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

2017 年 1 月 18 日　第 25 卷　第 2 期　(Volume 25 Number 2)



2/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年一月十八日
第二十五卷
第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
荚卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木•阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长淼教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年1月18日 第25卷 第2期 (总第550期)

述评

107　肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用

刘龚翔, 甘华田

114　数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴

基础研究

122　siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬

临床研究

129　TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾

139　趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康

147　咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴超, 沈梅芬

文献综述

159　人肝癌细胞株的特性及其实验应用

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉

166　MicroRNA调控TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化机制

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

172 DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展

张雅君, 刘春雷, 关晓辉

178 腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响

孙宝房, 陈强谱

研究快报

185 术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察

毛沅英

190 细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点

朱勇, 李丽, 张跃新

临床经验

194 九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性

杨湾, 张春椿

199 超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比

贺亭, 杨引洪, 张桢贞

病例报告

204 自身免疫性胰腺炎报告1例

张心月, 李登欣

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017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

113　《世界华人消化杂志》参考文献要求
128　《世界华人消化杂志》修回稿须知
146　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
171　《世界华人消化杂志》外文字符标准
177　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
184　《世界华人消化杂志》栏目设置
203　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
208　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王凯峰, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院肿瘤诊治中心. 主要从事肿瘤复发转移的防治与数理医学研究. 参与多项国家973项目和211项目研究. 先后主持浙江省自然科学基金、浙江省教育厅、卫生厅、浙江大学、CSCO等研究项目. 在日本癌症年会及世界肝脏病大会上进行口头、壁报交流, 获得国内癌痛优秀病例征文一等奖及中国肿瘤临床肿瘤会议优秀论文三等奖, 获专利1项. 目前进行的《恶性肿瘤微创治疗的数学模型建立的交叉学科研究》, 在国内肿瘤微创基础研究方面处于领先地位.

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 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-01-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 2 January 18, 2017

EDITORIAL

107 Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Liu GX, Gan HT

114 Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives

Wang KF, Mo LQ, Kong DX

BASIC RESEARCH

122 Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480

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

CLINICAL RESEARCH

129 Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis

Zhang L, Xiao J, Zhang XM, Zhao Q, Xu L, Li J

139 Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis

Yang J, Huang XB, Hao XY, Wei L, Jing WT, Guo TK

147 Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis

Wen ZJ, Wang WT, Mei BB, Wu C, Shen MF

REVIEW

159 Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines

Nong YX, Huang JL, Huang ZS, Zhou XH

166 MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway

Ran LJ, Liang J, Deng X

172 DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer

Zhang YJ, Liu CL, Guan XH

178 Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Sun BF, Chen QP

RAPID COMMUNICATION

185 Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension

Mao YY

190 Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases

Zhu Y, Li L, Zhang YX

CLINICAL PRACTICE

194 Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome

Yang W, Zhang CC

199 Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception

He T, Yang YH, Zhang ZZ

CASE REPORT

204 Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report

Zhang XY, Li DX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 2 January 18, 2017

APPENDIX
Ⅰ - Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Professor, Associate Chief Physician, Cancer Center, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang 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: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.107

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 107-113
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用

刘龚翔, 甘华田

刘龚翔, 甘华田, 四川大学华西医院老年消化内科 四川省成都市 610041

甘华田, 教授, 主要从事炎症性肠病与老年消化疾病相关的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470826.

作者贡献分布: 本文由甘华田设计审阅; 刘龚翔执笔写作.

通讯作者: 甘华田, 教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院老年消化内科.
ganhuatian@hotmail.com

收稿日期: 2016-07-05
修回日期: 2016-07-25
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2017-01-18

Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Gong-Xiang Liu, Hua-Tian Gan

Gong-Xiang Liu, Hua-Tian Gan, Department of Geriatric Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470826.

Correspondence to: Hua-Tian Gan, Professor, Department of Geriatric Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Xiang, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ganhuatian@hotmail.com

Received: 2016-07-05
Revised: 2016-07-25
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2017-01-18

Abstract

Both enteric nervous system and intestinal epithelial barrier are vital components to ensure gut homeostasis. Recent studies have shown the implications of their close relationship for gut health and disease. By secreting neurotransmitters, the enteric nervous system plays an important role in regulating the epithelial barrier function. Meanwhile, communicating largely through the vagal nerve, the central nervous system could also interact with the intestinal epithelium through the enteric nervous system. Although the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease remain elusive, increasing evidence has shown that the dysregulation of enteric nervous system affects both epithelial integrity and barrier function, which contributes to the occurrence and development of inflammatory bowel disease. This review will summarize the current knowledge regarding the effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier and its implication in the development of inflammatory bowel disease.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric nervous system; Intestinal epithelial barrier; Inflammatory bowel disease; Enteric neurotransmitters; Enteric glial cells

Liu GX, Gan HT. Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 107-113 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/107.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.107

背景资料
肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)主要由单层肠上皮细胞及其之间的细胞连接构成, 其功能缺陷主要由表现为IEB通透性增加以及肠上皮修复功能减弱. 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)可通过多种途径加强或减弱IEB功能, 进而对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生与发展产生不同的影响.

同行评议者
冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

研发前沿

探索不同神经递质或神经调节因子对IEB的影响及其在肠道疾病中的启示是本研究领域中的热点及重点. 进一步揭示神经递质或神经调节因子的作用靶点及观察神经递质类药物对于IBD患者的治疗效果, 这是今后研究中亟待解决的问题.

摘要

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)与肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)均是参与维持肠道“稳态”的重要组织结构. 近年来, 越来越多的证据表明ENS与IEB之间具有密切的联系. 肠神经元细胞、神经胶质细胞可通过分泌神经递质、神经调节因子等多种物质持续地、多维度地对肠黏膜上皮屏障的功能与状态产生影响. 同时, 中枢神经系统也可通过迷走神经等间接的激活ENS, 进而与肠上皮产生联系. 目前炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因及发病机制尚不清楚, 但已有较多研究显示ENS对IEB的影响参与IBD的发生与发展. 因此, 本文将以文献综述的形式就这一方面的研究进展进行简单阐述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠神经系统; 肠上皮屏障; 炎症性肠病; 肠神经递质; 肠神经胶质细胞

核心提要: 肠神经系统与肠上皮屏障均是参与维持肠道“稳态”的重要组织结构. 近年来研究显示两者之间的紧密联系参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生与发展. 将目光聚焦于此有望进一步揭示IBD病因, 同时也为疾病治疗提供新的方向.

刘龚翔, 甘华田. 肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 107-113 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/107.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.107

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD). 近年来, 随着经济的发展, 我国IBD的发病率不断增加, 已逐渐成为危害人们健康的常见病和难治性疾病. IBD病因复杂, 其确切发病机制仍不清楚, 但已有大量研究[1]表明肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)功能缺陷是参与IBD发生发展的重要因素之一. 另一方面, 随着研究的深入, 人们也开始逐渐认识到肠神经系统(enteric nervous system, ENS)在IBD发生发展中所起到的重要作用[2-4]. 同时, 越来越多的文献表明, ENS与IEB关系密切: 神经元细胞、神经胶质细胞及其他们分泌的神经调节因子均可对肠黏膜上皮屏障产生影响[5]. 目前甚至有文献提出“神经-胶质细胞-上皮单位”的概念来凸显ENS与IEB的密切联系[6]. 因此, 本文现就ENS对肠黏膜上皮屏障的影响及其在IBD发生发展中作用作一综述.

1 IEB

IEB功能缺陷是IBD发生发展中的重要因素, 同时也是IBD的主要疾病特征[7,8]. 其功能缺陷主要由于多种原因造成的IEB通透性(包括细胞旁通透性及跨细胞通透性)增加以及肠上皮修复功能减弱[9]. 上皮屏障功能缺陷易产生“肠漏症”, 使得大量细菌及食物抗原进入结肠组织, 产生过度的免疫反应, 促进IBD的发生与发展[1,9].

IEB主要由单层肠上皮细胞及其之间的细胞连接构成. 正常情况下该屏障具有高度的选择通透性: 在允许营养物质通过的同时限制肠腔内的细菌或大分子向黏膜固有层的过度渗入[10]. 构成IEB的细胞间连接主要分为3类, 即黏着连接(adherent junction, AJ)、桥粒及紧密连接(tight junction, TJ). AJ及桥粒依靠其强力的黏附力为上皮屏障提供了足够的机械强度, 而存在于肠上皮细胞顶端的TJ则通过形成顶端闭锁结构而主要发挥封闭相邻细胞间隙及调节细胞旁通透性的作用[11]. TJ由多种跨膜蛋白组成, 如封闭蛋白、闭合蛋白、紧密连接蛋白(zonula occludens, ZO)及连接黏附分子等. 这些蛋白相互连接, 同时通过ZO蛋白与肌动蛋白骨架系统相连, 进而形成稳定的连接系统[12]. 正常情况下, 细胞连接中的各种结构蛋白总是处于动态的循环与精密的调控之中. 但当上述机能出现功能障碍时, 则有可能导致上皮屏障功能障碍及IBD的发生[10]. 来自基因组学的研究也证实了细胞间连接相关蛋白基因多态性与IBD的发生发展密切相关[13,14].

另一方面, 肠道上皮细胞的凋亡、增殖与更新也与IEB的功能状态密切相关. 肠上皮细胞起源于肠黏膜隐窝基底部中的干细胞, 正常情况下每3-5 d更新1次. 如果肠上皮细胞的生理性增殖或凋亡发生改变亦可导致IEB功能受损, 进而促进IBD的发生与发展[15].

2 ENS

ENS是外周最大、最复杂的自主神经系统, 包含交感、副交感神经及非肾上腺素非胆碱能

神经, 能独立于中枢神经系统(central nervous system, CNS)对胃肠功能进行调控[5]. 同时ENS也包含了迷走神经、脊神经等CNS传入神经, 成为“脑-肠轴”中重要的中继站[5,16], 因此CNS亦可通过影响ENS的活动而调节胃肠功能. 在微观上, ENS主要由肠神经元细胞及肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)组成. 肠神经元通过神经轴突相互连接形成网络, 并由神经胶质细胞支持着, 在肠道内形成了以黏膜下从及肠肌从为代表的神经网络[4]. 近年来, 通过神经逆行示踪染色等技术显示ENS于肠黏膜层亦广泛分布并相互连接呈网状结构[17,18], 构成所谓的“黏膜从”. 该处的神经元细胞与神经胶质细胞可通过细胞凸起或通过分泌神经递质与肠免疫细胞或肠上皮细胞进行密切的接触, 进而参与维持并调控IEB功能[5,19].

近年来, 人们开始逐渐认识到ENS在参与调节与维持IEB中所起到的重要作用以及这种作用在胃肠道疾病(如IBD)发生发展中的启示[5]. 在肠道炎症中, 研究提示ENS可通过多种直接或间接途径影响IEB通透性和/或IEB修复功能, 加强或减弱IEB功能, 进而对IBD的发生与发展产生不同的影响.

3 ENS对IEB的影响及其在IBD的发生发展中的作用

3.1 肠神经元细胞 肠神经元细胞主要通过分泌神经递质对IEB功能产生影响. ENS可分泌30多种神经递质并且多数肠神经元均具有表达多种神经递质的能力[20]. 研究[6]显示不同的神经递质对上皮屏障的通透性具有不同的影响, 同时部分神经递质还参与调节肠上皮细胞的增殖与创伤修复. 目前研究较为集中的神经递质主要为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP).

3.1.1 ACh: ACh是典型能增加肠上皮细胞旁及跨细胞通透性的神经递质. Cameron等[21]使用河豚毒素阻断肠神经元或使用阿托品阻断胆碱能神经元均可显著降低IEB的通透性, 而胆碱能受体激动剂(乌拉胆碱)可显著增加IEB大分子的通透性及肠上皮细胞中核内体的面积(跨细胞通透性检测指标). 同时, 乌拉胆碱增强IEB通透性的效应可被阿托品阻断却无法被河豚毒素阻断, 意味着胆碱能受体位于肠黏膜上皮细胞或其他相关细胞之上而非ENS之上. ENS可通过持续性分泌神经递质(如ACh)来调节IEB的通透性. 在疾病状况下, Gareau等[22]的研究显示应激刺激造成的IEB通透性增高可能与结肠组织中胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的表达增加有关. ChAT是合成ACh的关键限速酶, 应激可能导致肠道胆碱能神经过度激活从而增强IEB的通透性, 而胆碱及烟碱受体拮抗剂可阻断上述过程. 结肠炎症中也显示出类似的过程, Saijo等[23]使用胆碱受体拮抗剂(丁基东莨菪碱)抑制ENS活动可抑制葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎的肠上皮损伤, 进而抑制结肠炎的进展. 另外, ACh还可通过影响免疫细胞而对IEB通透性产生影响. Wallon等[24]的研究显示UC患者IEB通透性增高与胆碱能神经系统激活嗜酸性粒细胞与肥大细胞相关, 同样, 阿托品可逆转上述过程.

3.1.2 VIP: 在ENS中, VIP是一种重要的促分泌性神经递质. VIP神经元主要分布于黏膜下从, 其神经突起向黏膜及上皮广泛投射[25,26]. 同时, 肠上皮细胞亦广泛表达VIP受体-VPAC1[27]. 随着研究的深入, 目前已发现VIP是参与调节IEB通透性的主要神经递质之一. Neunlist等[25]的研究显示电场刺激黏膜下层组织中的神经元可使共培养的结肠上皮通透性下降, 同时显著上调TJ相关蛋白(ZO-1蛋白)的表达. 而河豚毒素或VIP受体阻滞剂可阻断上述效果. 另外, 在使用河豚毒素阻断肠神经元的情况下, 单独给予结肠上皮VIP却可复现上述电场刺激所产生的现象. 在结肠炎症中, Conlin等[28]的研究显示VIP能明显改善柠檬酸杆菌引起的结肠上皮损伤及上皮通透性的增高, 而这一效应与VIP能减少TJ相关蛋白(ZO-1蛋白、闭合蛋白以及封闭蛋白-3)的重分布有关. 同样, VIP亦能通过免疫调节作用间接的对IEB产生保护作用[29].

另外, VIP还参与调节肠上皮细胞的增殖而影响上皮屏障功能. Toumi等[30]的研究显示电刺激肠神经元可通过释放VIP来抑制人结肠上皮细胞的增殖. 在VIP敲除小鼠中可发现结肠隐窝结构的异常、结肠上皮增殖与迁移的异常以及上皮细胞凋亡增加, 同时伴随结肠通透性的改变. 与野生型小鼠相比, 使用二硝基苯磺酸(dinitrobenzenesulfonate, DNBS)或硫酸葡聚糖(dextran sulfate, DSS)可在VIP敲除小鼠中诱导出更为严重的肠道炎症[31].

3.2 EGC 作为ENS重要的组成部分, EGC的数

相关报道
ENS对IEB功能状态的影响主要是由可溶性的神经递质或神经调节因子介导的. 同时, 这些递质或因子还参与调节肠免疫系统功能. 因此, 深入了解ENS、肠黏膜上皮屏障与肠免疫系统这三者之间的联系对于揭示IBD的病因有重大意义.

创新盘点
以往有关IBD发病机制的研究多集中在遗传、环境、感染和免疫方面, 而ENS异常在IBD发生发展中的作用却较为忽视. 本文关注于ENS对IEB的影响及其在IBD发病机制中的启示作用, 有助于进一步揭示IBD的病因.

量近4倍于肠神经元. 长久以来, EGC仅被认为对肠道神经元起保护及支持作用. 直到近年来随着选择性EGC剥离动物模型的进展, 我们才开始认识到EGC在维持IEB功能中所起到的重要作用[32]. Savidge等[33]采用基因敲除方法选择性地去除小鼠EGC造成了严重的IEB功能障碍, 使上皮通透性的增加、修复能力减弱, 最终导致小鼠肠道炎症、出血及坏死, 出现与人类IBD极为相似的临床和病理改变. 在细胞试验中, EGC表现出与星形胶质细胞在维持血脑屏障中相似的特性, 能降低与之共培养的肠上皮细胞层的细胞间通透性并显著增强ZO-1蛋白及闭合蛋白的表达. 进一步研究表明S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)是介导EGC上述能力的关键物质: 在剥离EGC的小鼠中注射GSNO可预防上皮损伤甚至阻断因剥离EGC而引起的结肠炎. 另外, GSNO可降低CD患者肠上皮组织的通透性却对健康患者无效, 提示EGC源性GSNO功能缺陷可能参与了CD的发生与发展[33].

随着研究的进展, 研究者们还发现了其他与EGC有关的调节因子. 肠黏膜胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)主要来源于EGC, 在炎症环境如大鼠结肠炎模型及人类IBD肠段中GDNF的含量明显增高[34]. 在DSS结肠炎中, GDNF可上调小鼠结肠上皮TJ蛋白ZO-1的表达, 降低上皮的通透性并缓解结肠炎症[35]. 另外, EGC可通过表达15-脂氧化酶-2而产生高水平的15-羟基二十碳四烯酸(15-hydroxyeico satetraenoic acid, 15-HETE), 后者可抑制AMP活化蛋白激酶(PRKAA1/AMPK)并上调ZO-1蛋白的表达, 进而降低肠上皮的通透性. 人体试验[36]亦显示CD患者EGC较正常人群产生15-HETE的能力明显下降.

同时, EGC还参与调控肠上皮细胞的增殖与黏膜创伤的修复. EGC的缺失将导致肠黏膜修复能力减弱, 从而使DSS诱导的结肠炎更为严重[19]. 体外研究[19]显示EGC可促进黏膜损伤部位肠上皮细胞的扩散与上皮重建. 而上述现象与EGC释放proEGF及激活上皮黏着斑激酶信号通路相关. 对肠上皮细胞, EGC还具有明显的抗增殖效应[37].

3.3 迷走神经 作为脑-肠轴的重要组成部分, 迷走神经使得CNS可以参与并调控ENS, 并进一步影响整体胃肠功能[4,38]. 近年来许多研究者[39]观察到迷走神经具有“抗炎”的能力. 激活迷走神经可以抑制系统性炎症, 减少炎症因子的释放, 进而缓解肠道炎症, 恢复肠道稳态[40]. 而这一能力与迷走神经促进ACh的分泌并抑制免疫细胞分泌炎症因子有关[41]. 值得注意的是, 完整的上皮屏障对缓解肠道炎症、维持肠道稳态亦有重要的作用. 当研究者们将目光转向迷走神经与上皮屏障之间的联系时, 发现迷走神经亦可对IEB的功能产生明显的影响. 直接刺激迷走神经可缓解多种疾病模型(败血症休克、结肠炎、烧伤)所造成的IEB屏障损伤, 并可稳定ZO-1蛋白及闭合蛋白的分布与表达[42-44]. 反之, 迷走神经切除术可加重DSS及DNBS诱导的结肠炎[45]. 在烧伤与结肠炎动物模型中, 尼古丁(胆碱及烟碱受体激动剂)可模拟刺激迷走神经所产生的效果[45,46]. 遗憾的是, 目前刺激迷走神经所产生的IEB保护作用其中的具体机制: 是与上皮细胞的直接相互作用还是通过抗炎效应来间接产生目前还并不清楚. 迷走神经活动释放的主要神经递质为ACh, 但迷走神经向节后肠神经元投射, 而这些肠神经元主要表达VIP[47]. 使用抗VIP血清也可以阻断一些迷走神经兴奋所产生的效应[48].

另一方面, EGC表达胆碱能等多种神经递质受体[49], 可接受来自迷走神经及ENS的信息. 刺激迷走神经(同时也间接兴奋ENS)可激活EGC, 使EGC特异的标记蛋白-胶质纤维酸性蛋白表达增加[50]. 提示EGC可能参与迷走神经调节上皮屏障功能. 进一步的研究[50,51]显示激活后的EGC可通过分泌GSNO、NO等因子调节上皮屏障通透性.

4 结论

目前, 越来越多的证据表明ENS与IEB之间具有密切的联系. 肠神经元细胞、神经胶质细胞可通过分泌神经递质、神经调节因子等多种物质持续地、多维度的对肠黏膜上皮屏障产生影响. CNS也可通过迷走神经等间接的激活ENS. IBD的发生机制目前还并不清楚, 但肠黏膜屏障的缺损却在其发生发展中具有关键作用. 将目光聚焦在ENS与IEB之间的联系有望进一步揭示IBD发生发展的原因, 同时也为治

疗IBD提供了新的方向.

5 参考文献

1 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
2 Di Giovangiulio M, Verheijden S, Bosmans G, Stakenborg N, Boeckxstaens GE, Matteoli G. The Neuromodulation of the Intestinal Immune System and Its Relevance in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2015; 6: 590 [PMID: 26635804 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00590]
3 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/mib.0000000000000667]
4 Taylor CT, Keely SJ. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2007; 133: 104-114 [PMID: 17234460 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.11.005]
5 Snoek SA, Verstege MI, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ. The enteric nervous system as a regulator of intestinal epithelial barrier function in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 637-651 [PMID: 20932148 DOI: 10.1586/egh.10.51]
6 Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
7 Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581 [PMID: 7729650 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90708-4]
8 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
9 Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2394-2404 [PMID: 25222662 DOI: 10.1097/mib.0000000000000204]
10 Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 21-22 [PMID: 19560575 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038]
11 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
12 Fanning AS, Jameson BJ, Jesaitis LA, Anderson JM. The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 1998; 273: 29745-29753 [PMID: 9792688 DOI: 10.1074/jbc.273.45.29745]
13 Wapenaar MC, Monsuur AJ, van Bodegraven AA, Weersma RK, Bevova MR, Linskens RK, Howdle P, Holmes G, Mulder CJ, Dijkstra G, van Heel DA, Wijmenga C. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 463-467 [PMID: 17989107 DOI: 10.1136/gut.2007.133132]
14 Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, Phillips A, Wesley E, Parnell K, Zhang H, Drummond H, Nimmo ER, Massey D, Blaszczyk K, Elliott T, Cotterill L, Dallal H, Lobo AJ, Mowat C, Sanderson JD, Jewell DP, Newman WG, Edwards C, Ahmad T, Mansfield JC, Satsangi J, Parkes M, Mathew CG, Donnelly P, Peltonen L, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Samani N, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood N, Spencer CC, Barrett JC, Bellenguez C, Davison D, Freeman C, Strange A, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Perez ML, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Waller M, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Deloukas P, Peltonen L, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin A, McCarthy MI, Spencer CC, Attwood AP, Stephens J, Sambrook J, Ouwehand WH, McArdle WL, Ring SM, Strachan DP. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; 41: 1330-1334 [PMID: 19915572 DOI: 10.1038/ng.483]
15 Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38 [PMID: 16184419 DOI: 10.1007/s10620-005-2804-5]
16 Sharkey KA, Savidge TC. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2014; 181: 94-106 [PMID: 24412639 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.12.006]
17 Timmermans JP, Adriaensen D, Cornelissen W, Scheuermann DW. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997; 118: 331-340 [PMID: 9366065]
18 Song ZM, Brookes SJ, Llewellyn-Smith IJ, Costa M. Ultrastructural studies of the myenteric plexus and smooth muscle in organotypic cultures of the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res* 1995; 280: 627-637 [PMID: 7606771 DOI: 10.1007/BF00318365]
19 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
20 Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96 [PMID: 10869706 DOI: 10.1016/S0165-1838(00)00127-2]
21 Cameron HL, Perdue MH. Muscarinic

应用要点

更深入的了解ENS对IEB的联系有助于进一步揭示IBD的病因, 特别是精神心理因素对病程影响的原因. 同时也为治疗提供了新的方向、给予神经递质类药物有助于恢复ENS功能进而改善IEB功能紊乱, 缓解结肠炎症, 预防疾病复发.

名词解释

肠神经系统(ENS): 是外周最大、最复杂的自主神经系统, 包含交感、副交感神经及非肾上腺素非胆碱能神经. 在微观上, ENS主要由肠神经元细胞及肠神经胶质细胞组成, 细胞相互连接在肠道内形成了以黏膜下从及肠肌从为代表的神经网络.

acetylcholine receptor activation increases transcellular transport of macromolecules across mouse and human intestinal epithelium in vitro. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 47-56 [PMID: 17187588 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00845.x]

22 Gareau MG, Jury J, Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G198-G203 [PMID: 17510196 DOI: 10.1152/ajpgi.00392.2006]

23 Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015; 95: 728-748 [PMID: 25938626 DOI: 10.1038/labinvest.2015.60]

24 Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1597-1607 [PMID: 21277851 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042]

25 Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisse CL, Galmiche JP, Jarry A. Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1028-G1036 [PMID: 12881224 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2003]

26 Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 77-80 [PMID: 11193603 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05225.x]

27 Banks MR, Farthing MJ, Robberecht P, Burleigh DE. Antisecretory actions of a novel vasoactive intestinal polypeptide (VIP) antagonist in human and rat small intestine. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 994-1001 [PMID: 15711593 DOI: 10.1038/sj.bjp.0706128]

28 Conlin VS, Wu X, Nguyen C, Dai C, Vallance BA, Buchan AM, Boyer L, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide ameliorates intestinal barrier disruption associated with Citrobacter rodentium-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G735-G750 [PMID: 19661153 DOI: 10.1152/ajpgi.90551.2008]

29 Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G949-G957 [PMID: 23538492 DOI: 10.1152/ajpgi.00493.2012]

30 Toumi F, Neunlist M, Cassagnau E, Parois S, Laboisse CL, Galmiche JP, Jarry A. Human submucosal neurones regulate intestinal epithelial cell proliferation: evidence from a novel co-culture model. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 239-242 [PMID: 12787332 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00409.x]

31 Wu X, Conlin VS, Morampudi V, Ryz NR, Nasser Y, Bhinder G, Bergstrom KS, Yu HB, Waterhouse CC, Buchan AM, Popescu OE, Gibson WT, Waschek JA, Vallance BA, Jacobson K. Vasoactive intestinal polypeptide promotes intestinal barrier homeostasis and protection against colitis in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0125225 [PMID: 25932952 DOI: 10.1371/journal.pone.0125225]

32 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]

33 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]

34 Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757 [PMID: 12806607 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00404-9]

35 Zhang DK, He FQ, Li TK, Pang XH, Cui DJ, Xie Q, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and inflammation and is therapeutic for murine colitis. *J Pathol* 2010; 222: 213-222 [PMID: 20632386 DOI: 10.1002/path.2749]

36 Pochard C, Coquenlorge S, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Meurette G, Freyssinet M, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Defects in 15-HETE Production and Control of Epithelial Permeability by Human Enteric Glial Cells From Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 168-180 [PMID: 26433161 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.038]

37 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]

38 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]

39 Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 6-17 [PMID: 19140954 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01252.x]

40 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]

41 Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24 [PMID: 12742187 DOI: 10.1016/s1566-0702(03)00023-7]

42 Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits

inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029 [PMID: 16216887 DOI: 10.1084/jem.20042397]
43 Krzyzaniak M, Peterson C, Loomis W, Hageny AM, Wolf P, Reys L, Putnam J, Eliceiri B, Baird A, Bansal Vw, Coimbra R. Postinjury vagal nerve stimulation protects against intestinal epithelial barrier breakdown. *J Trauma* 2011; 70: 1168-1175; discussion 1175-1176 [PMID: 21610431 DOI: 10.1097/TA.0b013e318216f754]
44 Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G711-G718 [PMID: 17673544 DOI: 10.1152/ajpgi.00240.2007]
45 Ghia JE, Blennerhassett P, Kumar-Ondiveeran H, Verdu EF, Collins SM. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2006; 131: 1122-1130 [PMID: 17030182 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.016]
46 Costantini TW, Krzyzaniak M, Cheadle GA, Putnam JG, Hageny AM, Lopez N, Eliceiri BP, Bansal V, Coimbra R. Targeting α-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury. *Am J Pathol* 2012; 181: 478-486 [PMID: 22688057 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.005]
47 Yuan PQ, Kimura H, Million M, Bellier JP, Wang L, Ohning GV, Taché Y. Central vagal stimulation activates enteric cholinergic neurons in the stomach and VIP neurons in the duodenum in conscious rats. *Peptides* 2005; 26: 653-664 [PMID: 15752581 DOI: 10.1016/j.peptides.2004.11.015]
48 Dahlstrand C, Theodorsson E, Dahlström A, Ahlman H. VIP antisera inhibit the relaxatory motor responses of the feline sphincter of Oddi and gall-bladder induced by VIP or vagal nerve stimulation. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 375-378 [PMID: 2596332 DOI: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08766.x]
49 Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect* (Larchmt) 2014; 15: 387-393 [PMID: 24828283 DOI: 10.1089/sur.2013.103]
50 Costantini TW, Bansal V, Krzyzaniak M, Putnam JG, Peterson CY, Loomis WH, Wolf P, Baird A, Eliceiri BP, Coimbra R. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1308-G1318 [PMID: 20705905 DOI: 10.1152/ajpgi.00156.2010]
51 MacEachern SJ, Patel BA, McKay DM, Sharkey KA. Nitric oxide regulation of colonic epithelial ion transport: a novel role for enteric glia in the myenteric plexus. *J Physiol* 2011; 589: 3333-3348 [PMID: 21558161 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.207902]

同行评价
本文综述全面, 条理清楚, 科学结论较明确, 提出将目光聚焦在ENS与上皮屏障之间的联系有望进一步揭示IBD发生发展的原因, 同时也为治疗IBD提供了新的方向.

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

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.v25.i2.114

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 114-121
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴

背景资料
目前交叉学科在医学研究领域中特别是对临床医学的发展起到了重要的推动作用, 其中, 数理医学贡献巨大. 但是, 数理医学与临床医学的交叉学科研究仍处于初级阶段. 数理医学在临床诊断设备、图像、信息化、大数据及自动化方面在近30年来取得了巨大的成果. 其将一些基本的数理学理论整合到医学研究中, 对于发现恶性肿瘤发生发展的机制亦有重要的作用, 有望成为今后肿瘤临床及基础研究的新的发展方向之一.

王凯峰, 莫丽钦, 杭州师范大学附属医院肿瘤诊治中心 浙江省杭州市 310015

孔德兴, 浙江大学数学学院 浙江省杭州市 310015

王凯峰, 副主任医师, 主要从事肿瘤复发转移的防治与数理医学研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY15H160015.

作者贡献分布: 本文主要由王凯峰撰写; 孔德兴负责内容总体的审核并参与微创治疗部分研究及文献提供; 莫丽钦参与部分资料收集.

通讯作者: 孔德兴, 教授, 310015, 浙江省杭州市西湖区浙大路1号, 浙江大学数学学院. dkong@zju.edu.cn
电话: 0571-88308118

收稿日期: 2016-05-21
修回日期: 2016-07-01
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2017-01-18

Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives

Kai-Feng Wang, Li-Qin Mo, De-Xing Kong

Kai-Feng Wang, Li-Qin Mo, Cancer Center, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

De-Xing Kong, School of Mathematical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY15H160015.

Correspondence to: De-Xing Kong, Professor, School of Mathematical Science, Zhejiang University, 1 Zheda Road, West Lake District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. dkong@zju.edu.cn

Received: 2016-05-21
Revised: 2016-07-01
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2017-01-18

Abstract

Mathematical medicine has already played an important role in clinical and basic research as a major interdisciplinary branch of medicine. Mathematical medicine has an important role not only in imaging diagnosis, image storage and transmission in gastrointestinal (GI) cancer, but also in tumor precision therapy. Specifically, in the field of minimally invasive treatment such as precise ablation, 3-dimension modeling, navigation, and surgical simulation significantly improve the therapeutic safety and efficiency in GI cancer. In addition, in the era of big data, data analysis and individualized therapy using mathematical medicine will become a trend in the future, offering an effective method for diagnosing and treating GI cancer and promoting clinical and scientific research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mathematical medicine; Gastrointestinal cancer; Interdisciplinary study

Wang KF, Mo LQ, Kong DX. Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 114-121 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/114.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.114

摘要

数理医学作为医学交叉学科的重要分支已经在临床科研各个领域发挥了重要的作

同行评议者
蒋晓东, 教授, 主任医师, 连云港市第一人民医院肿瘤科

用. 数理医学在消化系肿瘤的影像诊断、储存、传输方面, 以及在肿瘤精准治疗的方案设计方面均发挥着巨大的优势. 特别是在消化系肿瘤的微创治疗领域, 恶性肿瘤消融三维数学模型的建立及导航, 手术影像学模拟均提高了消化系肿瘤治疗的安全性及有效率. 此外, 在目前大数据时代, 应用数理医学进行数据分析及提供个体化治疗方案, 将是今后发展的重要趋势之一. 也为临床医师提供了一个有效的肿瘤诊断及治疗手段. 应用数理医学的方法和模式进行临床及科学研究, 更加快捷地促进临床肿瘤诊治的研究及发展, 为患者造福.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 数理医学; 消化系肿瘤; 交叉研究

核心提要: 医学与现代数学、物理学相交叉是当今科学发展的一个重要方向, 这一崭新的交叉学科称之为“数理医学”. 严格地讲, 数理医学不仅是一门关于数学、物理学与医学相交叉的交叉学科, 同时他还涉及到计算机科学、信息论及大数据科学等. 数理医学不仅可以重构人体内部组织器官、病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且可以预测各种疾病的发生与演化, 刻画疾病等的发生机制, 揭示医学学科的内在规律, 从而帮助医生制定准确的医疗方案, 推动医学的进步.

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴. 数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 114-121 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/114.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.114

0 引言

随着科学对生命现象的认识逐步深入, 医学的各分支学科已愈来愈多地把他们的理论建立在多学科的基础上, 不同学科的交叉研究及应用在医学研究和医疗实践中的应用也越来越广泛. 医学与现代数学、物理学相交叉是当今科学发展的一个重要方向, 他具有十分重要的科学意义和广泛的应用价值. 这一崭新的交叉学科目前称之为“数理医学”[1]. 数理医学不仅是一门关于数学、物理学与医学相交叉的交叉学科, 同时他还涉及到计算机科学、信息论及大数据科学等.

在当今大数据发展迅速的时代, 数理医学作为交叉学科的重要内容已经在国内外蓬勃发展. 在现代的医学研究中都离不开数理医学的方法和设备, 其中数理医学的地位愈发重要. 数理医学不仅为医学中病因、病理的研究和预防提供了现代化的实验手段, 而且为临床诊断和治疗提供了先进的器械设备[2].

为能从更深层次找到疾病的发病规律, 近年来国内外研究者应用数理医学的方法在肿瘤诊治方面进行了深入的研究. 然而, 当前我国数学与肿瘤医学真正的交叉研究与应用不多, 特别是与临床诊疗结合甚少, 大多是采用国外已经研究成熟的经验和技术. 随着研究的深入, 数理医学应该成为推动我国现代肿瘤医学发展的重要力量之一. 如果没有数理学这个工具, 很多医学方面的应用就不能实现, 也不能为疾病的探究提供强有力的支持, 从而为医学的进一步发展提供有效手段. 医学的发展势必与数学、物理学相交叉, 同时还要与计算机科学、信息论及大数据科学等互联网科技关联[3-5]. 这是现代医学发展的需要, 也是数理学发展的需要. 由于我国消化系肿瘤的发生率及死亡率均逐年升高, 且数理医学在消化系肿瘤的研究中近年来研究越来越多, 故本文就数理医学在消化系肿瘤研究中的现状及发展进行阐述.

研发前沿
数理医学在恶性肿瘤微创治疗中的手术导航、数据优化、三维模拟; 以及数理医学在肿瘤治疗疗效及预后的数学模型的建立. 在肿瘤细胞动力学研究, 肿瘤发生发展转移的规律研究上均是目前研究的前沿.

1 数理医学在消化系肿瘤诊断中的应用

由于影像学诊断在恶性肿瘤诊断中具有重要的地位, 数字医学图像的获取包括医学影像存储和传输在临床恶性肿瘤诊断中的作用非常重要. 特别是消化系肿瘤, 除了常规的计算机和X射线断层扫描术(computed tomography, CT)、核磁共振断层成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声波检查技术等数字医学图像的获取方法之外, 还包括胃镜、肠镜为基础的一系列影像学获取手段[6,7]. 先进的数学模型和高性能的科学算法是图像分析与处理应用软件高精度及高速度的核心部分, 是当代医疗设备的核心技术[8,9].

首先, 数字化诊断及存储是当今发展较快的研究领域之一. 数理医学的每一个新的发现或是技术发展到每一个新的阶段, 都为医学研究和医疗实践提供更先进, 更方便和更精密的仪器和方法. 近年来, 数理医学在消化系肿瘤

创新盘点

系统阐述了数理医学在消化系肿瘤的诊断、治疗, 特别是微创治疗中的研究现状. 数理医学在肿瘤患者的生存预测及细胞动力学特征亦进行了阐述. 特别是在大数据时代如何很好利用好数理医学这个重要大研究工具为临床服务是今后的重要发展方向之一.

的影像学诊断方面取得了较为明显的进展, 光导纤维做成的各种内窥镜已淘汰了各种刚性导管内镜[10], CT、MRI、超声波扫描仪(B超)和正电子发射计算机断层扫描等的制成和应用[11], 不仅大大地减少了患者的痛苦和创伤, 提高了诊断的准确度, 而且直接促进了现代医学影像诊断学的建立和发展, 使消化系肿瘤临床诊断技术发生质的飞跃.

其次, 在图像存储方面, 传统的图像存取方式已经趋于淘汰. 在数字成像技术、计算机技术和网络技术的推动下, 图像存档及通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)应运而生[12]. PACS系统的目标是实现影像管理的自动化和无胶片化, 主要是解决医学影像的采集和数字化、图像的存储和管理、数字医学图像的高速传输、图像的数字化处理和重现、图像信息与其他信息的集成5个方面的问题[13]. 其中重点是图像采集处理. 因此可以看出数字医学图像的获取是进行诊断的不可或缺的第一步. 他的重要性体现他关系到后期图像的处理和呈现出的正常或病理状态. 数字医学图像的获取的速度的加快及其分辨率的提高对疾病的诊断至关重要. 临床上针对此方面的设计的应用软件不断更新, 并具有了较好的临床使用价值[14]. 在数学、物理学与医学影像的对接中, 癌细胞运动图像分析方法, 能有效诊断恶性肿瘤[15,16], 为研究肿瘤发病机制提供了理论依据.

总之, 数理医学在消化系肿瘤诊断方面的作用主要体现在以下几个方面: (1)在疾病的无创伤诊断中的应用方面, 在肿瘤的性质判定及脏器的器质性病变参数或者代谢功能参数的测量方面取得了较为明显的进展; (2)数理医学在分子和基因成像中的应用[17]. 在基因序列测定之后的后基因时代, 为了搞清楚基因和人体内的生物大分子之间的关系, 疾病和基因以及生物大分子之间的关系, 开展基因和分子成像成为医学成像的一个新的发展方向[18]. 其中核医学成像、功能磁共振成像是目前已经可以在临床开展诊疗的分子和基因配体水平上成像, 而光学成像是一个非常有前途的正在开发中的成像模态. 这些都为消化系肿瘤的诊断提供了巨大的推动力; (3)智能识别及智能学习技术的应用[19]. 在信息量不断增加及扩展的时代, 人们对诊断的准确度及特异度要求越来越高, 针对特定的结节图像进行智能识别及智能判断, 从而作出一个较为准确的诊断, 是今后数理医学发展的重要方向之一[20]. 目前国内已经开发出了智能学习的系统, 有望在未来几年投放入市场.

2 数理医学在消化系肿瘤精准治疗中的应用

数理医学是目前肿瘤精准医学治疗的需要. 精准医学的实施整合了组学技术、二代测序技术、基因组学、计算机生物学分析、医学信息学、临床信息学、疾病特异性动态标志物和网络、精准药物研发、毒性敏感监测、疗效依赖性治疗以及预测预后.

数理医学作为疾病治疗的辅助工具, 主要用于手术或者肿瘤放疗计划设计、治疗时的影像监督技术、治疗后的验证和预后. 同时, 通过信息集成完成的虚拟内窥镜技术、外科手术计划、影像导引下的外科手术、以影像信息为基础制定的放疗计划及影像导引下的介入治疗是医学影像的重要应用领域, 这方面的应用方兴未艾.

精准医疗是当今肿瘤治疗的重要发展方向之一[21,22]. 而“识图”是精准医疗的关键, 通过X射线、CT、MRI等成像技术, 取得人体内器官组织影像, 从中获取内在信息, 为临床医生提供更清晰、更精确的信息, 以利于对疾病的进行准确的诊断、从而制定出合理的治疗方案. 除了常规的分子靶向治疗之外, 数字化肝脏及手术导航系统的临床价值非常大, 他可以利用当代数学理论和高性能科学计算. 我们的研究团队在此领域进行长期的研究, 通过普通的CT、MRI等医学数据, 在该软件系统中快速定量且准确地看到病灶区和器官的解剖信息, 从而帮助医护人员找到最有效的治疗方案. 目前, 肝移植成像[23], 射频等三维设计方面均取得了明显的进步[24-26].

但是, 由于医学图像数据量大、种类多的特点, 给医学图像处理与分析带来很大困难, 甚至产生误差, 影响临床手术的成功. 对此, 国内Peng等[27]建立了若干新颖的图像去燥与图像分割模型以及相应的快速算法, 这在数字化医学及手术导航技术中具有十分重要的作用, 并成功运用于活体肝脏移植手术. 在肿瘤的放化疗方面, 国内也建立了肿瘤内科学治疗模型, Pang等[28]建立了免疫系统和肿瘤细胞相互作

用的动力学行为、肿瘤的脉冲混合免疫治疗和放射治疗、肿瘤的脉冲混合免疫治疗和化疗及其肿瘤的混合免疫治疗和化疗的最优治疗方案的设计. 张久远等[29]建立了固体肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型, 利用数学理论严格分析了其整体解的存在唯一性. 在肿瘤放疗方面, 通过合理的数理学方法进行方案设计, 不仅能精确有效地跟踪放疗过程, 减少放疗导致的损伤[30], 还能深入观察肿瘤的发展变化, 为进一步探明肿瘤发生的原因和规律提供了参考依据.

另有研究者通过多种数据评估系统进行结肠癌预后的分析, 也为临床肿瘤的预后提供了一个有效的手段[31]. 在胰腺癌的生存预后方面, Smith等[32]基于6400例患者建立起的数学模型为临床提供了一个新型的手段和预测方法.

3 数理医学在消化系肿瘤微创治疗中的研究

恶性肿瘤的微创治疗是今后肿瘤治疗的一个重要发展方向. 目前在消化系肿瘤微创治疗中, 除了常规的腔镜术外[33], 射频消融[34]、冷冻消融[35,36]、微波[37]及电穿孔技术[38]等均有了较快的发展. 而以数理医学理论为指导, 搭建核心的数学模型[27], 采用高性能的科学算法, 充分利用现有的医学数据, 譬如CT数据, 准确、快速、定量、自动地计算出脏器(譬如肝脏)以及肿瘤的体积, 呈现肝脏内部血管、肿瘤以及周围器官的几何形状及空间结构, 并进行三维可视化, 同时为后续肝移植等外科手术以及微波或射频消融等手术提供精准定位及实时导航技术, 辅助医生进行准确、高效的诊断与治疗是一个重要的发展方向.

因为数理医学的主要目的是用于揭示医学学科的内在规律, 所以他不仅刻画人体内部组织器官、病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且能预测疾病的发生与演化、揭示疾病的发生机制等, 从而帮助医生制订准确的医疗方案. 如3D重建, 配准, 分割, 器官、血管、肿瘤精确定位、布针方案、B超引导手术导航、针头定位算法等. 主要应用于早期检测与诊断、术前精准模拟规划、术中实时导航、术后评估; “数字化肝脏与手术导航系统”; 应用于肝脏肿瘤射频消融术的术前精准模拟规划及手术导航的“精确射频消融肝脏肿瘤系统”; “良性肿瘤、恶性肿瘤的甄别系统”.

国内研究者目前也建立了一些高效、精确、强大的全自动分割及可形变图像配准算法, 这些算法被认为是图像引导下的放射性治疗的尖端技术, 能在保存正常组织的同时对肿瘤的位置进行精准的定位, 也为医生提供所有器官的解剖信息, 使器官组织的内部结构更清晰可看, 为医生能快速、定量、方便地定位准确的病灶, 实施更精准手术创造了条件. 简言之, 即临床医生通过设计的术前精准模拟规划及手术方案, 进一步对患者实施门静结扎和射频消融断肝, 减小了切除损伤, 为患者最终找到合适时机实施手术, 从而保证手术取得成功, 同时实现了手术精准的术前评估, 还大大降低了手术风险. 基于数理医学利用3D重建, 配准, 分割, 器官、血管、肿瘤精确定位、布针方案、B超引导手术导航、针头定位算法等, 开展了早期检测与诊断、术前精准模拟规划、术中实时导航、术后评估等.

此外, 在恶性肿瘤射频的数理医学研究方面, 还有学者对射频消融进行了几何学以及射频轨迹的优化[39], 并建立了理论上的射频治疗的数学模型, 并探讨了射频治疗需要的穿刺针数[40]. 国内学者基于数学原理出发, 建立了采用有限元法进行了射频优化研究[41]. 此外, 还有研究通过超声重建肿瘤图像进行研究, 使消融的次数有了降低[42]. 以上的探索虽然取得了一定的进展, 但未进行有效的优化, 致使穿刺针数过多, 缺乏实用性, 同时, 对于不规则肿瘤的射频尚无有效方法, 故这些研究成果目前难以全面普及. 不过, 可以预见, 作为微创治疗的恶性肿瘤微创治疗在消化系恶性肿瘤的综合治疗中的地位和作用将会越来越重要.

4 数理医学在肿瘤基础研究中的应用

对恶性肿瘤生物学特性的研究是目前需要攻克的难题之一. 应用数理医学进行探讨无疑为研究者提供了一个有效的工具. 对消化系肿瘤的生物学特性进行探讨是重要的研究领域. 建立预测肿瘤生长趋势的数学模型可以为临床治疗提供有效的干预时机[43]. 基于精确的生长动力学评估和肿瘤生长与血管形成之间相互依存关系的判断, 该模型能够为癌症的治疗设定精确的治疗时间间隔和用药剂量, 这种有针对性的治疗方案将能大大减少患者在治疗过

■应用要点

数理医学最大优势在于解决临床问题. 在肿瘤大数据分析、数理模型建立及手术或微创治疗的自动化深度学习理论的研究方面是今后的重要发展方向之一.

同行评价
本论文对数理医学在肿瘤中的研究现状进行了综述, 较好地介绍了数理医学在肿瘤诊断、治疗中的应用, 作者表达了自己的观点, 并进行了展望, 具有较好的参考意义.

程中所承受的痛苦, 也能为医疗人员带来更大的便利. 已经有研究在胶质瘤肿瘤进行基于计算机数学模型基础上的临床研究设计, 为临床研究的合理设计提供了一个便捷的手段[44].

对肿瘤生长的准确预测是确定放疗及化疗剂量的关键点之一, 同时也可以帮助指导患者进行筛查的频率及疗法是否有效的重要依据. Talkington等[45]在肝癌和乳腺癌中运用4种数学模型, 即: 幂、指数、冈泊兹、Logistic和Spratt's广义Logistic模型, 验证了5个数据集, 最终观察到2种类型的肿瘤都会通过2/3的幂定律来进行生长, 这同肿瘤表面的细胞的生长结论是一致的. 该研究结果提示数学模型可以有效地帮助确定不同肿瘤的生长模式. Tepper等[46]研究表明, 应用肿瘤的热成像进行肿瘤生物学状态的检测, 也是判断肿瘤生物学行为即转移的较好的方法. 而在早先Hlatky等[47]的研究中, 已经就肿瘤细胞体外倍增时间的问题进行了卓有成效的探讨, 并提出了胞质分裂阻滞的方法.

