实现了全小肠的检查. 文献[3]报道OGIB最主要的出血

■**相关报道**
国内外关于于CE与CTE对OGIB诊断率相关研究结果并不一致. Zhang等认为, CE对OGIB具有较高的检出率和诊断率, 且明显优于CTE; Khalife等却认为两者在其诊断率上无显著差别.

原因为血管性病变, 高达80%左右, 另外肠道肿瘤也为较常见出血原因, 约占5%-10%. 目前CE已成为OGIB 的一线检查手段. 然而, 以往文献表明CE对OGIB的诊断率差异较大, 在38%-83%之间[4-8], 另外CE有胶囊滞留等风险, 且在CE检查阴性的OGIB患者中有近25%患者会再次出血[9]. CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)是一种新兴的消化系统影像学检查技术, 可显示小肠肠腔、肠壁、系膜、血管、后腹膜以及腹腔内实质脏器, 是一项有前景的小肠评价方法, 对于OGIB患者, CTE检查阳性结果能提示消化道出血的来源, 有助于明确诊断[10]. 目前, 国内外已有学者对CE与CTE在OGIB中的诊断价值进行了探讨, 但结论尚不统一[4,11-13].

本文收集了诊断为OGIB且先后接受过CE和CTE两项检查的70例患者病史资料, 分析与总结CE和CTE对OGIB患者病变检出率、病因诊断率、两者诊断符合率及联合应用对病变检出率的影响, 旨在探讨两者在OGIB临床诊断中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2011-01/2016-06在南京医科大学第一附属医院诊断为OGIB且先后接受CE和CTE两项检查的70例患者, 在行CE和CTE检查前均接受过胃镜和结肠镜检查未能明确诊断, 并排除有如下情况: 已知或怀疑胃肠道梗阻、 狭窄以及瘘管; 有心脏起搏器或其他电子仪器植入; 吞咽障碍; 妊娠期妇女[4]; 碘过敏; 严重的心肾功能不全; 甲状腺功能亢进等. 通过查阅电子病历、内镜及影像学检查记录, 回顾性分析70例患者的病例资料, 包括性别、年龄、OGIB出血类型(显性或隐性)及最终诊断等. 比较CE与CTE单独应用及联合应用对OGIB的病变检出率、病因诊断率影响以及CE与CTE两者诊断符合率. 病变检出率为检出病变的病例数与检查总例数的百分比. 病因诊断率为检出可解释出血原因的病变例数与检查总例数的百分比. 诊断符合率为两者检查结果相同病例数与检查总例数的百分比. 最终诊断依据患者临床表现、实验室检查、影像学、内镜及病理组织学结果(内镜下活检或手术切除标本)及临床随访确定[6].

1.2 方法

1.2.1 CE: 采用重庆金山公司OMOM CE或韩国Intro Medic公司生产的Micro Cam CE. CE系统由CE、图像记录仪及影响工作站组成. 鉴于CE检查可能发生胶囊滞留风险, 所有患者在进行检查前均已排除禁忌证且签署检查同意书, 于检查前1 d行流质饮食, 晚餐后开始禁食12 h并使用导泻剂行肠道清洁准备, 术前半小时服用适量祛泡剂, 以减少泡沫对视野的影响. 患者服用胶囊2 h后可饮清水, 4 h后进少许清淡食物[14]. 完成CE检查后, CE图片由我科高年资医生阅片并出具检查报告.

1.2.2 CTE: 采用西门子Somatom Definition AS 64排螺旋CT扫描机(德国西门子公司), 扫描范围从膈顶至耻骨联合. 静脉注射非离子型造影剂碘普罗胺150 mL, 注射速度为4 mL/s. 患者于CTE检查前1 d低渣饮食, 晚餐后开始禁食, 并予2000 mL复方聚乙二醇电解质溶液进行肠道准备. 检查前30-45 min, 嘱患者分次口服1500 mL 2.5%等渗甘露醇溶液, 使远端小肠充盈扩张. 排除相关禁忌后, 检查前10 min肌肉注射山良菪碱20 mg, 再次口服500 mL 2.5%等渗甘露醇溶液, 使近端小肠充盈扩张并减少小肠蠕动. 对每位患者进行平扫、动脉期和静脉期扫描, 横断位扫描5 mm, 重建层厚3 mm, 行冠状位及斜矢状位重建, 显示肠腔、肠壁、肠外系膜区血管、淋巴结、腹腔肿块等.

统计学处理 采用IBM SPSS20.0统计软件进行数据处理, 连续性资料以mean±SD或范围表示, 分类变量资料以百分比表示, 分类变量资料之间的比较采用χ^2检验或Fisher's精确概率法. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入研究的患者临床基本特征 在70例OGIB患者中, 男性38例, 女性32例, 男女之比为1.19：1; 年龄15-79岁, 平均年龄50.3±16.9岁; 其中伴随乏力13例、腹痛11例、腹泻2例、腹胀2例、消瘦1例、低蛋白血症1例. 入院时血红蛋白波动在37-147 g/L, 平均89.19 g /L±23. 15 g/L, 其中伴贫血者51例; 7例(10.00%)患者住院期间平均输悬浮红细胞3.57单位±0.97单位. 70例OGIB患者中显性出血者58例(82.86%)包括间歇性黑便36例(51.43%), 暗红色血便22例(31.43%), 而隐性出血12例(17.14%). 18例合并高血压, 其中仅合并高血压病12例, 同时合并高血压和冠心病2例, 合并高血压和糖尿病3例, 合并高血压、冠心病及糖

表 1 纳入研究的患者基本临床特征 (n = 70)

参数	数值
年龄(岁)	50.3 ± 16.9(15–79)
性别(男/女, n)	38/32(1.19 : 1)
出血形式n(%)	
显性出血	58(82.86)
隐性出血	12(17.14)
血红蛋白指标(g/L)	89.19 ± 23.15(37–147)
输血史n(%)	7(10.00)
伴随症状(n)	
乏力	13
腹痛	11
腹泻	2
腹胀	2
消瘦	1
低蛋白血症	1
合并症n(%)	
高血压	18(25.71)
冠心病	3(4.29)
糖尿病	5(7.14)
非甾体抗炎药物服用情况	
阿司匹林n(%)	3(4.29)

尿病1例, 单纯合并糖尿病1例; 3例有使用抗血小板聚集药物史(表1).

2.2 CE与CTE对OGIB患者病变检出情况的比较 在70例OGIB患者中, CE共检出病变63例(63/70), 其中血管性病变25例(血管显露或扩张11例、血管畸形12例、静脉瘤2例), 炎症性病变24例(非特异性炎症9例、糜烂8例、浅溃疡7例), 憩室4例, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)3例, 间质瘤、小肠出血及寄生虫病各2例, 息肉1例. CTE共检出病变16例(16/70), 其中炎症性病变9例, CTE表现包括肠壁增厚(>3 mm)、黏膜强化、肠腔狭窄、肠系膜血管"梳状征"、肠系膜周围淋巴结肿大. 此外, 4例患者CTE示小肠肿瘤(后手术证实3例间质瘤, 1例腺癌); 2例示CD; 1例提示小肠活动性出血灶(表2). CE病变检出率显著高于CTE(90.00% *vs* 22.86%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变65例, 其总体病变检出率稍高于CE(92.86% *vs* 90.00%), 但差异无统计学意义(P = 0.500)(表2). 19例(19/70)患者CE与CTE检查结果相同, 诊断符合率为27.14%, 其中两者检查均阴性5例, 炎症性病变9例, 间质瘤及CD各2例, 小肠出血1例. 51例患者CE与CTE检查结果不同(51/70, 72.86%), 其中49例CTE检查阴性的OGIB患者, 通过CE发现血管性病变25例、炎症性病变15例、4例憩室、2例寄生虫病、1例小肠出血、1例息肉及1例CD, 而2例CE检查阴性者, 通过CTE检查发现了小肠肿瘤(表2, 3).

2.3 CE与CTE对OGIB患者病因诊断情况的比较 Sauri等[15]将可解释出血原因的阳性病灶(如血管畸形、静脉瘤、糜烂、溃疡、肿瘤、息肉、憩室、CD、寄生虫病等)定义为病因诊断. 在70例OGIB患者中, 通过CE检查, 建立病因诊断43例, 通过CTE检查, 建立病因诊断7例. 通过CE检查未能建立病因诊断的27例患者中, 有2例CTE病因诊断阳性. 其中1例患者CTE检查示脐下水平近前腹壁处回肠局部见外生的实性结节影, 边缘光整, 直径约1.0 cm, 后行剖腹探查术, 术后病理为胃肠道间质瘤; 1例患者CTE检查示左上腹空肠肠壁局限性增厚, 增强后明显强化, 后行剖腹探查术, 术后病理为低分化腺癌(表4, 5).