肿瘤侵袭性可能是由肿瘤生长的组织环境决定的, Anderson等[48]建立的这一数学模型, 结论认为: 肿瘤周围的组织环境越恶劣越贫瘠, 肿瘤的侵袭性就会越强[48]. Neal等[49]建立起了一个数学模型命名为Days Gained, 在预测胶质瘤复发方面具有非常高的准确度.

由于数理医学是将当代数学理论、高性能科学计算和现代医学结合起来的一门崭新的交叉学科. 因此, 运用数理医学的概念, 可以为医生准确地提供人体器官的各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且能预测诸如老年痴呆症、自闭症、肥胖症等疾病的发生与演化、揭示疾病的发生机制等, 从而帮助医生制订准确的医疗方案.

5 数理医学在大数据时代的发展

数理医学在当今大数据时代发挥着重要的作用. 特别在肿瘤精准治疗成为当今主流的时代, 大数据显得尤为重要[50]. 尽管目前还有很多的挑战, 但是, 从长远来看, 大数据无疑为医学科学的发展提供了无尽的宝藏, 因此美国国立卫生研究院提出了BD2K的设想并已经付诸实施[51].

大数据的意义在于, 能从数据中挖掘出能对肿瘤临床诊断、治疗及预后有价值的信息. 如果不能好好利用好临床收集到的数据, 那么空有一堆数据, 即使体量再大, 也不能称之为大数据. Garraway等[52]的研究表明, 很多肿瘤的发病概率呈现出一种类似于长尾分布的特征. 也就是说, 癌症作为一种基因突变疾病, 虽然对部分癌症类型, 是由于某些特定基因高频突变所致, 但是更多的癌症, 是由很多的发生概率极小的基因突变所致. 进一步的临床分析表明, 基因组分析在患者治疗决策中具有重要的作用[53]. 2013-12, 美国临床肿瘤学会开启了一个利用大数据帮助癌症治疗的项目CancerLinQ^{TM}, 该项目设计的目的在于, 力图收集成千上万癌症患者的诊疗数据, 用于指导对医疗系统内其他患者的治疗. 但是, Weinberg等[54]认为, 大数据和癌症之间存在不稳定的关系. 他认为, 从肿瘤里的蛋白质间的相互作用到基因突变, 各方面多形式的数据膨胀, 已经远远超过研究人员的解读能力.

中国是拥有世界上潜在规模最大临床数据资源的国家, 如何有效地存储并利用数据的是今后的重要研究领域之一. 大数据的应用不但可以有很高的临床及科研价值, 还可以产生很高的卫生经济价值. 通过对肿瘤患者的大数据进行分析, 可以精准地分析患者的体征、治疗费用和疗效数据, 可避免过度治疗. 通过进一步比较各种治疗措施的效果, 医生可更好地确定临床最有效、效益最好的治疗方法. 目前, 国内已经相继建立起了肝癌、胃癌、肠癌等肿瘤数据库. 这些数据库的建立为临床肿瘤患者的管理及研究提供了非常宝贵的信息资源. 但是, 不可否认, 目前国内的数据库存在质量不高、管理不规范以及“信息孤岛”的问题, 期待在今后不断加以改进.

利用信息技术在对医院患者的历史性数据分析的基础上, 对现有患者入院时疾病风险因素进行合理性归类, 同时采用统计学建模方法, 对其发生的风险概率实现精准推算, 从而达到对治疗效果的合理预测目的. 全套模型分3类, 共900多个, 包括全部近3万条国际疾病诊断和手术编码和其他因素[55]. Golub等[56]通过对急性白血病亚型识别与信息基因选取问题的研究结果, 提出了“信噪比”的方法. 他们采用加权投票的方法进行亚型的识别, 仅根据72个样本就从7129个基因中选出了50个可能与亚型分类相关的信息基因. Golub等[56]则利用支持向量机的方法再从中选出了8个可能的

信息基因. Relief算法对基因标签的选择作了很好的预处理, 充分利用BP神经网络, 建立的癌症患者诊断模型.

总之, 大数据是目前社会的热点. 医疗数据开发是倾向于激活没有动起来的医疗数据, 比如电子病历(electronic medical record, EMR). 医院和诊所拥有大量EMR数据, 这些数据来源直接、准确和可靠. 建立中国肿瘤医疗大型数据库, 归纳出以肿瘤为代表性的医疗信息, 鉴别出优质治疗方法及高疗效药物, 创建肿瘤治疗公共平台, 实行即时数据录入, 医患双方选取有效疗法, 进行个体性指导治疗, 提高肿瘤患者的生存寿命.

6 结论

目前肿瘤的个体化治疗走向精准医学时代. 精准医学是以基因组学及其他因素如医学影像、健康信息技术为支持, 从而开发新疗法, 将基因学的成功转化为更大的价值. 精准医学中的新内容临床信息和信息学是精准医学发展的重中之重. 其目标之一是提供患者个性化诊断、监测、治疗. 开发新方法或新系统将临床描述性信息转化为数字化临床肿瘤信息学, 还有许多工作要做. 例如, 数字评分系统与恶性肿瘤患者的基因谱或蛋白质谱相关联, 从而监测疾病特异性、级别特异性、严重程度特异性的标志物和网络动态变化. 对临床医师而言, 点击任意临床表型能同时找到与之相关的基因或蛋白信息, 并通过这种方式指出恶性肿瘤分子机制, 治疗敏感性, 耐药性, 潜在监测系统, 推测预后等, 是相当令人兴奋和有意义的事情. 然而, 最具挑战性的难题之一是如何创建可被接受的、标准化的、可重复性的系统/模式, 将临床描述性信息表型转化为数字化模型. 不可否认, 数理医学目前仍旧是一个新兴学科, 其发展需要各个学科之间卓有成效的合作, 并且需要良好的科研设计及资金支持, 相信随着研究的深入及成果, 数理医学一定会为临床医生提供更加有效便捷的诊断治疗手段.

总之, 数理医学不仅可以重构人体内部组织器官、肿瘤病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且可以预测肿瘤的发生与演化, 刻画肿瘤的发生机制, 揭示肿瘤学科的内在规律, 从而帮助医生制定准确的医疗方案, 达到为患者造福的终极目标.

7 参考文献

1 孔德兴. 数理医学: 理论、方法及临床诊疗. 浙江省数理医学学会成立大会暨第一届学术会议, 2015

2 Scott JG, Fletcher AG, Anderson AR, Maini PK. Spatial Metrics of Tumour Vascular Organisation Predict Radiation Efficacy in a Computational Model. *PLoS Comput Biol* 2016; 12: e1004712 [PMID: 26800503 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004712]

3 O'Reilly PG, Wen Q, Bankhead P, Dunne PD, McArt DG, McPherson S, Hamilton PW, Mills KI, Zhang SD. QUADrATiC: scalable gene expression connectivity mapping for repurposing FDA-approved therapeutics. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 198 [PMID: 27143038 DOI: 10.1186/s12859-016-1062-1]

4 Feng C, Araki M, Kunimoto R, Tamon A, Makiguchi H, Niijima S, Tsujimoto G, Okuno Y. GEM-TREND: a web tool for gene expression data mining toward relevant network discovery. *BMC Genomics* 2009; 10: 411 [PMID: 19728865 DOI: 10.1186/1471-2164-10-411]

5 Dresen IM, Hüsing J, Kruse E, Boes T, Jöckel KH. Software packages for quantitative microarray-based gene expression analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 417-437 [PMID: 14683435 DOI: 10.2174/1389201033377436]

6 Yang L, Shi G, Zhou T, Li Y, Li Y. Quantification of the Iodine Content of Perigastric Adipose Tissue by Dual-Energy CT: A Novel Method for Preoperative Diagnosis of T4-Stage Gastric Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0136871 [PMID: 26372042 DOI: 10.1371/journal.pone.0136871]

7 Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, Teoh EJ, Bradley KM, Gleeson FV. Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases? *Eur J Radiol* 2015; 84: 1873-1878 [PMID: 26163992 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.025]

8 Wang H, Hristov D, Qin J, Tian L, Willmann JK. Three-dimensional Dynamic Contrast-enhanced US Imaging for Early Antiangiogenic Treatment Assessment in a Mouse Colon Cancer Model. *Radiology* 2015; 277: 424-434 [PMID: 26020439 DOI: 10.1148/radiol.2015142824]]

9 Hur C, Choi SE, Kong CY, Wang GQ, Xu H, Polydorides AD, Xue LY, Perzan KE, Tramontano AC, Richards-Kortum RR, Anandasabapathy S. High-resolution microendoscopy for esophageal cancer screening in China: A cost-effectiveness analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5513-5523 [PMID: 25987774 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5513]

10 Short MA, Wang W, Tai IT, Zeng H. Development and in vivo testing of a high frequency endoscopic Raman spectroscopy system for potential applications in the detection of early colonic neoplasia. *J Biophotonics* 2016; 9: 44-48 [PMID: 26587679 DOI: 10.1002/jbio.201500205]

11 Park JK, Kim JJ, Moon SW. A study about different findings of PET-CT between neoadjuvant and non-neoadjuvant therapy: SUVmax is not a reliable predictor of lymphatic involvement after

neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2016; 8: 784-794 [PMID: 27162651 DOI: 10.21037/jtd.2016.03.20]
12 Zhu H, Wu ZY, Lin XZ, Shi B, Upadhyaya M, Chen K. Gastrointestinal tract lymphangiomas: findings at CT and endoscopic imaging with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* 2008; 33: 662-668 [PMID: 18180982 DOI: 10.1007/s00261-007-9354-6]
13 Fedorov A, Clunie D, Ulrich E, Bauer C, Wahle A, Brown B, Onken M, Riesmeier J, Pieper S, Kikinis R, Buatti J, Beichel RR. DICOM for quantitative imaging biomarker development: a standards based approach to sharing clinical data and structured PET/CT analysis results in head and neck cancer research. *PeerJ* 2016; 4: e2057 [PMID: 27257542 DOI: 10.7717/peerj.2057]
14 Sreenivasa G, Gellermann J, Rau B, Nadobny J, Schlag P, Deuflhard P, Felix R, Wust P. Clinical use of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan to predict effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 407-419 [PMID: 12527054 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04144-5]
15 Merouane A, Rey-Villamizar N, Lu Y, Liadi I, Romain G, Lu J, Singh H, Cooper LJ, Varadarajan N, Roysam B. Automated profiling of individual cell-cell interactions from high-throughput time-lapse imaging microscopy in nanowell grids (TIMING). *Bioinformatics* 2015; 31: 3189-3197 [PMID: 26059718 DOI: 10.1093/bioinformatics/btv355]
16 Youssef S, Gude S, Rädler JO. Automated tracking in live-cell time-lapse movies. *Integr Biol* (Camb) 2011; 3: 1095-1101 [PMID: 21959912 DOI: 10.1039/c1ib00035g]
17 Kosaka T, Davydova J, Ono HA, Akiyama H, Hirai S, Ohno S, Takeshita F, Aoki K, Ochiya T, Yamamoto M, Kunisaki C, Endo I. Imaging and Antitumoral Effect of a Cyclo-oxygenase 2-specific Replicative Adenovirus for Small Metastatic Gastric Cancer Lesions. *Anticancer Res* 2015; 35: 5201-5210 [PMID: 26408678]
18 Ding J, Feng M, Wang F, Wang H, Guan W. Targeting effect of PEGylated liposomes modified with the Arg-Gly-Asp sequence on gastric cancer. *Oncol Rep* 2015; 34: 1825-1834 [PMID: 26238930 DOI: 10.3892/or.2015.4142]
19 Yli-Hietanen J, Ylipää A, Yli-Harja O. Cancer research in the era of next-generation sequencing and big data calls for intelligent modeling. *Chin J Cancer* 2015; 34: 423-426 [PMID: 25963029 DOI: 10.1186/s40880-015-0008-8]
20 Akutekwe A, Seker H, Yang S. In silico discovery of significant pathways in colorectal cancer metastasis using a two-stage optimisation approach. *IET Syst Biol* 2015; 9: 294-302 [PMID: 26577164 DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0031]
21 Redmond KL, Papafili A, Lawler M, Van Schaeybroeck S. Overcoming Resistance to Targeted Therapies in Cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 896-908 [PMID: 26615134 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.028]
22 Knudsen ES, O'Reilly EM, Brody JR, Witkiewicz AK. Genetic Diversity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Opportunities for Precision Medicine. *Gastroenterology* 2016; 150: 48-63 [PMID: 26385075 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.056]
23 Suwelack S, Röhl S, Bodenstedt S, Reichard D, Dillmann R, dos Santos T, Maier-Hein L, Wagner M, Wünscher J, Kenngott H, Müller BP, Speidel S. Physics-based shape matching for intraoperative image guidance. *Med Phys* 2014; 41: 111901 [PMID: 25370634 DOI: 10.1118/1.4896021]
24 Wang KF, Pan W, Wang F, Wang GF, Madhava P, Pan HM, Kong DX, Liu XG. Geometric optimization of a mathematical model of radiofrequency ablation in hepatic carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6151-6158 [PMID: 24289641 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.10.6151]
25 Isobe Y, Watanabe H, Yamazaki N, Lu X, Kobayashi Y, Miyashita T, Hashizume M, Fujie MG. Real-time temperature control system based on the finite element method for liver radiofrequency ablation: effect of the time interval on control. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 392-396 [PMID: 24109706 DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609519]
26 Payne S, Flanagan R, Pollari M, Alhonnoro T, Bost C, O'Neill D, Peng T, Stiegler P. Image-based multi-scale modelling and validation of radio-frequency ablation in liver tumours. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011; 369: 4233-4254 [PMID: 21969674 DOI: 10.1098/rsta.2011.0240]
27 Peng J, Dong F, Chen Y, Kong D. A region-appearance-based adaptive variational model for 3D liver segmentation. *Med Phys* 2014; 41: 043502 [PMID: 24694159 DOI: 10.1118/1.4866837]
28 Pang L, Shen L, Zhao Z. Mathematical Modelling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy. *Comput Math Methods Med* 2016; 2016: 6260474 [PMID: 26997972 DOI: 10.1155/2016/6260474]
29 张久远, 冯兆永, 刘成霞, 卫雪梅. 关于肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型的分析. 中山大学学报自然科学版 2013; 52: 48-54
30 Blyuss O, Koriashkina L, Kiseleva E, Molchanov R. Optimal Placement of Irradiation Sources in the Planning of Radiotherapy: Mathematical Models and Methods of Solving. *Comput Math Methods Med* 2015; 2015: 142987 [PMID: 26543492 DOI: 10.1155/2015/142987]
31 Peng JH, Fang YJ, Li CX, Ou QJ, Jiang W, Lu SX, Lu ZH, Li PX, Yun JP, Zhang RX, Pan ZZ, Wan de S. A scoring system based on artificial neural network for predicting 10-year survival in stage II A colon cancer patients after radical surgery. *Oncotarget* 2016; 7: 22939-22947 [PMID: 27008710 DOI: 10.18632/oncotarget.8217]
32 Smith BJ, Mezhir JJ. An interactive Bayesian model for prediction of lymph node ratio and survival in pancreatic cancer patients. *J Am Med Inform Assoc* 2014; 21: e203-e211 [PMID: 24444460 DOI: 10.1136/amiajnl-2013-002171]
33 Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, Ikeda T, Kayashima H, Ikegami T, Harimoto N, Takaki S, Maehara Y. Laparoscopic Liver Resection Is a Feasible Treatment for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *Anticancer Res* 2016; 36: 3489-3497 [PMID: 27354613]
34 Fan Y, Zhu X, Lan Q, Lou F, Zheng Y, Lou H, Fang Y, Jin W, Pan H, Wang K. Thermal Radiofrequency Ablation as an Adjuvant Therapy for Patients With Colorectal Liver Metastasis.

Oncol Res 2016; 23: 219-228 [PMID: 27098145 DOI: 10.3727/096504016X14567549091260]
35 Li Z, Fu Y, Li Q, Yan F, Zhao J, Dong X, Zhang Y. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases. *Tumour Biol* 2014; 35: 10841-10848 [PMID: 25081377 DOI: 10.1007/s13277-014-2374-2]
36 Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, Inoue M, Asakura K, Nomori H. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e27086 [PMID: 22096520 DOI: 10.1371/journal.pone.0027086]
37 Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Jonas E, Freedman J. Fate of necrotic volume after microwave ablation of multiple liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 108-110 [PMID: 25911878]
38 Lambert L, Horejs J, Krska Z, Hoskovec D, Petruzelka L, Krechler T, Kriz P, Briza J. Treatment of locally advanced pancreatic cancer by percutaneous and intraoperative irreversible electroporation: general hospital cancer center experience. *Neoplasma* 2016; 63: 269-273 [PMID: 26774149 DOI: 10.4149/213_150611N326]
39 Baegert C, Villard C, Schreck P, Soler L, Gangi A. Trajectory optimization for the planning of percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Comput Aided Surg* 2007; 12: 82-90 [PMID: 17487658 DOI: 10.3109/10929080701312000]
40 Khajanchee YS, Streeter D, Swanstrom LL, Hansen PD. A mathematical model for preoperative planning of radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc* 2004; 18: 696-701 [PMID: 15026926 DOI: 10.1007/s00464-003-8180-3]
41 Chen CC, Miga MI, Galloway RL. Optimizing electrode placement using finite-element models in radiofrequency ablation treatment planning. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009; 56: 237-245 [PMID: 19272862 DOI: 10.1109/TBME.2008.2010383]
42 Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, Hidaka S, Uehara T, Ichikawa S, Hasebe A, Miyamoto Y, Ninomiya T, Michitaka K, Horiike N, Yamashita Y, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Modified technique for determining therapeutic response to radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma using US-volume system. *Oncol Rep* 2010; 23: 493-497 [PMID: 20043112]
43 Choe SC, Zhao G, Zhao Z, Rosenblatt JD, Cho HM, Shin SU, Johnson NF. Model for in vivo progression of tumors based on co-evolving cell population and vasculature. *Sci Rep* 2011; 1: 31 [PMID: 22355550 DOI: 10.1038/srep00031]
44 Raman F, Scribner E, Saut O, Wenger C, Colin T, Fathallah-Shaykh HM. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. *PLoS One* 2016; 11: e0146617 [PMID: 26756205 DOI: 10.1371/journal.pone.0146617]
45 Talkington A, Durrett R. Estimating Tumor Growth Rates In Vivo. *Bull Math Biol* 2015; 77: 1934-1954 [PMID: 26481497 DOI: 10.1007/s11538-015-0110-8]
46 Tepper M, Gannot I. Monitoring tumor state from thermal images in animal and human models. *Med Phys* 2015; 42: 1297-1306 [PMID: 25735285 DOI: 10.1118/1.4907967]
47 Hlatky L, Olesiak M, Hahnfeldt P. Measurement of potential doubling time for human tumor xenografts using the cytokinesis-block method. *Cancer Res* 1996; 56: 1660-1663 [PMID: 8603417]
48 Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 2006; 127: 905-915 [PMID: 17129778 DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.042]
49 Neal ML, Trister AD, Ahn S, Baldock A, Bridge CA, Guyman L, Lange J, Sodt R, Cloke T, Lai A, Cloughesy TF, Mrugala MM, Rockhill JK, Rockne RC, Swanson KR. Response classification based on a minimal model of glioblastoma growth is prognostic for clinical outcomes and distinguishes progression from pseudoprogression. *Cancer Res* 2013; 73: 2976-2986 [PMID: 23400596 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3588]
50 Noor AM, Holmberg L, Gillett C, Grigoriadis A. Big Data: the challenge for small research groups in the era of cancer genomics. *Br J Cancer* 2015; 113: 1405-1412 [PMID: 26492224 DOI: 10.1038/bjc.2015.341]
51 Marx V. Biology: The big challenges of big data. *Nature* 2013; 498: 255-260 [PMID: 23765498 DOI: 10.1038/498255a]
52 Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013; 153: 17-37 [PMID: 23540688 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.002]
53 Laskin J, Jones S, Aparicio S, Chia S, Ch'ng C, Deyell R, Eirew P, Fok A, Gelmon K, Ho C, Huntsman D, Jones M, Kasaian K, Karsan A, Leelakumari S, Li Y, Lim H, Ma Y, Mar C, Martin M, Moore R, Mungall A, Mungall K, Pleasance E, Rassekh SR, Renouf D, Shen Y, Schein J, Schrader K, Sun S, Tinker A, Zhao E, Yip S, Marra MA. Lessons learned from the application of whole-genome analysis to the treatment of patients with advanced cancers. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015; 1: a000570 [PMID: 27148575 DOI: 10.1101/mcs.a000570]
54 Weinberg RA. A lost generation. *Cell* 2006; 126: 9-10 [PMID: 16839866 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.022]
55 王秀芳, 刘珊珊, 朱惠延. 肿瘤基因标签提取的数学模型. 数学学习与研究 2011; 13: 96-97
56 Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-537 [PMID: 10521349 DOI: 10.1126/science.286.5439.531]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



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.v25.i2.122

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 122-128
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬

背景资料
Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛调控作用. KLFs不仅能够调控正常细胞的各种生理功能, 还可参与肿瘤细胞多项生理功能的调控. Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)是近年新发现的KLF家族成员, 在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因.

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

瞿紫微, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤疾病的治疗及临床研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省自然科学基金一般面上项目, No. 2016CFB595.

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

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

收稿日期: 2016-10-13
修回日期: 2016-11-09
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480

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

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

Supported by: Hubei Province Scientific Research Project, No. WJ2015Z063; Wuhan City Medical Research Project, No. WX16C39; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2016CFB595.

Correspondence to: Qing-Bin Meng, Professor, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mengqingbin_007@163.com

Received: 2016-10-13
Revised: 2016-11-09
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To inhibit Krüppel like factor 17 (*KLF17*) gene expression in human colorectal carcinoma SW480 cells by small interfering RNA (siRNA) technique, and thereby observe the effect of *KLF17* gene silencing on the proliferation and migration of SW480 cells, in order to provide the theoretical foundation for inhibiting the recurrence and metastasis of colorectal cancer.

METHODS

A KLF17 siRNA eukaryotic plasmid expression vector was constructed using genetic recombination, which was then transfected into SW480 cells by electroporation. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of KLF17, E-cadherin and Vimentin, while the protein expression of KLF17, E-cadherin and Vimentin was detected by Western blot. The proliferative activity of SW480 cells was assayed by MTT assay.

RESULTS

Compared with the control group, the proliferation ability of siRNA-transfected SW480 cells was significantly suppressed, and

同行评议者
崔莲花, 教授, 青岛大学医学院公共卫生系; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 司富春, 教授, 河南中医学院中医药分子生物学实验室

the cell morphology changed from round or polygonal to fusiform and cells developed many projections. After siRNA transfection, the mRNA and protein expression levels of KLF17 and E-cadherin were significantly decreased, and the levels of Vimentin mRNA and protein expression were significantly increased in the siRNA interference group.

CONCLUSION

Down-regulation of KLF17 expression in human colorectal carcinoma SW480 cells may promote cell proliferation and enhance cell migration by inducing epithelial-mesenchymal transition.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; KLF17; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Zhang HF. Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 122-128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/122.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.122

摘要

目的

利用小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技术探究体外沉默Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, *KLF17*)的基因表达对结直肠癌细胞株SW480细胞增殖和迁移的影响, 为抑制结直肠癌复发转移奠定理论基础.

方法

使用基因重组方法构建*KLF17*的siRNA真核质粒表达载体, 用电转染法转染至人结直肠癌SW480细胞中. 使用荧光定量PCR检测*KLF17*、E-钙黏素(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的基因表达水平; 用Western blot检测KLF17的蛋白表达以及细胞转移相关蛋白E-cadherin和Vimentin的表达. 用四甲基偶氮唑蓝法检测细胞增殖活性.

结果

与对照组相比, 转染siRNA后的SW480细胞培养48 h后增殖能力受到显著抑制, 且细胞形态由圆形或多边形变成梭形并向外伸出多个细胞突起; 转染siRNA后KLF17和E-cadherin蛋白表达以及基因表达水平显著降低, Vimentin的蛋白表达水平和基因表达水平显著升高.

结论

抑制KLF17的表达可以通过诱导结直肠癌细胞发生上皮-间质转化而促进其细胞的增殖以及转移.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; Krüppel样因子17; 上皮-间质转化; 侵袭

核心提要: 本文中干扰Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)表达, SW480细胞形态发生变化与波形蛋白(Vimentin)的上调表达相符合. 说明干扰KLF17的表达可以通过诱导Vimentin的上调表达, 使肿瘤细胞形态发生变化, 从而促进肿瘤细胞上皮-间质转化的发生, 引发肿瘤细胞发生侵袭和转移.

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬. siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 122-128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/122.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.122

研发前沿

本文通过小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰人结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测KLF17对SW480细胞的增殖活性和侵袭转移能力的影响, 探究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控作用. 为探索靶点治疗结直肠癌奠定理论基础.

0 引言

Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)指一类在羧基端有3个C_2H_2锌指结构的转录因子, 在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛调控作用[1]. KLFs不仅能够调控正常细胞的各种生理功能, 还可参与肿瘤细胞多项生理功能的调控. Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)是近年新发现的KLF家族成员, 在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因[1-3]. 已有研究[4]证实KLF17在结直肠癌组织中的表达显著低于癌旁正常组织. 结直肠癌作为威胁人类身体健康的第3大肿瘤疾病, 近些年发病率和死亡率都呈现出逐年上升的趋势[4]. 研究[5]表明癌细胞转移是结直肠癌难以治愈以及导致患者死亡的主要原因. 细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是调控细胞侵袭和转移的重要生理过程, 因此研究肿瘤细胞EMT发生机

相关报道
KLF17是近年新发现的KLF家族成员, 在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因. E-钙黏素(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)是细胞上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)间质性标志分子, 是一种细胞骨架结构调节蛋白. E-cadherin和Vimentin作为细胞EMT的主要调控蛋白, 对肿瘤细胞侵袭和转移有重要调节作用.

表 1 qPCR引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
KLF17	TAGTAAAGGGGATGGTGCGA	CTCACACCCTAGCCAAAGCC
E-cadherin	TTGTGGAAGGAATGGAGGAGTC	ACCTGGAATTGGGCAAATGTG
Vimentin	AGATGGCCCTTGACATTGAG	TGGAAGAGGCAGAGAAATCC
GAPDH	CGACCACTTTGTCAAGCTCA	AGGGGTCTACATGGCAACTG

qPCR: 定量聚合酶链反应; KLF17: Krüppel样因子17; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

制对寻找癌症治疗靶点有巨大意义. E-钙黏素(E-cadherin)是一种具有细胞黏附特性的钙依赖性转膜糖蛋白, 是一种肿瘤转移抑制蛋白. 波形蛋白(Vimentin)是细胞EMT间质性标志分子, 是一种细胞骨架结构调节蛋白. E-cadherin和Vimentin作为细胞EMT的主要调控蛋白, 对肿瘤细胞侵袭和转移有重要调节作用. 发生EMT的肿瘤细胞中E-cadherin的表达升高和Vimentin下降, 且肿瘤易发生转移[6,7]. 本实验通过小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)靶向干扰结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测干扰后细胞增殖活性以及E-cadherin和Vimentin在基因水平和蛋白水平的表达, 探究KLF17对结直肠癌细胞侵袭和转移的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞株SW480由本实验室提供; KLF17抗体购自Santa Cruz公司; E-cadherin和Vimentin抗体购自Thermo公司; RNA TRIzol提取试剂盒购自Takara公司; RIPA蛋白裂解液试剂盒购自碧云天公司; 电转杯购自Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 人结直肠癌细胞株: SW480培养于含10%胎牛血清的DMEM培养液中, 37 ℃, 5%的CO_2条件下培养; 0.3%胰酶消化和传代, 取对数生长期细胞备用.

1.2.2 siRNA的合成和真核表达载体的构建: 根据人*KLF17*基因序列(Gnen Bank基因数据库No: 173484.3 GI: 104294873)设计KLF17引物, 正向: UUCUGAAUGAAUGUAGAACUU反向: GUUCUACAUUCAUUCAGAAAA. 质粒KLF17-siRNA, 目标序列: AAGTTCTACATTC-ATTCAGAAAA. 载体构建由武汉华联科生物技术有限公司完成.

1.2.3 质粒转染: 使用电转法将经鉴定后的重组表达质粒进行转入SW480细胞. 转染前24 h将细胞进行分瓶传代, 然后用0.25%胰酶消化, PBS缓冲液冲洗3次, 显微镜下细胞计数并调至浓度为2×10^6/30 μL, 置冰上待用. 将质粒和细胞悬液加入4 mm电转杯中, 混合均匀, 冰浴5-10 min. 电压450 V, 电容500 mu电转条件行电穿孔. 电转完毕后, 将电转杯取出并冰浴5-10 min, 然后将细胞转移到24孔培养板中, 每孔加入含10%胎牛血清的DMEM培养液1 mL, 37 ℃, 5%的CO_2条件下培养. 48 h后在倒置荧光显微镜下观察表达绿色荧光蛋白基因的阳性细胞数、强度和分布, 若胞质内荧光强度均匀明亮, 认为转染效率最高, 取此时的细胞进行实验. 以未转染的SW480细胞作为对照, 转染空载质粒作为阴性对照, 将实验分为对照组、阴性对照组和siRNA干扰组.

1.2.4 荧光定量PCR检测基因表达水平: 使用TRIzol法提取细胞总RNA, 用分光光度计检测RNA的浓度和质量. 使用PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(Takara公司)进行cDNA合成反应. 采用20 μL反应体系(2×SYBR Premix Ex Taq™ 9 μL, 上游引物0.5 μL, 下游引物0.5 μL, cDNA溶液1 μL, DEPC H_2O 9 μL))进行定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)反应, 95 ℃预变性30 s, 95 ℃ 20 s, 60 ℃ 15 s, 72 ℃ 20 s, 40个循环. 各基因qPCR引物序列如表1.

1.2.5 Western blot检测蛋白含量: 收集转染组和对照组、阴性对照组细胞并用细胞裂解液裂解. 取20 μL裂解样品液进行SDS-PAGE电泳, 表达产物电转移至硝酸纤维素膜上进行反应; 以磷酸甘油醛脱氢酶(reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为定量分子质量标志物(Maker), 通过BandScan5.0软件对杂交图像进行分析; 同管中蛋白与GAPDH

表 2　siRNA干扰后对人结直肠癌细胞SW480细胞增殖的影响

分组	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h
对照组	0.4687±0.0376	0.5341±0.0280	0.6823±0.0374	0.7932±0.0404	0.8813±0.0451
阴性对组	0.4073±0.0371	0.51520±0.04498	0.6563±0.0519	0.7493±0.0371	0.8315±0.0521
实验组	0.4565± 0.0520	0.5947±0.0622	0.7972±0.0313[b]	1.0236±0.0520[a]	1.3568±0.0564[a]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组. siRNA: 小分子干扰RNA.

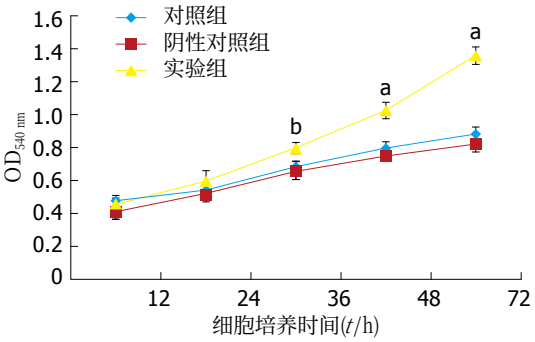


图 1　siRNA干扰前后人结直肠癌细胞SW480细胞增殖曲线. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组. siRNA: 小分子干扰RNA.

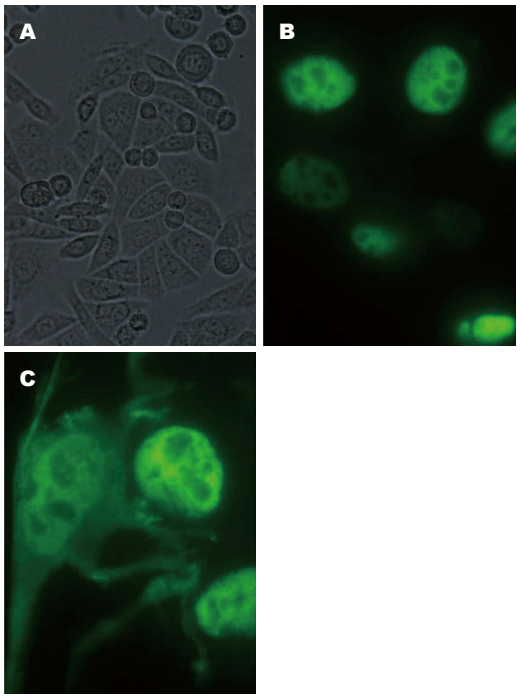


图 2　siRNA转染前后SW480细胞形态观察. A: 对照组; B: 阴性对照组; C: siRNA转染组. siRNA: 小分子干扰RNA.

条带积分光密度值之比作数据分析(RV值), 以反映蛋白的表达程度.

1.2.6 四甲基偶氮唑蓝法检测细胞增殖: 将实验组、对照组和阴性对照组的SW480细胞分别用含10%小牛血清的培养液配成单个细胞悬液并调整细胞密度为1×10^{4}个/mL, 然后分别接种于96孔细胞培养板中, 于37 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱中培养. 每间隔12 h取一批细胞进行细胞增殖检测. 每孔加四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)溶液(5 mg/mL)20 μL继续培养4 h后除去上清液, 每孔加100 μL二甲亚砜, 震荡15 min使结晶充分溶解; 用酶联免疫仪检测波长540 nm各孔光密度值, 连续检测3 d, 以时间为横坐标, 光密度值为纵坐标绘制生长曲线, 评估细胞的增殖情况.

1.2.7 转染前后细胞形态的检测: siRNA干扰*KLF17*基因转染前后SW480细胞形态检测. 因重组质粒含有编码增强型绿色荧光蛋白的基因, 转染细胞后能发出绿色荧光, 转染48 h后可在倒置荧光显微镜下观察SW480细胞的形态学变化.

统计学处理 使用SPSS18.0统计软件进行数据分析, 分析结果以mean±SD表示, 实验结果使用单因素方差分析进行组间均数的两两比较, 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法, *P*<0.05或*P*<0.01表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 siRNA干扰后细胞生长情况 MTT检测实验组和对照组的吸光值如表2和图1所示. siRNA干扰KLF17表达后, 12 h后实验组SW480细胞活性和生长情况开始显著高于对照组和阴性对照组(*P*<0.05), 48 h组和72 h组SW480细胞活性和生长情况更加优于对照组和阴性对照组(*P*<0.01).

2.2 siRNA干扰前后SW480细胞形态观察 如图2所示, 对照组和转染空载质粒组的SW480细胞形态呈典型的圆形或多边形. 转染siRNA质粒后SW480细胞变成梭形并且向外伸出多个突起的间充质细胞样.

2.3 mRNA表达水平检测结果 qPCR检测各基

创新盘点
本文通过siRNA靶向干扰结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测干扰后细胞增殖活性以及E-cadherin和Vimentin在基因水平和蛋白水平的表达, 探究KLF17对结直肠癌细胞侵袭和转移的影响.

应用要点

*KLF17*作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后均有非常重要的作用. 通过siRNA干扰KLF17的表达, 可以增强肿瘤细胞的增殖活性以及使肿瘤细胞形态发生变化, 为结直肠癌的治疗提供了一条思路.

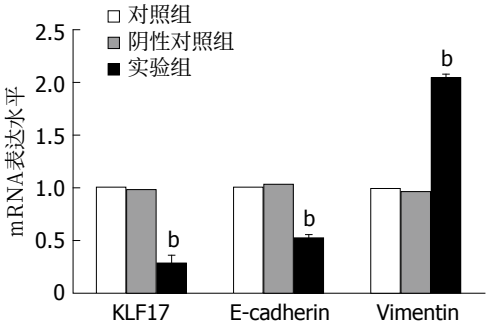


图 3　qPCR检测干扰KLF17表达后各基因mRNA表达情况. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. qPCR: 定量聚合酶链反应; KLF17: Krüppel样因子17.

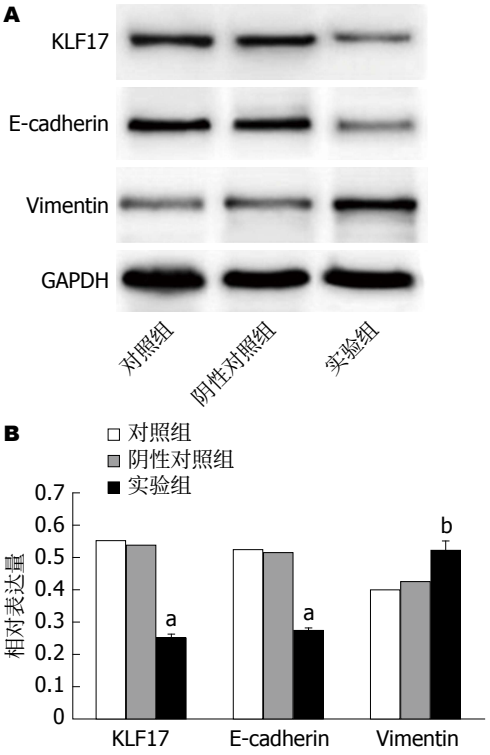


图 4　Western blot检测干扰KLF17表达后各基因蛋白表达情况. A: Western blot凝胶电泳图; B: KLF17、E-cadherin及Vimentin蛋白相对表达量. $^{a}P<0.015$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. KLF17: Krüppel样因子17; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

因表达结果如图3所示. 转染siRNA的SW480细胞中, KLF17的基因表达水平显著低于对照组和阴性对照组($P<0.01$). 实验组*E-cadherin*基因表达水平显著低于对照组和阴性对照组($P<0.01$), 但Vimentin的mRNA水平显著高于对照组和阴性对照组($P<0.01$).

2.4 蛋白表达水平检测结果 Western blot检测结果如图4所示, KLF17和E-cadherin在siRNA干扰的SW480细胞中的表达显著低于对照组和阴性对照组($P<0.015$). 实验组细胞中Vimentin的蛋白表达显著高于对照组和阴性对照组($P<0.01$).

3 讨论

本实验通过siRNA干扰人结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 通过检测细胞EMT标志物*E-cadherin*和*Vimentin*基因和蛋白的表达, 探究KLF17对SW480细胞的增殖活性和侵袭转移能力的影响, 研究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控机制, 为探索靶点治疗结直肠癌奠定理论基础.

KLF17属于特化蛋白/KLFs锌指蛋白家族, 具有不同功能的转录因子, 它们可以通过结合不同的启动子或蛋白, 刺激或者抑制细胞的各种生命活动. 近年来研究[2,8,9]显示, KLF17在诸多肿瘤细胞中的表达水平低于正常组织中的表达水平, 如肺癌、肝癌和乳腺癌等. KLF17在肿瘤细胞中的下调表达参与肿瘤细胞发生的多种生物学过程, 如细胞的侵袭转移和生长等, 且对治疗肿瘤的预后效应有重要影响. 本研究结果显示, 转入siRNA的人结直肠癌SW480细胞的增殖活性显著高于对照组中未转染细胞, 说明抑制KLF17的表达可以促进肿瘤细胞的增殖. 通过细胞形态学观察发现, siRNA干扰后SW480细胞形态变化显著, 由典型的圆形变成梭形并伸出多个突起的间充质细胞样, 呈现出典型的EMT形态学改变. 在对乳腺癌和肝癌的研究中也证实, KLF17表达水平降低可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移[3,9]. Cai等[2]在对肺癌的研究中表明抑制KLF17能够促进肺癌细胞的生长且对肺癌预后产生不良影响. Liu等[10]在对乳腺癌细胞的研究中发现KLF17与肿瘤的发生存在负相关, 这与本实验中抑制KLF17的表达可以促进结直肠癌细胞增殖是一致的.

E-cadherin作为一种黏附蛋白, 在细胞黏附聚集以及维持细胞的形态完整中有着非常重要作用. Stefanou等[11]研究表明, 多种恶性肿瘤的发生和转移与*E-cadherin*基因表达的下调相关. E-cadherin的表达下调是细胞发生EMT的重要指标. 细胞发生EMT可以使细胞之间黏着力降低, 促进细胞的转移. 本实验结果显示, siRNA干扰KLF17的表达引起*E-cadherin*基因mRNA表达和蛋白表达均显著低于对照组. *E-cadherin*基因显著下调, 使细胞间的黏附作用变弱, 细胞之间失去连接, 细胞的形态发生

变化, 导致细胞的侵袭和转移能力增强[12]. 说明干扰KLF17的表达可以通过降低E-cadherin的表达水平增强结直肠癌细胞的侵袭和转移能力. E-cadherin的低表达导致肿瘤细胞间黏附作用降低, 肿瘤细胞极易从原发部位脱落, 并沿淋巴管、血管外膜、神经束外衣组织及组织间隙浸润, 破坏邻近正常组织并继续生长, 最终导致肿瘤的浸润性生长与转移[13].

Vimentin是一种中间丝蛋白, 对于维持细胞骨架蛋白形态和结构稳定具有重要作用. 研究证明, Vimentin蛋白的异常表达会导致细胞骨架蛋白结构发生变化, 由原来的立方形转变为纺锤形, 易于细胞的游动和转移[14]. 在本实验中, 实验组的SW480细胞中, *Vimentin*的基因表达和蛋白表达显著高于对照组. 关于Vimentin的上调表达可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 在多种恶性肿瘤中均有报道[15-17]. 本研究中干扰KLF17表达, SW480细胞形态发生变化与Vimentin的上调表达相符合. 说明干扰KLF17的表达可以通过诱导Vimentin的上调表达, 使肿瘤细胞形态发生变化, 从而促进肿瘤细胞EMT的发生, 引发肿瘤细胞发生侵袭和转移. E-cadherin和Vimentin是肿瘤细胞发生EMT的重要标志, 在本研究中干扰KLF17的表达可以促进E-cadherin的表达降低和Vimentin的表达升高, 说明KLF17可以诱导结直肠癌SW480细胞发生EMT, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移.

总之, *KLF17*作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后均有非常重要的作用. 但目前KLF17对结直肠癌作用机制仍处于探索阶段. 本研究通过siRNA干扰KLF17的表达, 可以增强肿瘤细胞的增殖活性以及使肿瘤细胞形态发生变化. 通过基因水平和蛋白水平检测发现siRNA干扰KLF17表达可以诱导Vimentin的上调表达以及E-cadherin的下调表达, 符合肿瘤细胞EMT的发生机制, 从而可以得出干扰KLF17的表达可以促进肿瘤细胞发生侵袭和转移.

4 参考文献

1 van Vliet J, Crofts LA, Quinlan KG, Czolij R, Perkins AC, Crossley M. Human KLF17 is a new member of the Sp/KLF family of transcription factors. *Genomics* 2006; 87: 474-482 [PMID: 16460907 DOI: 10.1016/j.ygeno.2005.12.011]

2 Cai XD, Zhou YB, Huang LX, Zeng QL, Zhang LJ, Wang QQ, Li SL, Feng JQ, Han AJ. Reduced expression of Krüppel-like factor 17 is related to tumor growth and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 67-73 [PMID: 22240024 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.129]

3 Liu FY, Deng YL, Li Y, Zeng D, Zhou ZZ, Tian DA, Liu M. Down-regulated KLF17 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 425 [PMID: 23325444 DOI: 10.1007/s12032-012-0425-3]

4 高鹤丽, 周娜, 孙昭, 窦雪琳, 管梅, 白春梅. 结直肠癌组织中KLF17的表达水平及临床意义. 中国医学科学院学报 2016; 38: 69-72

5 曾元凤, 肖移生, 罗小江, 胡国柱, 路名芝, 吴晓牧, 辛洪波. FMNL3基因转染对结直肠癌SW480细胞EMT和体外侵袭能力的影响. 重庆医学 2014; 43: 1460-1462

6 潘燕, 韩婧, 张晔, 李学军. Vimentin在肿瘤转移中的作用及药物研究进展. 生理科学进展 2010; 41: 413-416

7 李智, 庄兢, 韩广森, 李永刚, 黄涛. 人结直肠癌组织中E-cadherin、整合素α5β1的表达. 郑州大学学报(医学版) 2005; 40: 880-882

8 Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Showe LC, Katsaros D, Coukos G, Zhang L, Huang Q. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1297-1304 [PMID: 19801974 DOI: 10.1038/ncb1974]

9 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, Kim JK, Hong SH. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression. *Br J Cancer* 2014; 110: 1298-1306 [PMID: 24504364 DOI: 10.1038/bjc.2014.40]

10 Liu CY, Shi JH, Zhou JS, Zeng QL, Zhang LJ, Wang QQ, Li SL, Feng JQ, Han AJ. Mechanism of TNFα regulation KIF4 expression in breast cancer cells SK-BR-3. *Zhongliu Fangzhi Yanjiu* 2015; 42: 117-120

11 Stefanou D, Goussia AC, Arkoumani E, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor and the adhesion molecule E-cadherin in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 4715-4720 [PMID: 14981918]

12 Graziano F, Arduini F, Ruzzo A, Bearzi I, Humar B, More H, Silva R, Muretto P, Guilford P, Testa E, Mari D, Magnani M, Cascinu S. Prognostic analysis of E-cadherin gene promoter hypermethylation in patients with surgically resected, node-positive, diffuse gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2784-2789 [PMID: 15102685 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0320]

13 Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77: 1605-1613 [PMID: 8608551 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1605::AID-CNCR28>3.0.CO;2-2]

14 Singh S, Sadacharan S, Su S, Belldegrun A, Persad S, Singh G. Overexpression of vimentin: role in the invasive phenotype in an androgen-independent model of prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 2306-2311 [PMID: 12727854]

15 Colomiere M, Findlay J, Ackland L, Ahmed N. Epidermal growth factor-induced ovarian carcinoma cell migration is associated with JAK2/

名词解释

上皮-间质转化(EMT): 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得.

同行评价

本文运用siRNA技术体外沉默*KLF17*基因并转染至人结直肠癌细胞中, 探究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控作用. 研究内容对于进一步阐释KLF17在结直肠癌等肿瘤发生发展中的作用具有一定的创新性和较好的科学价值.

STAT3 signals and changes in the abundance and localization of alpha6beta1 integrin. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1034-1045 [PMID: 18930836 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.09.018]

16 田茗源, 王林辉, 张雄, 罗红池, 李昱. 肺癌组织中E-cadherin和Vimentin的表达及其与上皮-间质转化的相关性. 中国生物制品学杂志 2011; 24: 1068-1071

17 Rismanchi S, Yadegar O, Muhammadnejad S, Amanpour S, Taghizadeh-Jahed M, Muhammadnejad A. Expression of vimentin filaments in canine malignant mammary gland tumors: A simulation of clinicopathological features of human breast cancer. *Biomed Rep* 2014; 2: 725-728 [PMID: 25054018 DOI: 10.3892/br.2014.312]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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.v25.i2.129

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 129-138
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析

张 林, 肖 军, 张小敏, 赵 秋, 徐 龙, 李 瑾

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张林, 在读硕士, 主要从事肝硬化和炎症性肠病的研究.