CE在OGIB患者中的病因诊断率明显高于CTE(61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000). CE联合CTE病因诊断45例, 其总体病因诊断率稍高于CE(64.29% *vs* 61.43%), 但无显著性差异(P = 0.500). 另外, CE对血管性病变、糜烂/溃疡、憩室的诊断率显著高于CTE(100.0% *vs* 0%, P = 0.0009; 100.0% *vs* 0%, P = 0.02; 100% *vs* 0%, P = 0.04), 对CD、息肉、小肠出血、寄生虫病诊断同样高于CTE(100.0% *vs* 66.7%, P = 0.43; 100.0% *vs* 0%, P = 0.34; 100.0% *vs* 50.0%, P = 0.40; 100.0% *vs* 0%, P = 0.14), 但差异无统计学意义. 然而, CTE对肠道肿瘤的诊断率高于CE(100.0% *vs* 50.0%, P = 0.21)(表5).

2.4 CE与CTE在显性/隐性OGIB中病变检出率及病因诊断率的比较 根据OGIB出血情况分为显性出血(58例)和隐性出血(12例)两个亚组, 在显性出血组, CE共检出病变55例(55/58), CTE共检出病变14例(14/58), CE病变检出率明显高于CTE(94.83% *vs* 24.14%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变57例(57/58), 其病变检出率略高于CE(98.28% *vs* 94.83%), 但差异无统计学意义(P = 0.500). 在隐性出血组, CE共检出病变8例(8/12), CTE共检出病变2例(2/12), CE病变检出率同样明显高于CTE(66.67% *vs* 16.67%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变8例(8/12), 其病变检出率与CE相同(66.67% *vs* 66.67%, P = 1.000). 另外CE及CTE在显性出

■创新盘点
本研究将OGIB根据显性/隐性出血加以分类, 分别比较CE与CTE的病变检出率及病因诊断率, 探讨各自的优势及联合应用对OGIB的诊断意义.

■应用要点
CE与CTE在OGIB的诊断中各自有其优势, CE仍是OGIB的一线选择, 但CE对肿瘤性病变有一定的漏诊率, CTE可做有益的补充, 在临床上应根据病患的具体情况选择合适的检查方式.

表 2 CE与CTE对OGIB患者病变检出结果 (n = 70)

病变类型	病变例数(n)		出血类型			
			显性出血(58例)		阴性出血(12例)	
	CE	CTE	CE	CTE	CE	CTE
血管性病变	25		23		2	
炎症性病变	24	9	20	8	4	1
肿瘤	2	4	2	4		
息肉	1		1			
憩室	4		4			
小肠出血	2	1	2	1		
克罗恩病	3	2	2	1	1	1
寄生虫	2		1		1	
病变检出数	63	16	55	14	8	2
病变检出率(%)	(90.00)[a]	(22.86)	(94.83)[b]	(24.14)	(66.67)[a]	(16.67)
CE联合CTE病变检出率n(%)	65(92.85)		57(98.28)		8(66.67)	

[a]P<0.05 *vs* CTE, [b]P<0.05 *vs* CTE. CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

表 3 CE与CTE对OGIB患者病变检出情况比较

	CTE检查		合计	P值
	阳性	阴性		
CE检查				
阳性	14	49	63	
阴性	2	5	7	
合计	16	54	70	0.000

CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

血组病变检出率均高于隐性出血组(94.83% *vs* 66.67%, P = 0.015; 24.14% *vs* 16.67%, P = 0.854)(表2). 在显性出血组, 通过CE及CTE检查, 分别建立病因诊断36例(36/58)和6例(6/58), CE病因诊断率显著高于CTE(62.07% *vs* 10.34%, P = 0.000); CE联合CTE建立病因诊断38例(38/58), 其病因诊断率略高于CE(65.52% *vs* 62.07%, P = 0.500). 在隐性出血组, 通过CE及CTE检查, 分别建立病因诊断7例(7/12)和1例(1/12), CE病因诊断率明显高于CTE(58.33% *vs* 8.33%, P = 0.031); CE联合CTE建立病因诊断的7例, 其病因诊断率与CE相同(58.33% *vs* 58.33%, P = 1.000). 另外CE及CTE在显性出血组病因诊断率均略高于隐性出血组(62.07% *vs* 58.33%, P = 0.809; 10.34% *vs* 8.33%, P = 0.833), 但无显著性差异(表2).

2.5 并发症及耐受性 CE最常见的并发症为胶囊滞留, 本研究中共有1例患者因小肠不规则溃疡形成, 周围黏膜充血水肿发生胶囊滞留(1/70), 此患者后转入外科行肠粘连松解术+部分回肠切除吻合术取出胶囊, 胶囊滞留率为1.43%, 余患者均顺利完成了CE和CTE检查, 未发生相关并发症.

3 讨论

本研究发现OGIB病因主要为血管性病变和炎症性病变, CE对OGIB的总病变检出率为90.00%, 与许多其他中心的研究结果相似[15,16]. 消化系肿瘤是OGIB的另一较常见出血原因. 本研究中CE联合CTE共发现4例(4/70), 其中CE与CTE同时诊断出2例, CTE阳性而CE阴性2例, 后经手术证实这2例患者的肿瘤均起源于黏膜下层且为腔外生长, 导致CE阴性的原因可能与肿瘤起源于黏膜下层、向腔外生长导致CE无发现[11].

Saurin等[15]将OGIB患者CE下表现分为高

表 4　CE与CTE对OGIB患者病因诊断分析 (n = 70)

诊断	n	阳性例数(%)		P值
		CE	CTE	
血管性病变	14	14(100)	0	0.0009
糜烂/溃疡	15	15(100)	0	0.02
肿瘤[1]	4	2(50)	4(100)	0.21
憩室	4	4(100)	0	0.04
克罗恩病	3	3(100)	2(66.7)	0.43
息肉	1	1(100)	0	0.34
小肠出血	2	2(100)	1(50)	0.40
寄生虫	2	2(100)	0	0.14
总计	45	43(61.43)	7(10.00)	0.000

[1]均经手术及病理组织学结果证实. CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

表 5　CE与CTE对OGIB患者病因诊断比较

	CTE		合计	P值
	阳性	阴性		
CE	5	38	43	
阳性				
阴性	2	25	27	
合计	7	63	70	0.000

CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

■名词解释

不明原因消化道出血(OGIB): 指常规消化内镜检查(包括检查食管至十二指肠降段的上消化道内镜与肛门直肠至回盲瓣的结肠镜)不能明确病因的持续或反复发作的出血, 临床可分为显性出血(有黑便、血便或呕血)和隐性出血(反复发作的缺铁性贫血和粪隐血试验阳性).

度出血风险可能(如静脉瘤、血管畸形、溃疡、糜烂、息肉、肿瘤等)、低度出血风险可能(如水肿、红斑等)及阴性结果三个等级, 并将有高度出血风险病变的患者所占总人数的比例定义为病因诊断率. 此分类标准被大多数学者所认可, 按照这一标准, 本研究中OGIB的病因诊断率为59.72%, 与以往文献报道[4-8]的在38%-83%之间的诊断率相符合. 国内外关于CE与CTE对OGIB诊断率相关研究结果并不一致. 多数文献报道[11-13]CE诊断率高于CTE. Khalife等[4]却认为两者在其诊断率上无显著差别. 本文中CE病因诊断率均显著高于CTE(61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000), 且CE联合CTE病因诊断率略高于CE(64.29% *vs* 61.43%, P = 0.500), 但差异无统计学意义, 这与Zhang等[11]的结论一致. 进一步分析Khalife等[4]的结果发现, 在其纳入的32例OGIB患者中CE及CTE病因诊断共19例(19/32, 59.38%), 其中9例(9/19, 47.37%)为小肠肿瘤, 而血管性病变及炎症性病变仅6例(6/19, 31.58%). 本文中CE及CTE在OGIB病因诊断中血管性病变及炎症性病变29例(29/45, 64.44%), 而肿瘤为4例(4/45, 8.89%), 这可能是造成我们与Khalife等[4]结果不一致的原因. 但对于CE检查阴性的OGIB者行CTE检查有助于小肠肿瘤的发现, CTE可作为OGIB患者CE检查阴性时寻找出血原因检查的有益补充, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

另外, CE及CTE在显性出血组病变检出率均高于隐性出组, 提示患者出血量及检查时机对病变检出有影响, 尽早完成CE或CTE有助病变的发现.

总之, CE和CTE均是安全、有效地用于OGIB的检查方法, CE在OGIB中的诊断率明显优于CTE, 两者联合应用价值并不明显优于CE, 但对于OGIB患者CE检查无阳性发现者, 行CTE检查有助于明确OGIB的病因, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

4　参考文献

1　Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash

同行评价

本文研究设计相对严谨, 结论可靠, 值得推广.

BD, Decker GA, Fanelli RD, Friis C, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Jain R, Jue T, Khan K, Maple JT, Strohmeyer L, Sharaf R, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 471-479 [PMID: 20801285 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.032]

2 Pongprasobchai S, Chitsaeng S, Tanwandee T, Manatsathit S, Kachintorn U. Yield, etiologies and outcomes of capsule endoscopy in Thai patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 122-127 [PMID: 23515435 DOI: 10.4253/wjge.v5.i3.122]

3 Van Gossum A. Obscure digestive bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 155-174 [PMID: 11355906]

4 Khalife S, Soyer P, Alatawi A, Vahedi K, Hamzi L, Dray X, Placé V, Marteau P, Boudiaf M. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of 64-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy. *Eur Radiol* 2011; 21: 79-86 [PMID: 20652705 DOI: 10.1007/s00330-010-1896-2]

5 Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Digestion* 2004; 70: 201-206 [PMID: 15627766]

6 Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, Sharma VK. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 671-676 [PMID: 18356113 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.005]

7 柏建英, 王沂芹, 郭红, 张鹏彬, 王雷, 樊超强, 叶秋, 赵晓宴. 354例不明原因消化道出血患者的诊断及病因分析. 重庆医学 2009; 15: 1921-1925

8 Shishido T, Oka S, Tanaka S, Aoyama T, Watari I, Imagawa H, Yoshida S, Chayama K. Diagnostic yield of capsule endoscopy vs. double-balloon endoscopy for patients who have undergone total enteroscopy with obscure gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 955-959 [PMID: 22580642 DOI: 10.5754/hge12242]

9 Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, Moreira MJ, Rosa B, Cotter J. Small bowel capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: normalcy is not reassuring. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 927-932 [PMID: 24922357 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000135]

10 中华消化杂志编辑委员会. 不明原因消化道出血诊治推荐流程(2012年3月上海)《修改稿》. 胃肠病学 2012; 17: 426-429

11 Zhang BL, Jiang LL, Chen CX, Zhong BS, Li YM. Diagnosis of obscure gastrointestinal hemorrhage with capsule endoscopy in combination with multiple-detector computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 75-79 [PMID: 19817955 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06016]

12 许菲, 刘罂宇, 廖光全, 胡继芬, 吴小力. CE与小肠结肠双期增强CT对不明原因消化道出血诊断价值的评价. 中国实用医药 2015; 10: 10-12

13 丁元军. 胶囊内镜联合多排螺旋CT诊断不明原因消化道出血的临床研究. 临床消化病杂志 2013; 25: 296-298

14 中华医学会消化内镜学分会. 中国胶囊内镜临床应用指南. 胃肠病学 2014; 19: 606-617

15 Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-584 [PMID: 12822092]

16 Goenka MK, Majumder S, Kumar S, Sethy PK, Goenka U. Single center experience of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 774-778 [PMID: 21390148 DOI: 10.3748/wjg.v17.i6.774]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4311

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4311-4314
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响

彭 军, 彭永剑

彭军, 温岭市第四人民医院儿科 浙江省温岭市 317511

彭永剑, 温岭市第四人民医院消化内科 浙江省温岭市 317511

彭军, 住院医师, 主要从事儿内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由彭军完成; 研究过程由彭军与彭永剑完成; 试剂提供与数据分析由彭军与彭永剑完成; 本论文写作由彭军完成.

通讯作者: 彭军, 住院医师, 317511, 浙江省温岭市松门镇葆春西路158号, 温岭市第四人民医院儿科. 103868393@qq.com
电话: 0576-6640802

收稿日期: 2016-08-24
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells

Jun Peng, Yong-Jian Peng

Jun Peng, Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Yong-Jian Peng, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun Peng, Resident Physician, Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Wenling, 158 Baochun West Road, Songmen Town, Wenling 317511, Zhejiang Province, China. 103868393@qq.com

Received: 2016-08-24
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM
To evaluate the efficacy of different treatments in infants with bacterial pneumonia and diarrhea and their impact on immune cells.

METHODS
From January 2015 to July 2016, 60 infants with bacterial pneumonia and diarrhea treated at our hospital were divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The control group was treated with lactobacillus tablets, and the observation group was treated with lactobacillus tablets combined with Smecta. Flow cytometry was used to determine immune indexes. Clinical efficacy and immunity were compared between the two groups.

RESULTS
After 7 d of treatment, the effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% *vs* 70.00%, P < 0.05). Times to recovery of normal stool frequency, normal stool characters, normal laboratory values, and disappearance of clinical symptoms were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). The levels of IgM, IgG and IgA were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION
For infants with bacterial pneumonia complicated by diarrhea, lactobacillus tablets combined with Smecta can improve the immune levels and have good efficacy.

■背景资料
肺炎、腹泻均为儿科常见的两大疾病, 肺炎合并病毒性腹泻并不常见. 由于腹泻的产生导致患儿营养丢失较多, 造成机体抵抗力下降, 加剧疾病发生, 不利于肺炎的治疗. 因此, 如何更好地选择适合肺炎合并病毒性腹泻患儿的治疗方案在临床中具有重要的意义.

■同行评议者
江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

■研发前沿
肺炎合并病毒性腹泻的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肺炎合并病毒性腹泻患儿的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

■相关报道
肺炎合并病毒性腹泻的临床诊断与治疗已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用乳酸菌片联合思密达的方法进行治疗, 更好的提高临床疗效.

Key Words: Bacterial pneumonia; Diarrhea; Treatment; Immune cells; Flow cytometry

Peng J, Peng YJ. Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4311-4314 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4311

摘要

目的

观察婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响, 为临床提供依据.

方法

选取2015-01/2016-07诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用乳酸菌片治疗, 观察组联合思密达治疗, 采用流式细胞仪检测免疫指标, 比较2组临床疗效及对细胞免疫的影响.

结果

观察组治疗7 d疗效率显著高于对照组(93.33% *vs* 70.00%, P<0.05); 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05); 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05).

结论

婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能提高患儿T淋巴细胞亚群水平, 值得推广应用.

关键词: 婴幼儿细菌性肺炎; 腹泻; 治疗方法; 免疫细胞; 流式细胞仪

核心提要: 临床中对于肺炎合并病毒性腹泻患儿在乳酸菌片联合思密达可以提高其临床治疗有效率. 同时, 在乳酸菌片联合思密达的不良反应方面具有显著的优越性, 临床应用价值高.

彭军, 彭永剑. 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4311-4314 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4311

0 引言

肺炎是临床上常见的疾病, 该疾病在儿科门诊中发病率较高, 且多数患儿是由于细菌、病原菌等引起, 患儿发病后临床上表现为发热、咳嗽、气促等[1]. 同时, 由于患儿年龄较小, 发病后如果未得到及时有效的治疗, 将会引起患儿食欲不振、呕吐、腹泻等, 进一步加重病情, 影响患儿健康[2]. 常规方法主要以抗生素治疗为主, 该方法虽然能改善患儿症状, 但容易造成患儿肠道抵抗力进一步降低, 且药物对机体T淋巴细胞亚群的影响较大, 难以达到预期的治疗效果. 近年来, 乳酸菌片联合思密达在部分婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿中得到应用, 且效果理想, 但是其临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响缺乏报道[3,4]. 为了探讨婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对T淋巴细胞亚群的影响. 选取2015-01/2016-07医院诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-07医院诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为1.0-3.6岁, 平均年龄2.0岁±1.1岁, 病程1-7 d, 平均病程3.4 d±0.9 d. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为1.0岁-3.9岁, 平均年龄2.1岁±1.3岁, 病程1-8 d, 平均病程3.5 d±1.0 d. 入选患者均符合婴幼儿肺炎、腹泻临床诊断标准, 患儿入院后伴有不同程度的腹泻、咳嗽、呈稀水便或稀糊便[5]. 本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义. 药物: 乳酸菌片(北京天施康医药科技发展有限公司; 生产批号: 20100319); 思密达(法国博福益普生制药有限公司, 国药准字: J20090130).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组均给予广谱抗生素对症治疗, 营养支持、纠正酸碱电解质平衡等常规方法治疗. 对照组采用乳酸菌片治疗方法: 每次口服1-2片乳酸菌片, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程)[5,6]. 观察组联合思密达治疗方法: 根据患儿