作者贡献分布: 此课题由李瑾与徐龙负责设计; 张林与张小敏负责文献检索、筛选及资料提取与整理; 论文写作由张林与肖军共同完成; 文章审阅及修改由李瑾与赵秋完成.

通讯作者: 李瑾, 主任医师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路, 武汉大学中南医院消化内科. lijinluyi@163.com
电话: 027-87335635

收稿日期: 2016-09-06
修回日期: 2016-10-20
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2017-01-18

Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis

Lin Zhang, Jun Xiao, Xiao-Min Zhang, Qiu Zhao, Long Xu, Jin Li

Lin Zhang, Jun Xiao, Xiao-Min Zhang, Qiu Zhao, Long Xu, Jin Li, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. lijinluyi@163.com

Received: 2016-09-06
Revised: 2016-10-20
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic (TIPS) *vs* total paracentesis (TP) in the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis.

METHODS

PubMed, Web of Science Medline, EMBASE, CNKI, WanFang Database, and Chinese BioMedical Literature Database were searched to retrieve randomized controlled trials (RCTs) that compared TIPS *vs* TP in the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. The quality assessment of RCTs and data extraction were conducted by two reviewers independently. Meta-analysis was performed using RevMan5.2 software.

RESULTS

Six studies involving 390 patients (192 cases of TIPS and 198 cases of TP) were included. The meta-analysis showed that compared with TP, TIPS significantly improved liver transplantation-free (LTF) survival (HR = 0.61, P = 0.0009); reduced recurrent ascites (RR = 0.61, P < 0.0001); decreased the levels of renin [weighted mean difference (WMD) = -5.41, P < 0.00001] and aldosterone (WMD = -23.72, P = 0.02) and provided better control of water-sodium retention; and reduced the incidence rate of hepatorenal syndrome (RR = 0.38, P = 0.03). However, TIPS increased the risk of hepatic encephalopathy (RR = 1.81, P = 0.007). No significant differences were found in overall mortality, hospitalization

背景资料
经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS)是缓解肝硬化门脉高压的有力手段, 能有效的控制门脉高压导致的顽固性腹水和静脉曲张破裂出血, 早期由于技术尚未成熟, 术后肝昏迷和术后狭窄发生率高, 开展效果不理想. 近几年随着对肝昏迷支架狭窄机制不断探索, 技术不断革新, 尤其是覆膜支架的使用, 大大改善了TIPS治疗的效果和预后.

同行评议者
孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 王宝根, 副主任医师, 山西省晋城市第三人民医院肝病科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

研发前沿
我国暂时还没有关于TIPS治疗肝硬化顽固性腹水的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 本研究综合国外几篇研究, 发现TIPS在控制肝硬化顽固性腹水患者腹水复发, 改善肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)生存率等方面显著优于传统的腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP)疗法, 客观的评价TIPS疗效. 旨在为肝硬化顽固性腹水的治疗提供新思路.

days, the rates of gastrointestinal bleeding and spontaneous bacterial peritonitis, or the effects of treatment on renal and liver function between the two groups.

CONCLUSION
Compared with traditional paracentesis therapy, TIPS increased the risk of hepatic encephalopathy. However, TIPS significantly improved LTF survival, decreased the risk of recurrent ascites, provided better control of water-sodium retention, and prevented the occurrence of hepatorenal syndrome.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Refractory ascites; Transjugular intrahepatic portosystemic; Meta-analysis

Zhang L, Xiao J, Zhang XM, Zhao Q, Xu L, Li J. Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 129-138 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.129

摘要

目的
评价经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS)和腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP)治疗肝硬化顽固性腹水患者的疗效与安全性.

方法
检索PubMed、Web of Science、Medline、EMBASE、中国知网、万方医学全文数据库及中国生物医学文献数据库, 纳入TIPS对比TP治疗肝硬化顽固性腹水的随机对照研究, 并由2位评价者独立进行资料提取和文献质量评价, 采用Reman5.2软件对资料进行Meta分析.

结果
共纳入符合标准的文献6篇, 总共390例患者(TIPS组192例, TP组198例). Meta分析结果显示: 与TP组相比, TIPS能显著改善术后患者无需肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)的生存率(HR = 0.61, P = 0.0009), 减少腹水复发[相对危险度(relative risk, RR) = 0.61, P < 0.0001]; 降低肾素[加权均数差(weighted mean difference, WMD) = -5.41, P<0.00001]和醛固酮水平(WMD = -23.72, P = 0.02), 控制水钠潴留; 同时减少肝肾综合征发病率(RR = 0.38, P = 0.03), 但TIPS更易导致肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生(RR = 1.81, P = 0.007). 此外两者术后总病死率、住院天数、术后消化道出血、自发性细菌性腹膜炎发生率及在改善肝肾功能方面无明显差异.

结论
与传统治疗性腹腔穿刺相比, TIPS更易导致术后HE发生, 但在改善LTF生存率、减少腹水复发、控制水钠潴留、预防肝肾综合征方面有着显著的优势.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 顽固性腹水; 经颈静脉肝内门体分流术; Meta分析

核心提要: 肝硬化顽固性腹水病死率高, 传统的反复腹腔穿刺放液疗法, 因操作简单, 技术相关并发症少, 曾一致被推选为一线治疗方案, 但却不能减少腹水复发, 阻止延缓疾病发展进程. 经颈静脉肝内门体分流术随着技术的不断革新, 越来越多的研究显示其在控制肝硬化腹水方面发挥着独特的优势.

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾. TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 129-138 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.129

0 引言

腹水是肝硬化患者三大并发症[腹水、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、消化道出血]中最常见的一种, 也是导致患者入院最常见的原因[1,2]. 约15%的肝硬化患者可通过限制饮食中钠盐的摄入而使腹水逐渐消退, 其余75%的患者也可通过联合利尿剂的使用而取得疗效[3]. 最终只有5%-10%的患者发展成为肝硬化顽固性腹水, 但预后极差, 如果不进行肝移植, 1年内病死率接近50%, 2年死亡率高达80%[3-5]. 临床上治疗方法包括反复腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP), 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS), 腹水超滤浓缩回输, 腹腔静脉分流术等, 肝移植是其终极治疗手段. 近年来, 随着TIPS技术日益成熟, 越

来越多的研究表明其在控制顽固性腹水方面发挥着独特的优势. 目前已有6篇[6-11]国外随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)对比了TIPS和传统治疗性腹腔穿刺疗法在治疗肝硬化顽固性腹水方面的疗效, 我们采用Meta分析对两者疗效及安全性进行系统性的评价, 旨在为今后临床治疗提供更多客观的循证学依据.

1 材料和方法

1.1 文献检索 由两名评价员计算机检索PubMed、Web of Science、Medline、EMBASE、中国知网、万方医学全文数据库及中国生物医学文献数据库(1990-01-01/2016-03-01)关于肝硬化顽固性腹水治疗的临床研究. 检索词包括: Liver cirrhosis、refractory ascites、TIPS、paracentesis、RCT、肝硬化、顽固性腹水、随机对照实验等.

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 文献纳入标准: (1)文献所纳入的研究均为随机对照临床研究; (2)按照1996年国际腹水联盟会提出的肝硬化顽固性腹水经典标准[5], 纳入的研究对象为肝硬化顽固性腹水/复发性腹水(尽管采用标准化治疗, 但在1年内仍然至少3次出现张力性腹水)患者; (3)干预措施: 实验组采用TIPS治疗(TIPS组), 对照组采用治疗性腹腔穿刺(TP组); (4)分析结局中包括: 腹水复发率、并发症、生存分析、总病死率、随访后肝肾功能、住院时间等, 其中一项或多项指标.

1.2.2 文献排除标准: (1)非随机对照临床研究; (2)文献综述或病历个案报道; (3)重复发表的研究, 以数据最全且时间最近的研究为准; (4)资料不全; (5)合并严重的器质性疾病(肝肾功能衰竭, 严重感染等).

1.3 文献质量评价 由两名评价员采用Cochrane系统评价员手册5.1版偏倚风险评估标准独立评估纳入的RCT研究. 并对以下方面进行评价: (1)随机方案分配的产生; (2)分配方案隐藏的描述; (3)患者及研究者盲法的实施; (4)结局数据的完整性; (5)选择性偏倚; (6)其他偏倚. 其中“Low risk”表示低风险偏倚; “High risk”表示高风险偏倚; “Unclear risk”表示文献对偏倚风险评估不能提供足够的信息判断.

1.4 资料提取 对最终纳入的文献进行资料提取(2名研究员)独立完成, 提取内容包括: 文献作者及发表年份; 样本大小; 患者一般基线资料; 干预措施; 观察终点; 结局指标[腹水复发率、总病死率、肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)生存率、术后并发症, 肾素醛固酮水平、术后肝肾功能、住院天数等]及统计学方法; 对纳入研究数据单位不同者, 换算成相同单位. 如血清肌酐μmmol/L统一换算成mg/dL(1 μmmol/L = 1 mg/dL×88.4), 另外如果文献中仅仅报道了均数标准误(standard error of mean, SEM)而没有报道均数标准差(standard deviation, SD), 可以通过SD = SEM*$n^{1/2}$进行换算, 以便我们利用RevMan5.2软件进行数据整合.

统计学处理 使用Cochrane协作网推荐的RevMan5.2软件进行Meta分析. 先采用χ^2检验判断各纳入研究结果间的异质性. 若各研究间有统计学同质性(P≥0.10, I^2<50%)时, 使用固定效应模型合并统计量. 若各研究间有统计学异质性(P<0.10, I^2>50%)时, 则根据可能出线异质性因素, 进行亚组分析或敏感性分析, 如亚组间仍有异质性, 则采用随机效应模型进行合并, 若异质性过大而不能判断其来源可以改用描述性分析. 对于二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR), 连续变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为效应量进行合并分析, 两者均采用95%置信区间(confidence interval, CI)表示, P<0.05时差异具有统计学意义. 另外还进行敏感性分析以保证Meta分析的稳健性, 并且采用漏斗图检测发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索结果 通过数据库初步检索出文献163篇, 剔除重复后(选择最近的一篇即可), 阅读文题摘要, 排除综述, 病例报告, 非随机对照研究, 后有10篇文献入选, 仔细通读全文, 有4篇无法获取及结局数据, 最终纳入的有6篇英文文献[6-11], 除2篇研究[6,11]为单中心外其余均为多中心的RCT. 总共390例患者(TIPS组192例, TP组198例). 文献检索流程如图1, 纳入文献其他特征如表1.

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 采用Cochrane手册偏倚评估标准[12]对文献质量进行评价. 纳入的研究基线均具有可比性, 但存在不同水平的偏倚(图2). 纳入的6个研究均未对随机序列的产生方法做出说明提示存在中偏倚风险, 均未

相关报道 国外已有多个RCT研究, 对比了TIPS和TP疗法, 结果均显示TIPS能显著消退腹水和减少腹水复发, 这与本研究结果相似. 但存在争议的是术后肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发病风险, 及对术后生存率改善的不肯定, 本文综合这些文献, 再次做出整体评价.

创新盘点

对于肝硬化顽固性腹水患者TIPS术后病死率一直是争论的焦点, 本文通过原始文献提供的生存曲线, 提取HR作为效应量, 考虑了时间终点, 并发现TIPS在提升患者LTF生存率方面显著优于治疗性TP.

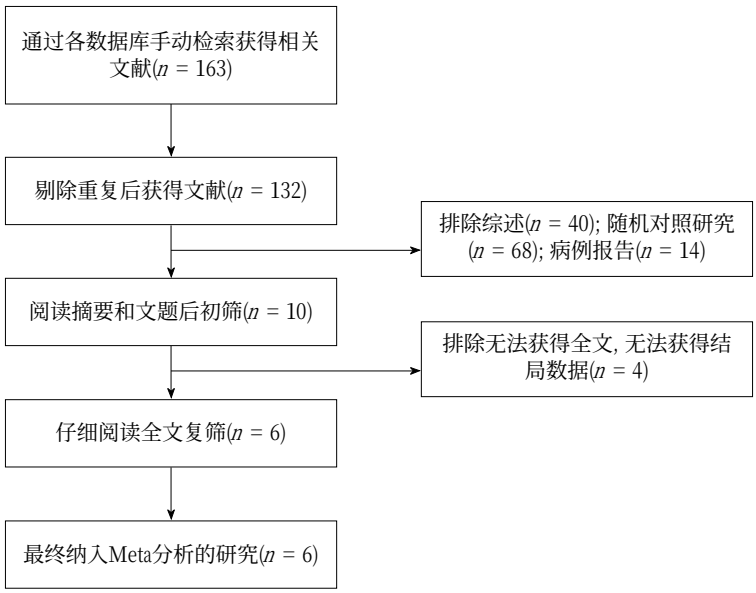


图 1　文献检索流程图.

采用盲法表明存在高偏倚风险, 但都完整报道了研究结果(意向性分析及失访说明), 且均无选择性结果(低偏倚风险). 除了1个研究[7]没有对分配隐藏的情况进行说明, 其他5个研究均采密闭的信封.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 控制腹水复发: 总共有6篇文献[6-11]报道了肝硬化顽固性腹水患者经过TIPS或治疗性腹腔穿刺联合白蛋白输注治疗后腹水复发的人数, 其中TIPS组98例, TP组173例. 异质性检验P = 0.01(I^2 = 67%), 表明研究间存在异质性, 采用随机效应模型合并后RR = 0.61(95%CI: 0.48-0.78), 提示在控制腹水复发方面TIPS显著优于TP疗法(P<0.0001, 图3A).

2.3.2 总病死率: 6篇文献均报道了最终死亡人数, 其中TIPS组95例死亡, TP组107例死亡. 异质性检验P = 0.13(I^2 = 41%), 表明研究间同质性尚可. 用固定效应模型合并, Meta分析显示RR = 0.91(95%CI: 0.75-1.10), 表明TIPS组和TP组总病死率并无差异(P = 0.34, 图3B).

2.3.3 LTF生存率比较: 由于Lebrec等[6]的研究观察终点是腹水复发, 故排除. Narahara等[11]观察终点虽然是总生存数, 但没有1个病人在随访后进行了肝移植, 所以总生存率等同于LTF生存率. 最终纳入5个研究[7-11], 异质性检验P = 0.23(I^2 = 29%), 采用固定效应模型合并HR = 0.61(95%CI: 0.45-0.82). 表明TIPS较TP组能显著改善患者无需肝移植而存活的生存率(P = 0.0009, 图3C).

2.3.4 术后并发症: 6个研究均对术后HE的发生率进行了报道, TIPS组98例, TP组57例. 异质性检验P = 0.04(I^2 = 58%), 故采用随机效应模型合并, 结果示: RR = 1.81(95%CI: 1.18-2.77). 表明TIPS术后发生的HE风险是TP组的1.81倍(P = 0.007, 图4A). 关于术后肝肾综合征纳入了2篇文献[8,10], 异质性检验P = 0.39(I^2 = 0%). 用固定效应模型合并后, 结果表明TIPS术后发生肝肾综合征的风险要显著低于TP疗法(RR = 0.38, 95%CI: 0.16-0.90, P = 0.03, 图4B).

此外还对术后消化道出血、自发性腹膜炎(spontaneous peritonitis, SBP)进行了分析: 消化道出血TIPS组16例, TP组21例, 异质性检验及合并分析结果(I^2 = 0%; RR = 0.79, 95%CI: 0.43-1.43); 术后SBP 2组均为6例, Meta分析结果示(I^2 = 36%; OR = 1.05, 95%CI: 0.35-3.10). 表明TIPS组和TP组术后发生消化道出血(P = 0.43)及SBP(P = 0.93)风险均无明显差异.

2.3.5 控制水钠潴留: 根据研究中患者随访后1年内测定的肾素醛固酮值水平, 评估术后水钠潴留水平. 3个研究报道了肾素水平[8-10], 异质性检验P = 0.38(I^2 = 0%), 用固定效应模型合并后TIPS组术后肾素水平明显低于TP组[WMD = -5.41, 95%CI: -7.80-(-3.02), P<0.00001]. 另外3个研究报道了术后醛固酮值[6,8,9], 合并后醛固酮水平TIPS组同样显著低于TP组(WMD = -23.72, 95%CI: -43.47-3.96, P = 0.02). 两者结果

表 1 纳入研究的基本特征

研究对象	Lebrec等[6]	Rössle等[7]	Ginès等[8]	Sanyal等[9]	Salerno等[10]	Narahara等[11]
样本量	13/12	29/33	35/35	52/57	33/33	30/30
年份/协作机构	1996/1	2000/2	2002/4	2003/4	2004/6	2011/1
研究对象	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水或复发性腹水(45%)	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水或复发性腹水(32%)	肝硬化顽固性腹水
干预措施	TIPS/TP+白蛋白	TIPS/TP+白蛋白	TIPS/TP+白蛋白(8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(6-8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(6 g/L)
排除标准	>70岁, HE, 门静脉栓塞, 肝癌, 严重的酒精性肝病, 急性细菌感染, 血清肌酐>1.7 mg/dL, 合并其他严重的器质性疾病等	HE>2级[13], 血清胆红素>5 mg/dL, 门静脉栓塞, 进展期肝癌, 治疗性腹腔穿刺失败等	<18岁或>75岁, 血清胆红素>10 mg/dL, 急性细菌感染, 血小板<40000/mm^3, 血清肌酐>3 mg/dL, 门静脉栓塞, HE, 其他严重的器质性疾病	HE>2级, 门静脉栓塞, 血清胆红素>5 mg/dL, 急性细菌感染, 肝癌, 严重酒精性肝病, 6 wk以内的消化道出血等	>72岁, HE>2级, 胆红素>6 mg/dL门静脉栓塞, 进展期肝癌, 急性细菌感染, Child-Pugh>11分, 15 d内的消化道出血, 其他严重器质性疾病等	>70岁, HE、肝癌及其他恶性肿瘤, 门静脉栓塞, 急性细菌感染, 其他严重的器质性疾病等
首要观察终点	腹水复发	不做LTF	不做LTF	腹水复发/不做LTF	不做LTF	总存活数
酒精性肝硬化	10/10	24/23	18/21	32/33	15/13	11/10
Child-Pugh评分	9.3/9.2	9.1/8.7	9.3/9.2	9.2/9.3	9.4/9.4	8.9/8.9

TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液; HE: 肝性脑病; LTF: 肝移植而存活.

应用要点

TIPS能显著提升患者LTF生存率, 因而可以作为“中间桥梁”, 为等待肝源的肝移植患者赢得治疗时间. 同时还有减少腹水复发, 控制水钠潴留等诸多优点.

提示在改善肾素-醛固酮系统激活引起的水钠潴留方面, TIPS组要优于TP组(图5).

2.3.6 住院天数: 仅有2篇文献报道[7,10], 异质性检验P = 0.02(I^2 = 81%); 采用随机效应模型合并. Meta分析结果显示: TIPS组住院天数少于TP组(WMD = -5.18, 95%CI: -31.51-21.15), 但差异无统计学意义(P = 0.70, 图3D).

2.3.7 术后肝肾功能水平: 根据血清白蛋白、血清胆红素、Child-Pugh评分3方面评估术后患者肝功能, 从血清肌酐水平评价术后患者的肾功能. Meta分析结果显示均P>0.05. 表明对于术后肝肾功能的改善TIPS组与TP组差异并不明显(表2).

2.4 敏感性分析 剔除样本量最少(25例), TIPS技术成功率最低(77%)的那一组[6], 从腹水复发人数、总病死率、术后HE及醛固酮水平这几个方面再次进行评价, 结果如表3, 提示本次Meta分析整体稳健性良好.

2.5 发表偏倚 以RR为横坐标, SE(logRR)为纵坐标, 分析2组术后腹水复发, 术后HE, 总病死率的漏斗图可发现图形基本对称, 无明显发表偏倚. 同时以HR为横坐标, SE(logHR)为纵坐标, 分析术后LTF生存率. 漏斗图相对靠近中线, 基本对称, 无发表偏倚(图6).

3 讨论

肝硬化顽固性腹水病死率高, 中位生存期仅为6 mo[13,14], 加上患者生活质量差, 一直是临床上治疗难题. 传统的反复TP疗法, 因操作简单, 技术相关并发症少, 短期疗效尚可, 曾一致被推选为一线治疗方案, 但却不能减少腹水复发, 阻止延缓疾病发展进程[15]. 近年来国外越来越多的研究[16]证实, TIPS相比传统的治疗性腹腔穿刺疗法可以改善顽固性腹水患者的症状, 减少腹水复发, 但存在争议的是术后HE发病风险的增加, 及对术后生存率改善的不肯定. 6个国外RCT研究(4篇多中心, 2篇单中心), 对比了TIPS和TP的疗法, Lebrec等[6]的研究认为其能增加术后HE风险及患者病死率; Rössle等[7]研究认为TIPS能减少患者的病死率而在HE方面无显著差异; Ginès等[8]和Sanyal等[9]的研究则表明在改善生存率方面两者无显著差异, 而TIPS有增加HE的风险; Salerno等[10]的研究同样认为TIPS能改善患者生存率, 仅仅是有增加

名词解释

顽固性腹水: 是指腹水潴留, 对限钠和大剂量的利尿剂(安体舒通400 mg/d, 速尿160 mg/d)治疗不敏感(体质量减轻<1.5 kg/wk且尿钠排泄<78 mmol/d或临床上出现明显的并发症, 如HE、血肌酐>2.0 mg/dL、血钠<120 mmol/L或者血钾>6.0 mmol/L)或在治疗性腹腔穿刺术后迅速复发.

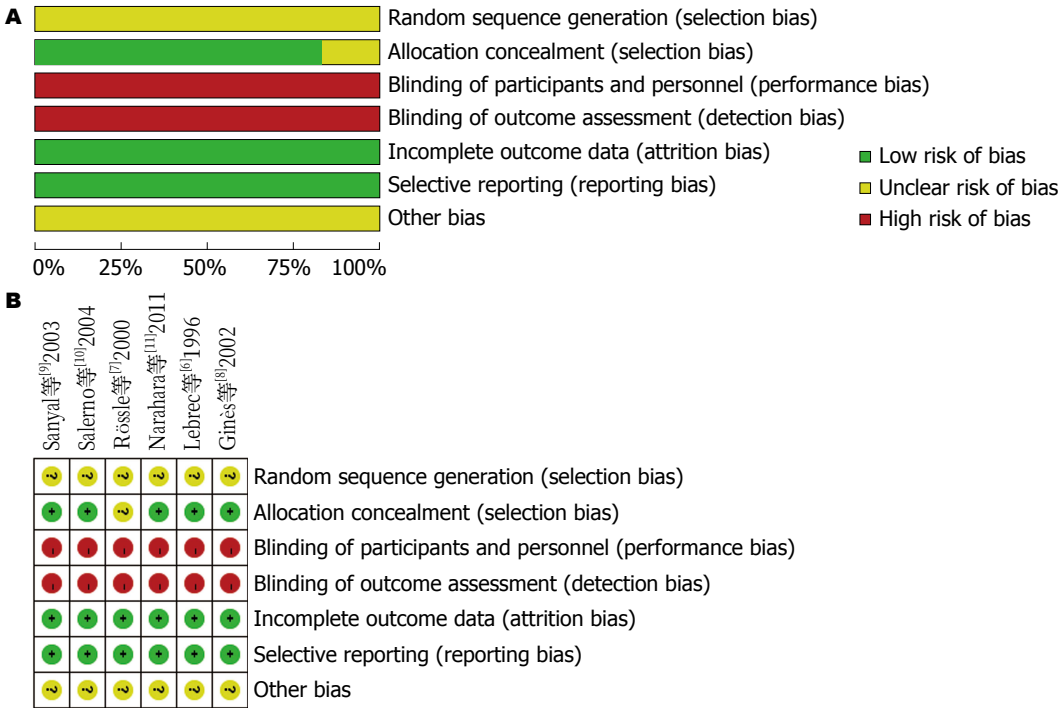


图 2 不同水平的偏倚. A: 纳入研究每个偏倚风险项目判断; B: 纳入研究偏倚风险项目所占百分比.

表 2 术后肝肾功能评价

	I^2	异质性*P*值	WMD	95%CI	*P*值
血清白蛋白	65%	0.02	0.21	[-0.55, 0.97]	0.59
血清胆红素	11%	0.34	0.20	[-0.32, 0.71]	0.45
Child-Pugh评分	32%	0.23	-0.01	[-0.63, 0.61]	0.97
血清肌酐	13%	0.32	-0.01	[-0.11, 0.08]	0.81

WMD: 加权均数差; CI: 置信区间.

表 3 敏感性分析结果

	I^2	异质性*P*值	RR/WMD	95%CI	*P*值
腹水复发	65%	0.02	RR = 0.58	[0.44, 0.75]	<0.0001
总病死率	14%	0.32	RR = 0.86	[0.75, 1.05]	0.14
HE	61%	0.04	RR = 1.75	[1.14, 2.68]	0.01
醛固酮水平	51%	0.15	WMD = -21.91	[-45.73, 1.91]	0.07

RR: 相对危险度; WMD: 加权均数差; CI: 置信区间; HE: 肝性脑病.

严重HE的风险. Ferral等[17]指出肝功能Child-Pugh评分> C级TIPS可能疗效不佳, 其他的研究[18]也认为肝功能MELD评分是预测患者TIPS术后生存率的独立危险因素, 因为这些因素可能会导致TIPS术后肝肾功能衰竭, 不能很好的评估TIPS真正疗效. 所以最新日本的一项研究[11], 排除了Child-Pugh评分>11分及血清胆红素>3 mg/dL的患者, 最终研究认为TIPS相比治疗穿刺能够显著提升患者生存率. 我们根据这6篇文献, 进行合并Meta分析, 结果显示TIPS有增加术后HE发病风险. 但在控制腹水复发及减少肝肾综合征发病方面TIPS要显著优于TP疗法.

以往人们对生存疗效的分析, 仅仅是纳入

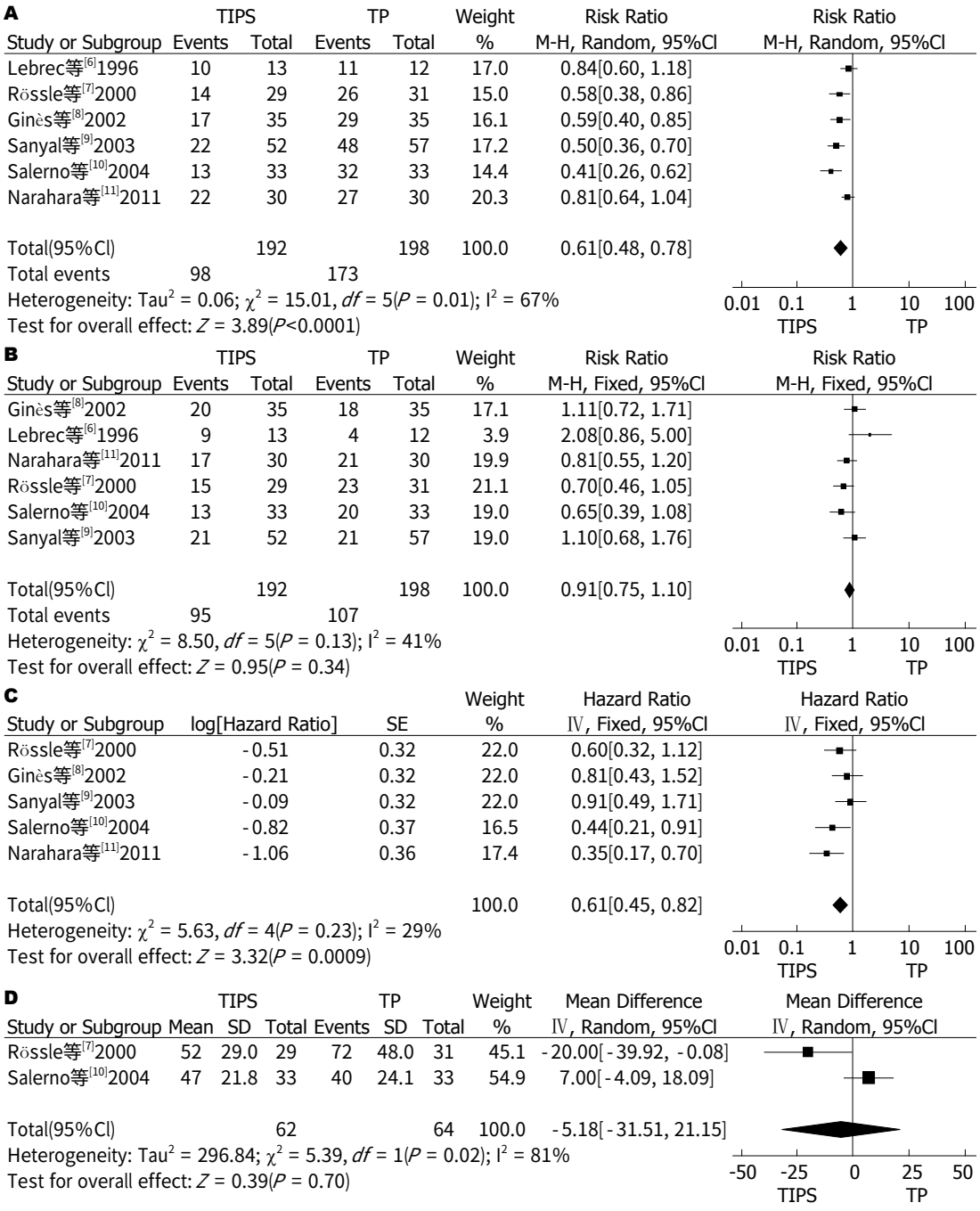


图 3 TIPS组和TP组的比较. A: 腹水复发人数比较; B: 总病死率的比较; C: 生存率的比较; D: 住院天数的比较. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

最终死亡人数采用RR值进行合并分析, 而没有考虑时间终点问题, 相比HR丢失了一些重要的信息[19]. 虽然只有Narahara等[11]的研究直接报道了LTF生存率的HR, 但可以根据原文提供的LTF生存曲线, 通过周支瑞等[20]提供的连续取点方法利用Engague Digitizer软件进行HR提取. 然后用RevMan自带计算器算出logHR及其SE进行合并分析. 对于两者术后总病死率, 本研究显示TIPS组和TP组疗效无统计学差异. 但采用HR对术后LTF生存率进行比较, 分析发现TIPS较TP组能显著提升患者的LTF生存率. 因此TIPS可以作为“中间桥梁”, 为等待肝源的肝移植患者创造机会. 这也是本Meta分析研究亮点.

肝硬化患者由于肝功能减退导致各种血管活性因子失调, 形成心输出量增加, 低外周血管阻力的高动力循环状态, 此时有效血容量减少, 从而激活肾素血管紧张素-醛固酮系统,

同行评价

本文通过Meta分析TIPS与传统TP治疗肝硬化顽固性腹水的差异, 发现TIPS可以显著减少腹水复发; 控制水钠潴留; 预防肝肾综合征; 提升患者LTF生存率, 为等待肝源的肝移植患者赢得时机. 研究设计合理、新颖, 具有一定临床实用意义.

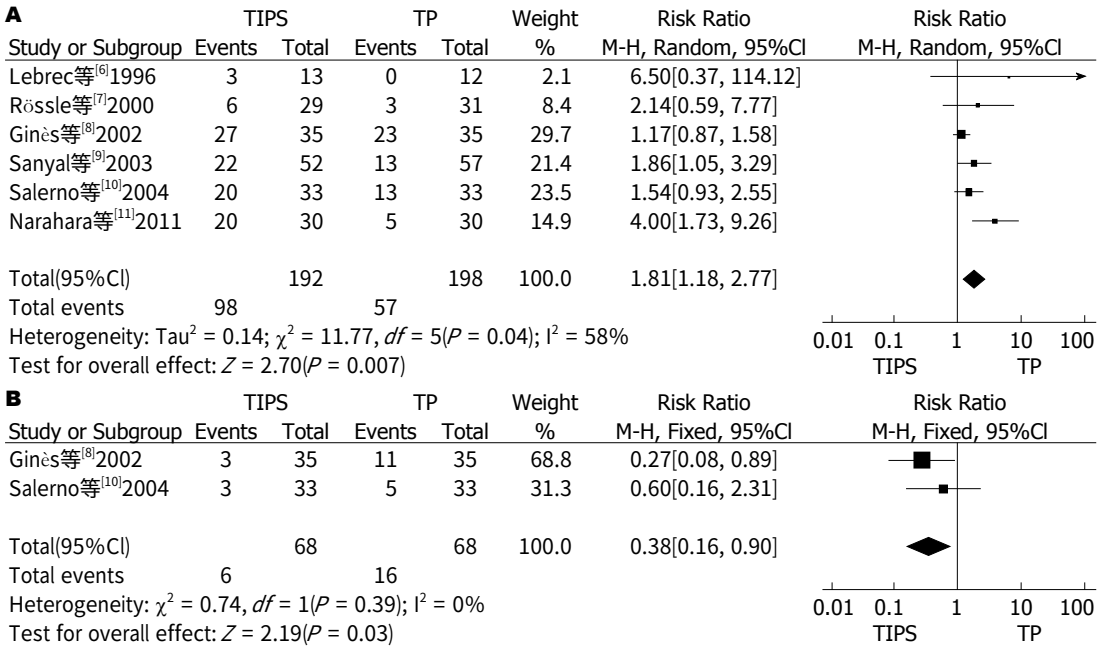


图 4 术后并发症发病人数的比较. A: HE; B: 肝肾综合征. HE: 肝性脑病. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

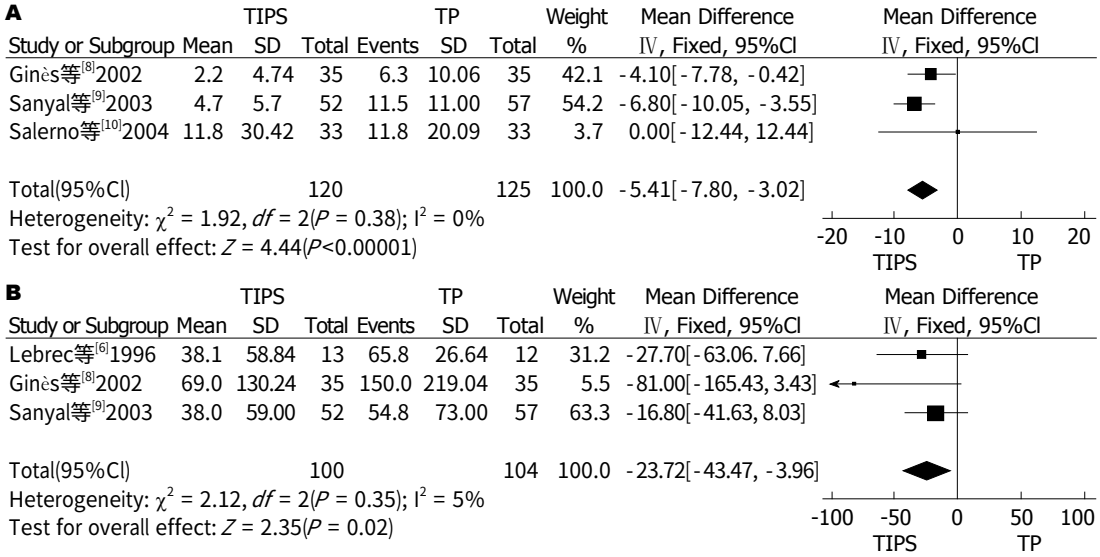


图 5 TIPS组和TP组肾素醛固酮水平的比较. A: 肾素; B: 醛固酮. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

加重水钠潴留, 使腹水量增多[21,22]. 本Meta分析从肾素醛固酮水平评估患者水钠潴留情况, 结果显示TIPS在控制肾素-醛固酮系统激活引起的水钠潴留显著优于TP组. 另外本研究针对两者术后肝肾功能的改善, 从血清白蛋白, 血清胆红素, 肝功能Child-Pugh评分, 及血清肌酐等几项指标也进行了分析, 结果发现TIPS和TP组无明显差异.

经济因素也是限制TIPS临床广泛应用的现实问题[23]. 本Meta分析发现TIPS可以减少住院天数, 但差异无统计学意义, 可能是由于样本数量太少, 因为仅2篇文献[7,10]进行了报道. 而关于住院花费问题, 仅仅只有Ginès等[8]的研究指出TIPS相比治疗性腹腔穿刺, 会增加患者的经济负担. 但长期反复的腹腔穿刺, 对患者心理及生活质量影响也不容忽视, 所以今后的研究可以从经济及生活质量方面加以综合评价.

本研究的局限性分析: (1)我国暂时还没有关于TIPS治疗肝硬化顽固性腹水的RCT研究, 纳入的研究均是外文文献, 研究对象都来自西方国家, 肝硬化患者以酒精性肝硬化为主, 而我们是肝炎大国, 患者以病毒性肝硬化为主[24];

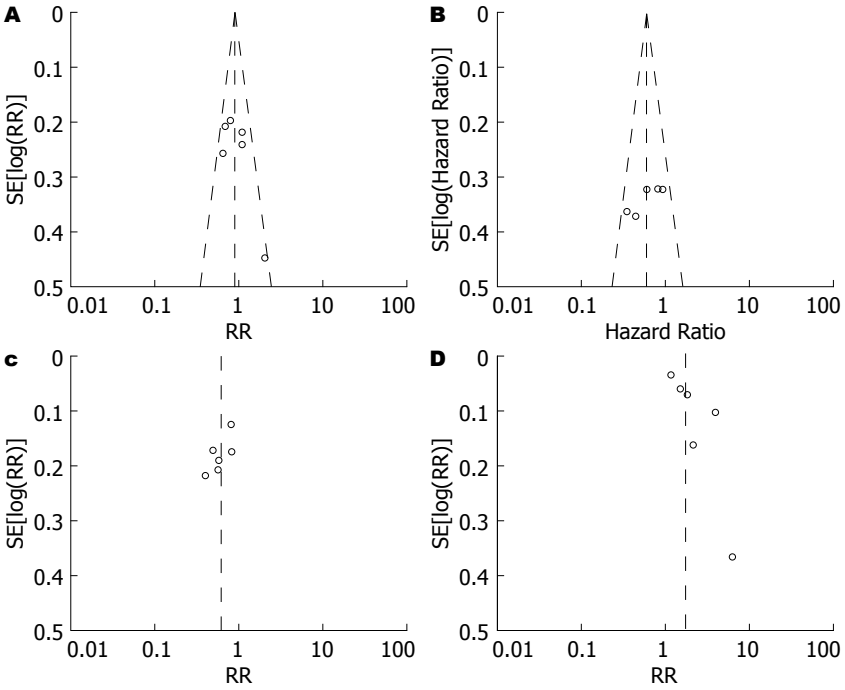


图 6　漏斗图分析. A: 术后腹水漏斗图; B: 书后HE漏斗图; C: 术后总病死率漏斗图; D: 术后LTF生存率漏斗图. HE: 肝性脑病; LTF: 肝移植而存活.

(2)研究中采用的支架并不统一, 有的是覆膜支架有的是裸支架, 已有研究[25-27]证实, 覆膜支架相比裸支架可以明显改善生存率和减少HE风险, 因此可能对疗效的合并分析产生影响; (3)纳入的研究均未对分配序列方法进行说明, 并且没有采用盲法, 可能会存在实施和测量偏倚, 导致高估疗效的可能; (4)本文纳入的研究数量仍较少, 以后还需进行更多高质量的临床研究来进一步证实TIPS疗效.

总之, 本Meta分析显示: 对于治疗肝硬化顽固性腹水, TIPS可以显著减少腹水复发; 控制水钠潴留; 预防肝肾综合征; 提升患者无需肝移植而存活的生存率, 为等待肝源的肝移植患者赢得时机; 但有增加HE的发病风险. 最后, 在临床实践中, 完整的TIPS术也应包括病人术前评估、术中操作、术后的长期随访以及原发肝病的正规治疗, 单纯手术操作, 忽视非手术措施, TIPS远期疗效也会大打折扣.

4　参考文献

1 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]

2 Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 937-947 [PMID: 20492521 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x]

3 Zervos EE, Rosemurgy AS. Management of medically refractory ascites. *Am J Surg* 2001; 181: 256-264 [PMID: 11376582 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00565-7]

4 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]

5 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1002/hep.510230122]

6 Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou JP, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996; 25: 135-144 [PMID: 8878773 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80065-1]

7 Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-1707 [PMID: 10841872 DOI: 10.1056/NEJM200006083422303]

8 Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J,

Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1847 [PMID: 12454841 DOI: 10.1053/gast.2002.37073]
9 Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641 [PMID: 12612902 DOI: 10.1053/gast.2003.50088]
10 Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, Salvatori F. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635 [PMID: 15349901 DOI: 10.1002/hep.20364]
11 Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, Atsukawa M, Taki Y, Kimura Y, Nakatsuka K, Sakamoto C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011; 46: 78-85 [PMID: 20632194 DOI: 10.1007/s00535-010-0282-9]
12 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updates March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: URL: http://www.cochranehandbook.org
13 Conn HO, Liebertal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979: 46-84
14 Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1237-1248 [PMID: 21455322 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1237]
15 D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293 [PMID: 16230081 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.031]
16 Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-996 [PMID: 16139922 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.005]
17 Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR. Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1993; 189: 795-801 [PMID: 8234706 DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234706]
18 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
19 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009; 151: W65-W94 [PMID: 19622512 DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136]
20 周支瑞, 张天嵩, 李博, 毛智, 曾宪涛, 刘士新. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换. 中国循证心血管医学杂 2014; 6: 243-247
21 Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Determinants of the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with special emphasis on the central blood volume. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 451-458 [PMID: 16635914 DOI: 10.1080/00365520500292962]
22 邵茉莉, 刘冰熔. 肝硬化腹水形成机制的研究现状. 世界华人消化杂志 2013; 21: 160-165
23 李莹, 练晶晶, 罗添成, 曾于珍, 陈世耀. 预防肝硬化食管静脉曲张再出血的成本效果研究. 中华消化杂志 2016; 36: 113-118
24 黄娟君, 祝伟, 刘 杰, 叶文峰. TIPS与EVL比较治疗肝硬化性食管静脉曲张出血的Meta分析. 实用放射学杂志 2015; 31: 2013-2018
25 Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, Qi X, Bai M, Wu K, Fan D. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1718-1725 [PMID: 21039832 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06400.x]
26 Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, Anty R, Chagneau-Derrode C, Bernard PH, Abergel A, Ollivier-Hourmand I, Gournay J, Ayoub J, Gaborit C, Rusch E, Giraudeau B. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 60: 962-968 [PMID: 24480619 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.015]
27 Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, Otal P, Cabarrou P, Péron JM, Vinel JP. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157-163 [PMID: 27663604 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.016]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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.v25.i2.139

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 139-146
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析

杨 婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏 丽, 景武堂, 郭天康

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康, 甘肃省人民医院普外一科 甘肃省兰州市 730000

杨婧, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤分子机制的研究工作.

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1308RJZA252.

作者贡献分布: 课题设计由杨婧、郝相勇、魏丽及郭天康完成; 文献检索由杨婧、黄显斌及景武堂完成; 数据提取由黄显斌、魏丽及景武堂完成; 图表制作由黄显斌与郝相勇完成; 文章书写由杨婧由黄显斌完成.

通讯作者: 郭天康, 教授, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外一科.
guotiankang2009@126.com

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-04
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis

Jing Yang, Xian-Bin Huang, Xiang-Yong Hao, Li Wei, Wu-Tang Jing, Tian-Kang Guo

Jing Yang, Xian-Bin Huang, Xiang-Yong Hao, Li Wei, Wu-Tang Jing, Tian-Kang Guo, the First Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Gansu Natural Science Foundation, No. 1308RJZA252.

Correspondence to: Tian-Kang Guo, Professor, the First Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guotiankang2009@126.com

Received: 2016-10-08
Revised: 2016-11-04
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of chemokine factor receptor 7 (CXCR7) in gastric cancer and evaluate its clinical significance.

METHODS

PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI, CBM, VIP, and Wanfang were searched for case-control studies on the significance of expression of CXCR7 in gastric cancer. Meta-analysis was conducted using RevManv.5.3 software to yield odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

RESULTS

A total of four case-control studies involving 320 gastric cancer tissues and 105 normal gastric tissues were included. The results of meta-analyses showed that the positive rate of CXCR7 expression was higher in gastric cancer tissues than in normal gastric tissues (OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43), and CXCR7 expression in gastric cancer tissues was significantly associated with deep invasion (OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58), lymph node metastasis (OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44), and advanced clinical stage (OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54). However, no significant correlation was found between CXCR7 expression and the degree of differentiation in gastric cancer.

■背景资料
胃癌是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 胃癌患者的死亡原因其中之一就是肿瘤已经淋巴结转移或者侵犯周围脏器导致不能手术切除而使治疗失败, 因此新的治疗方法的研究显得更加迫切.

■同行评议者
许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

■研发前沿
胃癌的发生、浸润、淋巴结转移的分子生物学机制, 寻找靶向治疗药物, 从而在分子层面阻断胃癌的发生发展具有重要的意义.

CONCLUSION
The expression of CXCR7 in gastric cancer is higher than that in normal tissue. CXCR7 expression is associated with depth of invasion, lymph node metastasis and clinical stage, indicating that CXCR7 may play a role in gastric cancer metastasis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemokine factor receptor 7; Gastric cancer; Case-control studies; Meta-analysis

Yang J, Huang XB, Hao XY, Wei L, Jing WT, Guo TK. Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 139-146 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/139.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.139

摘要
目的
系统评价趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)在胃癌组织中的表达及其临床意义.

方法
检索PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、CBM、维普和万方数据库关于CXCR7在胃癌中表达的病例对照研究. 结果用RevMan5.3对比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)进行统计分析.

结果
共纳入4个病例对照研究, 共425个病例, 胃癌组320例, 正常对照组105例. Meta分析结果显示: CXCR7在胃癌组织中呈高表达(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43). 并且CXCR7的表达与胃癌组织的浸润深度(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58)、淋巴结转移(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44)、临床分期(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54)有关. 至于CXCR7是否影响胃癌组织的分化, 目前尚不能确定, 需要更多的研究来明确、证实.

结论
胃癌组织中CXCR7的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 趋化因子受体7; 胃癌; 病例对照研究; Meta分析

核心提要: 胃癌组织中趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用.

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康. 趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 139-146 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/139.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.139

0 引言
胃癌是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 胃癌患者的死亡原因其中之一就是肿瘤已经淋巴结转移或者侵犯周围脏器导致不能手术切除而使治疗失败. 因此, 更进一步研究胃癌的发生、浸润、淋巴结转移的分子生物学机制, 寻找靶向治疗药物, 从而在分子层面阻断胃癌的发生发展具有重要的意义. 近年来, CXC趋化因子家族的受体之一趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)在胃癌的发生、发展中的作用受到广泛的关注. 一些研究[1,2]表明CXCR7与胃癌的生长部位、肿瘤大小、肿瘤的组织学类型、临床分期无明显关系. 而另外一些研究[3]则认为CXCR7与胃癌的分化程度无关. 因此, 本研究全面收集国内外关于CXCR7在胃癌中的表达及意义的相关文献, 采用Meta分析的方法, 旨在对CXCR7在胃癌的发生发展中的关系进行分析, 以期对胃癌的治疗和干预提供依据.

1 材料和方法
1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、CBM、维普和万方数据库. 检索词包括: 中文(胃、胃癌、胃恶性肿瘤、趋化因子受体7、CXC类趋化因子受体7)、英文(Stomach Neoplasms、Gastric Cancer、Stomach Cancer、Gastric carcinoma、Stomach carcinoma、Chemokine factor receptor 7、CXCR7、CXC chemokine receptor 7). 检索方式采用主题词与自由词相结合, 检索时间为各数据库建库至2015-12, 检索语言无限制. 并采用参考文献追溯和手工检索补充, 以免遗漏部分文献.

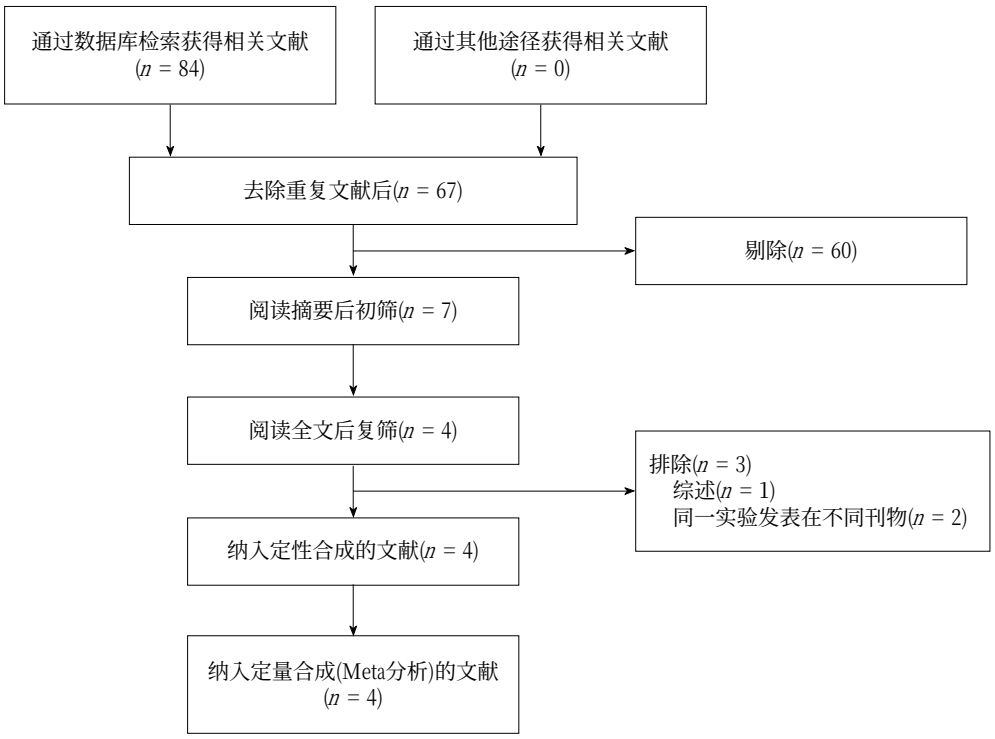


图 1　文献检索流程图.

相关报道
杨婧、辛琪、师阿盟、许统俭等用免疫组织化学的方法检验并评估趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)与胃癌的发生发展的关系.

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: (1)评价CXCR7的表达与胃癌及其临床特征的相关性的病例对照研究; (2)所有病例均有完整的临床病理资料, 纳入的病例术前均未行放化疗及生物治疗, 术后病理证实为胃癌; (3)胃癌组取材部位为胃癌组织, 对照组取材部位为正常胃组织或未受癌细胞侵犯的癌旁组织; (4)CXCR7的检测为免疫组织化学法, 结果统计采用细胞得数或阳性强度划分法. 有以下情况者给予排除: (1)未设置对照组, 或者对照组的取材不符合纳入标准; (2)CXCR7的检测手段为非免疫组织化学方法, 或者结果判定标准不一致; (3)重复发表的文献.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 文献筛选由2个研究者(杨婧、黄显斌)独立进行, 当出现争议时共同商量或由第三人裁定. 通过阅读摘要及全文是否符合纳入标准决定是否采用. 资料提取包括文题、作者、发表年份、纳入病例的一般情况、肿瘤直径、组织学类型、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况和临床分期等.

1.2.3 文献质量评价: 文献质量评价参照Newcastle-Ottawa Scale文献质量评价量表[4]中关于病例对照研究的质量评价. (1)病例的定义是否充分; (2)病例的代表性; (3)对照的选择; (4)对照的定义; (5)基于设计或分析所得的病例与对照的可比性; (6)暴露的确定; (7)病例和对照的暴露是否采用相同的确定方法; (8)2组的无应答率. 以上8项每项1分, 评分≥6分为高质量文献.

统计学处理 本研究采用RevMan5.3[5]进行Meta分析. 各研究间的异质性通过I^2统计量来检验[6]. I^2<50%说明同质性好, 各研究之间的异质性小, 采用固定效应模型; I^2≥50%说明各研究间的异质性大, 对异质性的来源进行分析说明并采用亚组分析, 若仍不能找到异质性来源, 则采用随机效应模型或者不进行合并, 仅对数据进行描述性说明. 采用比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)来评价CXCR7与胃癌相关性的各项结果合并量的统计指标.

2 结果

2.1 文献检索结果 如图1所示, 按照纳入排除标准筛选后最终纳入4篇文献, 4个病例对照研究[1-3,7].

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价 纳入的4个研究[1-3,7]共425个病例, 胃癌组320例, 正常对照组105例. 其中4个研究[1-3,7]均报告了胃癌组织中CXCR7的表达情况; 3个研究[1,3,7]报告了肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况、临床分期等与CXCR7表达之间的关系的

创新盘点
通过循证医学的方法总结评估目前现有的CXCR7与胃癌的相关性的研究, 更直观的了解CXCR7与胃癌发生发展中的临床病理之间的相关性.

表 1 纳入文献的一般资料和质量评价

纳入文献	地区	胃癌组(*n*)	正常组织(*n*)	CXCR7阳性(阳性/总数)		质量评价
				胃癌组	正常组织	
杨婧等[1]2015	中国, 兰州	65	20	55/65	2/20	6
辛琪等[3]2014	中国, 天津	160	30	126/160	2/30	6
许统俭等[7]2013	中国, 徐州	60	20	38/60	0/20	6
师阿盟等[2]2014	中国, 西安	35	35	26/35	3/35	5

CXCR7: 趋化因子受体7.

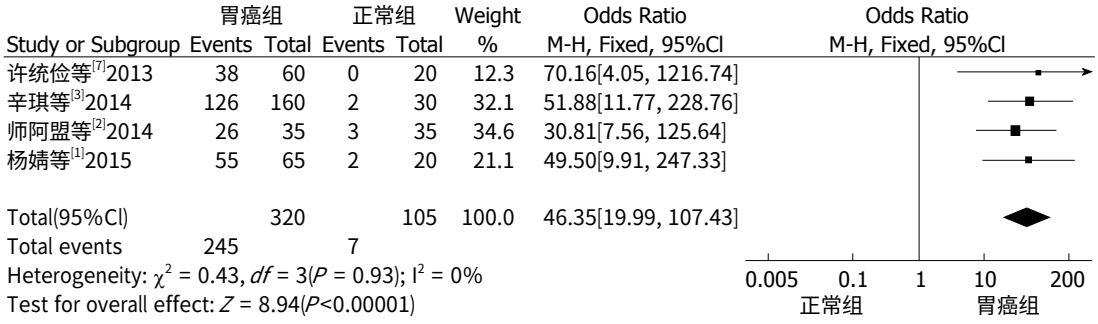


图 2 CXCR7与胃癌的关系. CXCR7: 趋化因子受体7.

情况; 2个研究[1,3]报告了肿瘤大小、组织学类型等与CXCR7表达之间的关系的情况; 1个研究[1]报告了胃癌远处转移时CXCR7的表达情况. 各研究的基本特征及治疗评价结果如表1.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 胃癌与正常组织中CXCR7的表达情况: 纳入的4个研究[1-3,7]均报道了胃癌与正常组织CXCR7的表达情况. 各研究之间没有显著的异质性(I^2 = 0, P = 0.93). 采用固定效应模型. 从结果可以看出, 胃癌组织比正常组织中CXCR7的表达显著升高(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43, P<0.00001, 图2).

2.3.2 CXCR7在不同大小的肿瘤组织中的表达情况: 纳入的2个研究[1,3]报道了不同大小的肿瘤组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 72%, P = 0.06), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.75, 95%CI: 0.17-3.30, P = 0.71), 在不同大小的肿瘤组织中CXCR7的表达无明显差异(图3A). 因纳入的研究较少, 无法进行敏感性分析. 因此, 此结果的可信度较低.

2.3.3 CXCR7在不同组织学类型的胃癌组织中的表达情况: 纳入的2个研究[1,3]报道了不同组织学类型的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 76%, P = 0.04), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 1.02, 95%CI: 0.16-6.39, P = 0.98), 在不同组织学类型的胃癌组织中CXCR7的表达无明显差异(图3B). 因纳入的研究较少, 无法进行敏感性分析. 因此, 此结果的可信度较低.

2.3.4 CXCR7在不同分化程度的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 78%, P = 0.01), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.32, 95%CI: 0.05-1.89, P = 0.21), 在不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达无明显差异. 敏感性分析显示, 剔除掉辛琪等[3]的研究后, 各研究之间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.44), 采用固定效应模型, 结果为(OR = 0.13, 95%CI: 0.04-0.45, P = 0.001<0.05), 提示在不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达存在显著性差异(图3C). 因此, 此Meta分析结果不稳定, 可信度低.

2.3.5 CXCR7在不同浸润深度的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了不同浸润深度的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在轻度异质性(I^2 = 58%, P = 0.09), 采用随

A

Study or Subgroup	≥5 cm Events	Total	<5 cm Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
辛琪等[3]2014	49	70	77	90	57.2	0.39[0.18, 0.86]
杨婧等[1]2015	30	34	25	31	42.8	1.80[0.46, 7.10]
Total(95%CI)		104		121	100.0	0.75[0.17, 3.30]
Total events	79		102			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.83$; $\chi^2 = 3.56$, $df = 1(P = 0.06)$; $I^2 = 72\%$
Test for overall effect: $Z = 0.37(P = 0.71)$

Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
<5 cm ≥5 cm

B

Study or Subgroup	肠型 Events	Total	弥漫型 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
辛琪等[3]2014	99	120	27	40	57.4	2.27[1.01, 5.11]
杨婧等[1]2015	32	40	23	25	42.6	0.35[0.07, 1.79]
Total(95%CI)		160		65	100.0	1.02[0.16, 6.39]
Total events	131		50			

Heterogeneity: $Tau^2 = 1.36$; $\chi^2 = 4.11$, $df = 1(P = 0.04)$; $I^2 = 76\%$
Test for overall effect: $Z = 0.02(P = 0.98)$

Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
0.005 0.1 1 10 200
弥漫型 肠型

C

Study or Subgroup	高中分化 Events	Total	低分化 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
许统俭等[7]2013	12	24	33	36	34.3	0.09[0.02, 0.38]
辛琪等[3]2014	65	78	34	42	38.9	1.18[0.44, 3.11]
杨婧等[1]2015	38	47	17	18	26.8	0.25[0.03, 2.12]
Total(95%CI)		149		96	100.0	0.32[0.05, 1.89]
Total events	115		84			

Heterogeneity: $Tau^2 = 1.85$; $\chi^2 = 8.89$, $df = 2(P = 0.01)$; $I^2 = 78\%$
Test for overall effect: $Z = 1.25(P = 0.21)$

Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
低分化 高中分化

D

Study or Subgroup	T1-T2 Events	Total	T3-T4 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
许统俭等[7]2013	8	12	46	48	24.6	0.09[0.01, 0.56]
辛琪等[3]2014	46	66	80	94	46.6	0.40[0.19, 0.87]
杨婧等[1]2015	4	9	51	56	28.8	0.08[0.02, 0.39]
Total(95%CI)		87		198	100.0	0.17[0.05, 0.58]
Total events	58		177			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.67$; $\chi^2 = 4.74$, $df = 2(P = 0.09)$; $I^2 = 58\%$
Test for overall effect: $Z = 0.02(P = 0.98)$

Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
T3-T4 T1-T2

E

Study or Subgroup	N0 Events	Total	N1-3 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
许统俭等[7]2013	7	12	45	48	19.7	0.09[0.02, 0.48]
辛琪等[3]2014	42	64	84	96	60.8	0.27[0.12, 0.60]
杨婧等[1]2015	15	21	40	44	19.4	0.25[0.06, 1.01]
Total(95%CI)		97		188	100.0	0.23[0.12, 0.44]
Total events	64		168			

Heterogeneity: $\chi^2 = 1.36$, $df = 2(P = 0.51)$; $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 4.49(P<0.00001)$

Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
N1-3 N0

F

Study or Subgroup	I－II Events	Total	III－IV Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
许统俭等[7]2013	10	16	39	44	21.2	0.21[0.05, 0.85]
辛琪等[3]2014	47	69	79	91	59.2	0.32[0.15, 0.72]
杨婧等[1]2015	16	22	39	43	19.6	0.27[0.07, 1.10]
Total(95%CI)		107		178	100.0	0.29[0.16, 0.54]
Total events	73		157			

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.27$, $df = 2(P = 0.87)$; $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.92(P<0.0001)$

Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
III－IV I－II

图 3 CXCR7与胃癌临床病理特征之间的关系. A: CXCR7与胃癌大小的关系; B: CXCR7与胃癌组织学类型的关系; C: CXCR7与胃癌分化程度的关系; D: CXCR7与胃癌浸润深度的关系; E: CXCR7与胃癌淋巴转移的关系; F: CXCR7与胃癌临床分期的关系. CXCR7: 趋化因子受体7.

应用要点

CXCR7与胃癌发生发展存在相关性, 给胃癌发生发展的分子生物学机制研究及治疗提供了一个思路.

名词解释
异质性: 由于纳入同一个Meta分析的所有研究都存在差异, 因此大家将Meta分析中不同研究间的各种变异, 称之为异质性. 这些变异主要是研究对象、研究设计、干预措施、结果测量上的变异.

机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58, P = 0.005<0.05), 在不同浸润深度的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. 未侵犯浆膜层的胃癌组织中CXCR7的表达低于侵犯浆膜层的胃癌组织(图3D).

2.3.6 CXCR7在是否有淋巴结转移的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了在是否有淋巴结转移的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.51), 采用固定效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44, P<0.00001), 在是否有淋巴结转移的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. 有淋巴结转移的胃癌组织CXCR7的表达显著高于无淋巴结转移者(图3E).

2.3.7 CXCR7在不同临床分期的胃癌中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了在不同临床分期的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.87), 采用固定效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54, P<0.0001), 在不同临床分期的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. III-IV期胃癌组织中CXCR7的表达显著高于Ⅰ-Ⅱ期者(图3F).

3 讨论

本研究采用Meta分析的方法收集国内外所有关于CXCR7与胃癌及临床病理特征之间的关系的病理对照研究. 共纳入4个研究进行定量分析, 行效应量合并, 共425个病例. Meta分析结果显示, 胃癌组织中CXCR7的表达显著高于正常组织. CXCR7的表达还与胃癌组织的浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关. 但CXCR7的表达与胃癌组织的分化程度之间的关系尚不确定.

CXCR7是趋化因子基质细胞衍生因子(又称CXCL12)的另一特异性受体[8-15]. Burns等[16]发现CXCR7可提高细胞存活并促进血管内皮细胞生长. 另外, CXCR7具有促进血管生成和细胞间黏附的作用, 特别是在肿瘤血管形成、肿瘤的侵袭和转移上均发挥重要作用[16-23].

目前证实CXCR7与多种恶性肿瘤关系密切, 且其表达水平与肿瘤转移及预后均有关[24-30]. 本研究显示, CXCR7在胃癌组织中呈高表达(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43). 并且CXCR7的表达与胃癌组织的浸润深度(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58)、淋巴结转移(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44)、临床分期(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54)有关. 至于CXCR7是否影响胃癌组织的分化, 目前尚不能确定, 需要更多的研究来明确、证实.

此外, 本研究也存在一定的局限性. (1)本研究仅纳入了4个研究, 且样本量较少, 因此对结果的准确性有一定的影响; (2)本研究纳入的4个研究均在中国实施, 纳入研究的病例结构单一, 不具有代表性, 影响本研究结果的适用范围; (3)本研究纳入的4个研究的质量中等, 一篇文献[2]未就基于设计或分析所得的病例与对照的可比性进行说明. 4篇文献[1-3,7]均为对病例的代表性及2组的无应答率进行分析说明, 有可能造成选择性偏倚及失访偏倚; 另外对各研究自身实验过程中的偏倚情况未进行分析讨论, 可能使本研究产生未可知的偏倚, 从而影响结果的可靠性.

总之, 通过对当前有限的关于CXCR7与胃癌的关系的研究表明, 胃癌组织中CXCR7的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用. 另外, CXCR7是否影响胃癌组织的分化仍需要更进一步的研究证实.

4 参考文献

1 杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康. 趋化因子受体4和趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 1062-1067
2 师阿盟, 董蕾, 史海涛, 贾淼, 郭晓燕, 姜炅, 秦斌. 趋化因子受体7在胃癌组织及细胞中的表达及意义. 南方医科大学学报 2014; 34: 1780-1784
3 辛琪, 张娜, 张传山, 杨艳, 刘炜. 胃癌组织中趋化因子受体CXCR7的表达变化及意义. 山东医药 2014; 54: 68-70
4 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Avaliable from: http: //www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
5 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014 Avaliable from: http: //tech.cochrane.org/revman/revman53beta
6 Cochran WG. The Combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10: 101-129 [DOI: 10.2307/3001666]
7 许统俭, 符炜, 徐为, 王凯, 刘浩, 郑骏年. CXCR7与

VEGF在胃癌组织中的表达及临床意义. 江苏医药 2013; 39: 1534-1536
8 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelerie F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
9 Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolsky R, Shulman Z, Buss EC, Spiegel A, Nagler A, Lapidot T, Thelen M, Alon R. A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1130-1140 [PMID: 18653785 DOI: 10.1189/jlb.0208088]
10 Zabel BA, Wang Y, Lewén S, Berahovich RD, Penfold ME, Zhang P, Powers J, Summers BC, Miao Z, Zhao B, Jalili A, Janowska-Wieczorek A, Jaen JC, Schall TJ. Elucidation of CXCR7-mediated signaling events and inhibition of CXCR4-mediated tumor cell transendothelial migration by CXCR7 ligands. *J Immunol* 2009; 183: 3204-3211 [PMID: 19641136 DOI: 10.4049/jimmunol.0900269]
11 Infantino S, Moepps B, Thelen M. Expression and regulation of the orphan receptor RDC1 and its putative ligand in human dendritic and B cells. *J Immunol* 2006; 176: 2197-2207 [PMID: 16455976 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2197]
12 Schönemeier B, Kolodziej A, Schulz S, Jacobs S, Hoellt V, Stumm R. Regional and cellular localization of the CXCl12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 in the developing and adult rat brain. *J Comp Neurol* 2008; 510: 207-220 [PMID: 18615560 DOI: 10.1002/cne.21780]
13 Thelen M, Thelen S. CXCR7, CXCR4 and CXCL12: an eccentric trio? *J Neuroimmunol* 2008; 198: 9-13 [PMID: 18533280 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.020]
14 Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, Jung Y, Pienta KJ, Mehra R, Loberg R, Taichman RS. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 4283-4294 [PMID: 18057003 DOI: 10.1074/jbc.M707465200]
15 Levoye A, Balabanian K, Baleux F, Bachelerie F, Lagane B. CXCR7 heterodimerizes with CXCR4 and regulates CXCL12-mediated G protein signaling. *Blood* 2009; 113: 6085-6093 [PMID: 19380869 DOI: 10.1182/blood-2008-12-196618]
16 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
17 Luker KE, Gupta M, Steele JM, Foerster BR, Luker GD. Imaging ligand-dependent activation of CXCR7. *Neoplasia* 2009; 11: 1022-1035 [PMID: 19794961 DOI: 10.1593/neo.09724]
18 Tarnowski M, Liu R, Wysoczynski M, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. CXCR7: a new SDF-1-binding receptor in contrast to normal CD34(+) progenitors is functional and is expressed at higher level in human malignant hematopoietic cells. *Eur J Haematol* 2010; 85: 472-483 [PMID: 20887389 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01531.x]
19 Meijer J, Ogink J, Roos E. Effect of the chemokine receptor CXCR7 on proliferation of carcinoma cells in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2008; 99: 1493-1501 [PMID: 18854833 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604727]
20 Grymula K, Tarnowski M, Wysoczynski M, Drukala J, Barr FG, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 2554-2568 [PMID: 20162608 DOI: 10.1002/ijc.25245]
21 Dambly-Chaudière C, Cubedo N, Ghysen A. Control of cell migration in the development of the posterior lateral line: antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 23 [PMID: 17394634 DOI: 10.1186/1471-213X-7-23]
22 Dai X, Tan Y, Cai S, Xiong X, Wang L, Ye Q, Yan X, Ma K, Cai L. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 1299-1309 [PMID: 21418513 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01301.x]
23 Hou KL, Hao MG, Bo JJ, Wang JH. CXCR7 in tumorigenesis and progression. *Chin J Cancer* 2010; 29: 456-459 [PMID: 20346226 DOI: 10.5732/cjc.009.10404]
24 Guillemot E, Karimdjee-Soilihi B, Pradelli E, Benchetrit M, Goguet-Surmenian E, Millet MA, Larbret F, Michiels JF, Birnbaum D, Alemanno P, Schmid-Antomarchi H, Schmid-Alliana A. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver. *Br J Cancer* 2012; 107: 1944-1949 [PMID: 23169289 DOI: 10.1038/bjc.2012.503]
25 Iwakiri S, Mino N, Takahashi T, Sonobe M, Nagai S, Okubo K, Wada H, Date H, Miyahara R. Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 2580-2593 [PMID: 19309748 DOI: 10.1002/cncr.24281]
26 Hao M, Zheng J, Hou K, Wang J, Chen X, Lu X, Bo J, Xu C, Shen K, Wang J. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 204-214 [PMID: 22525723 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.04.007]
27 Yates TJ, Knapp J, Gosalbez M, Lokeshwar SD, Gomez CS, Benitez A, Ekwenna OO, Young EE, Manoharan M, Lokeshwar VB. C-X-C chemokine receptor 7: a functionally associated molecular marker for bladder cancer. *Cancer* 2013; 119: 61-71 [PMID: 22736438 DOI: 10.1002/cncr.27661]
28 D'Alterio C, Consales C, Polimeno M, Franco R, Cindolo L, Portella L, Cioffi M, Calemma R, Marra L, Claudio L, Perdonà S, Pignata S, Facchini G, Cartenì G, Longo N, Pucci L, Ottaiano A, Costantini S, Castello G, Scala S. Concomitant CXCR4 and CXCR7 expression predicts poor

同行评价
本文的科学性、创新性及可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

prognosis in renal cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 772-781 [PMID: 20578990 DOI: 10.2174/156800910793605839]
29 Zheng K, Li HY, Su XL, Wang XY, Tian T, Li F, Ren GS. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 31 [PMID: 20380740 DOI: 10.1186/1756-9966-29-31]
30 Hattermann K, Held-Feindt J, Lucius R, Müerköster SS, Penfold ME, Schall TJ, Mentlein R. The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects. *Cancer Res* 2010; 70: 3299-3308 [PMID: 20388803 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3642]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

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.v25.i2.147

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 147-158
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴 超, 沈梅芬

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 苏州大学护理学院 江苏省苏州市 215000

吴超, 沈梅芬, 苏州大学附属第一医院 江苏省苏州市 215000

作者贡献分布: 温尊甲、王文婷及梅彬彬对本文所作贡献均等; 本文课题由温尊甲、吴超及沈梅芬设计; 研究过程由温尊甲、王文婷、梅彬彬及吴超操作完成; 研究中数据检索由温尊甲与王文婷完成; 数据分析由温尊甲、王文婷及梅彬彬完成; 本文写作由温尊甲、梅彬彬及沈梅芬完成.

通讯作者: 沈梅芬, 教授, 主任护师, 215000, 江苏省苏州市姑苏区十梓街188号, 苏州大学附属第一医院神经外科.
smf8165@126.com
电话: 0512-5783159

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-10-31
接受日期: 2016-11-16
在线出版日期: 2017-01-18

Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis

Zun-Jia Wen, Wen-Ting Wang, Bin-Bin Mei, Chao Wu, Mei-Fen Shen

Zun-Jia Wen, Wen-Ting Wang, Bin-Bin Mei, Nursing School of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Chao Wu, Mei-Fen Shen, the First Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Mei-Fen Shen, Professor, Chief Nurse, Department of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Soochow University, 188 Shizi Street, Gusu District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. smf8165@126.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-10-31
Accepted: 2016-11-16
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of gum chewing on intestinal function recovery after colorectal cancer surgery.

METHODS

We searched databases such as PubMed and EMBASE for randomized controlled trials that evaluated the effect of gum chewing on the intestinal function recovery after colorectal cancer surgery published till June 2016. RevMan5.3 analysis software was used for data consolidation.

RESULTS

A total of 22 studies involving 2285 patients were included in this study. Meta-analysis results showed that gum chewing after operation produced a significant difference in times to first flatus [-0.57, 95% confidence interval (CI): -0.74-(-0.41)], defecation [-0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18)], bowel movement [-0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16)], gastrin level (29.92, 95%CI: 15.65-44.19), feeding [-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], hospital stay [-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], and ileus (0.33, 95%CI: 0.14-0.78), although no significant difference was found in postoperative nausea (0.90, 95%CI: 0.59-1.39), vomiting (0.91, 95%CI: 0.59-1.39), abdominal distention (0.62, 95%CI: 0.36-1.06), or mortality (2.25, 95%CI: 0.63-8.09).

CONCLUSION

Gum chewing after colorectal cancer surgery

背景资料
近些年结直肠癌的发生率不断增加, 临床上对结直肠癌多行手术治疗, 术后的肠道功能恢复非常重要, 多数患者难以忍受早期进食或进水干预, 急需一种有效而可行的干预方法促进术后的肠道功能恢复.

同行评议者
卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

研发前沿
本文旨在探讨术后嚼口香糖是否为一种有效而可行的干预方法来促进术后的肠道功能恢复, 研究关键在于如何找到全面而高质量的相关随机对照研究, 系统分析数据合成结果, 探讨结果背后的参考价值, 为临床相关护理干预提供证据支持.

may accelerate intestinal function recovery, but does not reduce postoperative complications. Larger rigorous studies are needed for better understanding of the role of gum chewing.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gum; Rectum; Colon; Surgery; Intestinal function; Care; Meta-analysis

Wen ZJ, Wang WT, Mei BB, Wu C, Shen MF. Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 147-158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/147.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.147

摘要

目的

评价术后咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能恢复的作用.

方法

电子检索PubMed和EMBASE等国内外数据库内至2016-06探讨结直肠癌术后咀嚼口香糖效果的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs). 采用RevMan5.3软件进行数据合并分析.

结果

共纳入22个RCTs, 2285位研究对象. Meta分析显示, 术后咀嚼口香糖在首次排气[-0.57, 95%置信区间(confidence interval, CI): -0.74-(-0.41)]、排便[-0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18)]、肠蠕动恢复[-0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16)]、血清胃泌素水平(29.92, 95%CI: 15.65-44.19)、进食时间[-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], 术后住院时间[-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)]和肠梗阻(0.33, 95%CI: 0.14-0.78)上有显著作用差异, 而在术后恶心(0.90, 95%CI: 0.59-1.39)、呕吐(0.91, 95%CI: 0.59-1.39)、腹胀(0.62, 95%CI: 0.36-1.06)和死亡率(2.25, 95%CI: 0.63-8.09)上并无作用差异.

结论

结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复, 但对减少术后并发症作用有限, 有待高质量的RCTs作进一步探讨.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 口香糖; 直肠; 结肠; 手术; 肠道功能; 护理; Meta分析

核心提要: 结直肠癌术后早期咀嚼口香糖对肠道功能具有一定的改善作用, 可显著缩短术后首次排气、排便、肠蠕动恢复、进食时间, 减少术后住院时间和肠梗阻的发生, 增加血清胃泌素水平, 但对减少术后腹胀、恶心、呕吐和死亡率并无显著作用.

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴超, 沈梅芬. 咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 147-158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/147.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.147

0 引言

随着饮食结构、生活方式的改变, 以及人口老龄化的加剧, 结直肠癌的发生率和发现率不断增加. 据报道, 2012年世界结直肠癌死亡人数达69万, 居恶性肿瘤第4位, 结直肠癌引起的死亡人数占西方癌症死亡人数的10%, 而中国2010年结直肠癌死亡人数达13万[1,2]. 结直肠癌的治疗以手术为主, 全球约有102万结直肠癌患者接受手术治疗[3]. 结直肠癌手术由于患者肠道暴露过久、手术刺激和麻醉等因素, 易导致患者术后肠道功能的减弱, 并发腹胀、肠黏连或梗阻等, 导致住院时间延长, 增加医疗费用. 因而, 术后及早促进肠道功能的恢复十分有必要.

以往研究[4]表明, 早期进食或进水能缩短促进术后肠道功能恢复, 但高达20%患者难以忍受. 而假饲被认为可刺激头-迷走神经, 激发胃肠道激素分泌, 促进肠功能恢复[5]. 咀嚼口香糖作为假饲的一种, 近些年被引入临床使用, 许多学者就其对术后肠道功能的影响进行了大量研究, 但其研究结果不一, 以往相关Meta分析结果亦不一致. 随着肠道研究的发展, 近期有新的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)发表, 有必要对国内外研究口香糖对结直肠癌术后肠道功能影响的RCTs进行Meta分析, 以进一步评价术后咀嚼口香糖的作用, 为临床相关护理提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 使用计算机在The Cochrane Library、

PubMed、EMBASE、Web of Science、CENTRAL、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方、维普数据库中进行文献检索.

1.2 方法 计算机检索以上数据库中关于NS和HPS中心静脉冲管效果的RCTs, 检索时限均为建库至2016-06. 英文检索词: (“gum chewing” OR “chewing gum” OR “sham feed”)AND(“colon” OR “rectal” OR “colorectal” OR “bowel”)AND random*. 中文检索词: (“口香糖” OR “咀嚼口香糖”)AND(“结肠癌” OR “直肠癌” OR “结直肠癌”). 检索策略采用主题词与自由词相结合的方式, 辅以手工检索, 同时对纳入文献、相关Meta分析及综述的参考文献加以分析追溯, 以保证查全率.

1.2.1 文献纳入和排除标准: 纳入研究为咀嚼口香糖干预和空白对照的RCT, 随机序列产生及分组方法正确, 是否采用盲法及分配隐藏不限, 文献语言不限. 纳入对象为因结直肠癌行开腹或腹腔镜手术治疗的患者. 试验组术后增加口香糖干预, 对照组接受常规护理干预, 口香糖咀嚼次数和数量不限.

主要结局指标为术后首次排气时间、首次排便时间、术后肠蠕动恢复时间、血清胃泌素水平、术后住院时间、首次进食时间, 及相关并发症如术后肠梗阻、恶心、腹胀、呕吐等.

排除标准包括: 非RCT的文献; 缺乏相关研究背景和数据的文献; 研究质量较差、数据可疑及重复发表文献.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 基于纳入和排除标准选定文献后, 由2位研究者独立筛查和提取数据, 后期对照整理, 有异议通过小组讨论解决, 提取的信息包括: (1)纳入文献作者及发表年限; (2)研究地点; (3)纳入病例数; (4)分组方法; (5)干预措施; (6)结局指标; (7)文章主要结论.

1.2.3 文献质量评价: 根据Cochrane协作网制定的偏倚风险评价标准[6]进行质量评价. 该评价工具包含7个方面: 随机序列的产生、分配隐藏、参与者及研究者盲法、结果评价者盲法、结局、指标完整、选择性报道及其他偏倚, 每个方面都采用“低度偏倚”“不清楚”和“高度偏倚”来选择评价. 原始研究完全符合上述标准, 提示发生各种偏倚的可能性最小, 其质量为“A”; 原始研究部分满足上述标准. 提示发生偏倚的可能性为中度, 其质量为“B”: 原始研究完全不满足上述标准, 表明有高度的发生偏倚的可能性, 其质量为“C”.

统计学处理 使用Cochrane推荐的RevMan5.3软件对资料进行异质性检验及合并效应量分析, 连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)与95%置信区间(confidence interval, CI)表示, 二分类变量则采用比值比(odds ratio, OR)与95%CI表示. 若异质性检验结果$P<0.05$或$I^2>50\%$, 则说明各个研究结果间存在异质性, 采用随机效应模型合并计算, 反之采用固定效应模型. 通过倒漏斗图观察纳入文献潜在的发表偏倚, 通过敏感性分析评价研究结果的稳定性. 所有数据统计中以双侧$P=0.05$为显著水平.

2 结果

2.1 文献检索结果 数据库检索及文献筛选流程具体如图1, 最终纳入22个RCTs[7-28].

2.2 纳入研究的基本特征 本研究共纳入22个RCTs, 其中14篇英文文献, 8篇中文文献, 共2285位研究对象, 1083位研究对象接受了口香糖干预, 1046位研究对象行常规术后护理, 156位研究对象接受其他干预(如咀嚼茶叶等, 此类数据未纳入分析), 纳入研究的详细特征如表1.

2.3 纳入文献的质量评价 纳入的22个RCTs中, 4个RCTs[8,13,18,24]文献质量等级为“A”, 18个研究质量等级为“B”: 大部分研究描述了随机分组方法, 但有8篇文献未作介绍; 多数研究在盲法实施上存在不足, 考虑为干预性研究, 难以对患者和干预操作者、结局测量者施盲. 纳入文献的方法学质量评价如表2.

2.4 结果分析

2.4.1 术后首次排气时间: 纳入的所有研究均报道了术后首次排气时间, 但有4个RCTs[8,11,13,18]提供的数据不足无法计算纳入合成分析, 我们试图email联系原作者获取原始数据, 但未得到回复, 因此, 在首次排气上共纳入18个RCTs, 结果显示: 各研究间存在异质性($\chi^2=190.65$, $P<0.001$, $I^2=91\%$). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在首次排气时间上的合并[WMD = -0.57, 95%CI: -0.74-(-0.41), 图2A]有统计学意义($P<0.001$), 提

相关报道
文中介绍了大量相关的随机对照研究, 本研究结果与杨雪梅等Meta分析基本一致, 发现术后咀嚼口香糖对肠道功能的恢复有一定的促进作用, 不同的是, 作者的研究纳入的数据和指标更多, 具有较大的参考价值.

创新盘点

本文通过Meta分析, 评价术后咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能恢复的作用, 结果提示结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复, 与以往研究不同, 本研究发现术后咀嚼口香糖对减少术后并发症作用有限.

表 1　纳入研究的基本特征

纳入研究	研究人群	人数(GC/NGC)	口香糖干预方式	结局指标	研究结论
Asao等[7]2002	结直肠癌后接受腹腔镜选择性结直肠切除术的患者	19(10/9)	术后第1天上午开始, 3次/d, 直至可经口进食	1, 2, 5	术后早期咀嚼口香糖可改善术后肠梗阻症状并刺激肠道运动
Atkinson等[8]2016	行部分结直肠切除术的患者	402(199/203)	术后第1天上午开始, 4次/d, 持续5 d(或至出院), 每次至少10 min	1, 2, 3, 6, 8, 13	术后咀嚼口香糖并不能促进结直肠切除术后肠道功能的恢复, 亦不能减少术后住院时间
Forrester等[9]2014	行开腹结肠切除术或腹腔镜结肠切除术的患者.	47(13/16/18)	术后第1天上午或拔除胃管后开始, 咀嚼次数与给药次数一致	1, 3, 5, 9	术后咀嚼口香糖在减少术后肠梗阻, 住院时间和并发症方较术后常规护理并没有显著优势
van den Heijkant等[18]2015	行部分结直肠切除术的患者	120(58/62)	术前及术后3 h开始, 咀嚼次数和时长没有统一	1, 2, 5, 10, 11	术后咀嚼口香糖简单安全, 可显著减少术后肠梗阻和系统炎症因子及并发症
Hirayama等[10]2006	结直肠癌行开腹切除术的患者	24(10/14)	3次/d, 30 min/次	1, 2, 6, 8	术后咀嚼口香糖简单有效, 可改善患者的术后转归
Hwang等[11]2013	行腹腔镜结直肠切除术的患者	132(65/67)	术后第1天开始, 3次/d, 20-30 min/次, 直至正常进食	1,5	术后咀嚼口香糖是一种简单有效的方法, 可减少术后住院时间
Kobayashi等[12]2015	行左侧直结肠癌手术的患者	43(21/22)	3次/d, >5 min/次, 直至正常进食	1, 3, 4, 5	术后咀嚼口香糖可改变生长素和胃泌素水平, 但是对肠道功能并没有显著作用
Lim等[13]2013	行结直肠切除术的患者	157(77/80)	3次/d(8 AM, 12 PM, 4 PM, 8 PM), 20 min/次	1, 3, 5, 6, 7, 8 9, 10, 13	术后咀嚼口香糖相对安全, 但是对术后尽早进食患者的肠道功能恢复并无作用
Matros等[14]2006	结直肠癌后行部分结直肠切除术的患者	66(22/23/21)	3次/d(9 AM, 4 PM, 8 PM), 45 min/次	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖安全可行, 但未能改善术后肠梗阻状态
McCormick等[15]2005	行选择性结肠切除术的患者	88(53/35)	4次/d, 15 min/次	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖经济有效, 可促进肠道功能恢复, 减少医疗费用
Quah等[16]2006	左侧结直肠癌后行开腹切除的患者	38(19/19)	术后第1天上午开始, 3次/d, >5 min/次, 直至可正常进食	1, 2, 5, 12	术后咀嚼口香糖并不能减少术后肠梗阻发生和缩短住院时间
Schuster等[28]2006	行开腹选择性乙状结肠切除术的患者	34(17/17)	3次/d, 1 h/次, 直至出院	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖可刺激肠道运动, 加快肠道功能恢复
Topcu等[17]2016	行开腹结直肠切除术的患者	60(30/30)	术后第1天上午开始, 3次/d, 15 min/次, 直至出院	1, 2, 5, 9	术后咀嚼口香糖是一种简单有效的干预方式, 可减少术后肠梗阻
Zaghiyan等[19]2013	行大部分结直肠切除术的患者	114(54/60)	术后第1天开始, 3次/d, 45 min/次, 直至术后第7天	1, 3, 5, 6, 9	术后咀嚼口香糖较不咀嚼并无显著益处
曹瑞金等[20]2008	行结直肠癌根治术的患者	115(58/57)	术后12-24 h开始, 3次/d, 每次至少15 min, 直至排气	1, 7	结直肠癌根治术咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复
凡庆东等[21]2009	行结直肠癌开腹切除术的患者	42(21/21)	3次/d(早中晚各1次), 每次至少30 min, 直至可经口进食	1, 3, 5, 14	咀嚼口香糖可促进术后肠道功恢复, 且简单易行, 值得临床推广

李燕君等[22]2012	行结肠癌根治术的患者	73(38/35)	术后8 h开始, 15-20 min/次, 直至首次排气	1, 3, 4, 5	术后早期咀嚼口香糖可帮助胃肠道功能的恢复
田敏等[23]2013	直肠癌行保留肛门术的患者	100(50/50)	术后2-4 h开始, 4-5次/d, 15-20 min/次, 直至首次排气	1, 2, 7	咀嚼口香糖有助于直肠癌患者手术后胃肠功能的恢复
王少渊等[24]2011	直肠癌后行根治术或姑息手术的患者	160(80/80)	术后6 h开始, 每4 h 1次(晚上除外), 15 min/次, 直至首次排气	1, 3, 5	直肠癌术后咀嚼口香糖能够促进患者术后胃肠功能的恢复, 减轻术后胃肠道不适, 缩短住院日, 提高生活质量
王小丽等[25]2016	行结直肠癌根治术的患者	167(76/57/34)	术后8 h开始, 3次/d, 15-20 min/次, 直至正常进食	1, 3, 4, 6, 7, 8	早期咀嚼口香糖可促进患者肠道功能恢复, 降低恶心呕吐的发生
章晓霞等[26]2015	结直肠癌术后的患者	104(52/52)	术后意识恢复后1 h开始, 每4 h 1次, 15-20 min/次, 直至术后首次排气	1, 2, 3, 6, 7, 8	术后早期咀嚼口香糖, 可有效促进患者胃肠道功能恢复, 减少并发症发生, 提高预后康复效果
钟紫凤等[27]2009	行直肠癌根治术的患者	180(60/60/60)	术后12 h开始, 3次/d, 5-15 min/次	1,3, 4, 5, 6, 7, 8	直肠癌根治术后增加咀嚼运动能促进胃肠动力的恢复, 方法简单而安全

1: 首次排气时间; 2: 首次排便时间; 3: 术后肠蠕动恢复时间; 4: 血清胃泌素水平; 5: 术后住院时间; 6: 恶心; 7: 腹胀; 8: 呕吐; 9: 首次进食时间; 10: 术后肠梗阻; 11: 可溶性肿瘤坏死因子受体1(TNFRSF1A)和白细胞介素(IL)8水平; 12: 患者口香糖耐受及满意程度; 13: 死亡率; 14: 首次饥饿感时间. GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次排气时间.

2.4.2 术后首次排便时间: 纳入的9项研究[7,10,16,17,21-24,26]报道了术后首次排便时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 188.81, P<0.001, I^2 = 96%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在首次排便时间上的合并[WMD = -0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18), 图2B]有统计学意义(P = 0.006), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次排便时间.

2.4.3 术后肠蠕动恢复时间: 纳入的11项研究[9,12,14,15,19,22,24-28]报道了术后的肠蠕动恢复时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 749.61, P<0.001, I^2 = 99%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在肠蠕动恢复时间上的合并[WMD = 0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16), 图2C]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后肠蠕动恢复时间.

2.4.4 术后住院时间: 纳入的15项研究[7,9,12,14-19,21,22,24,27,28]报道了术后住院时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 108.79, P<0.001, I^2 = 88%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后住院时间上的合并[WMD = -1.13, 95%CI: -0.83-(-0.43), 图2D]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后住院时间.

2.4.5 血清胃泌素水平: 纳入的3项研究[22,25,27]报道了血清中的胃泌素水平, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 117.38, P<0.001, I^2 = 98%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在血清胃泌素水平上的合并(WMD = 29.92, 95%CI: 15.65-44.19, 图2E)有统计学意义(P<0.001), 提示术后咀嚼口香糖可显著增加血清中的胃泌素水平.

应用要点 本文的研究内容有较好的实用性, 结果提示结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进术后肠道功恢复, 且简单易行, 值得临床推广.

同行评价
本文研究内容有一定的实用性, 可读性较好, 可反映我国的胃肠病学临床研究水平.

表 2 纳入文献方法学质量评价表

纳入研究	随机序列生成	分配隐藏	盲法		不完全数据报告	选择性报告结果	其他偏倚	证据质量
			对研究对象/干预实施者	对结局测量者				
Asao等[7]2002	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Atkinson等[8]2016	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Forrester等[9]2014	随机数字抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B
van den Heijkant等[18]2015	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Hirayama等[10]2006	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Hwang等[11]2013	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Kobayashi等[12]2015	电脑随机序列	不清楚	否	否	无	无	无	B
Lim等[13]2013	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Matros等[14]2006	电脑随机序列	不清楚	否	否	无	无	无	B
McCormick等[15]2005	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Quah等[16]2006	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Schuster等[28]2006	随机数字抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B
Topcu等[17]2016	随机抽样设计	不清楚	否	否	无	无	无	B
Zaghiyan等[19]2013	电脑随机序列		否	否	无	无	无	B
曹瑞金等[20]2008	入院时间顺序	不清楚	否	否	无	无	无	B
凡庆东等[21]2009	随机数字表法	不清楚	否	否	无	无	无	B
李燕君等[22]2012	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
田敏等[23]2013	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
王少渊等[24]2011	不清楚	是	否	是	无	无	无	A
王小丽等[25]2016	入院时间	不清楚	否	否	无	无	无	B
章晓霞等[26]2015	数字单双号标注法	不清楚	否	否	无	无	无	B
钟紫凤等[27]2009	抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B

2.4.6 术后首次进食时间: 纳入的2项研究[9,17]报道了术后首次进食时间, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 0.12, P = 0.73, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后首次进食时间上的合并[WMD = -1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48), 图2F]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次进食时间.

2.4.7 术后肠梗阻: 纳入的3项研究[7,24,27]报道了术后肠梗阻情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 0.65, P = 0.72, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后肠梗阻上的合并(OR = 0.33, 95%CI: 0.14-0.78, 图3A)有统计学意义(P = 0.01), 提示术后咀嚼口香糖可显著减少肠梗阻的发生.

2.4.8 术后恶心: 纳入的5项研究[10,13,24,25,27]报道了术后恶心情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 3.32, P = 0.51, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后恶心上的合并(OR = 0.90, 95%CI: 0.59-1.39, 图3B)无统计学意义(P = 0.64), 提示术后咀嚼口香糖不能减少恶心的发生.

2.4.9 术后呕吐: 纳入的4项研究[13,24,25,27]报道了术后呕吐情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 3.32, P = 0.51, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后呕吐上的合并(OR = 0.91, 95%CI: 0.59-1.39, 图3C)无统计学意义(P = 0.66), 提示术后咀嚼口香糖不能减少呕吐的发生.

2.4.10 术后腹胀: 纳入的6项研究[13,20,23-25,27]报道了术后腹胀情况, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 11.04, P = 0.05, I^2 = 55%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后腹胀上的合并(OR = 0.62, 95%CI: 0.36-1.06, 图3D)无统计学意义(P = 0.30), 提示术后咀嚼口香糖不能减少腹胀的发生.