表 1 2组治疗7 d疗效率比较 [n = 30, n(%)]

分组	显效	好转	无效	疗效率
观察组	18(60.00)	10(33.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	12(40.00)	9(30.00)	9(30.00)	21(70.00)
χ^2值				5.936
P值				<0.05

表 2 两组症状、体征恢复时间比较 (n = 30, mean ± SD, d)

分组	大便次数恢复正常时间	大便性状恢复正常时间	实验室指标恢复正常时间	临床症状消失时间
观察组	2.4 ± 0.8	3.2 ± 1.2	2.9 ± 1.1	2.4 ± 0.5
对照组	3.8 ± 1.4	4.6 ± 2.0	4.2 ± 1.2	3.5 ± 0.8
t值	20.31	17.48	18.24	21.63
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组细胞免疫指标比较 (n = 30, g/L)

分组	IgM	IgG	IgA
观察组	2.07 ± 0.52	36.70 ± 5.24	1.47 ± 0.44
对照组	1.45 ± 0.6	14.02 ± 4.2	1.35 ± 0.5
t值	15.11	16.65	23.84
P值	<0.01	<0.05	<0.05

■创新盘点
本研究对肺炎合并病毒性腹泻患儿的临床治疗方法及效果进行分析, 并且认为乳酸菌片联合思密达治疗的方法在整体治疗中具有显著的效果.

年龄给予相应的思密达. 对于1岁或1岁以上者每次服用6-9 g(每袋3 g), 1岁以内每次服用3-6 g, 3次/d, 连续使用7 d[7,8].

1.2.2 观察指标及评定标准: (1)临床疗效. 显效: 症状、体征消失, 腹泻次数明显下降; 好转: 症状、体征得到改善, 腹泻次数<2次/d; 无效: 症状、体征变化不明显或需要调整治疗方案[9]; (2)症状、体征恢复时间. 观察2组治疗7 d大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间; (3)细胞免疫水平. 观察2组治疗后1 wk细胞免疫功能水平, 包括IgM、IgG及IgA. 相关操作步骤必须严格遵循试剂盒及仪器操作说明进行[10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗7 d疗效率比较 观察组治疗7 d疗效率显著高于对照组(93.33% *vs* 70.00%, P<0.05)(表1).

2.2 两组症状、体征恢复时间比较 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 2组治疗后1 wk细胞免疫功能水平比较 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

肺炎、腹泻均为儿科常见的两大疾病, 肺炎合并病毒性腹泻并不常见, 但是2种疾病合并后会进一步加剧患儿病情, 严重者将威胁其生命. 由于腹泻的产生导致患儿营养丢失较多, 造成机体抵抗力下降, 加剧疾病发生, 不利于肺炎的治疗[11]. 同时, 腹泻的产生将会产生不同程度的脱水、酸中毒, 电解质紊乱等, 为临床治疗增加困难[12]. 近年来, 乳酸菌片联合思密达在婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组治疗7 d疗效率为93.33%, 显著高于对照组的

■应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肺炎合并病毒性腹泻患儿的临床用药有显著的指导作用, 且临床中应用乳酸菌片联合思密达的用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

■名词解释
细菌性肺炎: 细菌性肺炎是最常见的肺炎, 也是最常见的感染性疾病之一, 他主要包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等肺炎, 对儿童及老年人的健康威胁极大.

70.00%(P<0.05). 思密达是临床上常用的治疗腹泻药物, 药物能对多种病原体产生良好的吸收作用, 药物能被牢牢地固定在肠腔表面[13]. 同时, 患儿用药后药物会随着肠道的蠕动排出体外, 减少了对肠黏膜等损伤和刺激. 此外, 思密达能帮助患儿早期恢复肠道内的菌群, 不断提高机体免疫功能. 乳酸菌片也是常用的治疗药物, 药物能调节机体肠道菌群构成, 提高患儿胃肠道功能, 并且在机体内形成一种保护屏障, 有效的改善患儿症状, 促进患儿早期恢复[14]. 本研究中, 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05). 临床上, 肺炎继发腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能发挥不同治疗方案优势, 达到优势互补, 不断提高患儿免疫, 提高临床治疗效果[15]. 文献报道显示: 乳酸菌片联合思密达治疗肺炎继发腹泻效果理想, 能提高临床疗效, 改善机体免疫, 促进其早期恢复. 本研究中, 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05).

总之, 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能提高患儿T淋巴细胞亚群水平, 值得推广应用.

4 参考文献

1 Bagchi AK, Sharma A, Dhingra S, Lehenbauer Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Singal PK. Interleukin-10 activates Toll-like receptor 4 and requires MyD88 for cardiomyocyte survival. *Cytokine* 2013; 61: 304-314 [PMID: 23141143 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.013]

2 赖志珍, 许秀娟, 胡马洪, 陈扬波, 季春莲, 孟建标, 张庚. 持续声门下吸引预防重型颅脑外伤患者呼吸机相关性肺炎的临床研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 436-437

3 王佩, 杨宝义, 汪蓉, 曹蕾. 持续声门下吸引预防ICU病人呼吸机相关性肺炎发生的临床观察. 护理研究 2013; 27: 2754-2755

4 陶兆武, 赵苏, 杨钢, 王亮朝, 朱珊. 两种声门下滞留物清除方式对呼吸机相关肺炎发生率的影响. 中华结核和呼吸杂志 2014; 37: 283-286

5 王佩, 杨宝义, 汪蓉, 曹蕾. 持续声门下吸引预防ICU病人呼吸机相关性肺炎发生的临床观察. 中国护理研究 2013; 27: 2754-2756

6 Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 140-150 [PMID: 23411419 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebbd0]

7 李青, 赵明峰, 李玉明, 邓琦, 耿莉, 孟娟霞, 柴笑, 崔蕊, 穆娟. 中性粒细胞CD64阳性指数在血液病患者感染诊断中的应用价值. 中华医学杂志 2014; 94: 2386-2388

8 唐义虎, 吴延虎, 刘翔, 朱锦富, 梁永年, 蔡燚. 体外循环术中炎症介质表达与呼吸机相关性肺炎的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2013; 13: 356-359

9 吕盛, 费玉娥, 王莲娥, 林勇, 濮正平. 两种不同营养支持方式对老年重症肺炎患者预后的影响. 浙江实用医学 2014; 14: 107-108

10 刘阳英. 观察使用氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的临床效果. 中国实用医药 2014; 36: 154-155

11 邓丹. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的临床疗效分析. 大家健康(学术版) 2014; 3: 165-166

12 黄葆莹, 何丽仪, 刘明伟, 罗昌寿. 氨溴索联合人免疫球蛋白静脉滴注治疗小儿重症肺炎的疗效观察. 新医学 2014; 10: 198-200

13 彭亿平. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 50-51

14 刘桃. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎78例效果观察. 吉林医学 2013; 34: 4704-4705

15 刘柳叶. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的效果评价. 吉林医学 2014; 35: 5387-5388

■同行评价
本文语言流畅, 内容适用, 有一定的借鉴价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4315

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4315-4318
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习

王 琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段 键, 林 杰, 夏志超, 曾 仲

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032

赵迅冉, 昆明医科大学第一附属医院影像科 云南省昆明市 650032

王琦, 在读硕士, 主要从事肝胆外科疾病的治疗及肝移植的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360079; 云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2014NS155.

作者贡献分布: 王琦、黄汉飞及李智涛对此文作出主要贡献; 本课题由曾仲设计; 段键、林杰及夏志超收集并整理数据; 黄汉飞、李智涛及王琦统计分析数据; 赵迅冉负责影像学分析; 本论文写作由黄汉飞与王琦完成.

通讯作者: 曾仲, 教授, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心. zzong@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-08-15
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review

Qi Wang, Han-Fei Huang, Zhi-Tao Li, Xun-Ran Zhao, Jian Duan, Jie Lin, Zhi-Chao Xia, Zhong Zeng

Qi Wang, Han-Fei Huang, Zhi-Tao Li, Jian Duan, Jie Lin, Zhi-Chao Xia, Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Xun-Ran Zhao, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360079; and Science and Technology Foundation of Yunnan Provincial Health Department, No. 2014NS155.

Correspondence to: Zhong Zeng, Professor, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zzong@medmail.com.cn

Received: 2016-08-15
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract
Liver perivascular epithelioid cell tumor is a rare liver mesenchymal tumor with an insidious onset. This entity is often misdiagnosed due to the lack of typical clinical symptoms and signs and the low diagnosis rate achieved by imaging examinations. Here we report a case of liver perivascular epithelioid cell tumor. We also performed a literature review to summarize and analyze the clinical characteristics and treatment of this disease.

Key Words: Liver; Perivascular epithelioid cell tumors; Immunohistochemistry; HMB-45; Melan-A

Wang Q, Huang HF, Li ZT, Zhao XR, Duan J, Lin J, Xia ZC, Zeng Z. Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4315-4318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4315.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4315

摘要
肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)是一种罕见

■背景资料
肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)作为近年来新发现的一种罕见肿瘤, 引起学者们的广泛关注, 世界范围内目前公开报道的病例不足200例.

■同行评议者
蔡建辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 河北省人民医院胃肠外科; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学•中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

■研发前沿
肝脏PEComa是一种罕见的肝脏间叶肿瘤, 可分为良性和恶性, 但良性者不排外有潜在恶变的可能性, 起病隐匿, 缺乏典型临床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 病理学检查是目前唯一确诊方法, 治疗以手术切除为主.

■相关报道
夏秋媛等报道肝脏PEComa的确诊依赖于病理检查及免疫组织化学, 肿瘤细胞形态多样, 瘤细胞胞质透明或嗜酸性颗粒状; 同时表达黑色素标志物(HMB-45)与平滑肌肌动蛋白是此类肿瘤瘤细胞的特点.

的肝脏间叶肿瘤, 起病隐匿, 缺乏典型临床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 结合近期昆明医科大学第一附属医院器官移植中心收治的1例肝脏PEComa患者的病例特点, 并结合既往文献报道, 总结并分析该病的临床特点及诊治方法.

关键词: 肝脏; 血管周上皮样细胞肿瘤; 免疫组织化学; HMB-45; Melan-A

核心提要: 本文通过回顾分析1例临床诊断为原发性肝癌, 术后经病理学检查确诊为肝脏血管周上皮样细胞肿瘤患者病例资料, 结合既往文献报道, 总结并分析该病的临床特点及诊治方法.

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲. 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4315-4318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4315.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4315

0 引言

肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)作为近年来新发现的一种罕见肿瘤, 引起学者们的广泛关注, 世界卫生组织将其定义为在组织学和免疫组织化学上具有血管周上皮样细胞特征的间叶肿瘤, 该肿瘤细胞特征性地双重表达肌源性(anti-smooth muscle antibody, SMA)及黑色素生成(HMB-45、Melan-A)标记[1]. 世界范围内目前公开报道的病例不足200例[2], 文献中大多指出以现有的临床检查技术在术前难以做出正确诊断, 几乎完全依赖术后病理学检查. 本文旨在提高普外科医生对该病的认识及诊治水平, 希望对临床医生有所帮助, 我们回顾性分析我中心2016-04临床诊断为原发性肝癌, 术后经病理学检查确诊为肝脏PEComa患者病例资料1例, 现报告如下.

1 病例资料

患者, 女, 39岁, 因体检发现肝占位1年于2016-04-04入住昆明医科大学第一附属医院, 查体未见明显异常, 血常规、肝功能及肿瘤标志物AFP、CEA、CA199、CA125等指标均在正常范围. 入院前曾在外院行上腹部增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示: 肝S5段见类圆形稍长T2、T1信号, 扩散加权成像呈高信号, 增强扫描动脉期明显强化, 门脉期及延时期强化减退, 大小约1.4 cm×1.3 cm, 考虑肝Ca可能. 入院后行上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: 肝S5段见类圆形稍低密度影, 直径约1.5 cm, 边界清晰, 增强动脉期呈明显强化, 延迟期强化消退, 肝Ca可能性较大. 经评估于2016-04-11行腹腔镜肝S5段肿瘤切除术, 术中于胆囊床右侧见一大小约1.5 cm红色实性肿物, 质软、界清. 距离肿物1 cm电刀烧灼切除线, 以超声刀、电凝钩离断肝组织, 完整切除肿物. 切开肿物见切面红褐色, 质软. 术后石蜡病理学检查确诊为肝脏PEComa, 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)、KI-67(+)、CD34血管(+)、AFP(-)、SYN(-)、CD56(-)、S-100(-)、EMA(-)、CK7(-)、CK19(-). 患者术后恢复良好, 无并发症, 术后第5天出院, 目前随访1 mo未见局部复发及远处转移.

2 讨论

肝脏PEComa是一种起源于血管的罕见的低度恶性肿瘤, 其恶性程度介于血管瘤与血管肉瘤之间, 常见于中年女性, 发病年龄为30-50岁, 与其他肝脏恶性肿瘤相比, 其远处转移率较低(约30%), 主要见于局部淋巴结、肺、腹膜、骨骼、脾和横膈[3-6]. 目前其病因不明, 发病机制尚不十分清楚, 可能与性激素、慢性乙型肝炎病毒感染、酗酒和氯乙烯接触史等因素相关[7]. 患者既往有剖宫产史, 邹晓明等[8]报道中有既往手术史者占75%, 有剖宫产史者占50%, 该病发病原因是否与既往剖宫产史相关, 查阅文献资料未见相关报道, 还需大宗数据进一步研究. 肝脏PEComa起病隐匿且缺乏特异性临床表现, 多数患者因体检发现肝脏占位性病变而入院诊治, 随着肿瘤不断生长可能会产生一系列压迫症状和体征, 如腹胀、腹部包块、肿瘤破裂出血等[9,10]. 影像学检查对肝脏PEComa的诊断有一定意义, 但鉴别诊断比较困难, 有研究[2]表明, CT联合MRI对本病的正确诊断率不太高, 仅有20%, 因此常常误诊为肝脏其他良性或恶性肿瘤. 本病例中CT平扫病灶呈低密度, 界限清晰, 增强扫描动脉期病灶强化明显

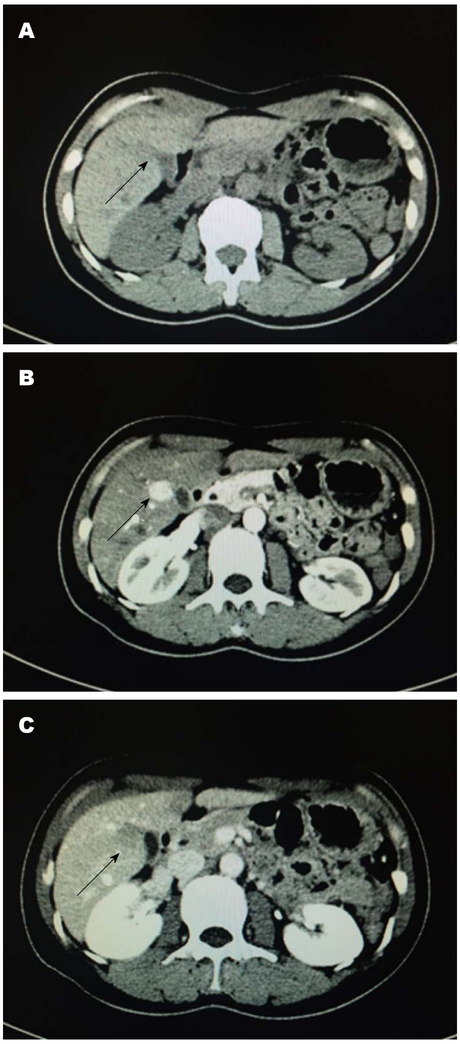


图 1　2016-04-05 CT图像. A: CT平扫显示病灶呈低密度, 圆形、边界清楚, 大小约1.5 cm(箭头所示); B: 动脉期: 病灶强化显著(箭头所示); C: 延迟期: 病灶强化减退(箭头所示).