2.4.11 术后死亡率: 纳入的4项研究[8,13,17,18]报道了术后死亡率, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 1.96, P = 0.58, I^2 = 0%). 采用固定

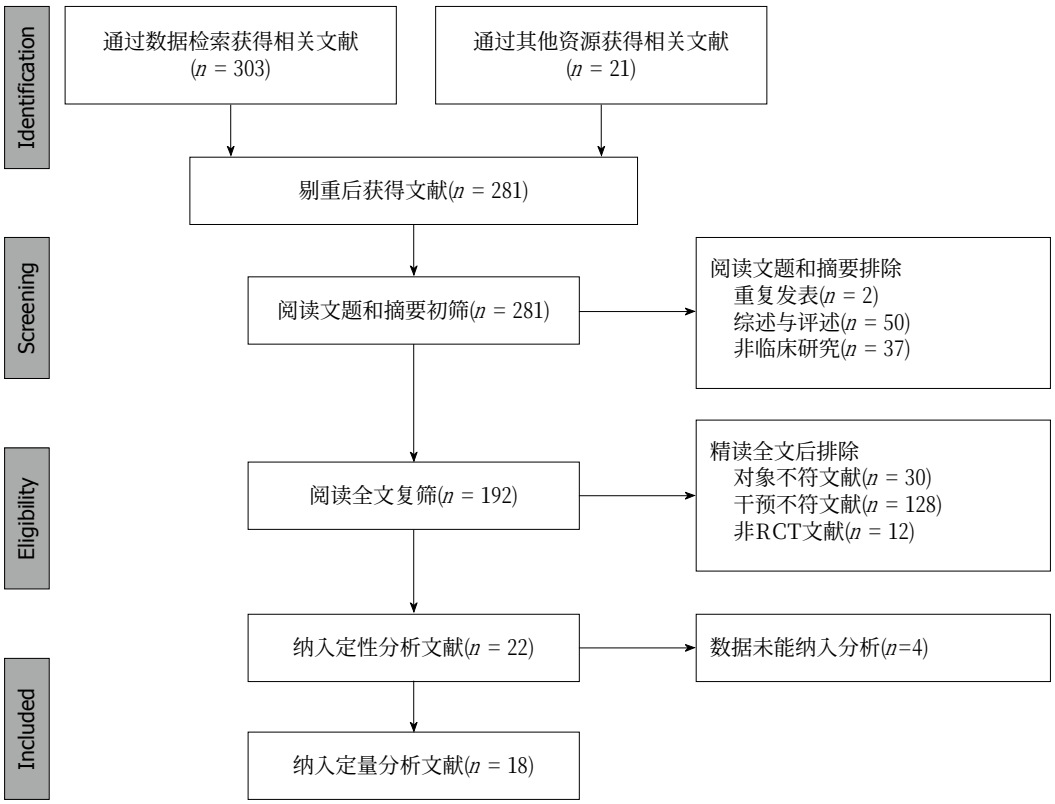


图 1　文献检索、筛选流程图.

效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后死亡率上的合并(OR = 2.25, 95%CI: 0.63-8.09, 图3E)无统计学意义(P = 0.21), 提示术后咀嚼口香糖不能降低术后的死亡率.

2.4.12 发表偏倚: 以往研究表明, 当纳入合成分析的研究数量≥10 h, 倒漏斗图有较好的检测发表偏倚效能. 因此, 本研究仅在术后首次排气时间、肠蠕动恢复时间和住院时长上进行发表偏倚检验. 以MD值为横坐标, SE(logMD)为纵坐标绘制倒漏斗图, 倒漏斗图(图4)显示: 在术后首次排气时间(图4A)、肠蠕动恢复时间(图4B)和住院时长(图4C)上各散点分布呈现较好的对称性, 散点相对均匀, 提示各组纳入的研究无明显的发表偏倚.

2.4.13 敏感性分析: 当剔除某个研究的数据时相应的OR值和WMD并没有发生有意义的变化, 提示整体效应量具有一定的稳定性. 我们对各组研究进行了敏感性分析以确定其对合并效应量的影响, 值得注意的是, 在术后首次进食时间上, 因纳入研究较少, 且Topcu等[17]的研究数据比重较大, 当剔除这一研究数据时, 结果提示术后咀嚼口香糖并不能缩短首次进食时间; 而在术后肠梗阻上, 王少渊等[24]的研究数据比重较大, 当剔除这一研究数据时, 术后咀嚼口香糖减少肠梗阻的发生上变得无差异, 提示对该结果应慎重分析. 其他各组敏感性分析均表明良好的稳定性

3 讨论

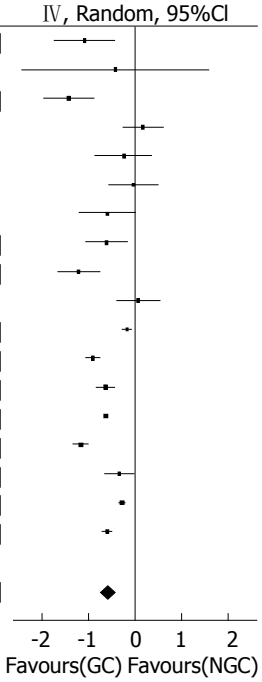
本研究纳入的22个RCTs数据合成结果表明, 结直肠癌术后早期咀嚼口香糖对肠道功能具有一定的改善作用, 可显著缩短术后首次排气、排便、肠蠕动恢复、进食时间, 减少术后住院时间和肠梗阻的发生, 增加血清胃泌素水平, 但对减少术后腹胀、恶心、呕吐和死亡率并无显著作用, 这一结果与以往Meta分析[29-31]类似.

以往研究[32]表明, 在腹部手术后12-24 h肠蠕动可完全消失, 而小肠需要24 h、结肠需要3-5 d来恢复肠蠕动. 术后常发生暂时性的肠麻痹, 其具体机制尚未完全明确, 可能与术中神经反射过度抑制和阿片类麻醉药物的使用、术后肠道电生理紊乱、肠道过度充血水肿及炎症因子的释放有关[33]. 目前认为促进术后肠道功能的恢复需要多模式的集束化护理, 包括术前做好肠道准备, 术中减少阿片类麻醉药物

A

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Asao等[7]2002	2.10	0.50	10	3.20	0.90	9	3.6	-1.10[-1.76, -0.44]
Forrester等[9]2014	2.99	3.27	13	3.42	2.18	18	0.6	-0.43[-2.47, 1.61]
Hirayama等[10]2006	2.31	0.63	10	3.75	0.75	14	4.3	-1.44[-1.99, -0.89]
Kobayashi等[12]2015	2.21	0.06	21	2.04	1.08	22	5.1	0.17[-0.28, 0.62]
Matros等[14]2006	2.75	0.92	22	3.00	1.18	21	3.8	-0.25[-0.88, 0.38]
McCormick等[15]2005	2.55	1.05	53	2.60	1.45	35	4.3	-0.05[-0.61, 0.51]
Quah等[16]2006	2.10	1.00	19	2.70	1.00	19	3.8	-0.60[-1.24, 0.04]
Schuster等[28]2006	2.73	0.62	17	3.34	0.80	17	4.9	-0.61[-1.09, -0.13]
Topcu等[17]2016	2.13	0.82	30	3.36	1.08	30	4.8	-1.23[-1.72, -0.74]
Zaghiyan等[19]2013	2.03	1.39	54	1.96	1.23	60	4.9	0.07[-0.41, 0.55]
凡庆东等[21]2009	3.18	0.18	21	3.36	0.23	21	7.8	-0.18[-0.30, -0.06]
曹瑞金等[20]2008	2.37	0.41	58	3.28	0.47	57	7.6	-0.91[-1.07, -0.75]
李燕君等[22]2012	0.89	0.43	38	1.53	0.47	35	7.2	-0.64[-0.85, -0.43]
王小丽等[25]2016	0.64	0.13	76	1.28	0.20	34	8.0	-0.64[-0.71, -0.57]
王少渊等[24]2011	2.10	0.57	78	3.28	0.58	77	7.4	-1.18[-1.36, -1.00]
田敏等[23]2013	2.61	0.53	50	2.95	0.81	50	6.3	-0.34[-0.66, -0.02]
章晓霞等[26]2015	0.79	0.19	52	1.08	0.21	52	8.0	-0.29[-0.37, -0.21]
钟紫凤等[27]2009	2.82	0.36	60	3.42	0.32	60	7.8	-0.60[-0.72, -0.45]
Total(95%CI)			682			631	100.0	-0.57[-0.74, -0.41]

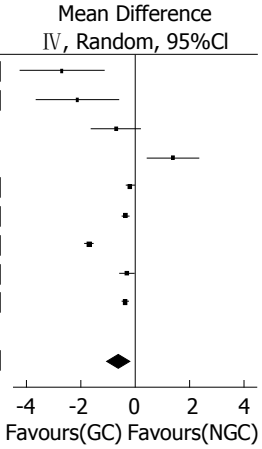
Heterogeneity: Tau^2 = 0.09; χ^2 = 190.65, *df* = 17(*P*<0.00001); I^2 = 91%
Test for overall effect: *Z* = 6.70(*P*<0.00001)



B

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Asao等[7]2002	3.10	1.10	10	5.80	2.20	9	5.0	-2.70[-4.29, -1.11]
Hirayama等[10]2006	3.52	1.58	10	5.67	2.37	14	5.1	-2.15[-3.73, -0.57]
Quah等[16]2006	3.20	1.50	19	3.90	1.50	19	8.8	-0.70[-1.65, 0.25]
Topcu等[17]2016	5.77	1.84	30	4.39	2.06	30	8.5	1.38[0.39, 2.37]
凡庆东等[21]2009	3.37	0.24	21	3.56	0.33	21	14.6	-0.19[-0.36, -0.02]
李燕君等[22]2012	2.02	0.39	38	2.39	0.27	35	14.7	-0.37[-0.52, -0.22]
王少渊等[24]2011	3.19	0.62	78	4.91	0.62	77	14.5	-1.72[-1.92, -1.52]
田敏等[23]2013	3.51	0.59	50	3.82	0.81	50	14.1	-0.31[-0.59, -0.03]
章晓霞等[26]2015	1.18	0.30	52	1.56	0.32	52	14.8	-0.38[-0.50, -0.26]
Total(95%CI)			308			307	100.0	-0.62[-1.06, -0.18]

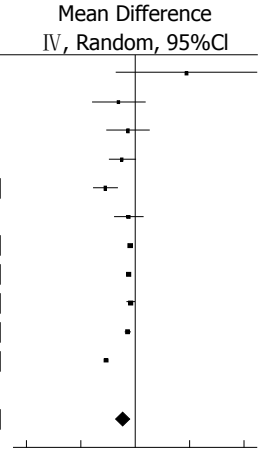
Heterogeneity: Tau^2 = 0.33; χ^2 = 188.81, *df* = 8(*P*<0.00001); I^2 = 95%
Test for overall effect: *Z* = 2.77(*P* = 0.006)



C

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Forrester等[9]2014	5.21	4.62	13	3.33	1.52	18	1.1	1.88[-0.73, 4.49]
Kobayashi等[12]2015	3.92	1.83	21	4.54	1.46	22	4.9	-0.62[-1.61, 0.37]
Matros等[14]2006	3.58	1.25	22	3.66	1.50	21	6.0	-0.28[-1.11, 0.55]
McCormick等[15]2005	3.10	1.05	53	3.60	1.35	35	8.7	-0.50[-1.03, 0.03]
Schuster等[28]2006	2.63	0.23	17	3.73	1.00	17	9.1	-1.10[-1.59, -0.61]
Zaghiyan等[19]2013	2.37	1.56	54	2.63	1.57	60	8.2	-0.26[-0.84, 0.32]
李燕君等[22]2012	0.39	0.09	38	0.60	0.18	35	12.5	-0.21[-0.28, -0.14]
王小丽等[25]2016	0.18	0.03	76	0.44	0.03	34	12.6	-0.26[-0.27, -0.25]
王少渊等[24]2011	1.39	0.48	78	1357	0.59	77	12.0	-0.18[-0.35, -0.01]
章晓霞等[26]2015	1.26	0.26	52	1.54	0.37	52	12.3	-0.28[-0.40, -0.16]
钟紫凤等[27]2009	1.73	0.17	60	2.82	0.16	60	12.5	-1.09[-1.15, -1.03]
Total(95%CI)			484			431	100.0	-0.44[-1.15, -0.16]

Heterogeneity: Tau^2 = 0.16; χ^2 = 749.61, *df* = 10(*P*<0.00001); I^2 = 99%
Test for overall effect: *Z* = 3.11(*P* = 0.002)



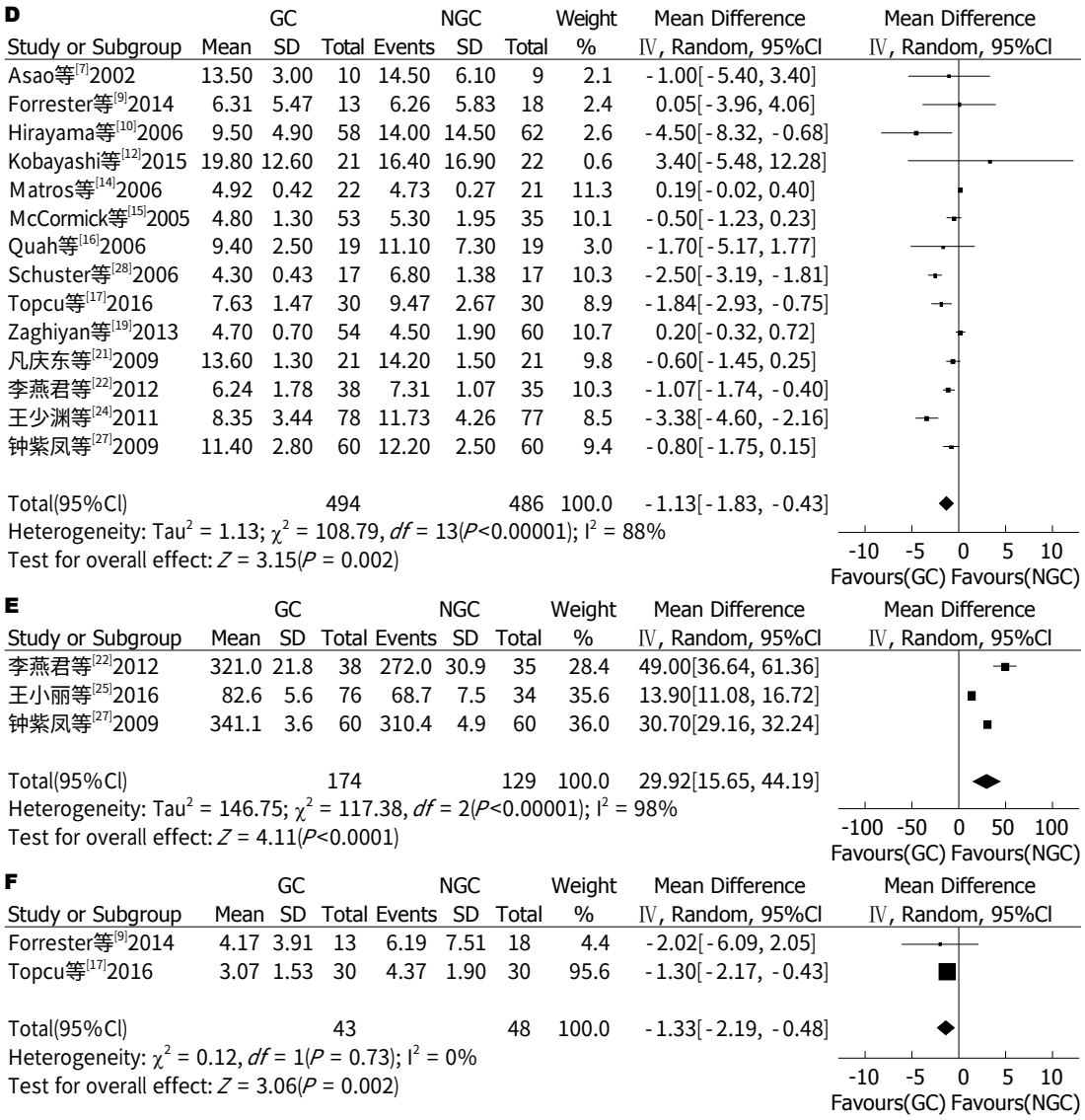


图 2 纳入研究森林图一. A: 首次排气时间(d); B: 首次排便时间(d); C: 术后肠蠕动回复时间(d); D: 术后住院时间(d); E: 血清胃泌素(ng/L); F: 术后首次进食时间(d). GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

的使用, 采用硬膜外麻醉, 术后及早进食, 早期活动等[34,35]. 术后假饲如咀嚼口香糖模拟进食动作, 刺激头-迷走神经反射, 促进胃肠运动, 同时可提高血液中胃泌素、胰腺多肽和神经降压素的水平, 促进乙酰胆碱的释放, 减少炎症因子的作用[5,36]. 本研究证实了术后咀嚼口香糖可促进术后排气排便、肠蠕动, 缩短术后首次进食时间和住院时间, 进一步表明假饲的作用效果.

值得注意的是, 尽管本研究结果提示术后早期咀嚼口香糖可以促进肠道功能的恢复, 但在减少术后并发症上作用有限. 数据表明口香糖干预可以显著减少术后肠梗阻的发生, 但王少渊等[24]的数据比重过大, 存在一定的偏倚, 而在减少恶心、呕吐、腹胀和死亡率等上均没有统计学意义, 这与杨雪梅等[37]、王枭杰等[38]的Meta分析结果一致, 考虑咀嚼口香糖的作用有限, 对肠道功能有一定的促进作用, 却不足以减少并发症的发生, 亦可能与咀嚼口香糖本身可引起恶心呕吐有关[39].

本研究存在一定的不足和局限性. 首先, 尽管本研究纳入的RCTs较多, 但纳入研究的手术类型和方式不同, 同时口香糖干预方案不一, 存在较大的混杂因素, 由于纳入数据有限未做亚组分析; 其次, 纳入研究的盲法普遍不足, 存在一定偏倚, 该干预性研究可能难以对受试者和实施者施盲, 但分配隐藏和测量者盲法是可行的, 未来的RCTs应在设计上作进一步完善;

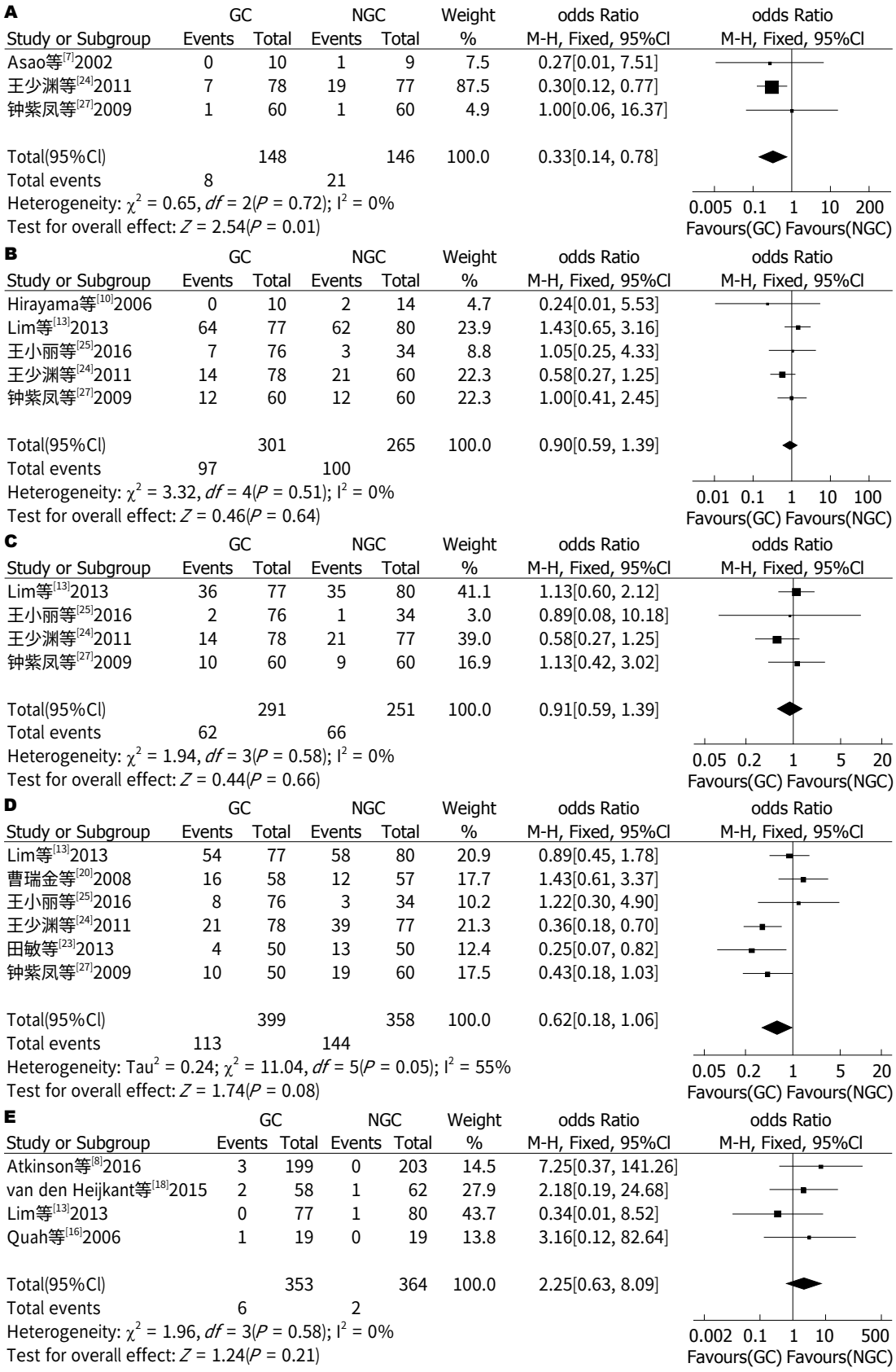


图 3 纳入研究森林图二. A: 术后肠梗阻; B: 术后恶心; C: 术后呕吐; D: 术后腹胀; E: 术后死亡率. GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

此外, 考虑纳入的国内研究质量偏低, 且全部为阳性结果, 可能存在发表偏倚, 对该结果应慎重对待.

总之, 本研究表明结直肠癌术后早期咀嚼

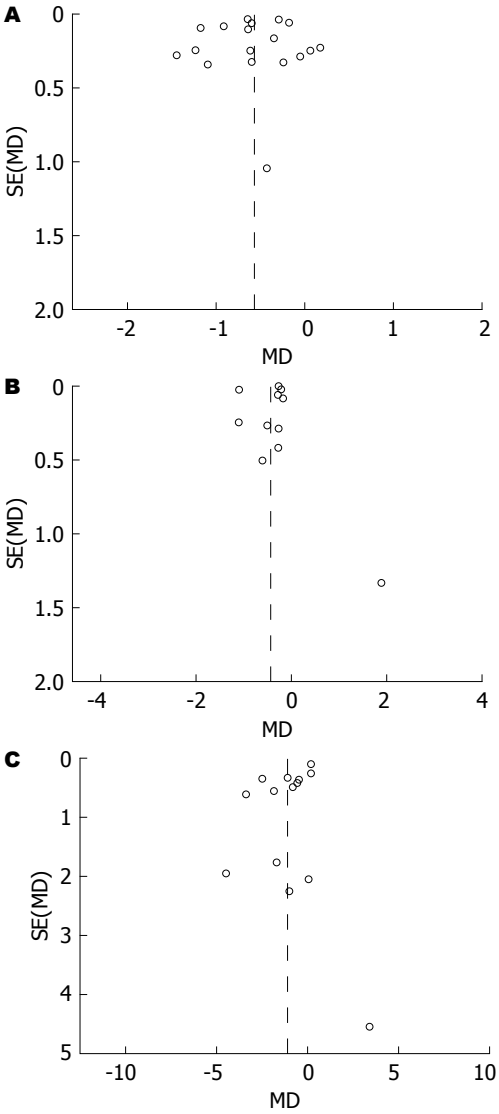


图 4　纳入研究倒漏斗图. A: 术后首次通气时间; B: 术后肠蠕动恢复时间; C: 术后住院时间.

口香糖可促进肠道功能的恢复, 但对减少并发症的发生作用有限. 但是, 口香糖的角色作用尚需临床大样本、多中心的RCTs支持, 未来研究应加强盲法设计和研究质量, 为制订术后肠道护理临床实践指南提供证据支持.

4　参考文献

1　李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-311

2　Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15065 [PMID: 27189416 DOI: 10.1038/nrdp.2015.65]

3　马向涛. 接诊医院与医师手术量差异对结直肠癌患者并发症与预后的影响. 医学与哲学 2013; 34: 86-89

4　Stewart BT, Woods RJ, Collopy BT, Fink RJ, Mackay JR, Keck JO. Early feeding after elective open colorectal resections: a prospective randomized trial. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 125-128 [PMID: 9494004 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1998.tb04721.x]

5　Lunding JA, Nordström LM, Haukelid AO, Gilja OH, Berstad A, Hausken T. Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 618-624 [PMID: 18248581 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01076.x]

6　Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: http://www.cochrane-handbook.org.

7　Asao T, Kuwano H, Nakamura J, Morinaga N, Hirayama I, Ide M. Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 30-32 [PMID: 12113542 DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01179-1]

8　Atkinson C, Penfold CM, Ness AR, Longman RJ, Thomas SJ, Hollingworth W, Kandiyali R, Leary SD, Lewis SJ. Randomized clinical trial of postoperative chewing gum versus standard care after colorectal resection. *Br J Surg* 2016; 103: 962-970 [PMID: 27146793 DOI: 10.1002/bjs.10194]

9　Forrester DA, Doyle-Munoz J, McTigue T, D'Andrea S, Natale-Ryan A. The efficacy of gum chewing in reducing postoperative ileus: a multisite randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 227-232 [PMID: 24621587 DOI: 10.1097/WON.0000000000000019]

10　Hirayama I, Suzuki M, Ide M, Asao T, Kuwano H. Gum-chewing stimulates bowel motility after surgery for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 206-208 [PMID: 16608025]

11　Hwang DY, Kim HY, Kim JH, Lee IG, Kim JK, Oh ST, Lee YS. Effect of gum chewing on the recovery from laparoscopic colorectal cancer surgery. *Ann Coloproctol* 2013; 29: 248-251 [PMID: 24466540 DOI: 10.3393/ac.2013.29.6.248]

12　Kobayashi T, Masaki T, Kogawa K, Matsuoka H, Sugiyama M. Efficacy of Gum Chewing on Bowel Movement After Open Colectomy for Left-Sided Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1058-1063 [PMID: 26445178 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000452]

13　Lim P, Morris OJ, Nolan G, Moore S, Draganic B, Smith SR. Sham feeding with chewing gum after elective colorectal resectional surgery: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2013; 257: 1016-1024 [PMID: 23470575 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318286504a]

14　Matros E, Rocha F, Zinner M, Wang J, Ashley S, Breen E, Soybel D, Shoji B, Burgess A, Bleday R, Kuntz R, Whang E. Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 773-778 [PMID: 16648017 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.02.009]

15　McCormick JT, Garvin R, Caushaj P, Simmang C, Gregorcyk S, Huber P, Odom C, Downs M, Read T, Papaconstantinou H. The effects of gum-chewing on bowel function and hospital stay after laparoscopic vs open colectomy: a multi-institution prospective randomized trial. *J Am Coll Surg* 2005; 201: S66-73 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.06.152]

16　Quah HM, Samad A, Neathey AJ, Hay DJ, Maw

A. Does gum chewing reduce postoperative ileus following open colectomy for left-sided colon and rectal cancer? A prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8: 64-70 [PMID: 16519641 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00884.x]
17 Topcu SY, Oztekin SD. Effect of gum chewing on reducing postoperative ileus and recovery after colorectal surgery: A randomised controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 23: 21-25 [PMID: 27157953 DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.02.001]
18 van den Heijkant TC, Costes LM, van der Lee DG, Aerts B, Osinga-de Jong M, Rutten HR, Hulsewé KW, de Jonge WJ, Buurman WA, Luyer MD. Randomized clinical trial of the effect of gum chewing on postoperative ileus and inflammation in colorectal surgery. *Br J Surg* 2015; 102: 202-211 [PMID: 25524125 DOI: 10.1002/bjs.9691]
19 Zaghiyan K, Felder S, Ovsepyan G, Murrell Z, Sokol T, Moore B, Fleshner P. A prospective randomized controlled trial of sugared chewing gum on gastrointestinal recovery after major colorectal surgery in patients managed with early enteral feeding. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 328-335 [PMID: 23392147 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827e4971]
20 曹瑞金, 谌永毅, 陈慧, 朱小姝, 康忠诚. 大肠癌患者术后咀嚼口香糖对肠道功能的影响. 当代护士 2008; 32: 45-46
21 凡庆东, 耿协强, 陈辉, 喻俊彪, 胡梦兰. 咀嚼口香糖对结直肠癌根治术患者术后肠动力恢复的影响. 西南国防医药 2009; 19: 40-41
22 李燕君. 术后早期咀嚼口香糖对结肠癌患者胃肠功能的影响. 中外健康文摘 2012; 9: 2
23 田敏. 咀嚼口香糖对直肠癌患者手术后胃肠功能恢复的作用. 现代临床护理 2013; 12: 69-71
24 王少渊, 侯英奎, 董世平, 刘别影, 张凯. 直肠癌术后咀嚼口香糖促进胃肠康复的随机对照研究. 四川医学 2011; 32: 1956-1958
25 王小丽, 倪金鑫. 结直肠癌患者术后咀嚼口香糖对早期恢复肠功能的护理研究. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37: 674-675
26 章晓霞, 彭锋, 袁小娟. 术后早期咀嚼口香糖对结直肠癌术后胃肠道功能恢复的影响. 护理实践与研究 2015; 12: 45-46
27 钟紫凤, 叶锋, 林建江. 咀嚼运动促进直肠癌根治术后胃肠动力的研究. 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 632-633
28 Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K. Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. *Arch Surg* 2006; 141: 174-176 [PMID: 16490895 DOI: 10.1001/archsurg.141.2.174]
29 de Castro SM, van den Esschert JW, van Heek NT, Dalhuisen S, Koelemay MJ, Busch OR, Gouma DJ. A systematic review of the efficacy of gum chewing for the amelioration of postoperative ileus. *Dig Surg* 2008; 25: 39-45 [PMID: 18292660 DOI: 10.1159/000117822]
30 Ho YM, Smith SR, Pockney P, Lim P, Attia J. A meta-analysis on the effect of sham feeding following colectomy: should gum chewing be included in enhanced recovery after surgery protocols? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 115-126 [PMID: 24316955 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a665be]
31 Li S, Liu Y, Peng Q, Xie L, Wang J, Qin X. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1122-1132 [PMID: 23551339 DOI: 10.1111/jgh.12206]
32 Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015; 34: 367-376 [PMID: 25819420 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.016]
33 Wehner S, Vilz TO, Stoffels B, Kalff JC. Immune mediators of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 591-601 [PMID: 22382699 DOI: 10.1007/s00423-012-0915-y]
34 Kisialeuski M, Pędziwiatr M, Matłok M, Major P, Migaczewski M, Kołodziej D, Zub-Pokrowiecka A, Pisarska M, Budzyński P, Budzyński A. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10: 30-36 [PMID: 25960790 DOI: 10.5114/wiitm.2015.48697]
35 Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D. Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: 370-384 [PMID: 24854967 DOI: 10.1016/j.annfar.2014.03.007]
36 Su'a BU, Hill AG. Perioperative use of chewing gum affects the inflammatory response and reduces postoperative ileus following major colorectal surgery. *Evid Based Med* 2015; 20: 185-186 [PMID: 26324458 DOI: 10.1136/ebmed-2015-110190]
37 杨雪梅, 张正馨, 谭小义, 杨爱玲, 田金徽. 术后早期咀嚼口香糖对结直肠癌术后胃肠道功能恢复效果的Meta分析. 中国循证医学杂志 2015; 15: 542-550
38 王枭杰, 池畔. 咀嚼口香糖促进结直肠疾病术后肠道功能恢复效果的Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1078-1985
39 Crainic C, Erickson K, Gardner J, Haberman S, Patten P, Thomas P, Hays V. Comparison of methods to facilitate postoperative bowel function. *Medsurg Nurs* 2009; 18: 235-238 [PMID: 20552850]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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.v25.i2.159

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 159-165
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

人肝癌细胞株的特性及其实验应用

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉, 右江民族医学院消化疾病研究所 附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

农宜熙, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, Nos. 桂财教2014GXNSFAA118143, 桂科自0542119; 广西高校优秀人才基金资助项目, No. 桂教人20077029; 广西卫生厅课题基金重点基金资助项目, No. 桂卫重200887; 广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室开放课题, No. kfkt2016009.

作者贡献分布: 本文由黄赞松提出选题和研究构思、指导论文写作、提供研究经费、审读修改论文及审校; 农宜熙负责撰写文章初稿与修改补充资料; 黄俊玲参与文献查找和整理资料; 周喜汉指导论文写作、审校部分内容.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所, 附属医院消化内科. 1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2016-10-10
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines

Yi-Xi Nong, Jun-Ling Huang, Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou

Yi-Xi Nong, Jun-Ling Huang, Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou, Institute of Digestive Diseases, Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nos. 2014GXNSFAA118143 and 0542119; the Higher Talents Funded Projects of Guangxi, No. 20077029; the Key Project of Foundation of Health Department of Guangxi, No. 200887; Open Project of Guangxi College and University Key Laboratory of Guixi-Area High-Incidence Diseases for the Research of the Prevention and Treatment, No. kfkt2016009.

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2016-10-10
Revised: 2016-11-07
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

At present, primary hepatocellular carcinoma (HCC), a malignant tumor with a high incidence rate in China, is associated with a high mortality rate as well as a treatment dilemma. The research on HCC is always a hot topic. However, due to ethical considerations, research on HCC cannot directly be done in humans. The establishment of human HCC cell line model has overcome this obstacle. Derived from the tissue of human HCC, HCC cell lines have a complete set of human genes and relatively stable passages. This paper introduces the origins and characteristics of cell lines commonly used in experiments, such as SMMC7721, Bel-7402, MHCC97, HepG2, Hep3B, Huh-7, and PLC/PRF/5, as well as their roles and applications in HCC research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human hepatocellular carcinoma cell line; Primary hepatocellular carcinoma; Characteristic; Experiment application

背景资料
原发性肝癌是我国高发的恶性肿瘤, 死亡率高, 治疗困难, 对其研究一直是热点. 然而, 考虑到人道主义精神, 肝癌相关研究无法直接在人体上进行. 人肝癌细胞株的建立解决了这一难题, 因其来源于人肝癌患者组织, 具有一套完整的人体遗传基因, 故具有与原肝癌细胞相似的特性, 且传代过程中未发生生物学改变, 特性稳定, 无限传代的特点, 传代较稳定, 是目前研究肝癌较为理想的实验对象. 所以, 在开展基础实验研究前对人肝癌细胞株进行深入的了解具有实用意义.

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部微免病理教研室; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

研发前沿
人肝癌细胞株是肿瘤基础研究的对象, 然而如何选择理想的细胞株时常困扰着广大实验者, 故掌握常见的实验相关人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势变得极其重要.

Nong YX, Huang JL, Huang ZS, Zhou XH. Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 159-165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.159

摘要
当前, 原发性肝癌是我国高发的恶性肿瘤, 死亡率高, 治疗困难, 对其研究一直是热点. 然而, 考虑到人道主义精神, 肝癌相关研究无法直接在人体上进行. 人肝癌细胞株模型的建立打破了这一瓶颈, 其来源于人肝癌患者组织, 具有一套完整的人体遗传基因, 传代较稳定, 是合适的实验对象. 本文介绍了目前实验中常用的人肝癌细胞株SMMC7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7、PLC/PRF/5的来源、特性, 与肝癌细胞株的优势、作用、实验应用, 希望能有助于该领域的研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人肝癌细胞株; 原发性肝癌; 特性; 实验应用

核心提要: 本文较系统地介绍了实验室中常用的人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势及实验应用, 为肝癌的基础实验研究及临床研究提供参考, 对涉及肝脏疾病的生命科学研究有很好的参考和指导作用, 特别是对于初进实验室的硕士生有很好的帮助.

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉. 人肝癌细胞株的特性及其实验应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 159-165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.159

0 引言
肝癌细胞株是通过克隆培养法或通过筛选培养法从肝癌病理组织中分离出单细胞后, 由单个细胞不断分裂增殖形成的细胞群, 具有与原代组织极为相似的特性和人体完整的遗传基因, 并能稳定传代. 人肝癌细胞株因其分离来源的亲本患者不同故名称各异, 所以根据它的来源不同而命名的细胞株称为人肝癌细胞系. 自上世纪50年代末世界上第1例大鼠肝癌细胞系建立[1], 迄今国内外已成功培育上百株肝癌细胞系[2]. 我国第1例人体肝癌细胞系于1960年代建立[3-7], 随后不断建成一系列具有不同特性的细胞系. 这些肝癌细胞系已在肝癌疾病相关的病因、发生机制、诊断、治疗、药物筛查、动物实验等方面的医学研究中被广泛应用. 因肝癌细胞株具有与原肝癌细胞相似的特性, 即传代过程中未发生生物学改变、特性稳定、无限传代的特点, 为肝癌的研究提供较为理想的体外模型, 成为肝癌疾病研究中除动物实验外的又一宠儿. 然而, 关于各细胞系特点归纳总结的文章很少. 我们通过复习国内外文献资料, 对国内较为常用的几株人肝癌细胞系的特性、优势及其在实验中的应用进行整理, 为肿瘤学者实验研究提供参考.

1 人肝癌细胞系的来源及特性
王勇姿等[3]在其文献中总结出了三种肝癌细胞系: 化学诱导肝癌细胞系、土拨鼠肝癌细胞系和人肝癌细胞系. 但就三者相较, 人肝癌细胞系也可作为化学诱变剂诱发肝癌的实验对象, 它的研究结果比用动物肝癌细胞系作为材料的研究结果与人体内肝癌环境更接近, 更能反映人体内肝癌的信息. 故对目前常见人肝癌细胞系SMMC-7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7 and PLC/PRF/5进行整理介绍.

1.1 SMMC-7721人肝癌细胞株 SMMC-7721细胞系是由我国第二军医大学董荣春等[4]于1977年建立, 材料取自一名50岁男性原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的手术切除标本进行体外培养而得. 其生物学特性如下: 细胞系生长较迅速稳定, 在原代细胞开始传代阶段增殖缓慢, 以后趋于稳定而迅速生长; 细胞形态为上皮样; 贴壁生长; 细胞的亚微结构形态符合癌细胞的一般特征; 甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)免疫荧光染色呈阳性; LDH同工酶谱的变化与肝癌细胞的一般特征一致; 免疫缺陷小鼠体内可成瘤率高, 动物异种后瘤结节经病理切片检查, 其组织形态和原手术切除标本类似.

1.2 Bel-7402人肝癌细胞株 Bel-7402是由我国陈瑞铭于1974年建立[5,6], 来源于一位53岁男性肝癌患者的手术切除标本, 属于HCC. 生物学特性如下: 细胞增长迅速而恒定, 6-7 d可传代1次; 细胞形态以多边形上皮样占绝大多数; 贴壁生长; 细胞染色体中有一大而长的近端着丝

点染色体, 出现频率高, 是本株细胞的标记染色体; AFP免疫荧光反应阳性; LDH、G6PD、TAT等酶代谢及细胞的超微结构基本上保持临床人体肝癌的特性; 异种接种后成瘤率高, 3-4 d可成瘤, 瘤块组织学病理与临床HCC相近.

1.3 MHCC97人肝癌细胞株 该细胞系由上海医科大学中山医院建立, 将一名我国39岁男性HCC患者的肝右叶转移病灶的手术切除标本接种于裸鼠肝内建造出人肝癌裸鼠转移模型(LCI-D20)而得. 已证实, 经过再次分离得到的MHCC97H、MHCC97L及HCCLM3 3种细胞株, 依据它们的转移特点, 虽来源同一父系, 但具有异质性, 即具有不同的转移潜能. MHCC97人肝癌细胞系是田健等[7]在1998年从裸鼠人肝癌转移模型(LCI-D20)体外传代培养获得, 该细胞系符合一般人恶性肿瘤的病理学和遗传学特征, 细胞呈上皮样, 贴壁生长, 血清HBsAg、AFP高表达, 成瘤率高且优先转移的靶器官是肺, 肺转移率100%, 故证实该细胞系为高转移特性的人肝癌细胞系. 2001年, Li等[8,9]从MHCC97细胞系中发现并分离出不同转移潜能的2个细胞系MHCC97-H和MHCC97-L, 前者肺转移率100%, 后者40%; 从生长速度上, 前者细胞倍增时间较后者短; 穿透人工基底膜能力前者较后者大; 前者均较后者活力强、代谢旺. 传代至20代后, 两种形态学特征及生长速度方面均较稳定. 之后又从MHCC97-H裸鼠接种后成功得到更高转移潜能的HCCLM3细胞系, 形态与前两者相似; 贴壁生长; 免疫细胞化学AFB阳性, HBsAg阴性; 异种移植致瘤率100%, 转移率为100%腹壁转移、70%隔膜转移、100%肝内转移、100%肺转移.

1.4 HepG2人肝母细胞瘤 1979年, Aden等[10]和Morris等[11]从阿根廷一名15岁高加索男孩的原发性肝胚细胞瘤中分离出并建立, 该细胞系呈上皮样; 贴壁抱团生长; 生长较快, 传代周期为1-2 d; 低转移; 裸鼠中成瘤率较差; AFP阳性; HBsAg阴性, 然而目前尚未证明该细胞中有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因组; 但通过实验已证实, 该细胞系分化程度较高[12,13], 细胞里代谢酶的生物转化特性较完整, 不需加入外源性活化系统[14-18]. 在药物作用相关研究中代谢酶保持稳定, 不会因传代次数增多而有所改变[19-21], 所含有的生物转化代谢酶与人正常肝实质细胞同源, 因此, 常被用于体外肝细胞代谢或遗传毒性试验方面的理想细胞系. 其中, HepG2.2.15是目前应用较为广泛的细胞株, 它是HepG2的衍生物, 即用2个头尾相连的HBV DNA全基因的重组质粒转染受体细胞HepG2而得, 可在体外无性繁殖, 能够长期稳定的分泌HBsAg、HBeAg和完整的Dane颗粒, 产生大量的复制中间体, 是体外筛选抗HBV药物的良好模型, 并用于抗HBV新药开发的体外研究工具.

1.5 Hep3B人肝癌细胞株 Hep3B由Morris等[11]分离自8岁美国黑人男童的肝癌组织. 细胞形态跟HepG2类似, 呈上皮细胞, 电镜下观察胞浆里面很多粗大的黑颗粒, 同样喜抱团贴壁生长; 其在裸鼠中能致瘤, 但基本不转移. HBV阳性, 这与HepG2不同, 这株细胞整合了完整的*HBV*基因组[22]. 可用于HBV感染后发展致癌相关研究.

1.6 Huh-7人肝癌细胞株 该细胞系由Nakabayshi等[23]于1982年从一名患有肝癌的57岁日本男性肝癌组织标本上培养而得. 该细胞AFP阳性[24], 高度分化, 细胞呈上皮样, 贴壁生长. 特点是HBV阴性, 而具有丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)易感性[25], 故可用于HCV与肝癌的关系的研究. 除了用于研究致癌性, 还用于基因表达的调节机制、新陈代谢及VLDL的分泌等. 此细胞系的特别之处如下: 可用于生产重组蛋白如促红细胞生成素; 在蛋白质生物学方面用于研究在肝细胞内复制的登革病毒; 广泛用于异种移植动物模型.

1.7 PLC/PRF/5人肝癌亚历山大细胞 PLC/PRF/5人肝癌亚历山大细胞由Alexander等[26]于1976年建系, 细胞来自一位患有原发性HCC的莫桑比克男性患者的标本; 为上皮样贴壁生长; AFP阳性[24], 不产生白蛋白; 分泌ad亚型的HBsAg而不产生HBcAg或HBeAg和Dane颗粒, 却可维持HAV的繁殖; 该细胞可能含有全部*HBV*基因组, 同工酶谱及核型与人类同源; 裸鼠异种移植可致瘤. 此细胞系因其产生HBsAg的物理化学和免疫化学特性跟HBV携带者血清中HBsAg相似, 因此, 可被用来研究HBV体外病毒及其与原发性肝癌的关联, 抗HBV疫苗所需的HBsAg颗粒的制备及抗病毒药物的制备等方面[27].

相关报道

肝癌耐药性及肝癌干细胞等研究成为近年来的研究热点. 国内李萍等开展了姜黄素逆转人肝癌耐药细胞株Bel-7402/5-Fu多药耐药性的实验研究, 作者研究团队的王炜等做了苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用研究.

创新盘点

本文较系统地介绍了常用人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势及其实验应用, 为肝癌基础研究人员应用人肝癌细胞株的选择提供参考, 对临床研究也有一定指导意义.

2 人肝癌细胞系的优势及作用

目前所建细胞系的细胞形态, 生长特性, 生物功能等大体相似, 虽基因组、基因表达谱、分泌的各细胞因子、免疫逃避的机制、分化程度的高低及耐药机制等存在一定差异. 但仍有其优势, 首先, 在选择实验对象的比较上, 人肝癌细胞系相较于人原代肝细胞, 克服了人原代肝细胞来源困难、实验难控制、存活时间短的局限, 肝癌细胞系为已获得的稳定传代的细胞, 具有来源方便、操作简单、条件可控和可重复等优点, 是用于肝癌疾病相关研究的理想对象. 同样, 相较于在动物实验平台进行肝癌相关的实验, 因动物培养时间及建立目的模型耗时相对较长, 生存条件不易控制, 而肝癌细胞系却有培养时间短, 一般传代周期为2-3 d, 生长环境易控制的特点, 故在肝癌细胞系研究平台上具有用时短, 条件易控的优点.

其次, 肝癌细胞系均选择来源于确诊肝癌患者的病理组织, 具有与肝癌患者体内相似的遗传基因组, 其发生发展机制、功能蛋白表达、病毒复制能力、侵袭转移功能及抗药性等, 具有与人类亲源体极其相近的特点. 故在肝癌细胞株的研究平台上, 通过科学的实验技术, 如单纯细胞培养、基因/病毒转染技术、建立异种移植动物模型、干细胞分离培养和耐药株培养等技术, 人肝癌细胞系适合应用于肝癌各领域的研究.

3 人肝癌细胞系的应用

据人肝癌细胞系的特点, 人肝癌细胞系在生物学特征上有其共性也有其差异性, 研究者通过科学的实验方法运用其特性及优势在肝癌疾病领域上的探索, 主要应用在以下几个方向.

3.1 用于肝癌疾病相关因子的研究 肝癌细胞合成及分泌一些物质, 如蛋白质、酶、免疫因子、基因、糖类、细胞表位(特异性标志物)等. 据报道, 用于该类研究的细胞株未予特殊的人工处理, 直接应用于基础研究, 因此类细胞株在体外培养时, 能维持同体内肝癌细胞合成及分泌各种正常或异常蛋白和特有的酶[28], 且在传代过程中具有稳定性, 并未改变其生物学特性, 故它具有在分泌的产物上与原人体肝癌组织相似的特点, 因此可用于筛选出有潜在价值的肝癌标志物, 提高疾病的诊断和预防水平, 在临床运用上有其重要意义. 遗传分子层面上的研究发现, 肝癌的发生、发展与多基因相互作用有关, 作用机制尚不清楚. 利用人肝癌细胞株研究发现, 肝癌细胞系Hep3B存在*fhit*基因的染色体异常, 随后许荣华等[29]通过体外转染人肝癌细胞Hep3B, 以探究*fhit*基因在人肝癌细胞增殖或凋亡中的作用. 同样, 非编码小分子RNA的出现, 是肿瘤发生机制在基因层面上的扩展, El-Garem等[30]发现微小RNA(microRNA, miRNA)-221可作为HCV后肝癌早期诊断的特异性标志物. 庞新亚等[31,32]在人肝癌细胞株HepG2、Huh-7及MHCC97上, 探讨miRNA-221和miRNA-222在这3株细胞中的表达情况.

3.2 用于肝癌与病毒性肝炎的研究 根据流行病学研究, 我国肝癌的发生与HBV感染密切相关. 近年来, HCV发展成肝癌的发病率亦逐渐升高. 庄辉[33]通过运用人肝癌细胞株研究HBV与原发性肝癌发生发展的关系. 运用肝癌细胞系可连续培养且稳定繁殖的特点体外制备大量肝炎疫苗, 目前国际上公认的可以稳定复制和分泌HBV病毒颗粒的细胞系为HepG2.2.15细胞系和Hep AD38细胞系, 通过大量长期体外培养并增殖该肝癌细胞进而大量提取抗病毒保护性抗体和疫苗. 不仅如此, 人肝癌细胞系又可应用于分离、培养和感染甲型肝炎病毒、HCV等, 宋志强等[34]利用SMMC-7721细胞系建立了能够体外长期复制HCV并接近人体内自然感染HCV病毒状态的感染细胞模型, 并发现此模型可用于初步筛检HCV抗体和疫苗, 及用于抗病毒药物的评价. 在之后的研究中, 宋志强等[35]还发现HepG2细胞在体外培养也可对HCV易感, 同样支持HCV的体外复制. 周小军[36]利用Huh-7细胞采用HDAd介导HCV全基因组感染的新技术, 建立了可稳定连续传代, 并能有效支持HCV复制及高效滴度感染性HCV产生的细胞模型, 此模型也可用来评价α干扰素等抗病毒药物的疗效.

3.3 用于异种异体肝癌细胞移植 肝癌细胞株除了可以在细胞层面上进一步研究, 还可将肝癌细胞株移植到动物体内建立动物模型. 肝癌动物模型中使用最广泛的动物是裸鼠, 人裸鼠移植模型是最接近人类肝癌的体内实验模型, 可直接用于研究肝癌的生物学特性及其发病机制. 目前在此领域上应用最多的是HepG2、

Hep3B、SMMC-7721和HuH7. 所建成的动物模型因具有丰富血供的特点和生长行为与人类肝癌相似的特性, 通过移植后的动物模型可研究肝癌侵袭和转移情况、血供特点、影像学诊断、病理组织形态以及介入治疗疗效等. 谢亮海[37]用HepG2建立HepG2-GFP裸鼠皮下移植瘤模型, 研究miR-122对裸鼠肝癌移植瘤生长的作用. 鲁光平等[38-40]探讨沙度力胺对SMMC7702裸鼠移植瘤的生长情况. 李雁[41]通过MHCC97细胞系探讨该细胞系中具有不同转移潜能细胞亚群的转移机制. 胡高裕等[42]用HepG2建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型, 应用于苦参碱的抑瘤作用观察. 通过人肝癌细胞株还可探索各肝癌细胞系在动物模型中的成瘤率、侵袭情况及复发现象等.

3.4 用于肝癌耐药性的研究 肿瘤多药耐药是肿瘤化疗的主要障碍. 智星等[43]建立人HCC耐阿霉素亚株SMMC-7721/ADM, 发现SMMC-7721/ADM不仅提高了对ADM的耐药性, 同时对长春新碱及顺铂的抗药性也有所提高, 此耐药株具有稳定的耐药细胞的基本特征. 翟宝进等[44]建成人肝癌细胞多药耐药模型HepG2/ADM, 结果发现HepG2/Adm对阿霉素的耐药指数是亲本细胞的26倍, 且该细胞对多种抗肿瘤药物耐药. 近来有应用肝癌细胞株研究逆转肿瘤耐药作用, 如曹仕琼等[45]和李萍[46]的研究结果表明姜黄素有降低原本已经发生多药耐药的Bel-7402/5-FU细胞系的耐药作用. 王炜等[47]利用中药苦参素, 在体外作用人肝癌耐药细胞株HepG2/阿霉素后, 结果显示苦参素有逆转阿霉素对肝癌细胞株的多药耐药作用.

3.5 用于肝癌干细胞的研究 最近几年, 肿瘤干细胞学说[48]提出后备受关注, 认为肿瘤干细胞是肿瘤复发和转移的根源. 已有研究利用流式细胞技术在肝癌细胞系中分离筛选出肿瘤干细胞, 并对其特性进行研究. 利用不同人肝癌细胞系筛查肝癌干细胞表面标志物, 以期找出敏感性或特异性高的表面标志物. 冯冬峰[49]发现, CD133和CD24可以作为分离肝癌干细胞的表面标志物. 闫伟伟[50]研究后发现肝癌干细胞Hep-12细胞具有特异性表面标志物CD34、CD117、AFP及P53, 其表达的CD34、CD117、AFP及P53抗原比普通肝癌细胞HepG2、Hep-11细胞表达高. 莫文秀[51]通过利用MHCC97H和Be17402-V3为细胞模型, 发现单抗15B7是可识别肝癌干细胞的单抗. SP细胞又称为侧群细胞, 被认为可能是筛选肿瘤干细胞或前体细胞的重要标志. 该细胞由Goodell等[52]发现, 认为其与干细胞非常一致, 都有很强的自我更新能力和增殖分化能力, 已经成为近年来肝癌干细胞研究的热点. 如Chiba等[53]在肝癌细胞系Huh7和PLC/PRE/5中分选出SP细胞, Shi等[54]在人肝癌细胞系HCCLM3、MHCC97-H、MHCC97-L和Hep3B中也分离到了SP细胞, 并发现SP细胞的比例高低与细胞系本身的转移能力成正相关.

应用要点
人肝癌细胞株的生物学特性、特点大部分相似, 但仍存在不同之处, 故在实验应用上选择不同, 本文通过介绍常用的几株肝癌细胞株, 为研究者在研究肝癌时选择理想的实验对象提供参考.

4 结论

目前国内外已建立出多种具有类似人体肝癌演变特性的肝癌细胞系, 并已被广泛应用于肝癌疾病相关研究, 但仍未能建成达到与临床人体肝癌演变完全一致的模型, 故在开展实验前深入的了解肝癌细胞系的特点及其局限性, 对正确选择合适的实验对象尤为重要. 虽同前述, 人肝癌细胞系有其优点, 但随着研究的深入, 我们发现在应用肝癌细胞系进行实验研究的过程中仍存在其局限性[3]: (1)不同来源的细胞株是否能够代表同一类肝癌患者的整个病情变化, 目前未有此类报道; (2)肝癌细胞株体外培养条件与人体微环境仍有差别, 不能完全等同于人体微环境; (3)受培养环境的影响, 随着传代次数的增多, 细胞株有突变可能, 改变原有特性, 失去其本质意义; (4)已有多篇文献报道, 应用人肝癌细胞株在体外及动物体内进行实验后, 出现与临床实验结果不相一致的情况. 虽如此, 大多数肿瘤研究学者仍认同它是肝癌早期实验研究的基础, 它的建立促进了肝癌细胞分子生物学和药物筛选研究的发展, 同时弥补医学伦理学不能直接在人体进行实验研究的不足. 针对其存在的不足, 建立更稳定、更接近人体肝癌演变过程的人肝癌细胞系显得尤为重要, 如HepG2.2.15和HepG2.2.16[55]等应运而生. 随着人肝癌细胞株领域的不断扩展和深入, 研究者正迈向并努力达到模拟临床人体肝癌发生、发展及治疗过程的目的, 最终实现将实验成果运用到临床诊治上的愿望, 造福人类.

5 参考文献

1 汤钊猷主编. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1986: 177-188
2 Tang ZY, Sun FX, Tian J, Ye SL, Liu YK, Liu KD,

名词解释

肝癌细胞株: 是通过克隆培养法或通过筛选培养法从肝癌病理组织中分离出单细胞后, 由单个细胞不断分裂增殖形成的细胞群, 具有与原代组织极为相似的特性, 且具有人体完整的遗传基因, 并能稳定传代.

Xue Q, Chen J, Xia JL, Qin LX, Sun SL, Wang L, Zhou J, Li Y, Ma ZC, Zhou XD, Wu ZQ, Lin ZY, Yang BH. Metastatic human hepatocellular carcinoma models in nude mice and cell line with metastatic potential. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 597-601 [PMID: 11819839 DOI: 10.3748/wjg.v7.i5.597]

3 王勇姿, 俞超芹, 凌昌全, 卫立辛. 肝癌细胞系的研究概况. 上海医学 2000; 2: 109-111

4 董荣春, 周荣华, 吕发度, 陶文照. SMMC-7721人体肝癌细胞株的建立及其生物学特性的初步观察. 第二军医大学学报 1980; 1: 5-9

5 陈瑞铭, 朱德厚, 叶秀珍, 沈鼎武. 人体肝癌体外细胞株(BEL-7402)的建立及其特征. 科学通报 1975; 9: 434-436

6 陈瑞铭, 朱德厚, 叶秀珍, 沈鼎武. 人体肝癌体外细胞系BEL-7402的建立及其特征. 实验生物学报 1978; 1: 37-50, 159-161

7 田健, 汤钊猷, 叶胜龙, 刘银坤, 林芷英. 具有高转移潜能的人肝癌细胞系的建立及其生物学特性. 中华肿瘤杂志 1998; 6: 5-7

8 Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen J, Xue Q, Chen J, Gao DM, Bao WH. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 630-636 [PMID: 11819844 DOI: 10.3748/wjg.v7.i5.630]

9 Li Y, Tang Y, Ye L, Liu B, Liu K, Chen J, Xue Q. Establishment of a hepatocellular carcinoma cell line with unique metastatic characteristics through in vivo selection and screening for metastasis-related genes through cDNA microarray. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 43-51 [PMID: 12618900 DOI: 10.1007/s00432-002-0396-4]

10 Aden DP, Fogel A, Plotkin S, Damjanov I, Knowles BB. Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma-derived cell line. *Nature* 1979; 282: 615-616 [PMID: 233137 DOI: 10.1038/282615a0]

11 Morris KM, Aden DP, Knowles BB, Colten HR. Complement biosynthesis by the human hepatoma-derived cell line HepG2. *J Clin Invest* 1982; 70: 906-913 [PMID: 6288774 DOI: 10.1172/JCI110687]

12 Dearfield KL, Jacobson-Kram D, Brown NA, Williams JR. Evaluation of a human hepatoma cell line as a target cell in genetic toxicology. *Mutat Res* 1983; 108: 437-449 [PMID: 6682173 DOI: 10.1016/0027-5107(83)90138-0]

13 Roscher E, Wiebel FJ. Genotoxicity of 1,3- and 1,6-dinitropyrene: induction of micronuclei in a panel of mammalian test cell lines. *Mutat Res* 1992; 278: 11-17 [PMID: 1370114 DOI: 10.1016/0165-1218(92)90280-D]

14 Barbini L, Lopez P, Ruffa J, Martino V, Ferraro G, Campos R, Cavallaro L. Induction of apoptosis on human hepatocarcinoma cell lines by an alkyl resorcinol isolated from Lithraea molleoides. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5959-5963 [PMID: 17009393 DOI: 10.3748/WJG.v12.i37.5959]

15 Belloir C, Singh V, Daurat C, Siess MH, Le Bon AM. Protective effects of garlic sulfur compounds against DNA damage induced by direct- and indirect-acting genotoxic agents in HepG2 cells. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 827-834 [PMID: 16595265 DOI: 10.1016/j.fct.2005.11.005]

16 Robichová S, Slamenová D, Chalupa I, Sebová L. DNA lesions and cytogenetic changes induced by N-nitrosomorpholine in HepG2, V79 and VH10 cells: the protective effects of Vitamins A, C and E. *Mutat Res* 2004; 560: 91-99 [PMID: 15157648 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2004.01.011]

17 Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, Schumacher RI, Medeiros MH, Van Houten B, Di Mascio P. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. *Arch Biochem Biophys* 2004; 432: 178-187 [PMID: 15542056 DOI: 10.1016/j.abb.2004.09.030]

18 Knasmüller S, Mersch-Sundermann V, Kevekordes S, Darroudi F, Huber WW, Hoelzl C, Bichler J, Majer BJ. Use of human-derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxicants; current state of knowledge. *Toxicology* 2004; 198: 315-328 [PMID: 15138058 DOI: 10.1016/j.tox.2004.02.008]

19 Roe AL, Snawder JE, Benson RW, Roberts DW, Casciano DA. HepG2 cells: an in vitro model for P450-dependent metabolism of acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190: 15-19 [PMID: 8380689 DOI: 10.1006/bbrc.1993.1003]

20 宋旭霞, 闫志勇, 王斌, 牟文凤, 钱冬萌, 丁守怡, 姚宗良. 体外培养的肝癌细胞株与正常肝细胞株蛋白质的差异表达. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2689-2692

21 Wu XJ, Lu WQ, Mersch-Sundermann V. Benzo(a)pyrene induced micronucleus formation was modulated by persistent organic pollutants (POPs) in metabolically competent human HepG2 cells. *Toxicol Lett* 2003; 144: 143-150 [PMID: 12927358 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00198-X]

22 Knowles BB, Howe CC, Aden DP. Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma proteins and hepatitis B surface antigen. *Science* 1980; 209: 497-499 [PMID: 6248960 DOI: 10.1126/science.6248960]

23 Nakabayashi H, Taketa K, Miyano K, Yamane T, Sato J. Growth of human hepatoma cells lines with differentiated functions in chemically defined medium. *Cancer Res* 1982; 42: 3858-3863 [PMID: 6286115]

24 Nakabayashi H, Taketa K, Yamane T, Oda M, Sato J. Hormonal control of alpha-fetoprotein secretion in human hepatoma cell lines proliferating in chemically defined medium. *Cancer Res* 1985; 45: 6379-6383 [PMID: 2415243]

25 Sainz B, Barretto N, Uprichard SL. Hepatitis C virus infection in phenotypically distinct Huh7 cell lines. *PLoS One* 2009; 4: e6561 [PMID: 19668344 DOI: 10.1371/journal.pone.0006561]

26 Alexander JJ, Bey EM, Geddes EW, Lecatsas G. Establishment of a continuously growing cell line from primary carcinoma of the liver. *S Afr Med J* 1976; 50: 2124-2128 [PMID: 63998]

27 杨月, 庄辉. PLC/PRF/5人肝癌细胞系的研究概况. 国外医学(微生物学分册) 1984; 6: 248-251

28 曹韵贞, 汤钊猷. 人体肝癌细胞株研究进展. 肿瘤 1985; 3: 121-123, 114

29 许荣华, 郑武平, 孟津, 夏立平, 易继林. 外源性导入抑癌基因FHIT对肝癌细胞Hep3B生长的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2000-2003

30 El-Garem H, Ammer A, Shehab H, Shaker O, Anwer M, El-Akel W, Omar H. Circulating

microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 818-824 [PMID: 25429320 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.818]
31 庞新亚, 高峰, 权胜伟. miRNA-221和miRNA-222在肝细胞肝癌中的表达及临床意义. 现代肿瘤医学 2014; 12: 2912-2915
32 高峰, 庞新亚, 权胜伟. 不同肝癌细胞株中miRNA-221和miRNA-222的差异表达及意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 7: 826-828
33 庄辉. 人肝癌细胞系的研究. 国外医学. 流行病学传染病学分册 1981; 2: 49-53
34 宋志强, 郝飞. 人肝癌细胞系7721丙型肝炎病毒体外感染模型的建立. 中华传染病杂志 1999; 4: 7-10
35 宋志强, 郝飞, 马巧玉, 王宇明. 丙型肝炎病毒体外感染人肝癌细胞株HepG-2的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2003; 1: 77-80
36 周小军. 新型HCV感染细胞模型及小鼠模型研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012
37 谢亮海. miR-122抑制肝细胞癌的生长及其分子机制研究. 杭州: 浙江大学, 2014
38 鲁光平, 潘骥群, 常仁安, 刘春, 巫荣华, 于志坚, 黄华. 沙利度胺对SMMC7721裸鼠移植瘤生长及瘤组织Ki67和PCNA表达的影响. 江苏医药 2013; 21: 2523-2525, 2508
39 潘骥群, 鲁光平, 邵柏, 于志坚, 周雪峰, 杨吟池. 沙利度胺抗SMMC7721裸鼠移植瘤生长实验研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 17: 1308-1311, 1316
40 鲁光平, 常仁安, 刘春, 于志坚, 巫荣华, 黄华. 沙利度胺联合三氧化二砷腹腔注射对肝癌细胞SMMC7721移植瘤生长的影响及机制. 山东医药 2013; 27: 29-32
41 李雁. 转移性人肝癌细胞模型的优化及转移机理探讨. 上海: 复旦大学, 2002
42 胡高裕, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 胡 静, 黄炳臣. 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立及苦参碱的抑瘤作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5052-5062
43 智星, 严律南, 林萍, 林琦远. 人肝细胞癌耐阿霉素细胞亚株SMMC-7721/ADM的诱导及其特征研究. 中国普外基础与临床杂志 2004; 3: 219-223
44 翟宝进, 伍烽, 邵泽勇, 胡凯, 王智彪. 阿霉素诱导人肝癌细胞多药耐药株的建立及其生物学特性评价. 癌症 2004; 4: 391-395
45 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 杨盛力. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株Bel7402/5-FU多药耐药性的逆转作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 135-139
46 李萍. 姜黄素逆转人肝癌耐药细胞株BEL7402/5-FU多药耐药性的实验研究. 武汉: 华中科技大学, 2012
47 王炜, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1409-1416
48 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168 [PMID: 10647940 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81692-X]
49 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
50 闫伟伟. 肝癌干细胞表面标志物的初步筛查及其临床应用研究. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010
51 莫文秀. 抗肝癌肿瘤干细胞抗体靶向治疗的研究. 北京: 北京协和医学院, 2014
52 Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 1797-1806 [PMID: 8666936 DOI: 10.1084/jem.183.4.1797]
53 Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Nakauchi H, Taniguchi H. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240-251 [PMID: 16799977 DOI: 10.1002/hep.21227]
54 Shi GM, Xu Y, Fan J, Zhou J, Yang XR, Qiu SJ, Liao Y, Wu WZ, Ji Y, Ke AW, Ding ZB, He YZ, Wu B, Yang GH, Qin WZ, Zhang W, Zhu J, Min ZH, Wu ZQ. Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1155-1163 [PMID: 18470535 DOI: 10.1007/s00432-008-0407-1]
55 Sun D, Nassal M. Stable HepG2- and Huh7-based human hepatoma cell lines for efficient regulated expression of infectious hepatitis B virus. *J Hepatol* 2006; 45: 636-645 [PMID: 16935386 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.019]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

本文对目前实验室常用的肝癌细胞株SMMC7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7、PLC/PRF/5的来源、特性进行了归纳, 对实验过程中人肝癌细胞株的优势、作用、应用做出了总结, 对肝癌基础研究有较大的帮助, 对涉及肝脏疾病的生命科学研究有很好的参考和指导作用, 特别是对于初进实验室的硕士生有很好的帮助.

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.v25.i2.166

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 166-171
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

MicroRNA调控TGF–β/SMAD通路调节肝纤维化机制

冉龙娇, 梁 健, 邓 鑫

背景资料
已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是肝纤维化主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并对肝纤维化的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影响TGF-β/SMAD通路, 从而影响肝纤维化的发生发展.

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

冉龙娇, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81360595, 81360532; 国家教育部新世纪优秀青年项目资助, No. NCET-13-0745; 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019188; 广西八桂学者资助; 广西特聘专家资助.

作者贡献分布: 本文综述由冉龙娇撰写; 梁健与邓鑫审校.

通讯作者: 梁健, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科.
lj99669@163.com
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-11-08
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-18

MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi university of Chinese medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360595 and 81360532; New Century Outstanding Young Talent Foundation of the Ministry of Education, No. NCET-13-0745; Science Foundation of Guangxi, No. 2013GXNSFBA019188; Guangxi BaGui Scholars; Guangxi Distinguished Experts.

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi university of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lj99669@163.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-11-08
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-18

Abstract
Studies have shown that transforming growth factor-β (TGF-β) is one of the most important factors to promote hepatic fibrosis (HF), and the TGF-β/Smad pathway is a major signaling pathway involved in HF. Abnormal expression of microRNAs (miRNAs) has a key role in the development of HF. In recent years, studies suggest that regulating miRNAs may affect the TGF-β/Smad pathway. This paper discusses the TGF-β/Smad pathway and the related miRNAs that are associated with HF.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; TGF-β/Smad; Hepatic fibrosis

Ran LJ, Liang J, Deng X. MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 166-171 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.166

摘要
已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是HF主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在HF发生过程中存在异常表达, 并对HF的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影

同行评议者
龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科; 张明辉, 主任医师, 河北省唐山市人民医院

响TGF-β/SMAD通路, 从而影响HF的发生发展. 文章就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系作一综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微小RNA; TGF-β/Smad; 肝纤维化

核心提要: 已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是HF主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在HF发生过程中存在异常表达, 并对HF的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影响TGF-β/SMAD通路, 从而影响HF的发生发展. 文章就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系作一综述.

冉龙娇, 梁健, 邓鑫. MicroRNA调控TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 166-171
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.166

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过量产生和沉积为主要表现, 若不积极干预, 则可能发展为肝硬化或肝癌, 严重影响患者的生活质量及疾病的预后. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促HF因子之一[1], TGF-β/Smad信号转导通路可调节肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化, 促进ECM生成, 是HF主要的信号转导通路.

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 可以调节人体约30%的基因[2], 参与了诸多疾病的发生发展过程, 其在肿瘤方面[3-6]的研究较多, 而在器官纤维化方面的研究相对较少. 据研究证实miRNA在HF发生过程中存在异常表达[7,8], 并受到Wnt/β-catenin通路[9]、NF-κB通路[10]、HH通路[11]、PI3K/Akt通路[12]、TGF-β/Smad通路[13]等多条信号通路及细胞因子的影响. 研究[14]发现, miRNA的检测可能对评估慢性HBV感染有关的炎性肝损伤和HF是有用的. 有学者[15]通过对活检肝组织和血清样本中的miRNA进行分析, 发现血清miRNA的水平在重症纤维化(F3, F4)下降, 而在F2及炎症活动早期阶段则升高, 可能反映急性肝损伤、慢性肝病和HF. 据报道miRNA可通过抑制HSC的活化[16-18]、增殖[19]、凋亡[20-22]及迁移[23-25]等来治疗HF. 可见miRNA是HF重要的候选诊断标志和潜在的治疗靶点, 在HF进程中的作用正逐渐引起人们重视. 现就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系予以综述.

研发前沿
本文就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系作一综述. 综述的内容对于阐明miRNA参与肝纤维化的调控机制具有重要意义.

1 TGF-β/SMAD通路

TGF-β是一个庞大的家族, 迄今已发现6种不同的亚型(TGF-β1-TGF-β6), 而在哺乳动物中只表达TGF-β1-TGF-β3亚型. 其中TGF-β1在肝脏中含量最高且具有生物活性, 正常成人肝脏的肝窦内皮细胞、Kupffer细胞中TGF-β1表达水平较高, 而TGF-β2和TGF-β3的表达水平则相对较低但可以检出; HSC正常状态下表达极少的TGF-β, 肝损伤后, 3种TGF-β表达均显著增加, 是肝损伤时TGF-β的主要来源[26,27]. HSC表面的TGF-β有Ⅰ型和Ⅱ型两种受体, 两者结构相似, 均为氨基酸残基组成的受体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[28]. Ⅱ型受体的胞外端首先与配体结合, 其胞内段的丝氨酸/苏氨酸激酶被活化, 进而使Ⅰ型受体的胞内近膜端高度保守的富含甘氨酸/丝氨酸的结构域磷酸化, Ⅰ型受体活化后成为丝氨酸/苏氨酸激酶, 将信号向细胞内传导.

Smad蛋白有1-8种, 分为受体调节型Smad(receptor regulatory smads, R-Smads), 其中包括Smad1、Smad2、Smad3、Smad5和Smad8; 通用型Smad(common mediator smads, Co-Smads), 只有Smad4; 抑制型Smad(inhibitory smads, I-Smads), 有Smad6和Smad7. R-Smad能被Ⅰ型受体直接磷酸化激活, Smad4是TGF-β信号转导必需的中间分子, Smad6、Smad7则是TGF-β/Smad途径的抑制分子.

2 TGF-β/SMAD通路与HF

TGF-β信号的转导主要有两类途径, Smad依赖途径和非Smad依赖途径. Smad蛋白家族是一类细胞内的TGF-β受体激酶的底物, 在胞外信号经由膜受体转导进入细胞核内的过程中发挥核心作用.

相关报道 本文就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系作一综述, 主要总结了近年来相关miRNA通过TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化.

刺激因子作用于HSC后, TGF-β配体结合到细胞表面的TGF-β的Ⅱ型受体, 形成异源三聚体, Ⅱ型受体磷酸化Ⅰ型受体并激活Ⅰ型受体, Ⅰ型受体再次磷酸化而激活Smads蛋白, Smads蛋白被跨膜受体磷酸化, 该Smad再与协同Smad4结合, 形成复合物后转入细胞核内, 激活的复合物和两类DNA结合辅助因子结合, 决定靶基因的转录活性[1]. Smad复合体进入细胞核后与靶基因启动子的特异序列结合形成稳定的复合物, 间接地对靶基因进行调节. 同时, Smad复合体直接与细胞核内DNA结合进而直接激活目的基因的转录. HSC活化后分泌大量ECM沉积在肝细胞间, 同时活化后的HSC可自分泌TGF-β1而形成级联环状放大反应促使纤维化发生.

Chen等[29]研究发现抑制TGF-β/SMAD通路可导致HSC的增殖及细胞凋亡, 进而抑制HF. 据报道[30], 可通过调控TGF-β/SMAD通路, 影响HSC的活化, 减轻CCl_4诱导的HF. TGF-β/SMAD通路[31,32]的信号转导下调可抑制HF. 通过对血吸虫感染的小鼠HF模型的研究[33], 发现外源性骨形成蛋白7可能是通过TGF-β/SMAD信号通路来减轻HF的. 可见TGF-β/SMAD通路与HF密切相关.

3 miRNA调节TGF-β/SMAD通路与HF

HF的发生和发展是个多因素、多环节的过程, 由多种相关基因失衡导致. 实验已证实TGF-β/SMAD通路与HF密切相关. 据研究证实miRNA可能阻断TGF-β/SMAD通路来达到抗HF的目的. 因此了解与TGF-β/SMAD通路相关的miRNA的调控机制, 进而研究如何切断TGF-β/SMAD通路对预防和治疗HF至关重要.

现有研究显示miR-19b[34]、miR-33a[35]可通过抑制TGF-β信号通路, 进而抑制细胞中α-SMA和胶原蛋白的表达, 参与HF的发生和发展. TGF-β1[36]可能介导了miR-130a和miR-130b表达下调, 影响HSC的活化, 从而影响HF. miR-200a[19]可作用于TGF-β信号通路从而影响HSC活化来影响HF的发生及进展. miR-214[37]通过EGFR和TGF-β信号通路参与了HF的发展, 是潜在抗纤维化的治疗途径之一. 低水平的miR-let-7[38]可能通过激活HSC中的TGF-β信号通路影响HF的发生. miR-101[39]抑制纤维化TGF-β信号及由此产生的促纤维化细胞因子的上调, 抑制TGF-β诱导的肝细胞凋亡和细胞增殖, 可能是HF的潜在的治疗靶标.

miR-30[13]通过抑制HSC活化过程中TGF-β/Smad7信号通路的传导, 抑制HSC的增殖和迁移, 达到抑制CCl_4诱导的HF的目. miR-146a[40]通过转录后抑制Smad4的表达参与调控TGF-β1诱导的HSC的增殖. miR-21[41,42]可能通过作用于靶基因SMAD7, 调控TGF-β/Smad通路, 从而达到抗纤维化的作用. miR-31/FIH1通路[43]与HF是联系在一起的, 可能是通过参与HSCTGF-β/Smad3信号转导. Zheng等[44]研究发现miR-150可抑制HSC的活化, 在HF中的表达显著降低, 可直接结合SP1和COL4A4减少Ⅳ型胶原, 但不经过TGF-β/Smad信号通路. 在TGF-β1处理的LX-2细胞中, miR-454[45]被下调了, 并且miR-454可通过直接靶向作用Smad4, 抑制HSC的活化, 从而为血吸虫诱导的HF提供了一种新的治疗方法. miR-33a[46]可在HSC中的表达高于HF相关的细胞, 且其在血清中的水平与HF的进程呈正相关; 过表达的miR-33a可能是通过调节Smad7表达的潜在机制来调节LX-2细胞中TGF-β的活化, 从而可能是一种新的HSC活化与HF进展的标志, 为HF的治疗提供新的靶点. Wang等[47]研究发现miR-29b与TGF-β介导的纤维化有关, 其表达在人和小鼠的肝组织中及活化的HSC中是下调的, 其下调由Smad3直接介导, 同时miR-29b可以抑制Smad3的表达; Liang等[48]也证实了miR-29b与TGF-β1/Smad3信号通路之间相互作用, 从而促进HF. miR-17-5p[49]经过TGF-β/Smad信号通路至少部分作用于Smad7促进HSC的增殖和活化, 进而影响Ⅰ型胶原和α-SMA, 为HF的治疗提供了新靶点. 下调mmu-miR-322[50]从而上调Smad7表达, 抑制TGF-β1/Smads信号通路可能是扶正化瘀方抗HF的部分作用机制. 尽管与HSCTGF-β/SMAD通路相关miRNA的作用机制尚未完全清楚, 不过这可能是HF防治的潜在作用靶点.

4 结论

诸多研究表明miRNA可通过调控细胞增殖、凋亡、脂代谢/脂肪酸代谢等一系列相关信号通路在病毒性肝炎、酒精性或非酒精性脂肪性肝病、HF和原发性肝细胞癌等慢性肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用.

miRNA因此也成为HF研究领域的重要部分, 而其中HSCTGF-β/SMAD通路相关miRNA得到越来越多的重视. 尽管近年来已初步明确了一些miRNA的作用机制, 但由于miRNA数目多, 且一个靶基因可受不同的miRNA同时调控以及同一miRNA可对不同的靶基因进行调控, 这种错综复杂的关系导致对它的研究仍处于初级阶段. 虽然miRNA在HF的调控机制未被完全揭示, 不过目前可以肯定的是: miRNA在HF的预防、诊治和预后方面一定发挥着不容忽视的作用, 有待进一步研究证实.

应用要点

本文有利于对肝纤维化相关机制的了解, 为以后肝纤维化的诊断、治疗等方面的研究提供了线索.

5 参考文献

1 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807 [PMID: 11897555]

2 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]

3 Alemar B, Izetti P, Gregório C, Macedo GS, Castro MA, Osvaldt AB, Matte U, Ashton-Prolla P. miRNA-21 and miRNA-34a Are Potential Minimally Invasive Biomarkers for the Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2016; 45: 84-92 [PMID: 26262588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000383]

4 Charkiewicz R, Pilz L, Sulewska A, Kozlowski M, Niklinska W, Moniuszko M, Reszec J, Manegold C, Niklinski J. Validation for histology-driven diagnosis in non-small cell lung cancer using hsa-miR-205 and hsa-miR-21 expression by two different normalization strategies. *Int J Cancer* 2016; 138: 689-697 [PMID: 26311306 DOI: 10.1002/ijc.29816]

5 Han Y, Bi Y, Bi H, Diao C, Zhang G, Cheng K, Yang Z. miR-137 suppresses the invasion and procedure of EMT of human breast cancer cell line MCF-7 through targeting CtBP1. *Hum Cell* 2016; 29: 30-36 [PMID: 26337822 DOI: 10.1007/s13577-015-0124-4]

6 Wang C, Guan S, Liu F, Chen X, Han L, Wang D, Nesa EU, Wang X, Bao C, Wang N, Cheng Y. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 290-297 [PMID: 26794279 DOI: 10.1038/bjc.2015.463]

7 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]

8 Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One* 2011; 6: e16081 [PMID: 21283674 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]

9 Zhou DD, Wang X, Wang Y, Xiang XJ, Liang ZC, Zhou Y, Xu A, Bi CH, Zhang L. MicroRNA-145 inhibits hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting ZEB2 through Wnt/β-catenin pathway. *Mol Immunol* 2016; 75: 151-160 [PMID: 27289031 DOI: 10.1016/j.molimm.2016.05.018]

10 Lee SY, Lee J, Lee H, Kim B, Lew J, Baek N, Kim SH. MicroRNA134 Mediated Upregulation of JNK and Downregulation of NFkB Signalings Are Critically Involved in Dieckol Induced Antihepatic Fibrosis. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 5508-5514 [PMID: 27321552 DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01945]

11 Liu XY, He YJ, Yang QH, Huang W, Liu ZH, Ye GR, Tang SH, Shu JC. Induction of autophagy and apoptosis by miR-148a through the sonic hedgehog signaling pathway in hepatic stellate cells. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2569-2589 [PMID: 26609469]

12 Lu JW, Liao CY, Yang WY, Lin YM, Jin SL, Wang HD, Yuh CH. Overexpression of endothelin 1 triggers hepatocarcinogenesis in zebrafish and promotes cell proliferation and migration through the AKT pathway. *PLoS One* 2014; 9: e85318 [PMID: 24416389 DOI: 10.1371/journal.pone.0085318]

13 Tu X, Zheng X, Li H, Cao Z, Chang H, Luan S, Zhu J, Chen J, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-30 Protects Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis by Attenuating Transforming Growth Factor Beta Signaling in Hepatic Stellate Cells. *Toxicol Sci* 2015; 146: 157-169 [PMID: 25912033 DOI: 10.1093/toxsci/kfv081]

14 Xing TJ, Jiang DF, Huang JX, Xu ZL. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7912-7918 [PMID: 25299106 DOI: 10.4238/2014.September.29.4]

15 Trebicka J, Anadol E, Elfimova N, Strack I, Roggendorf M, Viazov S, Wedemeyer I, Drebber U, Rockstroh J, Sauerbruch T, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 234-239 [PMID: 23085648 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.015]

16 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]

17 Pan Q, Guo C, Sun C, Fan J, Fang C. Integrative analysis of the transcriptome and targetome identifies the regulatory network of miR-16: an inhibitory role against the activation of hepatic stellate cells. *Biomed Mater Eng* 2014; 24: 3863-3871 [PMID: 25227104 DOI: 10.3233/BME-141217]

18 Liu Z, Yi J, Ye R, Liu J, Duan Q, Xiao J, Liu F. miR-144 regulates transforming growth factor-β1 iduced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3994-4000 [PMID: 26097586]

19 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF-β1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]

20 Du J, Niu X, Wang Y, Kong L, Wang R, Zhang

同行评价

本文综述了TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系的最新研究进展, 内容较详尽, 提出了一些新的观点, 可为拟从事此领域研究的相关研究者提供一定的参考.

Y, Zhao S, Nan Y. MiR-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a. *Sci Rep* 2015; 5: 16163 [PMID: 26537990 DOI: 10.1038/srep16163]

21 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF-β1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]

22 Niu X, Fu N, Du J, Wang R, Wang Y, Zhao S, Du H, Wang B, Zhang Y, Sun D, Nan Y. miR-1273g-3p modulates activation and apoptosis of hepatic stellate cells by directly targeting PTEN in HCV-related liver fibrosis. *FEBS Lett* 2016; 590: 2709-2724 [PMID: 27423040 DOI: 10.1002/1873-3468.12309]

23 Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stallate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]

24 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]

25 Qi F, Hu JF, Liu BH, Wu CQ, Yu HY, Yao DK, Zhu L. MiR-9a-5p regulates proliferation and migration of hepatic stellate cells under pressure through inhibition of Sirt1. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9900-9915 [PMID: 26379395 DOI: 10.3748/WJG.v21.i34.9900]

26 Kinnman N, Andersson U, Hultcrantz R. In situ expression of transforming growth factor-beta1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1294-1300 [PMID: 11199370]

27 Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 618-633 [PMID: 10440206 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01928.x]

28 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/J.1528-4934.2006.th00292.x]

29 Chen N, Geng Q, Zheng J, He S, Huo X, Sun X. Suppression of the TGF-β/Smad signaling pathway and inhibition of hepatic stellate cell proliferation play a role in the hepatoprotective effects of curcumin against alcohol-induced hepatic fibrosis. *Int J Mol Med* 2014; 34: 1110-1116 [PMID: 25069637 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1867]

30 Jiang Y, Wang C, Li YY, Wang XC, An JD, Wang YJ, Wang XJ. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-β/Smad interference. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 230-238 [PMID: 25456431 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.028]

31 Yang FR, Fang BW, Lou JS. Effects of Fufang Biejia Ruangan pills on hepatic fibrosis in vivo and in vitro. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5326-5333 [PMID: 23983437 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5326]

32 Lin SY, Wang YY, Chen WY, Chuang YH, Pan PH, Chen CJ. Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1183-1195 [PMID: 25108658 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.003]

33 Chen BL, Peng J, Li QF, Yang M, Wang Y, Chen W. Exogenous bone morphogenetic protein-7 reduces hepatic fibrosis in Schistosoma japonicum-infected mice via transforming growth factor-β/Smad signaling. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1405-1415 [PMID: 23539268 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1405]

34 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]

35 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]

36 Lu L, Wang J, Lu H, Zhang G, Liu Y, Wang J, Zhang Y, Shang H, Ji H, Chen X, Duan Y, Li Y. MicroRNA-130a and -130b enhance activation of hepatic stellate cells by suppressing PPARγ expression: A rat fibrosis model study. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465: 387-393 [PMID: 26255201 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.012]

37 Okada H, Honda M, Campbell JS, Takegoshi K, Sakai Y, Yamashita T, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Tanaka T, Kaneko S. Inhibition of microRNA-214 ameliorates hepatic fibrosis and tumor incidence in platelet-derived growth factor C transgenic mice. *Cancer Sci* 2015; 106: 1143-1152 [PMID: 26122702 DOI: 10.1111/cas.12730]

38 Matsuura K, De Giorgi V, Schechterly C, Wang RY, Farci P, Tanaka Y, Alter HJ. Circulating let-7 levels in plasma and extracellular vesicles correlate with hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2016; 64: 732-745 [PMID: 27227815 DOI: 10.1002/hep.28660]

39 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGFβ signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]

40 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF-beta1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.003]

41 Noetel A, Kwiecinski M, Elfimova N, Huang J, Odenthal M. microRNA are Central Players in Anti- and Profibrotic Gene Regulation during Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 49 [PMID: 22457651 DOI: 10.3389/fphys.2012.00049]

42 He X, Xie J, Zhang D, Su Q, Sai X, Bai R,

Chen C, Luo X, Gao G, Pan W. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways. *Hepatology* 2015; 61: 2008-2017 [PMID: 25546547 DOI: 10.1002/hep.27671]

43 Hu J, Chen C, Liu Q, Liu B, Song C, Zhu S, Wu C, Liu S, Yu H, Yao D, Kang J, Zhu L. The role of the miR-31/FIH1 pathway in TGF-β-induced liver fibrosis. *Clin Sci* (Lond) 2015; 129: 305-317 [PMID: 25728779 DOI: 10.1042/CS20140012]

44 Zheng J, Lin Z, Dong P, Lu Z, Gao S, Chen X, Wu C, Yu F. Activation of hepatic stellate cells is suppressed by microRNA-150. *Int J Mol Med* 2013; 32: 17-24 [PMID: 23604143 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1356]

45 Zhu D, He X, Duan Y, Chen J, Wang J, Sun X, Qian H, Feng J, Sun W, Xu F, Zhang L. Expression of microRNA-454 in TGF-β1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with Schistosoma japonicum. *Parasit Vectors* 2014; 7: 148 [PMID: 24685242 DOI: 10.1186/1756-3305-7-148]

46 Huang CF, Sun CC, Zhao F, Zhang YD, Li DJ. miR-33a levels in hepatic and serum after chronic HBV-induced fibrosis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 480-490 [PMID: 25155445 DOI: 10.1007/s00535-014-0986-3]

47 Wang J, Chu ES, Chen HY, Man K, Go MY, Huang XR, Lan HY, Sung JJ, Yu J. microRNA-29b prevents liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation and inducing apoptosis through targeting PI3K/AKT pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 7325-7338 [PMID: 25356754 DOI: 10.18632/oncotarget.2621]

48 Liang C, Bu S, Fan X. Suppressive effect of microRNA-29b on hepatic stellate cell activation and its crosstalk with TGF-β1/Smad3. *Cell Biochem Funct* 2016; 34: 326-333 [PMID: 27273381 DOI: 10.1002/cbf.3193]

49 Yu F, Guo Y, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p activates hepatic stellate cells through targeting of Smad7. *Lab Invest* 2015; 95: 781-789 [PMID: 25915722 DOI: 10.1038/labinvest.2015.58]

50 李俊霞, 王清兰, 刘成海. 扶正化瘀方调节miR322/424抗肝纤维化的作用机制研究. 第十一次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编, 2013

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_2^1, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *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.v25.i2.172

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 172-177
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展

张雅君, 刘春雷, 关晓辉

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)在世界范围内是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率及病死率均较高, 由于缺乏有效手段, 早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的检出率较低(<10%), 患者出现症状来院就诊时常常已处于中晚期, 治疗后5年生存率也较低(<30%), GC已严重影响到我国及世界人民的生命健康. 因此, 提高EGC患者的检出率对于患者的治疗及预后至关重要. 近年来, 由于DNA定量分析技术在宫颈癌早期诊断上的普遍应用, 医务工作者和研究者已经把此方法应用于GC的早期诊断中.

张雅君, 刘春雷, 关晓辉, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132001

张雅君, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本论文写作由张雅君完成; 文献检索、资料筛选与整理由张雅君与刘春雷完成; 关晓辉指导、审校.

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132001, 吉林省吉林市船营区解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科.
guanxiaohuixl@163.com
电话: 0432-62166402

收稿日期: 2016-09-27
修回日期: 2016-11-13
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer

Ya-Jun Zhang, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan

Ya-Jun Zhang, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Chuanying District, Jilin 132001, Jilin Province, China. guanxiaohuixl@163.com

Received: 2016-09-27
Revised: 2016-11-13
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract
Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors, with high morbidity and mortality. Early detection, diagnosis and treatment are the key to improve the curative effect and prolong the survival of the patients. At present, tumor cell DNA detection technology has been used for the assistant diagnosis of a variety of common tumors and can improve the early detection rate of benign and malignant tumors. In the process of malignant transformation of cells, changes in genetic material such as DNA are earlier than the morphological changes of cells. Therefore, the DNA image cytometry of cells can be used to find early malignant cells with genetic material abnormalities. Being able to detect GC earlier, DNA image cytometry can increase the detection rate of early GC and improve the treatment and prognosis of patients.This article reviews the application of DNA image cytometry in the diagnosis of early GC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Early gastric cancer; DNA image cytometry; DNA aneuploidy; Research progress

Zhang YJ, Liu CL, Guan XH. DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 172-177 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/172.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.172

摘要
胃癌(gastric cancer, GC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率及病死率, 早发现、早诊断、早治疗是提高疗效、延长患者生存年限的关键. 目前, 国内外采用细胞DNA肿瘤早期诊断技术用于多种常

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

见肿瘤的辅助诊断, 提高早期肿瘤的检出率. 细胞恶变的过程中, DNA等遗传物质的改变早于细胞形态学的改变, 因此可对细胞内的DNA进行定量分析, 发现遗传物质异常的早期癌变细胞, 进而较早发现GC, 提高早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的检出率, 改善患者的治疗与预后. 本文就DNA定量分析在EGC诊断中的应用及进展进行综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 早期胃癌; DNA定量分析; DNA异倍体; 研究进展

核心提要: 细胞内DNA含量的变化是细胞恶变过程中最早期的变化, DNA定量分析技术通过测定细胞DNA含量变化来判断细胞是否为癌变细胞, 从而提高胃良恶性肿瘤的检出率. 本文通过总结近年来胃癌的DNA定量检测分析的方法及成果, 探讨DNA定量检测分析技术在胃良恶性肿瘤早期诊断中的临床应用价值.

张雅君, 刘春雷, 关晓辉. DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 172-177 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/172.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.172

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)在我国是仅次于肺癌的常见恶性肿瘤. 据统计, 2012年全球GC新病例95.2万, 中国GC新发病例40.5万, 占全球GC发病的42.6%, 全球范围内GC死亡病例为72.3万, 我国GC死亡病例32.5万, 占全球死亡病例的45.0%[1]. 分布也有相对的区域集中性, 一般而言, 北方高于南方, 沿海高于内地. 而GC的发病率随年龄的增加逐步上升, 40-60岁占2/3, 40岁以下占1/4, 其余均在60岁以上, 患者男性居多, 男女发病率之比接近2∶1[2]. GC患者术后5年生存率仍低于30%[3], 而大部分早期胃癌(early gastric cancer, EGC)获得根治性治疗后, 5年生存率可提高到90%[4], 然而我国EGC的诊治率却低于10%, 与日本(70%)和韩国(50%)差距较大[5], 降低死亡率并提高生存率的主要途径是GC的早期发现、早期诊断和早期治疗[6]. 因此, 提高我国GC的早期发现及诊断水平对于患者的治疗及预后至关重要.

1 胃良恶性肿瘤临床诊断现状

目前, 临床上有内镜检查、肿瘤标志物检测、免疫组化、影像学检查等多种诊断GC的方法及手段, 但以胃镜活组织病理检查为金标准[7]. 据统计, 普通胃镜GC诊断的假阴性率为0.6%, 加上组织病理学检查, 准确率97.4%, 敏感度93.8%, 特异度99.6%[8]. 胃镜直视下钳取胃黏膜活组织检查对EGC的诊断极有意义, 能提高EGC诊断的准确率. 对于EGC, 其无明显特异性的症状与体征, 患者就诊率较低, 且缺乏筛查GC的敏感度较高、特异度较强的肿瘤标志物及有效便利的普查手段[9], 并且胃镜下活检标本一般体积较小, 受取材限制、操作者经验、内窥镜分辨率及放大倍数、患者配合程度等多因素影响, 临床中采用胃镜活检病理诊断胃良恶性肿瘤的方法存在一定漏诊[10]. 由于EGC检出率较低, 世界各国的医务工作者和研究者已系统地开展了对EGC的临床研究[11], 希望找到能够较早诊断GC的检查方法. 目前, 国内外普遍采用DNA肿瘤早期诊断技术用于多种常见肿瘤的辅助诊断方法[12-14], 并逐渐应用于GC上[15,16].

2 DNA肿瘤早期诊断技术–DNA定量分析

DNA肿瘤早期诊断技术是通过细胞DNA定量分析系统对细胞核内DNA含量或染色体倍数的测定, 确定细胞的生理状态和病理状态, 从而识别出存在癌变的细胞.

2.1 DNA定量分析发展背景 早在19世纪50年代, 国外开始应用显微分光光度测量技术来测量细胞的DNA含量[17]. 19世纪80年代, 流式细胞光度测量技术得到快速发展, 并且广泛应用于基础与临床[18]. 随着计算机技术的不断更新, 依赖计算机的图像分析处理技术逐渐在医学上得到普遍应用, 并形成了如今的图像细胞DNA定量分析技术[19,20]. 目前, 国际先进的全自动细胞DNA定量分析系统更是因其自动化、客观准确、可重复、简单易行等优点而广泛应用于科研及临床[21,22].