(图1), MRI平扫长T1、T2信号, 增强动脉期及门脉期不同程度强化且动脉期较门脉期显著, 与相关文献报道[11,12]相符. 肝细胞癌常伴肝炎病毒感染、肝硬化, AFP常升高, 多呈膨胀性生长方式; 转移性肝癌CT平扫多表现为混合不均的等密度或低密度占位, 增强后早期病灶多呈不同程度强化, 延迟期常无强化, 典型表现为牛眼征. 肝脏PEComa的确诊依赖于病理检查及免疫组织化学, 肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞和/或树突状细胞组成, 内部含有黏液玻璃样基质或纤维间质, 瘤细胞胞质丰富, 呈透明或嗜酸性颗粒状, 并可见特征性胞质内血管分化; 同时表达黑色素标志物(HMB-45)与平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)是此类肿瘤瘤细胞的特点.

图 2　2016-04-11手术图像. 术中可见, 病灶位于胆囊床右下方, 色红, 边界清, 病灶孤立, 无周围血管、脏器侵犯(箭头所示).

肝脏PEComa大多数恶性程度较低, 预后较好, 且对放化疗不敏感, 手术是首选的治疗方法[13], 手术方式可根据病灶的位置选择不同的术式, 如规则性肝段、肝叶或半肝切除等, 本病例中肿瘤位于肝S5段, 病灶孤立, 无周围血管、脏器侵犯, 因此我们采用腹腔镜下肿瘤切除术, 手术时间115 min, 术中出血50 mL. 术中可见肿块位于胆囊床右下方, 色红, 边界清, 术中探查肿块质软, 无明显周围侵犯, 完整切除后肉眼观肿物切面红褐色, 质软(图2). 病理检查回报: 肿块为血管周上皮样肿瘤, 体积为1.2 cm×1.2 cm×1.2 cm, HE染色可见肿瘤细胞呈巢状排列, 周围分布血管样结构, 胞浆半透明, 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)(图3), 术后患者恢复良好, 无手术并发症. 有研究[14]指出, 部分患者未采取任何治疗方法而采用定期复查随访的方式, 仍能获得较好的预后, 也有少数报道肝脏PEComa患者出现复发、远处转移导致局部组织破坏、患者死亡. 由于目前世界范围内公开报道的病例较少, 随访时间较短, 因此其是否有恶性生物学行为尚不能完全肯定. Folpe等[15]提出, PEComa良、恶性分类标准: (1)良性肿瘤: 直径<5 cm, 非浸润性生长, 无高的核分级和细胞高密度, 核分裂≤1个/50HPF, 无坏死及血管侵犯; (2)恶性潜能未定: 仅有核的多形性/多核巨细胞或仅肿瘤直径>5 cm; (3)恶性肿瘤: 具有1个或更多下列相关指标: 肿瘤直径>5 cm, 浸润性生长, 高的核分级和细胞高密度, 核分裂≥1个/50HPF, 坏死, 血管侵犯.

总之, 肝脏PEComa是一种罕见的肝脏间叶肿瘤, 可分为良性和恶性, 但良性者不排外有潜在恶变的可能性, 起病隐匿, 缺乏典型临

■应用要点
肝脏PEComa是一种起源于血管的罕见的低度恶性肿瘤, 其恶性程度介于血管瘤与血管肉瘤之间, 常见于中年女性, 术后需长期随访, 以便临床医师能够对复发和转移灶及时做出处理.

同行评价
本文总体上具有一定的研究价值, 思路也较清晰. 此为个例报道, 从术前诊断、手术治疗、到术后病理及免疫组织化学诊断, 资料齐全, 该报道对临床及病例收集总结具有一定参考价值.

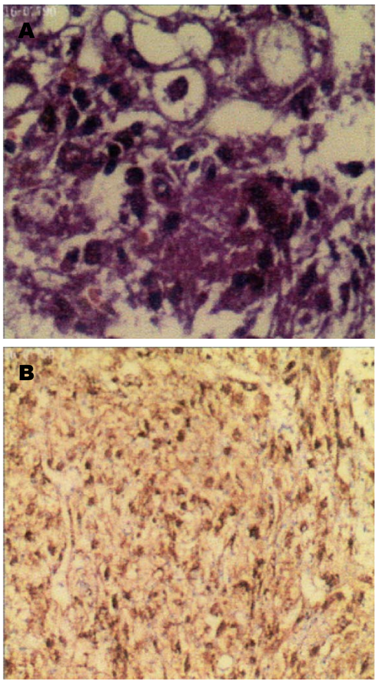


图 3 2016-04-27肿瘤HE染色及免疫组织化学结果. A: HE×40, 肿瘤细胞呈巢状排列, 周围分布血管样结构, 胞浆半透明; B: 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)、KI-67(+).

床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 病理学检查是目前唯一确诊方法, 治疗以手术切除为主, 术后需长期随访, 以便临床医师能够对复发和转移灶及时做出处理.

3 参考文献

1 夏秋媛, 饶秋, 沈勤, 刘标, 李莉, 石群立, 时姗姗, 余波, 章如松. 血管周上皮样细胞肿瘤免疫表型分析. 中华病理学杂志 2013; 42: 381-385
2 Yang X, Li A, Wu M. Hepatic angiomyolipoma: clinical, imaging and pathological features in 178 cases. *Med Oncol* 2013; 30: 416 [PMID: 23292871 DOI: 10.1007/s12032-012-0416-4]
3 Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, Schirmacher P, Weitz J, Friess H, Buchler MW, Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107: 2108-2121 [PMID: 17019735 DOI: 10.1002/cncr.22225]
4 Lv P, Lin J. MRI findings of a hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Quant Imaging Med Surg* 2012; 2: 237-238 [PMID: 23256087 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.07.01]
5 Jurczyk M, Zhu B, Laskin W, Lin X. Pitfalls in the diagnosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma by FNA and needle core biopsy. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 516-520 [PMID: 23288560 DOI: 10.1002/dc.22943]
6 周易, 林江, 曾蒙苏, 石园. 五例肝脏上皮样血管内皮瘤的影像表现与病理对照分析. 中华放射学杂志 2008; 42: 432-434
7 Ji ZF, Shen XZ, Zhang DY, Liu HY, Zhou Y, Guo MY, Dong L. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a report of six patients. *J Dig Dis* 2010; 11: 254-258 [PMID: 20649740 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00447.x]
8 邹晓明, 张生彬. 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤的临床特点及诊治. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 855-857
9 Zhao LJ, Yang YJ, Wu H, Huang SM, Liu K. Perivascular epithelioid cell tumor of the liver: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1665-1668 [PMID: 23832736]
10 Selvaggi F, Risio D, Claudi R, Cianci R, Angelucci D, Pulcini D, D'Aulerio A, Legnini M, Cotellese R, Innocenti P. Malignant PEComa: a case report with emphasis on clinical and morphological criteria. *BMC Surg* 2011; 11: 3 [PMID: 21272348 DOI: 10.1186/1471-2482-11-3]
11 Khaja F, Carilli A, Baidas S, Sriharan A, Norford S. PEComa: A Perivascular Epithelioid Cell Tumor in the Liver-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med* 2013; 2013: 904126 [PMID: 24489554 DOI: 10.1155/2013/904126]
12 Tan Y, Xiao EH. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): dynamic CT, MRI, ultrasonography, and pathologic features--analysis of 7 cases and review of the literature. *Abdom Imaging* 2012; 37: 781-787 [PMID: 22278345 DOI: 10.1007/s00261-012-9850-1]
13 Amin S, Chung H, Jha R. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: MR imaging findings. *Abdom Imaging* 2011; 36: 407-414 [PMID: 21079951 DOI: 10.1007/s00261-010-9662-0]
14 Thin LW, Wong DD, De Boer BW, Ferguson JM, Adams L, Macquillan G, Delriviere L, Mitchell A, Jeffrey GP. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: challenges in diagnosis and management. *Intern Med J* 2010; 40: 710-715 [PMID: 19712200 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02043.x]
15 Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-1575 [PMID: 16327428 DOI: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4319

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4319-4322
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习

武 军, 田字彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇

武军, 田字彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

武军, 副教授, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗.

作者贡献分布: 武军负责论文的总体设计及书写; 田字彬负责写作指导与审阅; 武军、赵清喜、孔心涓、刘思良及李晓宇参与该患者住院期间的临床治疗、观察与讨论.