2.2 DNA定量分析原理 正常细胞的细胞核中染色体为46条, 其DNA含量相对恒定, 恶性肿瘤细胞在多数情况下染色体数目增加, DNA含量也相应增加. 因此, DNA定量分析可作为判断癌细胞的客观依据. 在测定细胞内DNA含量

研发前沿
细胞DNA定量分析技术是肿瘤早期诊断的一项新兴技术, 国外普遍应用DNA定量分析技术进行宫颈癌及癌前病变的诊断, 并作为一种常规临床检测方法之一. 在我国, 细胞DNA定量分析检测主要进行宫颈癌及癌前病变的诊断及预测, 也广泛应用于GC、食管癌、口腔肿瘤、良恶性胸腔腔积液、直结肠癌、肺癌等多种肿瘤的早期诊断. 但在提高EGC检出率的同时如何应用DNA定量分析技术改善GC患者的预后并指导治疗仍需要进一步研究.

相关报道
李德昌等对GC组织及其周边组织的细胞DNA定量分析, 认为DNA定量分析可作为GC筛选和早期诊断的重要指标及病理诊断辅助方法, DNA含量异常与GC的生物学特性密切相关, 可用于预后判断和疗效观察.

创新盘点
本文从DNA定量分析技术原理、进展及在GC诊断中的临床应用价值和发展前景等方面, 同时结合国内外在GC方面的最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解这项应用于肿瘤早期诊断的新技术.

的过程中, DNA定量细胞学用来衡量DNA的含量的单位为“C”. 一个C单位相当于一个G_0期细胞DNA量的1/2, 即G_0期细胞包括2个DNA定量单位, 即为2C, 称作二倍体[23]. 细胞增殖过程为G_0、G_1、S、G_2、M期. G_0期, 细胞处于阻留阶段, DNA含量为恒定的二倍体(2C); G_1期, DNA合成前期, 细胞在此期迅速合成生物所必需的RNA和蛋白质, 细胞内的DNA含量不变, 仍为二倍体(2C), 与G_0期细胞内的DNA含量相同; 当细胞进入S期, DNA合成期, 细胞内DNA含量增加1倍, 从二倍体(2C)到四倍体(4C); G_2期, DNA合成后期, 细胞内DNA含量为四倍体(4C), 细胞继续合成RNA和蛋白质, 进入M期时结束; M期, 为细胞分裂期, G_2期和M期细胞内的DNA含量在母细胞分裂成2个子细胞之前均为恒定的四倍体(4C). 因此, 根据细胞内的DNA含量, 细胞分裂可分G_0/G_1期、S期、G_2/M期3个周期. 正常分裂周期中, 绝大多数细胞处于G_0/G_1期, 其细胞核内为二倍体细胞(2C), 少数细胞进入G_2期和M期, 细胞核内为四倍体细胞(4C). 肿瘤的发生是从细胞的DNA损伤开始的, 这些损伤导致细胞的基因突变与染色体畸形或断裂, 在分裂增殖过程中, 细胞内出现DNA量的丢失、扩增或者染色体移位、不分离等, 导致细胞核DNA的质或量发生异常改变[24], 通常癌变细胞内DNA含量与正常细胞相比明显增高, 称其为异倍体, 即异倍体细胞(>5C)[25], 大多数恶性肿瘤中均可发现异倍体细胞[26,27].

2.3 DNA定量分析的应用 目前, 较多医务工作者应用全自动细胞图像分析系统(automatic imaging cytometer, AICM)进行细胞核DNA定量分析[28,29]. 有学者[30]对胸腹水中的细胞进行DNA定量分析, 并探讨其在鉴别良、恶性胸腹水中的价值, 发现AICM识别胸腹水中少数恶性细胞简单快速, 其敏感度、特异度、准确度及约登指数, 明显高于常规细胞学(84.9% *vs* 62.3%、100% *vs* 79.1%、93.1% *vs* 72.9%及0.85 *vs* 0.41), 二者之间的灵敏度、特异度、准确度及约登指数的差异均具有统计学意义(P<0.01), 细胞核DNA测定有助于提高胸腹水阳性诊断率, 在良、恶性胸腹水的鉴别诊断中较常规细胞学方法更客观、敏感. 测量细胞核DNA含量, 可作为诊断恶性肿瘤的客观指标. 目前, DNA定量分析系统已广泛应用于宫颈癌[31-35]、口腔癌[13,36-38]、食管癌[39,40]、肺癌[41]、胆道及胰腺良恶性病变[42,43]等疾病的诊断.

3 DNA定量分析与胃良恶性肿瘤

3.1 DNA定量分析与组织病理检查 胃镜是上消化道疾病最常用的辅助检查技术, 胃镜下组织病理检查是诊断胃良恶性肿瘤的金标准. 李德昌等[44]应用AICM对GC及其周边胃黏膜的细胞进行DNA定量分析, 并与组织病理检查结果进行对比, 其诊断肿瘤周边非癌胃黏膜的结果与病理诊断结果的符合率高达92.0%, 肿瘤标本的异倍体率高达88.4%. 因此, 细胞DNA定量分析可以用来作为肿瘤的辅助诊断方法, 尤其在病理诊断中遇到可疑或不确定的标本时, DNA定量分析具有重要参考价值, 弥补了病理诊断的不足与缺陷, 从而早期诊断和治疗GC.

3.2 DNA定量分析与EGC的诊断 癌症患者早期常无临床症状或症状较轻, 及时发现早期癌变显得尤为重要. 李晓琴等[45]对慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、GC组织进行细胞DNA定量检测, 发现在慢性萎缩性胃炎病变阶段已出现异倍体细胞, 其出现率随胃黏膜病变的加重而升高(慢性萎缩性胃炎30.0%, 肠上皮化生48.2%, 不典型增生61.1%), 慢性浅表性胃炎组织中则没有检出异倍体细胞, GC组织中的异倍体检出率78.7%, 明显高于其他类型胃黏膜病变. 任本等[46]对GC及癌前病变的胃黏膜组织进行DNA定量分析, 发现重度不典型增生的异倍体检出率为52.17%, 远高于轻、中度不典型增生的8.33%. 有文献[47]指出: 胃黏膜重度不典型增生相对于轻、中度不典型增生, 已发生了质的变化, DNA异倍体出现率也随之增高, 这是癌变的一个重要标志. 轻、中度不典型增生及重度不典型增生分别相当于低级别上皮内瘤变与高级别上皮内瘤变[48], 国际癌症研究机构把上皮内瘤变引入到GC的癌前病变和早期癌[49]. 上皮内瘤变是恶性肿瘤发生前的特殊阶段, 具备与肿瘤细胞相似的侵袭性和转移能力, 在遗传学及生物形态学上也有明显改变, 如果在此阶段采取干预措施可使其发展停滞, 甚至逆转, 而DNA定量分析对其有较高的检出率及敏感性, 从而在较早阶段对其采取干预治疗, 延长患者的生存期限, 提高患者的生存质量.

3.3 DNA定量分析与GC临床及病理分级的关系

郭建文等[50]对GC标本进行DNA含量测定, DNA异倍体率高达90.0%, 随着组织病理分级的增高(低度、中度、重度恶性), 异倍体率也随之上升(45.5%、92.3%、98.4%), Nishida等[51]在对117例GC标本进行DNA定量分析发现, 随着组织学分级增加, DNA异倍体率也随之增高, 进展期GC的异倍体检出率明显高于EGC. 纪爱芳等[52]通过对560例GC患者手术切除后的肿瘤标本进行DNA定量分析, 研究DNA异倍体与GC病程进展的关系, 指出随着GC临床分期(TNM分期)及病理分级(低度与中高度恶性)的增加, DNA异倍体的检出率逐渐增高, 肿瘤组织的恶性程度也越高. 因此, DNA定量分析对于GC组织的恶性程度判断有着重要的临床意义.

3.4 DNA含量与GC转移的关系 舒细记等[53]通过AICM对胃腺癌标本进行DNA定量分析, 探讨其与胃腺癌淋巴结转移的关系, 发生淋巴结转移的胃腺癌DNA异倍体平均含量(N_1 20.48%、N_2 27.75%、N_3 31.72%)明显高于无淋巴结转移者(N_0 5.63%), 随着淋巴结转移数量的增多, 癌细胞的异倍体数量也相应增加, N3期最高(37.12%), 明显大N_1期(20.48%), GC细胞的异倍体含量越高, 淋巴结越易发生转移, 淋巴结转移个数也越多. 因此, 检测肿瘤组织细胞内的DNA异倍体含量, 有助于对肿瘤的动态观察及预后判断[54].

4 结论

对GC组织的DNA定量分析, 可在一定程度上弥补胃镜及普通病理诊断的不足, 提高EGC的检出率, 了解肿瘤细胞的增殖情况及恶性程度, 进而指导治疗, 改善预后. DNA定量分析作为GC筛选和早期诊断的重要辅助手段, 可对疾病的发生发展进行预判, 从而实现GC的二级预防, 在癌变的超早期进行干预治疗, 抑制癌前病变向癌的转变, 延长GC患者生存期限, 减轻患者痛苦和精神、经济负担. 因此, DNA定量分析在胃良恶性肿瘤早期诊断中有较高的临床应用价值. 随着科技的不断进步, 研究的不断深入, DNA定量分析用于GC诊断的前景就更为广阔.

5 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser E, Mathers C. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No.11 [EB/OL]. Available from: http: //globocan.iarc.fr,2014-08-10

2 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2014; 23: 795-800

3 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1345-1351

4 Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, Katai H, Tsujitani S, Kodera Y, Seto Y, Kaminishi M. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011; 14: 301-316 [PMID: 21894577 DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6]

5 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见. 胃肠病学 2014; 19: 408-427

6 中华人民共和国卫生部. 中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010). 中国肿瘤 2004; 13: 65-68

7 李守英, 徐同磊, 徐红. 早期胃癌筛查方法应用的新进展. 中国实验诊断学 2013; 17: 187-189

8 朱黎明, 戴强, 吴云林. 早期胃癌的胃镜诊断进展. 内科理论与实践 2010; 5: 263-267

9 邹文斌, 杨帆, 李兆申. 中国胃癌诊治关键在于提高早期诊断率. 浙江大学学报(医学版) 2015; 1: 9-14

10 常越, 赵茜, 郭凤英, 景丽. 纤维胃镜活检1359例病理结果分析. 宁夏医科大学学报 2009; 31: 213-214

11 李达周, 邹文斌, 王雯, 李兆申. 早期胃癌的病程及不同治疗方法对其转归的影响. 中国实用内科杂志 2014; 34: 437-442

12 Zhong PP, Gu YQ, Wang J, Zhou QL, Wang AC, Sun XF. Application of DNA quantitative cytology in cervical cancer screening. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2013; 42: 469-470 [PMID: 24246868 DOI: 10.3760/cma.j.i.ssn.0529-5807.2013.07.010]

13 Sperandio M, Klinikowski MF, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, Warnakulasuriya S, Odell EW. Image-based DNA ploidy analysis aids prediction of malignant transformation in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121: 643-650 [PMID: 27084261 DOI: 10.1016/j.oooo.2016.02.008]

14 Ermiah E, Abdalla F, Buhmeida A, Alshrad M, Salem N, Pyrhönen S, Collan Y. Prognostic significance of DNA image cytometry in Libyan breast cancer. *Oncology* 2012; 83: 165-176 [PMID: 22906963 DOI: 10.1159/000339788]

15 Belien JA, Buffart TE, Gill AJ, Broeckaert MA, Quirke P, Meijer GA, Grabsch HI. Gross genomic damage measured by DNA image cytometry independently predicts gastric cancer patient survival. *Br J Cancer* 2009; 101: 1011-1018 [PMID: 19738619 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605266]

16 D'Urso V, Collodoro A, Mattioli E, Giordano A, Bagella L. Cytometry and DNA ploidy: clinical uses and molecular perspective in gastric and lung cancer. *J Cell Physiol* 2010; 222: 532-539 [PMID: 20020506 DOI: 10.1002/jcp.21991]

17 刘志敏, 郭钧锋, 施鹏飞, 陈丽华, 郑建英, 李炳林. ICM细胞DNA图像定量分析技术. 中国体视学与图像分析 1997; 2: 60-64

18 Marvin A, Van Dilla. Flow cytometry: instrumentation and data analysis. London: Academic Press, 1985: 258 [DOI: 10.2307/2531985]

19 Haroske G, Meyer W, Oberholzer M, Böcking A, Kunze KD. Competence on demand in

应用要点

通过了解DNA定量分析技术, 及其在EGC诊断等方面的应用, 了解新兴的早期肿瘤诊断技术, 为临床医生及科研工作者对GC的诊断及治疗等方面研究提供借鉴.

名词解释

DNA异倍体: 肿瘤细胞恶变时, 细胞内DNA含量明显异常, 称其为异倍体细胞, 异倍体细胞的出现反映了细胞染色体结构和数目发生异常改变, 是细胞发生恶变的早期特征, 也是恶性肿瘤的重要标志之一.

DNA image cytometry. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 285-291 [PMID: 10834384 DOI: 10.1016/S0344-0338(00)80057-6]

20 Haroske G, Baak JP, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Böcking A. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 2001; 23: 89-95 [PMID: 11904464 DOI: 10.1155/2001/657642]

21 Wang T, Huang H, Cui Y, Liu Q. Morphologic quantitative analysis of nucleus in laryngeal squamous cell carcinoma with Automatic Image Cytometry. *Linchuang Erbiyanhouke Zazhi* 2006; 20: 97-100, 104 [PMID: 16646397]

22 Wang Y, McManus DT, Arthur K, Johnston BT, Kennedy AJ, Coleman HG, Murray LJ, Hamilton PW. Whole slide image cytometry: a novel method to detect abnormal DNA content in Barrett's esophagus. *Lab Invest* 2015; 95: 1319-1330 [PMID: 26237272 DOI: 10.1038/labinvest.2015.98]

23 王永军, 王珩, 刘世正, 杨会钗, 王小玲, 王占东, 郭明, 杜芸. 细胞DNA定量分析在脱落细胞学诊断中的应用. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 150-153

24 夏潮涌. 图象分析仪在测定肿瘤细胞DNA含量、倍体中的若干问题. 中华病理学杂志 1999; 28: 307-308

25 Oki E, Hisamatsu Y, Ando K, Saeki H, Kakeji Y, Maehara Y. Clinical aspect and molecular mechanism of DNA aneuploidy in gastric cancers. *J Gastroenterol* 2012; 47: 351-358 [PMID: 22402775 DOI: 10.1007/s00535-012-0565-4]

26 Meng Z, Shi J, Zhu C, Gu J, Zhou C. Automated quantification of DNA aneuploidy by image cytometry as an adjunct for the cytologic diagnosis of malignant effusion. *Anal Cell Pathol* (Amst) 2013; 36: 107-115 [PMID: 24141063 DOI: 10.1155/2013/501284]

27 Laubert T, Bente V, Freitag-Wolf S, Voulgaris H, Oberländer M, Schillo K, Kleemann M, Bürk C, Bruch HP, Roblick UJ, Habermann JK. Aneuploidy and elevated CEA indicate an increased risk for metachronous metastasis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 767-775 [PMID: 23296402 DOI: 10.1007/s00384-012-1625-1]

28 陶伟, 李俊, 程柳柳. 细胞DNA定量分析技术在肺癌诊断中的应用价值. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 113-117

29 郭睿, 杨军, 苏宝山, 康安静, 马莉, 肖娇. 全自动DNA定量技术能提高支气管镜刷片中肿瘤细胞的阳性检出率. 山西医科大学学报 2016; 47: 102-106

30 李德昌, 任力, 李炜, 岳颖, 毛志远. 全自动细胞图像分析系统在鉴别良恶性胸腹水中的应用. 诊断病理学杂志 2011; 18: 134-136

31 Böcking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma. *Cancer* 2004; 102: 41-54 [PMID: 14968417 DOI: 10.1002/cncr.11889]

32 Duarte CE, Carvalho CR, Silva-Filho AL. Adaptation of image cytometry methodology for DNA ploidy analysis of cervical epithelium samples: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53: 227-231 [PMID: 25017273 DOI: 10.1016/j.tjog.2014.04.019]

33 Garner D. Clinical application of DNA ploidy to cervical cancer screening: A review. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 931-965 [PMID: 25493231 DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.931]

34 Chen Y. The application of DNA-image cytometry in cervical cancer screening. *J of Modern Oncol* 2015; 8: 1116-1118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.08.27]

35 Nghiem VT, Davies KR, Beck JR, Follen M, MacAulay C, Guillaud M, Cantor SB. Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs liquid-based cytology for cervical screening. *Br J Cancer* 2015; 112: 1951-1957 [PMID: 25919612 DOI: 10.1038/bjc.2015.95]

36 Torres-Rendon A, Stewart R, Craig GT, Wells M, Speight PM. DNA ploidy analysis by image cytometry helps to identify oral epithelial dysplasias with a high risk of malignant progression. *Oral Oncol* 2009; 45: 468-473 [PMID: 18805043 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.006]

37 Kaur M, Handa U, Mohan H, Dass A. Evaluation of brush cytology and DNA image cytometry for the detection of cancer of the oral cavity. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 201-205 [PMID: 26739314 DOI: 10.1002/dc.23422]

38 Macey R. DNA-Image cytometryand computer-assisted brush biopsy have potential as diagnostic tools for clinically suspected oral precancer and oral cancer. *J Evid Based Dent Pract* 2016; 16: 113-114 [DOI: 10.1016/j.jebdp.2016.05.003]

39 Dunn JM, Mackenzie GD, Oukrif D, Mosse CA, Banks MR, Thorpe S, Sasieni P, Bown SG, Novelli MR, Rabinovitch PS, Lovat LB. Image cytometry accurately detects DNA ploidy abnormalities and predicts late relapse to high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus following photodynamic therapy. *Br J Cancer* 2010; 102: 1608-1617 [PMID: 20461081 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605688]

40 Zhao L, Wei WQ, Zhao DL, Hao CQ, Lin DM, Pan QJ, Li XQ, Lei FH, Wang JW, Wang GQ, Shang Q, Qiao YL. Population-based study of DNA image cytometry as screening method for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 375-382 [PMID: 22294844 DOI: 10.3748/wjg.v18.i4.375]

41 Tao W, Li J, Cheng LL. Application of DNA-image cytometry in the diagnosis of lung cancer. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2016; 38: 113-117 [PMID: 26899330 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.02.007]

42 Kamphues C, Al-Abadi N, Dürr A, Bova R, Klauschen F, Stenzinger A, Bahra M, Al-Abadi H, Neuhaus P, Seehofer D. DNA index is a strong predictive marker in intrahepatic cholangiocarcinoma: the results of a five-year prospective study. *Surg Today* 2014; 44: 1336-1342 [PMID: 23975588 DOI: 10.1007/s00595-013-0701-7]

43 Biesterfeld S, Deacu L. DNA image cytometry in the differential diagnosis of benign and malignant lesions of the bile duct, the pancreatic duct and the papilla of Vater. *Anticancer Res* 2009; 29: 1579-1584 [PMID: 19443369]

44 李德昌, 岳颖, 郑吉春, 任力. 组织印片DNA倍体分析在胃癌诊断和预后评估中的应用. 空军医学杂志 2014; 30: 48-50

45 李晓琴, 杨力, 杨芝红. 脱氧核糖核酸倍体多参数分析联合胃镜病理学对早期胃癌及癌前病变的诊断意义. 临床荟萃 2010; 25: 2029-2032

46 任本, 朱晓玉, 徐令鸽, 付胜军, 张槟. 胃癌及癌前病

变DNA含量及细胞增殖活性检测的临床意义. 中国肿瘤临床 2003; 30: 17-19
47 Furuya T, Uchiyama T, Murakami T, Adachi A, Kawauchi S, Oga A, Hirano T, Sasaki K. Relationship between chromosomal instability and intratumoral regional DNA ploidy heterogeneity in primary gastric cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2815-2820 [PMID: 10914729]
48 高泽立, 张成, 盛飞英, 金丽雯. 胃黏膜肠上皮化生、胃上皮内瘤变与胃癌的组织发生. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1981-1984
49 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000: 8
50 郭建文, 刘亮, 左连富, 赵丽, 王静, 刘江惠. 流式双内标分析食管癌、贲门癌和胃癌DNA倍体及临床意义. 河北医科大学学报 2010; 31: 558-561
51 Nishida K, Takano H, Ohtsuki T, Yoneda M, Nakamoto H, Terasawa Y, Yamane E, Nishioka B, Namura K, Yoshikawa T. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in the endoscopic biopsy tissues of gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 325-330 [PMID: 7625374 DOI: 10.1097/00000421-199508000-00011]
52 纪爱芳, 宋应明, 潘慧芳, 马莉. 肿瘤标志物及DNA倍体分析与胃癌病程进展的关系. 肿瘤的研究与临床 2009; 21: 711-712
53 舒细记, 镇鸿燕, 周红艳, 刘丽江. 应用图像分析技术评估胃腺癌细胞增殖、DNA倍体与淋巴结转移的关系. 汉江大学学报 2003; 31: 63-65
54 Otsu H, Iimori M, Ando K, Saeki H, Aishima S, Oda Y, Morita M, Matsuo K, Kitao H, Oki E, Maehara Y. Gastric Cancer Patients with High PLK1 Expression and DNA Aneuploidy Correlate with Poor Prognosis. *Oncology* 2016; 91: 31-40 [PMID: 27245623 DOI: 10.1159/000445952]

同行评价
本文简要介绍了DNA定量分析原理、技术进展及目前在肿瘤诊断中的应用价值, 对相关专业临床医生在科研选题方面具有一定借鉴作用, 可帮助临床医生和科研人员拓宽思路, 具有一定参考价值, 可读性较好.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、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.v25.i2.178

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 178-184
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响

孙宝房, 陈强谱

背景资料
尽管手术技术和围手术期护理改善, 术后并发症减少, 但经历复杂腹部手术的患者, 术后炎症并发症发病率仍较高. 因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响最新进展作一综述, 希望对改善预后提供帮助.

孙宝房, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

孙宝房, 在读硕士, 主要从事肝胆外科炎症反应的研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙宝房完成; 陈强谱审校.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797

收稿日期: 2016-10-02
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2016-10-02
Revised: 2016-11-07
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

Inflammation is an important pathophysiological change in the perioperative period of abdominal surgery. Moderate inflammatory plays a positive role in wound healing, but excessive inflammation is harmful to the body and is a major cause of postoperative complications and the common pathway of multiple organ dysfunction syndrome. Therefore, intervention of excessive inflammation response in the perioperative period can reduce the morbidity and mortality of patients. However, the current understanding of the pathophysiological process of excessive inflammatory response during the perioperative period is still in the primary stage. This article systematically reviews the induced factors, mechanism and pathophysiological changes of excessive inflammatory response during the perioperative period of abdominal surgery as well as its harm to and influence on the body.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abdominal surgery; Perioperative period; Excessive inflammatory response; Multiple organ dysfunction

Sun BF, Chen QP. Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 178-184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/178.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.178

摘要

炎症反应是腹部手术创伤的重要病理生理变化, 适度炎症反应对创伤愈合起到积极作

同行评议者
钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

用, 但过度炎症反应对机体有害, 是术后各种并发症的主要原因, 是发展至多器官障碍综合征的共同通路. 因此, 对围手术期过度炎症反应积极进行干预, 可以减少术后并发症发病率和死亡率. 但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程的认识尚处初级阶段. 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行系统介绍.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹部外科; 围手术期; 过度炎症反应; 多器官功能障

核心提要: 近年来关于腹部外科围手术期过度炎症反应的研究方兴未艾, 研究的领域涉及多个方面, 本文主要综述了腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响. 以期对其特殊节点进行检测干预, 为诊断治疗提供新思路.

孙宝房, 陈强谱. 腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 178-184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/178.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.178

0 引言

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应. 炎症对机体的损伤的局部组织所呈现的反应称为炎症反应. 在局部炎症过程中, 一方面损伤因子直接或间接造成组织和细胞的破坏, 另一方面通过炎症充血和渗出反应, 以稀释、杀伤和包围损伤因子. 同时通过实质和间质细胞的再生使受损的组织得以修复和愈合[1]. 如果炎症失控、炎症介质泛滥, 炎症介质溢到血浆并在远隔部位引起全身性炎症. 尽管手术技术和围手术期护理改善, 术后并发症减少, 但炎症发病率仍较高, 特别是经历复杂腹部手术的患者[2]. 因此, 了解腹部外科围手术期炎症发生机制及对机体的影响, 在炎症特殊阶段检测标志物并给予治疗, 可改善预后. 因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响最新进展作一综述.

1 腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素

术前焦虑、营养不良、饥饿等, 术中手术创伤、麻醉、输血、低体温等, 术后疼痛、缺血、感染、胃肠功能障碍等因素[3-5]可通过不同途径激活中性粒细胞和单核细胞, 释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-1等促炎介质, 引起局部炎症反应, 参与机体防御反应[6]. 如果大量炎症细胞活化, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 通过自我持续放大的级联反应, 使炎症反应不断扩大, 当超出机体代偿能力时, 机体出现过度炎症反应[5]. 最近Kehlet等[7]荟萃分析证实, 焦虑、疼痛、组织损伤、肠梗阻、低体温、睡眠障碍及术前并存病增加手术应激反应强度, 促使炎症因子级联反应, 出现过度炎症反应.

大手术创伤为引起过度炎症反应的主要诱发因素[8]. 组织创伤和失血引起局部炎症反应, 损伤血管内皮, 造成微循环障碍, 从而引起相关的术后并发症, 加重全身炎症反应. 目前认为影响手术创伤程度的因素主要为: 手术类型、持续时间、麻醉、病人的年龄、性别、既往健康状况、药物作用、液体治疗、术后疼痛等[9,10]. 其中, 年龄是一个特别的因素, 老年人大多数存在并存病, 应对手术应激反应的储备能力下降[11]. Cecconi等[12]荟萃分析证实, 老年手术病人更易受到手术应激影响, 故更易出现过度炎症反应.

2 腹部外科围手术期过度炎症反应发生的机制

2.1 局部炎症反应

2.1.1 炎症细胞活化: 炎症启动的特征是炎症细胞激活. 在损伤部位, 固有和非固有免疫细胞为刺激信号的“第一反应者”. 固有免疫细胞, 如巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞、成纤维细胞、淋巴细胞, 和非固有免疫细胞, 如中性粒细胞、淋巴细胞. 它们活化后产生多种细胞因子、趋化因子、蛋白酶、白三烯、NO等[9,13]. 炎症细胞除了免疫细胞外, 还包括参与炎症反应的内皮细胞、血小板等. 内皮细胞活化后促使凝血系统激活、化学介质释放、血管渗透、白细胞黏附和募集. 活化的血小板产生生长因子, 例如: 转化生长因子-β、血小板衍生生长因子等, 并作为白细胞趋化因子[14].

2.1.2 免疫系统的激活: 在大手术创伤的前30 min, 主要有由失血和组织创伤引起局部炎症反应. 组织损伤启动损伤相关分子模式或警

研发前沿
在腹部外科围手术期中, 适度炎症反应对创伤愈合起到积极作用, 但过度炎症反应对机体有害. 对围手术期过度炎症反应的确切机制及对“度”特殊节点检测标志物并给予干预, 尚需进一步的研究.

相关报道
近年来, 人们曾试图人工合成一些炎症介质的拮抗药来治疗围手术期过度炎症反应. 然而, 机体内的抗炎介质与促炎介质在不同的环节上相互作用、相互拮抗, 形成复杂的炎症调控网络. 当抗炎介质与促炎介质同时并存又相互加强, 则会导致炎症反应和免疫功能更为严重的紊乱.

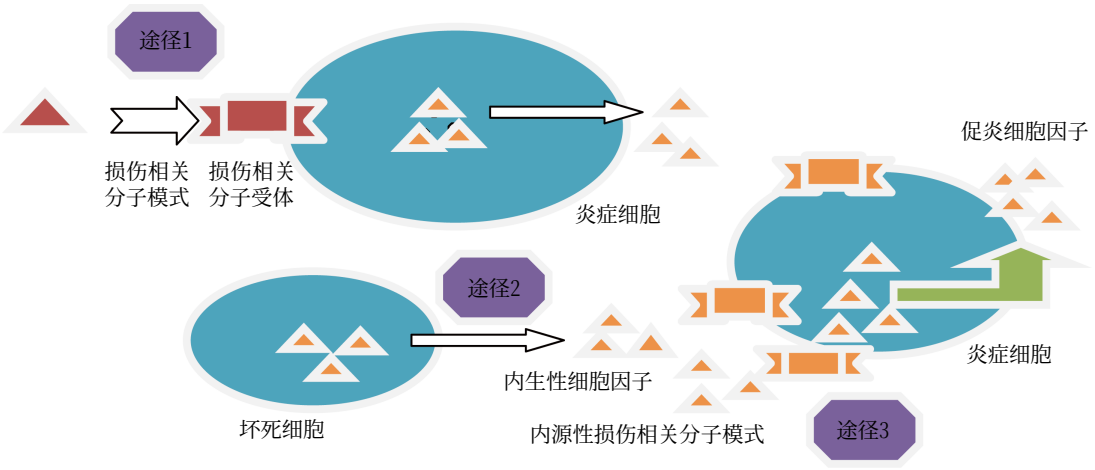


图 1　无菌性刺激诱导过度炎症反应模式图.

报素[15]. 它们由激活的免疫细胞分泌或坏死组织释放. 损伤相关分子模式直接激活一些免疫细胞, 包括中性粒细胞和单核细胞, 作用于细胞表面损伤相关分子受体. 损伤相关分子模式还是补体的有效激活剂, 导致C3a、C5a等的快速产生. 补体和炎症细胞导致炎症因子的产生和释放[6,16].

目前认为[14], 组织损伤等无菌性刺激诱导的损伤相关分子模式和细胞因子激活机体免疫系统, 诱导炎症反应至少包含3个相互不排斥的途径: (1)损伤相关分子模式激活相关分子受体, 例如Toll样受体、核苷酸聚化结构域样受体3. 这些受体激活导致细胞因子和趋化因子的上调, 例如IL-1β等. 这些细胞因子的释放来激活额外的炎症细胞; (2)损伤或坏死的细胞释放内生性细胞因子(如IL-1α、IL-33), 来激活信号途径下游的损伤相关分子受体[17]; (3)内源性损伤相关分子模式直接通过机体受体途径(图1).

一些最新观点[18,19]认为, 在重要脏器存在“炎症警报细胞”. “炎症警报细胞”为器官和脉管系统内通过炎症受体和细胞内信号系统产生炎性介质的一类细胞. 例如重要脏器的一些上皮细胞、血管内皮细胞等. 它们可识别受损组织中的配体, 如损伤相关分子模式或警报素, 产生趋化因子和炎症因子, 进而可引起全身炎症反应, 易导致多器官功能障碍综合征[18,20]. 另外, 通过内源性报警信号相关的免疫训练, 可以维持损伤相关分子模式诱导的免疫反应[21].

2.1.3 炎症介质播散: 器官损伤和感染导致相关分子模式进一步释放, 进而形成循环, 导致持续炎症反应和免疫激活[6]. 炎症细胞激活后能产生多种促炎细胞因子, 它们又可导致炎症细胞活化, 两者互为因果, 形成炎症瀑布. 如果炎症失控, 炎症介质泛滥到血浆并在远隔部位引起全身性炎症.

2.2 全身炎症反应

2.2.1 促炎介质的泛滥: 腹部外科手术创伤引起炎症细胞如巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞活化, 释放炎症介质, 包括细胞因子、补体裂解产物及氧自由基等. 炎症是一种对手术的适应性反应, 当炎症反应不受管制时导致过度反应[22]. 过度炎症反应时, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 产生自我持续放大的级联反应[23]. 促使大量促炎介质释放, 如TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、干扰素(Interferon, IFN)、白三烯、血小板活化因子、活性氧、溶酶体酶、组织因子、血栓素A2、血浆源介质等[9]. 进而溢到血浆, 引起全身性炎症反应.

2.2.2 促炎、抗炎介质失衡: 近年来, 提出了持续性炎症、免疫抑制、分解代谢综合征, 为一种促炎-抗炎反应失衡的状态, 特别是在腹部外科[24]. 炎症细胞既能产生促炎介质, 也能产生抗炎介质. 主要的抗炎介质有: IL-4、IL-10、IL-13、前列腺素E2、前列环素、脂氧素、NO、膜联蛋白-1、可溶性TNF-α受体、内源性IL-1受体拮抗剂等. 机体内的抗炎介质与促炎介质在不同的环节上相互作用、相互拮抗, 形成复杂的炎症调控网络[25]. 生理状态下, 促炎反应与抗炎反应处于平衡状态. 应激状态下促炎细胞因子被激活, 促炎细胞因子进

而可激活中性粒细胞、巨噬细胞等, 引起促炎因子二次释放, 促炎反应占主导地位, 引起全身炎症反应综合征, 最终导致多器官功能衰竭[10]. 在手术后早期阶段, IL-6在抗炎作用中起主要作用. 减弱TNF-α、IL-1作用, 促进IL-Rα和可溶性TNF受体产生; 通过结合于促炎细胞因子TNF-α、IL-1β, 起到减弱炎症反应作用; 诱导巨噬细胞释放前列腺素E2, 前列腺素E2阻止T细胞分裂、IL-2产生及IL-2受体表达; 通过细胞内环磷激活酸腺苷, 前列腺素E2抑制巨噬细胞TNF-α、IL-1β合成, 来减弱炎症反应. 前列腺素E2也可刺激潜在抗炎细胞因子IL-10释放. 这些抗炎反应导致细胞因子失衡, 这就是抗炎反应综合征. 这一综合征的特点是: 促炎细胞因子TNF-α、IL-1β、IL-12和TNF-γ水平降低, 抗炎细胞因子IL-6、IL-10、IL-1Rα水平升高[8]. 抗炎介质占优势时, 导致免疫抑制, 增加对感染的易感性[26]. 当抗炎介质与促炎介质同时并存又相互加强, 则会导致炎症反应和免疫功能更为严重的紊乱[27,28].

2.3 原发疾病对过度炎症反应的影响 腹部外科病人, 特别是肿瘤病人, 处于营养不良状态, 致免疫调节异常, 增加氧化应激反应, 消弱免疫反应, 引起应激激素和炎症因子释放, 促使糖、脂肪、蛋白质分解代谢增加[29,30]. 急症手术病人, 大部分术前存在生理紊乱, 约44%的病人达到系统性炎症反应综合征的标准[31,32]. 这些原发疾病本身的因素更易导致术后过度炎症反应、多器官功能障碍甚至死亡. 另外, 伴发肥胖、糖尿病、高血压, 腹部大手术术后并发症高达30%, 易引起过度炎症反应[33].

3 腹部外科围手术期过度炎症反应对机体的影响

腹部外科围手术期炎症反应损伤血管内皮细胞, 产生炎症因子和凝血因子, 导致微循环障碍. 同时, 促炎因子释放增加血管渗漏、氮氧化合物产生及黏附分子相互作用, 导致多核白细胞相互黏附, 从而加重微循环障碍, 改变微循环环境, 引起组织器官功能障碍[9,34]. 这一病理过程如果得不到有效调控, 最终可能导致多器官功能障碍综合征的发生[35].

3.1 脓毒血症及脓毒血症性休克 脓毒血症及脓毒血症性休克是腹部外科大手术后严重的并发症. 手术创伤及术后感染等致IL-1、IL-6、IFN-γ等大量炎症因子、前列腺素、血小板活化因子等炎症调节介质释放, 同时引起单核细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等功能抑制, 进一步发展导致脓毒血症及脓毒血症性休克[36,37]. 常表现为: 寒战、高热、白细胞增加, 重者可有神志改变、心肌炎、弥散性血管内凝血、呼吸窘迫综合征等[38]. 如果不能得到有效调控, 将进一步发展为多器官功能障碍综合征[39].

3.2 肝功能障碍 目前认为, 促炎细胞因子引起肝Kupffer细胞和中性粒细胞活化. Kupffer细胞活化后分泌IL-8、组织因子等, 引起中性粒细胞黏附和微血栓形成, 导致微循环障碍. 同时分泌TNF-α, 产生氮氧化合物, 释放氧自由基等, 直接损伤紧邻的肝细胞. 中性粒细胞活化后释放活性氧, 诱导中性粒细胞到达肝血管床, 导致肝细胞损伤. 促炎细胞因子还可作为趋化信号促使白细胞外渗, 并攻击肝细胞. 白细胞黏附分子诱导白细胞脱颗粒, 致蛋白酶和活性氧形成, 这些进入肝组织, 引起肝细胞内氧化应激反应和线粒体功能障碍, 最终导致肝细胞坏死[40]. 另外, 坏死的细胞可释放介质, 如: HMGB-1, 从而进一步引起中性粒细胞活化和组织损伤, 最终可引起肝功能障碍[34]. Rahbari等[41]研究证明, 肝切除术可直接造成肝脏的损伤, 术后肝脏组织减少, 过度炎症反应可促使肝功能障碍的发生.

3.3 呼吸功能障 细胞因子、黏附分子、趋化因子可促使肺小血管内中性粒细胞聚集、黏附, 内皮细胞受损, 肺毛细血管内可有微血栓形成. 同时, TNF-α、IL-1β激活微血管内皮细胞, 导致内皮细胞E选择素、P选择素、ICAM-1表达和白细胞聚集, 致呼吸膜损伤. 激活的白细胞可释放活性氧、蛋白水解酶和细胞因子, 进一步损伤内皮细胞, 使毛细血管通透性增加, 进一步损伤肺泡上皮, 肺泡上皮的屏障功能降低, 肺顺应性降低, 引起肺泡水肿, 诱导呼吸功能障碍[34]. 最近研究[42]发现, TNF-α通过激活TNF受体P55介导的细胞凋亡蛋白酶-8死亡信号引起肺水肿, 进而引起肺功能障碍.

3.4 肾功能不全 手术创伤可引起肾血流量减少及肾小管功能障碍, 过度炎症反应进一步加重了肾脏损害. Golden等[43]认为, 炎症反应释放的炎症因子和氧自由基直接造成血管内皮损伤, 造成微循环障碍, 导致围手术期肾损伤, 致

创新盘点

本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行了系统介绍. 而且对无菌性刺激诱导过度炎症反应机制进行了详细图文阐述, 希望对读者有所启发.

应用要点

目前, 对围手术期过度炎症反应的病理生理过程的认识尚处于初级阶段. 本文对腹部外科围手术期度炎症反应的诱发因素、发生机制、对机体的影响最新进展进行了综述, 为临床诊断治疗提供了新思路, 对防止术后并发症, 提高患者生存率有一定的意义.

急性肾功能障碍. 其中, TNF-α降低肾小球滤过率, 导致肾小球上皮损伤[44]. IL-1β诱导中性粒细胞聚集, 致肾小球微血栓形成, 致微循环障碍, 加重肾损伤[45].

3.5 心脏功能障碍 Paniagua Iglesias等[46]发现, 手术应激和组织损伤引起机体过度炎症和高凝状态, 可致冠脉血栓形成, 引起急性冠脉综合征. 在炎症过程中, 细胞因子的过度释放可致心血管功能障碍, 如动脉粥样硬化、动脉瘤和高血压的发生[34]. 氮氧化合物和超氧离子相互作用, 形成氧自由基, 进而促进心肌细胞损伤、维持炎症状态、诱导特殊的凋亡途径, 最终削弱心肌功能.

Briasoulis等[47]认为, 慢性的炎症过程可致心肌细胞的逆行重构、心肌外基质病理性肥大、心肌壁变薄等, 最终可导致心力衰竭. 其中, 促炎细胞因子TNF-α、IL-8与抗炎细胞因子IL-10失衡, 可促使左心室重构, 致左心衰竭的发生[48].

3.6 中枢神经损害 Hu等[49]认为, 炎症反应可通过多种分子机制激活小胶质细胞, 小胶质细胞可以分泌大量可溶性炎症分子, 包括细胞因子、类花生四希酸、补体、兴奋性氨基酸、氧自由基及氮氧化合物等. 这些可溶性炎症因子可通过影响神经物质的产生和作用、神经可塑性及神经毒性引起认知能力下降. 而Krenk等[50]认为, 手术引起促炎因子表达, 导致机体急性期反应, 这些反应包括行为、生理、心理方面的改变, 从而增加疲劳、减少睡眠、减少饮食摄入、减少社会接触和活动、发热、痛觉过敏. 这些间接引起认知功能障碍.

最近研究[51]发现, 在手术应激状态下, 小胶质细胞和其他大脑免疫细胞它们的形态学和功能状态发生改变, 分泌大量促炎细胞因子和前列腺素. 这些炎症调节介质破坏了神经生理与免疫反应之间的平衡, 对记忆、神经塑变性和神经发生产生毒性作用. 同时减少神经营养因子和塑变相关因子的产生, 导致认知功能障碍和其他神经精神疾病的发生.

4 结论

腹部外科围手术期过度炎症反应是由围手术期各种诱发因素引起的, 以炎细胞活化、细胞因子及炎性介质异常表达、促炎-抗炎网络体系失衡为基础, 导致各器官功能障碍的一系列病理生理学过程. 虽然对其发病机制及对机体的影响做了大量的研究, 但其确切机制及特殊阶段的干预仍需进一步探讨. 因此, 对腹部外科围手术期过度炎症反应及导致各器官功能障碍过程的特殊节点进行检测干预, 为诊断治疗提供新思路, 是下一步研究的重点.

5 参考文献

1 Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Signaling mechanisms involved in resolution of inflammation. *Gac Med Mex* 2014; 150: 440-449 [PMID: 25275846]

2 Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, Giles E, Torrance HD, Owen HC, O'Dwyer MJ, O'Brien A, Stagg AJ, Bhattacharya S, Foster GR, Alazawi W. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg* 2016; 263: 1028-1037 [PMID: 26020106 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001248]

3 Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth* 2015; 62: 110-119 [PMID: 25501695 DOI: 10.1007/s12630-014-0264-0]

4 Drapalova J, Kopecky P, Bartlova M, Lacinova Z, Novak D, Maruna P, Lips M, Mraz M, Lindner J, Haluzik M. The influence of deep hypothermia on inflammatory status, tissue hypoxia and endocrine function of adipose tissue during cardiac surgery. *Cryobiology* 2014; 68: 269-275 [PMID: 24548542 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.02.007]

5 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝切除术围手术期过度炎症反应调控的多学科专家共识. 中华消化外科杂志 2014; 13: 751-755

6 Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-1465 [PMID: 25390327 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5]

7 Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198 [PMID: 18650627 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a]

8 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1132-1140 [PMID: 17116807 DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132]

9 Dobson GP. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Front Surg* 2015; 2: 43 [PMID: 26389122 DOI: 10.3389/fsurg.2015.00043]

10 Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg* 2016; 264: 73-80 [PMID: 27275778 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001691]

11 Al-Refaie WB, Parsons HM, Habermann EB, Kwaan M, Spencer MP, Henderson WG, Rothenberger DA. Operative outcomes beyond 30-day mortality: colorectal cancer surgery in oldest old. *Ann Surg* 2011; 253: 947-952 [PMID: 21490452 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f56e]

12 Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella

G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; 17: 209 [PMID: 23672779 DOI: 10.1186/cc11823]
13 O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 336-342 [PMID: 26103142 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000213]
14 Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826-837 [PMID: 21088683 DOI: 10.1038/nri2873]
15 Pálmai-Pallag T, Bachrati CZ. Inflammation-induced DNA damage and damage-induced inflammation: a vicious cycle. *Microbes Infect* 2014; 16: 822-832 [PMID: 25449753 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.001]
16 Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 27 [PMID: 22788849 DOI: 10.1186/2110-5820-2-27]
17 Hirsiger S, Simmen HP, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 189-194 [PMID: 22778496 DOI: 10.1155/2012/315941]
18 Hatakeyama N, Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5766-5778 [PMID: 25229471 DOI: 10.2174/1381612820361409 12122809]
19 Matsuda N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells. *J Intensive Care* 2016; 4: 21 [PMID: 27011790 DOI: 10.1186/s40560-016-0147-2]
20 Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg* 2012; 99 Suppl 1: 12-20 [PMID: 22441851 DOI: 10.1002/bjs.7717]
21 Crișan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: Implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2016; 46: 817-828 [PMID: 26970440 DOI: 10.1002/eji.201545497]
22 Koo EG, Lai LM, Choi GY, Chan MT. Systemic inflammation in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 413-425 [PMID: 21925406 DOI: 10.1016/j.bpa.2011.06.005]
23 Mokart D, Giaoui E, Barbier L, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Guiramand J, Ewald J, Bisbal M, Blache JL, Delpero JR, Leone M, Turrini O. Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality. *J Crit Care* 2016; 31: 48-53 [PMID: 26507291 DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.10.001]
24 Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1491-1501 [PMID: 22695412 DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000]
25 Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 206-216 [PMID: 26557036 DOI: 10.5114/ceji.2015.52835]
26 Islam MN, Bradley BA, Ceredig R. Sterile post-traumatic immunosuppression. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e77 [PMID: 27195120 DOI: 10.1038/cti.2016.13]
27 Ding R, Ma X. Persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome: a special type of chronic critical illness. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2016; 19: 734-736 [PMID: 27452746]
28 Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today* 2010; 40: 793-808 [PMID: 20740341 DOI: 10.1007/s00595-010-4323-z]
29 Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 485-488 [PMID: 22878242 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283567d8f]
30 Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 66S-72S [PMID: 24009251 DOI: 10.1177/0148607113494406]
31 Becher RD, Hoth JJ, Miller PR, Mowery NT, Chang MC, Meredith JW. A critical assessment of outcomes in emergency versus nonemergency general surgery using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Am Surg* 2011; 77: 951-959 [PMID: 21944366]
32 Becher RD, Hoth JJ, Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammation worsens outcomes in emergency surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1140-1149 [PMID: 22673238 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182516a97]
33 Lawson EH, Wang X, Cohen ME, Hall BL, Tanzman H, Ko CY. Morbidity and mortality after colorectal procedures: comparison of data from the American College of Surgeons case log system and the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 1077-1085 [PMID: 21470879 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.002]
34 Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53: 23-28 [PMID: 25837846 DOI: 10.1016/j.aat.2015.03.002]
35 Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012; 78: 1-8 [PMID: 22273282]
36 Fried E, Weissman C, Sprung C. Postoperative sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 396-401 [PMID: 21677580 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348bee2]
37 Emami-Razavi SH, Mohammadi A, Alibakhshi A, Jalali M, Ghajarzadeh M. Incidence of Post-Operative Sepsis and Role of Charlson Co-Morbidity Score for Predicting Postoperative Sepsis. *Acta Med Iran* 2016; 54: 318-322 [PMID: 27309480]
38 MacFie J. Surgical sepsis. *Br J Surg* 2013; 100: 1119-1122 [PMID: 23842825 DOI: 10.1002/bjs.9155_1]
39 Rossaint J, Zarbock A. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Crit Rev Immunol* 2015; 35: 277-291 [PMID: 26757392 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2015015461]

名词解释

炎症警报细胞: 为器官和脉管系统内通过炎症受体和细胞内信号系统产生炎性介质的一类细胞. 例如重要脏器的一些上皮细胞、血管内皮细胞等. 他们可识别受损组织中的配体, 如损伤相关分子模式或警报素, 产生趋化因子和炎症因子, 进而可引起全身炎症反应.

同行评价
本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行系统介绍, 综述的文献较新, 内容结构合理, 表达清晰, 对临床与科研开展相关工作具有一定的参考价值.