通讯作者: 武军, 副教授, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. wujun_qy@sina.com
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2016-08-16
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Xin-Juan Kong, Si-Liang Liu, Xiao-Yu Li

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Xin-Juan Kong, Si-Liang Liu, Xiao-Yu Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Wu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. wujun_qy@sina.com

Received: 2016-08-16
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

Pancreatic carcinoma (PC) is rarely present with acute pancreatitis as the first manifestation. Here we report such a case in a 47-year-old male patient. We also reviewed the relevant literature to summarize the clinical characteristics and diagnostic methods for this rare condition. Clinicians should raise their awareness of the occurrence of acute pancreatitis as the first manifestation of PC.

Key Words: Pancreatitis; Pancreatic carcinoma; Diagnosis; Therapy

Wu J, Tian ZB, Zhao QX, Kong XJ, Liu SL, Li XY. Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4319-4322 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4319

摘要

以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)在临床上比较少见. 我们报道了1例以AP为首发表现的PC患者的临床诊治经过, 并结合相关文献复习, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 临床医生应警惕以AP为首发表现的PC的发生, 及时进行诊治.

关键词: 胰腺炎; 胰腺癌; 诊断; 治疗

核心提要: 此文报道了1例少见的以急性胰腺炎

■**背景资料**
胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是一种恶性度很高的消化系肿瘤, 其发病率在全球范围内逐年上升. PC患者预后极差, 5年生存率不到5%. 原因是早期检出率低, PC早期症状隐匿, 缺乏特异性表现, 当出现典型症状时多已属中、晚期. 因此对PC早期诊断极其重要. 以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的PC在临床上比较少见. 本文通过1例以AP为首发表现的PC患者的诊治经过并复习文献, 总结此类少见患者的临床特点, 与临床医师分享经验.

■**同行评议者**
高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

■研发前沿
如何在MAP患者中发现以AP为首发表现的PC患者, 建议对于反复发作的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 动态监测CA19-9变化, 常规行上腹部增强CT检查, 以尽早发现以AP为首发表现的PC患者.

■相关报道
Mujica等报道以AP为首发表现的PC患者的临床特征是AP的反复发作, 甚至在胰腺炎治疗期间仍有多次发作, 89%的患者为MAP, 患者发病年龄较大, 平均年龄为58岁, 60%的患者为男性. Mujica等并提出PC导致AP的机制可能为: 肿瘤导致胰管的机械性阻塞; 肿瘤引起血管阻塞所致胰腺缺血; 肿瘤组织直接激活胰酶.

为首发表现的胰腺癌患者的临床诊治经过, 并结合相关文献, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 提醒临床医生尽早发现并及时进行治疗.

武军, 田字彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇. 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4319-4322 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4319

0 引言

多数胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)患者起病隐匿, 早期症状不典型, 可表现为上腹部不适, 隐痛, 消化不良或腹泻, 常易与其他消化系统疾病相混淆[1]. 以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的PC在临床上比较少见[2,3]. 现将青岛大学附属医院1例以AP为首发症状的PC报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 47岁, 因上腹痛5 d于2011-04-01入院. 5 d前进食大量生鱼片后出现上腹痛, 持续性, 阵发性加重, 伴本部放射痛, 无发热、畏寒、寒战, 无恶心、呕吐, 无腹泻, 发病后体质量下降约5公斤. 既往有银屑病史10余年. 入院查体: T 37 ℃ P 80次/分 R 20次/分 BP 124/80 mmHg. 巩膜无黄染, 睑结膜无苍白, 心肺未见异常, 腹平软, 中上腹压痛, 无反跳痛, 肝、脾未触及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音无异常, 双下肢无水肿. 辅助检查: 外院血淀粉酶1300U/L(2011-03-27), 腹部B超示轻度脂肪肝, 胰腺显示欠清晰(2011-03-27), 上腹CT示肝顶低密度灶(2011-03-30). 入院诊断: (1)轻度AP(mild AP, MAP); (2)银屑病. 入院后辅助检查: 血常规: WBC 7.74×10^9/L, N 72.5%, HGB 145 g/L, PLT 288×10^9/L; 血凝常规无异常; 尿酮体2+; 血淀粉酶456 U/L(32-110 U/L); 血CA19-9 61.73 U/mL(0-39 U/mL); 生化全套未见明显异常(2011-04-02). 2011-04-06上腹部CT: 胰腺实质密度均匀, 胰周间隙密度轻度增高、模糊, 左侧肾筋膜轻度增厚, 提示胰腺炎可能性大. 入院后给以禁饮食、抑酸、抗炎、补液及静脉营养支持治疗, 患者腹痛有所减轻, 仍有反复; 2011-04-08诉上腹痛加重, 卧位时著, 坐位减轻, 血淀粉酶487 U/L, 加用奥曲肽皮下注射, 加强静脉营养, 腹痛逐渐减轻, 但仍有腹部不适, 血淀粉酶较前下降, 最低至177 U/L(2011-04-22), 2011-04-14复查上腹部CT: 胰腺实质密度均匀, 胰周间隙密度轻度增高、模糊. 考虑AP可能性大. 住院期间胃镜示慢性浅表萎缩性胃炎. 肠镜示大肠多发息肉, 病理示增生性息肉. 2011-04-25复查血CA19-9 144.60 U/mL, 较前明显升高, 血淀粉酶188U/L(2011-04-25). 建议患者行上腹部增强CT检查, 2011-04-28上腹部增强CT(图1): 胰头部略增大饱满、胰头钩突部可见斑片状异常强化灶、边界不清、三期呈略低密度, 胰头边缘毛糙、后方可见多个轻度肿大淋巴结影, 胰腺体尾部未见明显异常改变. 结论: 胰头异常强化灶并周围改变, 不除外胰头肿瘤合并胰腺炎(图1). 外院PET-CT(2011-05-04): (1)胰头肿大, 代谢活性增高, 延迟显像代谢活性进一步升高, 符合胰头癌表现; (2)胰体、胰尾略肿胀, 延迟显像代谢活性减低, 阻塞性炎症可能; (3)胰管可疑扩张, 胆总管轻度扩张, 胆囊轻度增大. 外院手术病理示(胰腺)中分化腺癌. 最终诊断: PC并AP.

2 讨论

本患者在高蛋白饮食后, 以上腹痛伴背痛急性起病, 血淀粉酶明显升高, 超过正常值3倍以上, 按照2013年中国AP诊治指南[4], MAP诊断明确, 但经常规治疗后, 患者临床症状反复, 血淀粉酶下降速度较慢, 且血CA19-9进行性升高, 上腹部增强CT及PET-CT提示PC并AP, 最终经手术证实.

PC是一种发病隐匿且恶性度很高的消化系统肿瘤, 预后极差, 研究[1]表明, 大约60%的PC患者在确定诊断时已发生远处转移, 25%患者为局部晚期, 不能行根治性切除术, 中位生存期仅为6-9 mo, 能够手术切除的仅15%, 中位生存期15 mo, 5年生存率5%左右. 近年来, PC发病率在国内呈快速上升的趋势[1], 因此对PC早期诊断极其重要.

以AP为首发表现的PC在临床上并不多见, Modolell等[2]报道约3%的PC患者首发表现为AP, 国内孙昌勤等[3]报道约6%的PC患者首发表现为AP; 以AP为首发表现的PC患者的另一临床特征是AP的反复发作, 甚至在胰腺炎治疗期间仍有多次发作, 且多为MAP. Mujika等[5]

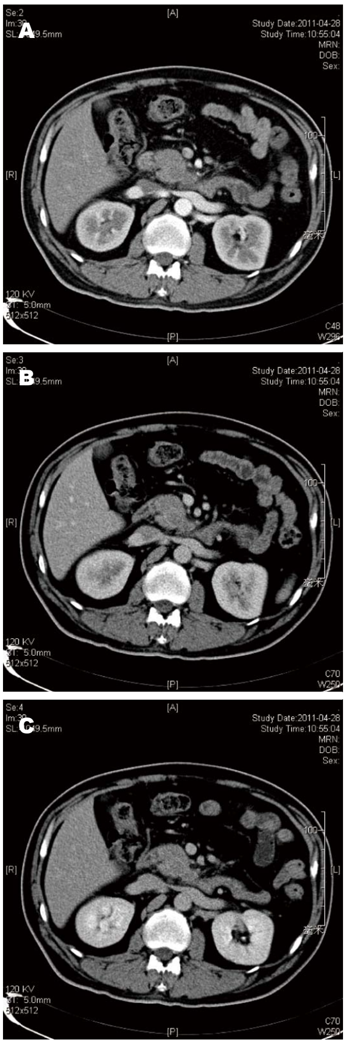


图 1 上腹部增强CT. A: 动脉期; B: 门脉期; C: 延迟期.

报道, 45例继发于PC的AP患者, 在明确PC诊断前AP平均发作2次以上, 最多达15次, 89%的患者为MAP, 且发病年龄较大, 平均年龄为58岁, 60%的患者为男性. Mujika等[5]提出PC可以导致胰腺实质的急性感染, 其机制为: 肿瘤导致胰管的机械性阻塞; 肿瘤引起血管阻塞所致胰腺缺血; 肿瘤组织直接激活胰酶. AP的病因持续存在, 保守治疗不能或仅暂时使胰腺炎症消退, 而使胰腺炎持续或反复发作. 胰腺其他恶性肿瘤亦可以AP为首发表现, 我们曾报道过1例以重度AP为首发表现的胰腺原发T细胞淋巴瘤[6].

CA19-9是目前诊断PC最常用的肿瘤标志物, 并且在评估PC切除性、预测预后及监测疾病进展方面起重要作用, 也可用于作为对化疗的反应及术后再发风险的评估[7]. CA19-9是一种糖蛋白, 属于唾液酸化Lewis血型抗原, 约有5%-10%的人不表达Lewis类抗原, 因此部分PC患者CA19-9的血清浓度不升高[7]. 傅德良等[8]报道CA19-9诊断PC的敏感性为82.8%, 联合CA50、CA125检查时敏感性增至90.2%. 有研究显示, 以AP为首发表现的PC患者的CA19-9水平可以升高也可以正常[9], 对于CA19-9水平升高的AP患者, 虽然要考虑到患PC的可能性, 但对于CA19-9水平正常者也需要结合其他的辅助检查手段来排除PC, 动态监测CAl9-9变化对协助诊断AP为首发表现的PC有着重要的作用[10]. 本病例发病时CA19-9轻度升高, 22天后复查较前明显升高, 提示存在PC可能, 通过上腹部增强CT及PET-CT检查进一步确诊.

影像学检查在PC的诊断中起重要作用. CT薄层动态增强扫描是诊断PC的最常用方法, 典型PC的增强CT扫描动脉期表现为均匀或不均匀的低密度病灶, 边缘呈规则或不规则的环状强化. 研究发现, 增强CT对PC的诊断敏感度为75%, 特异度为72.7%, PET-CT对PC的诊断敏感度为85%, 特异度为81.8%, 均高于增强CT, PET-CT结合增强CT检查PC的灵敏度为100%, 特异度为90.9%. 在PC的分期方面, 增强CT诊断Ⅰ期和Ⅱ期PC的灵敏度高于PET-CT, 但对于Ⅲ期和Ⅳ期PC患者, PET-CT则可发现更多的淋巴结转移和远处转移. 因此, 将PET-CT与增强CT结合是诊断和分期PC的好方法[11]. 内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)对于胆管结石、PC和胰腺囊肿诊断的敏感性和特异性均较高, 在难以确定病因及反复发生的胰腺炎中, 高度怀疑恶性肿瘤时, 应早期行EUS-FNA获取胰腺病理以明确诊断[12].

PC在早期发展过程中即可引起胰管阻塞和胰管内压升高, 此时在诱发因素如酒精、高脂肪及高蛋白饮食作用下, 可能较正常胰腺更易引起AP, 所以AP有可能就成为PC患者的少有的早期临床表现, 此时患者临床表现往往不提示PC的诊断, 行平扫CT检查时, 可能因为急性期炎症渗出造成胰腺实质密度减低, 掩盖了自身表现为低密度的胰腺肿瘤的存在[13], 由于此时多为MAP, 增强CT不是常规检查, 可能会遗漏PC的存在.

因此, 我们必须重视以AP为首发表现的PC患者的临床表现的特点, 对于无胆系结石病史, 有或没有饮食方面诱因的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 常规治疗效果欠佳或症状

■创新盘点

作者不仅报道了1例少见的以AP为首发表现的PC患者的临床诊治经过, 并且结合国内外相关文献, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 提醒临床医生做到早期发现, 及时进行诊治. 由于大多数以AP为首发表现的PC患者为反复发作的MAP, 中老年男性患者多见, 作者建议对于此类患者应动态监测CAl9-9变化, 常规行上腹部增强CT检查, 以尽早发现以AP为首发表现的PC患者.

■应用要点

对于无胆系结石病史, 有或没有饮食方面诱因的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 常规治疗效果欠佳或症状反复发作, 应注意监测CA19-9的动态变化, 及时行上腹部增强CT检查, 必要时行PET-CT及EUS-FNA检查, 及早发现以AP为首发表现的PC患者, 做到早期诊断, 早期治疗, 从而达到改善PC预后的目的.

■同行评价
本文报道了1例以AP为首发表现的PC的病程及诊断过程, 对广大医生临床的诊断有一定指导意义.

反复发作, 应注意监测CA19-9的动态变化, 及时行上腹部增强CT检查, 必要时行PET-CT及EUS-FNA检查, 做到早期诊断, 早期治疗, 才能达到改善PC预后的目的.

4 参考文献

1 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版). 临床肝胆病杂志 2014; 30: 970-980

2 Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 82-84 [PMID: 10436792 DOI: 10.1093/annonc/10.suppl_4.S82]

3 孙昌勤, 范耀刚, 陈建勋, 王何斌. 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺癌诊治探讨(附11例报告). 中华肝胆外科杂志 2006; 8: 530-531

4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222

5 Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21: 329-332 [PMID: 11075985 DOI: 10.1097/00006676-200011000-00001]

6 武军, 田字彬, 张翠萍, 赵洪芹. 疑难病例析评第175例腹痛一发热一消瘦一腹部包块. 中华医学杂志 2009; 89: 860-862

7 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021]

8 傅德良, 倪泉兴, 虞先浚, 华宇明, 徐近, 陈炜, 张群华, 张延龄. 血清肿瘤标记物联合检测在胰腺癌诊治中的作用. 外科理论与实践 2001; 6: 82-84

9 王健, 谢敏, 包善华. 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌—附21例分析. 胰腺病学 2006; 6: 352-354

10 吴坚芳, 陆喜荣, 徐宏伟, 戴彦苗, 许邹华, 徐进康. 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺癌三例. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 51-53

11 张森, 李彪, 王华枫, 鲍昭芳, 张敏, 徐昊平, 翟歌. 18F-FDG PET-CT与增强CT在胰腺癌诊断和分期中的价值比较. 诊断学理论与实践 2009; 8: 50-54

12 Brand B, Pfaff T, Binmoeller KF, Sriram PV, Fritscher-Ravens A, Knöfel WT, Jäckle S, Soehendra N. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1221-1228 [PMID: 11145297 DOI: 10.1080/003655200750056736]

13 Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, Fujiwara T, Egashira H, Koizumi K, Saito I, Endo Y, Koizumi S, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Kurata M, Honda G. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 628-633 [PMID: 23494612 DOI: 10.1007/s00534-013-0598-y]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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.

■《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.

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, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的"分子量"应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); "原子量"应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括"0")且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用"的研究"或"的观察"等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线"-"分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: "马连生"的汉语拼写法为"Lian-Sheng Ma".

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$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、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用"顺序编码制"的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在"Pang等"的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2016年国内国际会议预告

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈绍勤 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

陈晓鹏 教授
皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

邓安梅 教授
第二军医大学长海医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

范辉 副教授
南通市第二人民医院消化科

方哲平 主任医师
江省台州医院肝胆外科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

傅剑华 教授
中山大学附属肿瘤医院胸外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院省肿瘤研究所

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

华海清 教授
解放军第八一医院全军肿瘤中心肿瘤内三科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

黄志刚 主任医师
上海同济大学附属东方医院

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

蒋晓东 教授
江苏省连云港市第一人民医院

金博 主任医师
解放军第309医院（总参谋部总医院）消化内科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝瑞 教授
南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

芦永福 副教授
青海大学附属医院消化科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

邱云峰 主任医师
上海市宝山区大场医院普外科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭诗云 教授
武汉大学人民医院消化Ⅱ科

汪昱 主任医师
上海市第六人民医院普外科

王春英 副主任护师
山东省肿瘤医院

王刚 副研究
哈尔滨医科大学附属第一医院

王良静 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院

谢会忠 教授
海南省农垦总医院消化科

张方信 主任医生
兰州军区兰州总医院消化科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

Baishideng®

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

ISSN 1009-3079

9 771009 307056 31>