40 Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1083-G1088 [PMID: 16687579 DOI: 10.1152/ajpgi.00568.2005]

41 Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-724 [PMID: 21236455 DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001]

42 Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP, Takata M. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury. *J Immunol* 2013; 190: 4274-4282 [PMID: 23487422 DOI: 10.4049/jimmunol.1202437]

43 Golden D, Corbett J, Forni LG. Peri-operative renal dysfunction: prevention and management. *Anaesthesia* 2016; 71 Suppl 1: 51-57 [PMID: 26620147 DOI: 10.1111/anae.13313]

44 Xu C, Chang A, Hack BK, Eadon MT, Alper SL, Cunningham PN. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int* 2014; 85: 72-81 [PMID: 23903370 DOI: 10.1038/ki.2013.286]

45 Berry M, Clatworthy MR. Immunotherapy for acute kidney injury. *Immunotherapy* 2012; 4: 323-334 [PMID: 22401637 DOI: 10.2217/imt.11.175]

46 Paniagua Iglesias P, Díaz Ruano S, Álvarez-García J. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed) 2014; 67: 794-796 [PMID: 25205649 DOI: 10.1016/j.rec.2014.05.011]

47 Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 169-176 [PMID: 26872673 DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z]

48 Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J, Mechmeche R, Ghazouani E. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *Int J Cardiol* 2016; 221: 632-636 [PMID: 27423081 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.073]

49 Hu Z, Ou Y, Duan K, Jiang X. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2010; 74: 722-724 [PMID: 19944539 DOI: 10.1016/j.mehy.2009.10.040]

50 Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-956 [PMID: 20626359 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x]

51 Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 181-213 [PMID: 20970492 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.015]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

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.v25.i2.185

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 185-189
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察

毛沅英

毛沅英, 浙江省义乌市中心医院内科 浙江省义乌市 322000

毛沅英, 主管护师, 从事内科护理研究.

作者贡献分布: 毛沅英独立完成了本文.

通讯作者: 毛沅英, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院内科. liegansu@126.com
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2016-10-10
修回日期: 2016-11-10
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension

Yuan-Ying Mao

Yuan-Ying Mao, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yuan-Ying Mao, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. liegansu@126.com

Received: 2016-10-10
Revised: 2016-11-10
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy (LC) for gallbladder stones in cirrhotic patients with portal hypertension.

METHODS

Seventy patients with cirrhotic portal hypertension and gallbladder stones were randomly divided into a routine care group and a continued care group, with 35 cases in each group. The two groups were given the same drug therapy after operation. The routine care group was given routine care, while the continued care group was additionally given continued care on the basis of routine care. Postoperative recovery, activity on day 4 after operation and upon discharge, and the incidence of postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS

Time to bowel sound recovery, time to first anus exhaust, time to ambulation, length of hospital stay, and hospital expenses were significantly lower in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$). Activity distance and time on day 4 after operation and upon discharge were significantly better in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$). The overall incidence of complications was significantly lower in the continued care group than in the

背景资料
肝硬化合并疾病手术的风险性及不可预测性, 对临床医生是一个难题, 对护理工作也是增加难度. 提高护理技术水平, 对于肝硬化合并病手术具有积极作用.

同行评议者
丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

routine care group (11.43% *vs* 40.0%, $P < 0.05$). Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and prothrombin activity (PTA) differed significantly between before and after intervention in both groups ($P < 0.05$). After intervention, ALT, AST, TBIL and PTA changes were more significant in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Continued nursing intervention can promote bowel function recovery, improve postoperative activity ability, reduce complications, and improve liver function in patients with cirrhotic portal hypertension after LC for gallbladder stones.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Continued postoperative care; Laparoscopic cholecystectomy; Gallbladder stones; Cirrhotic portal hypertension

Mao YY. Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 185-189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.185

摘要

目的

观察术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床疗效.

方法

选取70例胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者, 随机分为常规组和干预组各35例, 2组术后均按照医嘱执行药物治疗, 如给予消炎, 维生素K及保肝药物等对症治疗. 常规组给予常规护理, 如常规吸氧、心理护理、饮食护理等; 干预组在对照组基础上给予术后延续性护理, 然后观察2组患者术后恢复情况、术后4 d和出院时活动度情况及术后并发症发生率情况.

结果

干预组术后肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间、住院费用均低于常规组, 差异有显著性($P<0.05$); 干预组在术后4 d和出院时活动距离和活动时间均优于常规组($P<0.05$); 干预组并发症以感染为多, 总发生率为4例(11.43%); 常规组并发症以术后感染较多(5例), 出血和恶心呕吐次之(各3例), 总发生率为40.00%, 二者比较差异有统计学意义($P<0.05$); 2组干预前后谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)比较, 差异有显著性($P<0.05$); 干预后干预组ALT、AST、TBIL、PTA变化均明显于对照组, 二者比较差异有显著性($P<0.05$).

结论

术后延续性护理干预能促进腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者术后恢复, 提高术后运动活动能力, 降低并发症发生和改善肝功能.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 术后延续性护理; 腹腔镜胆囊切除术; 胆囊结石; 肝硬化门静脉高压症

核心提要: 本文采用术后延续性护理干预, 对伴有肝硬化胆囊手术病人有保护肝功能, 能减少术后并发症的作用, 有较好的实用性, 增加了手术安全性.

毛沅英. 术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 185-189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.185

0 引言

近年来, 随着生活节奏的加快和饮食不规律的摄入, 胆囊结石的发病率逐年升高, 药物治疗的目的是控制胆囊炎的反复发作, 但是最主要的根治方法仍需手术切除治疗, 可是对于伴有肝硬化疾病者却给手术带来了很大难度. 肝硬化患者多数伴有不同程度的肝功能障碍, 凝血因子合成减少, 导致肝脏凝血功能降低, 对术后出血和恢复有着很大影响. 随着微创技术的快速发展, 腹腔镜运用临床已经十分成熟, 具有手术创面小, 有利于患者早日康复等优点. 我们对35例腹腔镜手术治疗胆囊结石合并肝

研发前沿
通过术后延续性护理干预可进一步提高术后患者的护理服务质量和丰富护理服务的内容. 同时能缩短住院时间和减少并发症的发生, 比较经济实用.

相关报道
Elshaer等报道, 胆囊切除术可用于大部分胆囊结石伴肝硬化门静脉高压症的患者, 并且能够取得良好的手术效果. 对于肝功能Child-Pugh A、B级患者, 腹腔镜胆囊切除术是安全可行的.

硬化门脉高压患者术后行延续性护理干预, 疗效满意, 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2013-04/2016-04在浙江省义乌市中心医院住院患者, 共70例, 随机分为常规组和干预组各35例. 常规组中男20例, 女15例; 年龄38-72岁, 平均年龄53.2岁; 肝功能Child分级: A级18例、B级17例; 脾Ⅱ度肿大20例, Ⅲ度肿大15例; 胆囊结石单发者10例, 多发者12例, 充满型者13例. 干预组中男22例, 女13例; 年龄40-76岁, 平均年龄54.6岁; 肝功能Child分级: A级19例、B级16例; 脾Ⅱ度肿大18例, Ⅲ度肿大17例; 胆囊结石单发者12例, 多发者11例, 充满型者12例. 2组患者一般资料如年龄、性别、肝功能情况、胆囊结石等资料经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性.

1.1.2 诊断标准: 胆囊结石诊断依据文献[1], 通过彩色多普勒超声检查, 可见胆囊腔内有单个或多个强回声光团, 随体位移动, 后方伴有声影; 充满型结石可见囊腔透声窗消失, 可见一弧形强回声, 后方伴有声影. 肝硬化门静脉高压症符合《内科学》中诊断标准[2].

1.1.3 排除标准: 胃出血、巨脾, 凝血功能障碍者, 急性化脓性胆管炎, 严重心、肝、肾病变者及血液系统疾病者.

1.2 方法 2组患者均按照医嘱执行药物治疗, 如消炎, 维生素K及保肝药物对症治疗. 常规组: 给予常规护理, 如常规吸氧、心电监护, 心理护理, 饮食护理等. 干预组: 在常规组基础上进行术后延续性护理, 具体方法如下.

1.2.1 术后情志护理干预: 中医七情变化可调整机体阴阳和气血的运行, 调和脏腑功能, 对于疾病的恢复和预后有重要意义. 肝具有疏泄功能, 肝胆相照, 肝脏功能失调疏泄失常, 胆汁不循常道, 溢于管外, 发生胆汁漏. 怒为肝志, 心情气愤可影响肝脏气血的调和, 疏泄功能失常. 护理人员要对患者进行情志护理, 要针对患者进行个体化开导, 如播放轻音乐、推荐阅读开心读物等, 或一起分享其他病友快乐的事情, 从而保证患者心情愉悦, 调整肝脏疏泄功能.

1.2.2 术后中医饮食辨证干预: 建议患者术后6 h后进食, 多为流食. 根据中医辩证饮食干预, 对于胃脘部胀满不适者, 多进食陈皮粥、薏仁粥、淮山粥等健脾理气食物, 可以促进胃肠运动功能. 对于肝气不舒者, 可中医强调辩证论治, 详细记录患者舌苔、脉搏情况, 饮食调护宜进补气血之食, 诸如等, 忌腥物, 以促进患者肠胃功能的恢复.

1.2.3 术后中医特色护理干预: 术后伤口会有不同程度的疼痛, 除了口服止痛药物外, 护理人员可以采用中医穴位止痛, 如耳穴贴敷法, 护理人员取患者双耳交感、皮质、神门等穴位, 用柏子仁籽反复按压, 5 min/次, 缓解疼痛. 穴位按摩可以促进机体气血运行, 改善患者肠胃功能, 如按压足阳明胃经穴内关、足三里、合谷等穴位, 手法柔和有力, 以舒适为度, 每个穴位均按摩2 min左右.

1.2.4 术后预防并发症发生干预: 术后要对切口进行常规消毒, 除此护理人员还要采用0.5%碘伏反复擦洗手术切口, 擦洗时以切开为中心, 进行由外向内半径约3 cm消毒, 同时遵照医嘱预防性的静滴抗生素, 并密切关注切口处的变化, 防止切开疝发生. 术后麻醉消失后, 患者出现疼痛时多表现为躁动不安, 身体来回翻转, 容易增加感染, 要给予镇痛药物. 对于术后有腹腔引流管者注意观察引流物的颜色、质及量.

1.2.5 术后中医音乐护理干预: 中医认为, 五脏配五音, 对于肝脏的音乐适合选用舒肝柔缓的旋律, 如《江南雨》等可以促进全身气机的运行. 或者让患者用心聆听自己喜欢的音乐风格来调节内心喜悦, 同时通过听音乐帮助转移患者的注意力. 所以护理人员可以针对患者对音乐风格的爱好选择不同的音乐进行播放. 可以通过手机带上耳机进行聆听, 也可以通过手机外放与病室患者一起欣赏, 尽情享受, 达到全身心的放松.

1.3 观察指标 观察2组患者术后恢复情况、术后4 d和出院时活动度情况、术后并发症发生率情况及肝功能变化情况.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 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组患者术后恢复情况比较 干预组术后肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时

创新盘点
本文基于国内外文献的相关报道, 通过对35例腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者进行术后延续性护理干预, 能促进术后患者的恢复, 提高生活质量, 对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的使用价值.

应用要点
本文通过术后延续性护理模式, 制定延续护理计划, 对患者进行术后中医特色护理, 以积极促进患者术后恢复, 降低并发症和改善肝功能.

名词解释
术后延续性护理: 将手术患者的手术期护理服务延续术后的一种护理模式, 持续关注与照顾患者术后患者的恢复情况.

表 1　2组患者术后恢复情况比较 (mean±SD)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	下床活动时间(d)	住院时间(d)	住院费用(元)
常规组	32.6±5.2	43.8±6.2	4.82±1.23	8.71±1.32	8776.4±453.6
干预组	16.5±4.9[a]	24.9±3.9[a]	3.53±0.96[a]	6.52±0.85[a]	6538.5±426.4[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

表 2　2组患者术后活动度情况比较 (mean±SD)

分组	术后4 d		出院时	
	活动距离(m)	活动时间(min)	活动距离(m)	活动时间(min)
常规组	659.8±45.2	70.1±8.6	972.6±81.4	95.7±8.1
干预组	875.4±58.9[a]	88.9±9.1[a]	1291.3±102.5[a]	132.6±12.6[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

表 3　2组患者术后并发症情况比较*n*(%)

分组	切开感染	出血情况	恶心呕吐	胆汁漏	尿潴留	总计
常规组	5	3	3	1	2	14(40.00)
干预组	2	1	1	0	0	4(11.43)[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

间、住院时间、住院费用均低于常规组, 差异有显著性(*P*<0.05, 表1).

2.2 2组患者术后活动度情况 干预组在术后4 d和出院时活动距离和活动时间均优于常规组(*P*<0.05, 表2).

2.3 2组患者术后并发症情况比较 干预组并发症以感染为多, 总发生率为4例(11.43%); 常规组并发症以术后感染较多(5例), 出血和恶心呕吐次之(各3例), 总发生率为40.00%, 二者比较差异有统计学意义(*P*<0.05, 表3).

2.4 2组患者肝功能变化比较 2组干预前后谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)比较, 差异有显著性(*P*<0.05); 干预后干预组ALT、AST、TBIL、PTA变化均明显于对照组, 二者比较差异有显著性(*P*<0.05, 表4).

3 讨论

随着科学技术的发展和人们健康意识的增强, 传统的护理模式已不能满足目前患者的需要, 而方便、快捷、实用的特色护理方法已经广泛应用于临床, 尤其适用于外科手术患者. 术后延续性护理是一种新型护理模式, 能更全面更快的适应护理学的发展和患者的术后需求. 胆囊结石是胆道系统常见多发疾病, 单纯的胆囊结石可通过腹腔镜手术或开腹手术进行手术治疗. 但是对于合并有肝硬化门静脉高压症时给手术切除胆囊增加了难度, 容易发生出血、肝衰竭、腹腔感染等情况. Elshaer等[3]报道, 胆囊切除术可用于大部分胆囊结石伴肝硬化门静脉高压症的患者, 并且能够取得良好的手术效果. 国内外学者认为, 对于肝功能Child-Pugh A、B级患者, 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是安全可行的[4-6]. 积极做好术后延续性护理干预[7-10], 对术后伤口的恢复和降低并发症有着重要意义. 护理人员可根据患者术后情况进行针对性护理, 如术后情志护理、术后中医药食护理、中医特色护理和中医音乐护理等, 不但丰富了护理学科的内容, 也促进了护理学科的进一步发展, 提升了护理质量, 获得了满意疗效[11-13]. 本研究结果表明, 在实施延续性护理干预后干预

表 4　2组患者干预前后肝功能变化比较 (mean±SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)	PTA(%)
常规组				
治疗前	436.5±76.2	107.5±35.2	94.5±22.3	24.1±7.5
治疗后	87.4±12.7[a]	76.4±17.5[a]	73.5±19.8[a]	37.9±9.5[a]
干预组				
治疗前	437.1±79.8	108.8±36.3	95.2±21.4	24.6±7.4
治疗后	61.3±11.6[ac]	44.5±14.4[ac]	45.7±12.6[ac]	48.4±8.3[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组, [c]*P*<0.05 *vs* 干预组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; PTA: 凝血酶原活动度.

同行评价

作者从护理干预角度, 探讨胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症者, 在腹腔镜下行胆囊切除治疗的影响, 得到有益的结果. 文章具有一定的新意, 提示护理工作的重要性及及时性, 值得分享.

组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间、住院费用均低于常规组(*P*<0.05); 通过中医耳穴按压和足阳明胃经穴位的按摩, 能明显改善术后患者的活动距离和活动时间(*P*<0.05); 干预组伤口感染2例, 可能是术中胆汁尚未吸净, 胆汁中所含的细菌会引起腹腔感染; 术后出血1例, 量较少; 恶心呕吐1例, 可能与胆囊切除后胆囊不能正常分泌促进消化有关. 所以腹腔镜行胆囊手术用时短, 切口小, 术后并发症、切口感染及出血等发生较少, 有利于患者快速康复[14,15].

总之, 术后延续性护理干预对LC治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症, 可缩短手术时间和住院时间, 减少术中出血量, 降低并发症.

4　参考文献

1 周永昌, 郭万学. 超声医学. 第4版. 北京: 科学技术出版社, 2000: 468
2 叶任高. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 483-484
3 Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for "difficult gallbladders": systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2015; 150: 159-168 [PMID: 25548894 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1219]
4 Nguyen KT, Kitisin K, Steel J, Jeyabalan G, Aggarwal S, Geller DA, Gamblin TC. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy: results and practical recommendations. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 192-197 [PMID: 21309937 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00270.x]
5 Quillin RC, Burns JM, Pineda JA, Hanseman D, Rudich SM, Edwards MJ, Tevar AD. Laparoscopic cholecystectomy in the cirrhotic patient: predictors of outcome. *Surgery* 2013; 153: 634-640 [PMID: 23305593 DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.012]
6 de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholecystolithiasis. *Br J Surg* 2013; 100: 209-216 [PMID: 23034741 DOI: 10.1002/bjs.8911]
7 黄秋环, 浦涧, 黄丽伟, 龙丽珍, 梁明佩. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术患者中的应用. 中国医药导报 2012; 9: 131-133
8 邹咏娥. 全程优质护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 护理实践与研究 2012; 9: 45-46
9 张妍, 皮红英. 术后延续性护理服务应用的研究进展. 中华现代护理杂志 2010; 16: 3595-3596
10 蒋亚明, 刘丽芳, 张敏. 中西医结合护理腹腔镜胆囊切除术患者疗效观察. 河北中医 2014; 36: 297-298
11 陶洪英. 综合护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者胃肠功能恢复及并发症的影响. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 139-140
12 刘晓玲. 综合护理干预措施在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 3579-3580
13 阮思华. 综合护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者的临床应用体会. 河南外科学杂志 2015; 21: 139
14 史建中, 钱同青, 王家兴, 邱伟, 曹正清. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹的临床探讨. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 248-252
15 方驰华, 叶荣强, 项楠, 范应方, 陈建新, 刘星星. 门静脉高压症患者门静脉系统的三维重建特点. 中华消化外科杂志 2012; 11: 143-147

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

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.v25.i2.190

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 190-193
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点

朱 勇, 李 丽, 张跃新

背景资料
新疆医科大学第一附属医院肠道门诊感染性患者在夏秋季患者多发, 有助于相关实验的资料收集整理分析, 通过回顾性分析, 较为客观、真实, 利于感染性腹泻病原体流行病学规律的进一步认识, 以采取科学合理的诊治措施.

朱勇, 新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

李丽, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

朱勇, 主治医师, 主要从事急救医学方向的研究.

作者贡献分布: 课题设计由张跃新、朱勇及李丽共同完成; 研制过程、试剂提供、数据分析由朱勇与李丽共同完成; 朱勇与李丽共同参与论文写作.

通讯作者: 张跃新, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心. 122816029@qq.com

收稿日期: 2016-10-09
修回日期: 2016-11-15
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases

Yong Zhu, Li Li, Yue-Xin Zhang

Yong Zhu, Emergency Trauma Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Li Li, Yue-Xin Zhang, Infectious Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yue-Xin Zhang, Chief Physician, Infectious Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Carp Hill South Road, New District, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 122816029@qq.com

Received: 2016-10-09
Revised: 2016-11-15
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To investigate the clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea.

METHODS

The clinical and etiological characteristics of 216 cases of infectious diarrhea collected in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2012 to 2014 were analyzed retrospectively. Count data were compared using χ^2 test.

RESULTS

Of 3215 infectious diarrhea patients treated over the three years, 216 had positive fecal bacterial culture, including 112 cases of pathogenic *Escherichia coli* (*E. coli*) infection (51.8%), 64 cases of Shigella infection (29.6%), 23 cases of *Vibrio parahaemolyticus* infection (10.6%), and 17 cases of Salmonella infection (7.8%). Diarrhea patients were seen more commonly in May and October each year. The clinical manifestations of pathogenic *E. coli* infection were abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting, and dehydration, while those of Shigella infection were fever, abdominal pain, diarrhea, and tenesmus.

CONCLUSION

The positive rate of fecal bacteria culture in patients with infectious diarrhea is low, and the diarrhea is caused mainly by *E. coli* and Shigella. There are differences in clinical manifestations between *E. coli* and Shigella infections.

同行评议者
缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病防制所; 王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; *Escherichia coli*; Shigella

Zhu Y, Li L, Zhang YX. Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 190-193 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/190.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.190

摘要

目的

了解细菌感染性腹泻的临床及病原学特点.

方法

回顾性分析2012-2014年新疆医科大学第一附属医院216例感染性腹泻患者的临床及病原学特点. 计数资料行χ^2检验.

结果

3年间因感染性腹泻就诊的3215例患者中, 216例粪细菌培养阳性, 包括致病性大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染112例(51.8%), 志贺菌属感染64例(29.6%), 副溶血弧菌感染23例(10.6%), 沙门菌属感染17例(7.8%); 腹泻就诊者在每年5-10 mo多见; 致病性*E. coli*感染临床表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐, 可伴有脱水, 志贺菌属感染临床表现为发热、腹痛、腹泻、里急后重感.

结论

感染性腹泻患者粪细菌培养阳性率不高, 仍以*E. coli*、志贺菌属为主, 不同细菌感染腹泻患者临床表现有差异.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻; 大肠埃希菌; 志贺菌属

核心提要: 分析2012-2014年新疆医科大学第一附属医院肠道门诊216例感染性腹泻患者的临床及病原学特点, 总体粪细菌培养阳性率不高, 仍以大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、志贺菌属等常见为主, 不同细菌感染腹泻患者临床表现有差异, 有助于指导治疗. 儿童组中仍然是以*E. coli*感染感染为主, 但临床表现无特异性, 需注意鉴别, 新疆虽属内陆地区, 副溶血性弧菌感染有增多趋势.

朱勇, 李丽, 张跃新. 细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 190-193 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/190.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.190

0 引言

急性细菌感染性腹泻患病率高, 可影响健康、危及生命并造成重大经济损失. 全球每年估计发生30-50亿例次腹泻, 死亡人数达300-500万[1], 本研究分析了2012-2014年新疆医科大学第一附属医院感染科肠道门诊216例由不同病原菌所致感染性腹泻的临床及病原学特点, 了解不同病原菌所致感染性腹泻的临床表现, 有助更好地治疗该类疾患.

1 材料和方法

采用回顾性分析, 收集2012-01/2014-12因腹泻在新疆医科大学第一附属医院肠道门诊就诊的患者资料. 所有患者收集人口学资料, 记录临床表现, 行粪常规检查和粪便培养. 粪细菌培养仪器型号: VITEK 2 compact, 生产厂家: 梅里埃, 仪器在有效期内, 分别采用硫柠胆蔗培养基和沙门志贺属琼脂培养基分离细菌, 取纯培养菌落, 采用生化法鉴定病原. 针对其中粪细菌学阳性病例, 比较其临床及实验室资料.

统计学处理 采用SPSS13.0软件分析统计资料, 计数资料行χ^2检验, 构成比以率表示. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2012-01/2014-12就诊于新疆医科大学第一附属医院肠道门诊的3415例患者中, 检测标本699份, 共分离到216例株菌, 检出率为30.9%. 病原谱分布如下: 致病性大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染112例, 占51.8%; 志贺菌属感染64例, 占29.6%; 副溶血弧菌感染23例, 占10.6%; 沙门菌属感染17例, 占7.8%.

2.1 细菌感染性腹泻患者的流行病学特征 (1)人群分布: 216例患者中男性112例, 女性71例, 男女人数之比为1.5∶1.0; 年龄l-84岁, 平均35.2岁±11.7岁; (2)患者年龄特征: 患者主要集中在14岁以下的儿童组, 检出率39.7%(31/78); 14-19岁年龄组, 检出率34.7%(25/72). 成年组中, 其中30-39岁年龄组肠道各种致病菌均有检出, 阳性检出率最高, 达到36.6%(66/180), 60岁以上的老年组检出率较低28.7%(23/80). 每种病原在患者中的年龄分布各不相同. 致病性*E. coli*

研发前沿
感染性腹泻是腹泻的常见疾病, 长期动态的研究、观察, 有助于对该类疾患的有效掌控, 本实验中缺少对特定人群, 如职业等因素影响. 同时缺少最有力的药敏结果, 目前耐药性细菌的变迁, 造成治疗延误, 这对指导抗生素的应用都是遗憾, 有望改进.

相关报道
相关文献报道较多, 许多研究都注意到了细菌培养及药敏结果, 有些研究进入到细胞免疫、分子生物学等基础研究, 但与临床紧密结合的报道较少.

创新盘点
本文中感染性腹泻的常见病原菌、人群分布、年龄分布与前人报道基本吻合, 但新疆地区近年来类似论文不多, 有助于特定地区对此疾患的进一步认知. 本文虽样本数不多, 但却再次印证了不同病原菌感染所致的临床差异.

表 1 不同年龄组患者病原菌感染情况*n*(%)

年龄(岁)	检测数(*n*)	*E. coli*	志贺菌属	副溶血弧菌	沙门菌属	合计
<14	78	19(24.3)	7(8.9)	2(2.5)	3(3.8)	31(39.7)
14-19	72	6(8.3)	14(19.4)	3(4.16)	2(2.7)	25(34.7)
20-29	165	5(3.0)	19(11.5)	4(2.4)	2(1.2)	30(18.8)
30-39	180	43(23.8)	11(6.1)	8(4.4)	4(2.2)	66(36.6)
40-59	124	28(22.5)	6(4.8)	4(3.2)	3(2.4)	41(33.0)
≥60	80	11(13.7)	7(8.7)	2(2.5)	3(3.7)	23(28.7)
合计	699	112	64	23	17	216

E. coli: 大肠埃希菌.

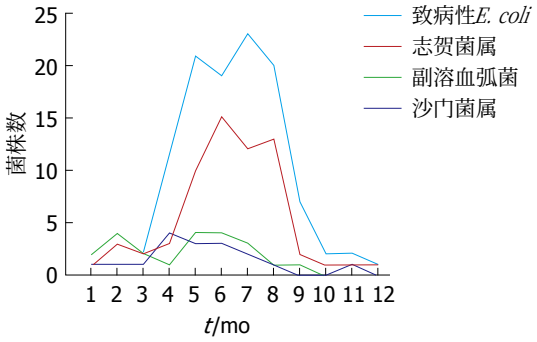


图 1 3年来不同病原菌感染月份分布图. *E. coli*: 大肠埃希菌.

则以14岁以下儿童组检出率最高, 检出率为24.3%(19/78), 其次为30-39岁与40-49岁年龄组, 检出率分别为为23.8%和22.5%. 志贺菌以14-19岁和20-29岁年龄组检出率较高, 分别为19.4%(14/72)、11.5%(19/165); 副溶血性弧菌、沙门菌各年龄组检出率没有明显差异(表1).

2.2 细菌感染性腹泻的季节分布 肠道感染发病季节的比较如图1. 从月份分布来看, 致病性*E. coli*感染以5-10 mo多见, 占所有病例的90.4%, 其中又以6-9 mo为高发时期, 占84.2%. 志贺菌属感染以6-9 mo多见, 其余月份相对少见. 副溶血弧菌、沙门菌属感染全年均有发生, 但他们的阳性检测率较少.

2.3 不同病原菌所致细菌感染性腹泻的临床表现 *E. coli*与志贺菌属感染在本研究人群中多见, 比较主要在这两者中进行. 其中*E. coli*感染患者常见发热、腹痛、呕吐、腹泻次数、便常规阳性等表现; 而志贺菌属感染患者常见表现为发热、腹痛、里急后重感、腹泻次数、脱水体征, 对两者临床表现进行统计学分析发现, 其差异具有统计学意义($\chi^2=72.61$, $P<0.05$). 副溶血弧菌感染者出现呕吐多见, 症状以消化系症状如腹痛、腹泻、脱水体征表现为主, 而沙门菌属感染部分患者亦可以里急后重感(23.5%), 便常规检测阳性发现率较高(70.5%)其余表现无临床特异性(表2).

3 讨论

引起感染性腹泻的病原菌种类较多, 不同国家和地区受环境、经济条件和生活方式影响, 引起腹泻病的主要病原体有所不同, 城市仍以志贺菌、沙门菌、肠致泻性大肠杆菌和空肠弯曲菌为主[2,3].

本次研究结果显示, 新疆医科大学第一附属医院是新疆地区的一所综合性医院, 承担了当地的重要医疗卫生服务工作. 该院肠道门诊收治以急性腹泻为主要症状的患者, 包括大量感染性腹泻患者, 有一定的区域代表性, 且本地相关文献报道少见. 近3年, 该院肠道门诊就诊人数与细菌分离率均有下降, 可能与食品卫生监督工作加强、人民生活水平提高有关. 该院肠道门诊就诊患者细菌性感染性腹泻位于首位的病原是*E. coli*, 其次是志贺菌、副溶血性弧菌和沙门菌. 主要病原菌的流行具有人群和时间的分布特点, 且不同病原菌临床表现具有差异性. 从人群分布来看, 每种病原在患者中的年龄分布各不相同, 致病性*E. coli*则以14岁以下儿童组检出率最高, 志贺菌以14-19岁和20-29岁年龄组检出率较高, 副溶血性弧菌、沙门菌各年龄组检出率没有明显差异, 与先前报道类似[4,5]. 从月份分布来看, 以夏秋季发病者最为多见, 与既往研究结果一致[6]. 不同病原菌所致肠道感染的临床表现比较, 其中*E. coli*与志贺菌属2组间部分临床表现差异具有统计学意义, 为今后有针对性地防控某种病

应用要点
实际应用中, 患者的临床表现是第1位的, 往往先经验性抗感染等对症处理, 不同临床表现, 结合便常规表现多引导了抗生素的使用, 本实验中的不同病原菌感染临床表现有助于指导经验性治疗, 但科学的诊治依据应该根据多次的细菌培养及药敏结果, 以后临床中有望能够出现快速的细菌培养诊断仪器设备, 以利于临床.

表 2　不同病原菌所致肠道感染的临床表现比较*n*(%)

临床表现	*E. coli*	志贺菌	副溶血弧菌	沙门菌属
发热	41(36.6)[a]	53(82.8)	4(17.4)	3(17.60)
腹痛	42(37.5)[a]	44(68.7)	7(30.4)	2(11.70)
呕吐	56(50.0)	23(35.9)	14(60.8)	2(11.76)
里急后重	11(9.8)[a]	45(70.3)	4(17.4)	4(23.50)
脱水体征	16(14.2)[a]	50(78.1)	11(47.8)	3(17.60)
腹泻>5次	67(59.8)[a]	58(90.6)	13(56.5)	7(41.10)
便常规阳性	45(40.1)	50(78.1)	11(47.8)	12(70.50)

[a]*P*<0.05 *vs* 志贺菌. *E. coli*: 大肠埃希菌.

原体的传播、并对其正确诊断与治疗指引了方向.

本研究中*E. coli*与志贺菌属感染多见.*E. coli*感染虽然在儿童组检出率较高, 但其临床表现无特异性, 注意多进行鉴别诊断[7-9]. 研究中还发现即使无典型的急后重、黏液脓血便症状等细菌性痢疾典型症状的腹泻人群中, 同样应注意是否为志贺菌属感染[10,11]. 副溶血性弧菌是另一种重要的肠道致病菌, 其引起的散发性腹泻或食物中毒所占的比例位居我国微生物食源性疾病的首位[12]. 近年来, 由于新疆地区人群生活水平提高及饮食习惯的改变, 对海产品等的食用量增加, 人群暴露几率增大, 副溶血弧菌感染人数增加, 因此, 应该对既往多发于沿海地区的副溶血性弧菌引起的感染性腹泻的防控提高重视. 而在此次研究中常见的沙门菌感染发现较少, 3年间总体细菌培养阳性率较低, 可能与下列因素有关: 感染性腹泻中仅不到一半为细菌感染; 可能有不能明确的病原体; 不同细菌对培养基的要求不同, 且部分患者已口服过抗生素后就诊; 不同职业人群所致发病率由于阳性样本较少, 未行相关统计学处理; 上述因素可能导致统计误差与偏倚[13-15]. 另外本实验中因细菌培养后的药敏结果少, 未纳入本实验组进行统计分析, 今后要加强对感染性腹泻病原体流行病学规律的进一步认识, 以采取科学合理的诊治措施, 降低其发病率, 进行有效的预防和诊治.

4　参考文献

1 DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009; 361: 1560-1569 [PMID: 19828533 DOI: 10.1056/NEJMcp0904162]
2 张昕, 高永军, 冯子健, 王子军, 冉陆. 2008年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3370-3375
3 张晓宇, 吴守芝, 李一航. 2003-2007年西安市感染性腹泻细菌病原学监测结果分析. 疾病监测 2008; 23: 34-36
4 杨乐. 急性感染性腹泻病原菌的分布及其耐药性分析. 中国实用医药 2013; 8: 137-138
5 王辉, 杨崇广, 牛辰. 细菌的群体性行为与耐药. 微生物与感染 2011; 6: 122
6 林东昉, 齐绪林, 徐晓刚. 细菌感染性腹泻2380例临床及病原学分析. 中华传染病杂志 2010; 21: 126-127
7 龚智翔, 曾玫, 朱启镕, 倪武, 缪晓辉. 上海地区儿童A组轮状病毒腹泻的分子流行病学. 中华传染病杂志 2012; 30: 288-292
8 龚四堂. 提高对儿童急性感染性腹泻病的认识. 中华儿科杂志 2016; 54: 481-482
9 于国慧. 北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析. 临床儿科杂志 2010; 28: 535-538
10 刘桂荣, 刘园. 北京市2001-2004年志贺菌菌型分布及变迁分析. 中国公共卫生 2005; 21: 719
11 缪晓辉. 对感染性腹泻的新认识. 中华传染病杂志 2006; 24: 217-219
12 刘秀梅, 陈艳, 王晓英, 计融. 1992-2001年食源性疾病暴发资料分析-国家食源性疾病监测网. 卫生研究 2004; 33: 725-727
13 何战英, 窦相峰, 刘桂荣, 曲梅, 高志勇, 严寒秋, 刘园, 林晖, 王全意. 北京市2008-2009年沙门菌感染性腹泻现况研究. 中华流行病学杂志 2010; 31: 1438-1439
14 曲梅, 阚飙, 黄芳, 张新, 张代涛, 崔志刚, 刘桂荣, 何战英, 窦相峰, 王全意. 北京市2008-2009年沙门菌流行特征和分子分型. 中华预防医学杂志 2011; 45: 113-117
15 田耕, 王晶, 李全瑞, 王久伶, 刑建刚, 康丽红. 北京市重症感染性腹泻病原学和耐药性分析289例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1137-1139

编辑: 闫晋利　电编: 胡珊

名词解释

副溶血性弧菌: 为革兰氏阴性杆菌, 呈弧状、杆状、丝状等多种形状, 无牙孢. 进食含有该菌的食物可致食物中毒, 也称嗜盐菌食物中毒. 临床上以急性起病、腹痛、呕吐、腹泻及水样便为主要症状. 副溶血性弧菌是一种海洋细菌, 主要来源于鱼、虾、蟹、贝类和海藻等海产品. 此菌对酸敏感, 在普通食醋中5 min即可杀死; 对热的抵抗力较弱.

同行评价

本文思路正确, 采取的方法具有一定的科学性, 结果具有一定参考价值.

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.v25.i2.194

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 194-198
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性

杨 湾, 张春椿

背景资料
十二指肠溃疡患者脾胃湿热证是常见的慢性疾病之一. 此病的发病率男性略高于女性患者, 节律性和周期性是其典型特征. 作为一种全球性消化系统常见疾病之一, 该病的病程较长, 易产生并发症, 严重影响了人体健康.

杨湾, 浙江中医药大学药学院 浙江省杭州市 311200

张春椿, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 311200

杨湾, 主要从事中药方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由杨湾与张春椿设计和共同完成; 文章数据处理与写作由杨湾完成.

通讯作者: 杨湾, 311200, 浙江省杭州市滨江区滨文路1号, 浙江中医药大学药学院. 3100297940@qq.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-06
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2017-01-18

Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome

Wan Yang, Chun-Chun Zhang

Wan Yang, College of Pharmacy, Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Chun-Chun Zhang, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wan Yang, College of Pharmacy, Zhejiang Traditional Chinese Medical University, 1 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. 3100297940@qq.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-10-06
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup and nizatidine tablets in the treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome.

METHODS

Eighty duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome treated from January 2015 to May 2016 were randomly divided into either an experimental group to receive Jiuwei Xiaoyang soup (n = 40) or a control group to receive nizatidine tablets (n = 40). The treatment lasted six weeks in both groups. The rates of clinical improvement, gastroscopic improvement, and recurrence were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of clinical improvement (*e.g.*, dry mouth and body weight) was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of ulcer recurrence was significantly lower in the experimental group than the control group ($P < 0.05$). The rate of gastroscopic improvement did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Jiuwei Xiaoyang soup is superior to nizatidine tablets in improving clinical symptoms and

同行评议者
袁红霞, 研究员, 天津中医药大学

reducing ulcer recurrence in duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenal ulcer; Spleen; Jiuwei Xiaoyang soup; Nizatidine tablets

Yang W, Zhang CC. Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 194-198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/194.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.194

摘要

目的

探讨九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及对相关安全性分析.

方法

临床选取2015-01/2016-05入浙江中医药大学附属第一医院治疗的十二指肠溃疡脾胃湿热证患者80例. 随机抽取40例患者使用九味消疡汤进行治疗, 将其作为实验组; 将另外的40例患者使用尼扎替丁片进行治疗, 将其作为对照组. 对2组患者治疗6 wk的疗程. 观察比较患者在治疗前后的临床症状改善率, 溃疡复发率以及胃镜下的改善率. 观察并比较幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的清除率. 从而客观评价九味消疡汤的疗效.

结果

使用九味消疡汤进行治疗的患者的临床改善率显著高于使用尼扎替丁片进行治疗的患者, 实验组的对患者口干口苦、身重肢倦等一些临床表现的改善显著高于对照组, 且2组数据差异具有统计学意义($P<0.05$); 在溃疡复发率的改善上, 在对2组患者的随访过程中发现, 实验组的复发率显著低于对照组, 数据差异具有统计学意义($P<0.05$). 在胃镜下的溃疡面积改善率方面, 使用九味消疡汤与使用尼扎替丁片的疗效并无太大差异, 2组数据差异无统计学意义($P>0.05$). 在*H. pylori*感染的清除方面, 使用九味消疡汤治疗的疗效明显优于使用尼扎替丁片, 且差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效更为显著. 九味消疡汤能够改善十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床症状, 对降低溃疡的复发率作用显著.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠溃疡; 脾胃湿热证; 九味消疡汤; 尼扎替丁片

核心提要: 使用九味消疡汤较尼扎替丁片对十二指肠溃疡患者脾胃湿热证的临床效果更显著, 且安全性较高, 更适合治疗脾胃湿热证患者.

杨湾, 张春椿. 九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 194-198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/194.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.194

0 引言

十二指肠溃疡是一种慢性溃疡, 主要发生在十二指肠处, 属于常见的消化性溃疡疾病之一[1]. 在春冬两季的发病率最高, 临床表现为腹痛、胀痛, 且具有周期性和节律性. 此病易反复发作, 不易治疗, 且容易引发严重的并发症. 据相关研究[2]发现, 十二指肠溃疡的发病率男性高于女性. 目前, 对于十二指肠的治疗, 西医主要使用可以降低胃酸的、加强胃黏膜保护的、促进胃动力的药物[3-5]. 在某种程度上, 这些西药的疗效快, 效果好, 被大多医生所选择, 但这些药物也往往会产生有害物质, 不良反应大, 并且在过多使用这些药物时, 容易产生耐药性, 不能根本地解决此疾病[6,7]. 近些年来, 开始有专家重视中药, 中药在治疗此疾病时有着显著优点[8]. 用中医药治疗可以显著降低药物的不良反应, 在降低复发率方面上, 中医药的作用也优于西药. 本病临床特点为胃脘灼痛、口干口苦、恶心等症状, 与中医脾胃湿热证的特点相符合. 中医认为, 湿热是由于脾胃不能正常运化谷物水液, 水反为湿, 谷反为滞. 临床上用清热化湿和胃止痛等方法可以取得较好的效果. 本研究使用九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效, 为

研发前沿

本文分析对比九味消疡汤和尼扎替丁片对十二指肠溃疡患者脾胃湿热证的临床效果. 从而选择更为有效的治疗药物, 提高患者的生活质量.

相关报道

有相关报道称, 十二指肠溃疡的发病机制是胃酸、药物、幽门螺旋杆菌等因素导致侵袭力过强, 而使黏膜的防卫力过低, 于是黏膜极易受损, 从而形成溃疡. 关于十二指肠溃疡的病因, 研究发现, 遗传因素与本病有极大关系, 另外不良的生活习惯也会增大本病的发生率, 如吸烟、经常酗酒等.

创新盘点
九味消疡汤能明显改善十二指肠溃疡脾胃湿热证的临床症状, 疗效优于尼扎替丁片.

使用中药治疗脾胃湿热证十二指肠溃疡提供参考价值, 同时分析中药与西药对患者不良反应的影响, 从而选取更优的治疗方式, 提高患者的生活质量.

1 材料和方法

1.1 材料 临床选取80例2015-01/2016-05入浙江中医药大学附属第一医院进行治疗的十二指肠溃疡脾胃湿热证患者, 其中随机抽取40例患者将其作为实验组, 使用九味消疡汤进行治疗, 九味消疡汤的组成成分: 黄芩10 g, 枳实6 g, 竹茹12 g, 法半夏10 g, 茯苓10 g, 生姜6 g, 陈皮6 g, 蒲公英6 g. 本药方由浙江中医药大学附属第一医院统一负责煎制, 将一剂药煎成两包, 每包的量在150 mL左右; 将另外的40例患者使用尼扎替丁片(湖南威特药业有限药业公司生产, 每盒0.15 g×14片, 批号为: H20090065)进行治疗, 将其作为对照组. 实验组患者的年龄18-64岁, 平均年龄35.5岁±6.5岁, 其中男性23例, 女性17例. 对照组患者的年龄19-64岁, 平均年龄34.5岁±7.5岁, 其中男性22例, 女性18例. 2组患者在年龄性别上均无统计学差异.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: 所有患者经电子胃镜确诊为十二指肠溃疡, 由中医临床验证为脾胃湿热证; 经胃镜检查发现有十二指肠溃疡的病灶, 处于A2期; 本研究获浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书. 排除标准: 有出血、癌变等相关并发症的患者; 年龄未满18岁或超过65岁; 合并有心脑血管、肝肾和造血系统等严重疾病患者.

1.2.2 幽门螺杆菌检测: 对2组患者进行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测, 按照《第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告》标准, 分别记录2组患者*H. pylori*阳性例数, 在治疗结束4 wk后, 记录检测*H. pylori*清除状况.

1.2.3 临床治疗: 实验组患者, 使用九味消疡汤治疗, 患者分别在上午和下午湿热后各服一包, 疗程为1 mo. 对照组患者, 使用尼扎替丁分散片治疗, 服用尼扎替丁分散片0.3 g/d, 于睡前服用, 疗程1 mo. 记录并分析患者用药的不良反应. 对患者在治疗前后用电子胃镜各检查1次, 观察治疗后的溃疡面积的愈合情况. 在治疗后的第3个月后对患者进行随访, 在胃镜下观察患者的十二指肠溃疡的复发情况.

1.2.4 疗效观察: 观察患者的临床症状, 体征的缓解情况, 按照《中药新药临床研究指导原则》拟定的标准对患者的临床疗效进行分级处理. 治愈: 症状、体征基本消失; 显效: 症状、体征明显改善; 有效: 患者的临床症状、体征有好转; 无效: 患者的临床症状体征无改善甚至加重. 胃镜下的疗效评定标准为, 治愈: 溃疡及周围炎症全部消失; 显效: 溃疡基本消失, 但炎症仍存在; 有效: 患者的溃疡面积缩小50%以上; 无效: 患者的溃疡面积缩小50%以下. 统计并分析2组患者的愈合率(治愈率+显效率)及总有效率(愈合率+有效率).

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析, 等级资料采用秩和检验, 计量资料用mean±SD表示, 2组间比较采用*t*检验, 计数资料用百分率(%)表示, 采用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者资料的比较 本研究中实验组40例, 年龄18-64岁, 对照组19-64岁, 2组患者中病程最短12 mo, 最长9年. 2组患者的性别、平均年龄、平均病程比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.2 治疗前溃疡面积比较 经比较, 实验组患者治疗前溃疡面积(9.1 m^2±1.2 m^2)与对照组(9.0 m^2±1.3 m^2), 差异并无统计意义($t=3.023$, $P=0.069$).

2.3 2组患者临床疗效分析 2组患者经治疗后, 按照《中药新药临床研究指导原则》标准, 对患者进行疗效分类后, 发现经九味消疡汤治疗的患者组的治疗有效率显著高于使用尼扎替丁分散片治疗的对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.4 *H. pylori*的疗效对比 实验组的清除*H. pylori*的疗效显著好于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.5 治疗后胃镜下溃疡面积愈合比较 2组患者治疗后, 实验组愈合率为65%, 和对照组愈合率为62.5%, 差异无统计学意义($P>0.05$). 实验组的总有效率略高于对照组(85% *vs* 82.5%), 差异无统计意义($P>0.05$, 表4).

2.6 2组患者治疗后溃疡复发率情况 在治疗后的第3个月对患者随访过程中发现, 实验

应用要点
发生十二指肠溃疡脾胃湿热证的患者, 应考虑使用九味消疡汤进行治疗, 可以显著改善临床症状, 且减少溃疡复发率.

表 1　2组患者性别、年龄、病程的比较 (n = 40)

分组	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)
	男	女		
实验组	23	17	35.5±6.5	4.5±2.1
对照组	22	18	34.5±7.5	4.3±1.9
χ^2/t值	3.261		1.526	1.361
P值	0.161		0.263	0.557

表 2　2组患者治疗后临床疗效的比较 (n = 40)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
实验组	11	24	5	2	95.00%
对照组	4	8	18	10	75.00%
χ^2值					0.872
P值					0.034

表 3　2组患者治疗后*H. pylori*疗效对比 (n = 30)

分组	清除有效	清除无效	总有效率
实验组	15	15	50%
对照组	3	27	10%
χ^2值			2.823
P值			0.017

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 4　2组患者治疗后胃镜下溃疡面积愈合比较 (n = 40)

分组	治愈	显效	有效	无效	愈合率	总有效率
实验组	13	13	8	6	65.0%	85.0%
对照组	13	12	8	7	62.5%	82.5%
χ^2值					7.001	1.671
P值					0.062	0.523

表 5　2组患者治疗后溃疡复发率比较 (n = 32)

分组	复发例数	复发率
实验组	3	9.4%
对照组	13	40.6%
χ^2值		6.772
P值		0.029

组的复发率显著低于对照组复发率(6.3% *vs* 50.0%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.7 2组患者对药物的不良反应比较 在临床治疗期间, 2组患者均未出现不良反应症状, 2组患者的生命体征在治疗前后均未出现明显变化, 说明九味消疡汤对人体无明显不良反应, 安全性相对较高.

3 讨论

十二指肠溃疡是一种常见的消化系统疾病[9-11]. 据大量的研究[12,13]表明, 十二指肠溃疡主要受胃酸、胃蛋白酶以及*H. pylori*的影响, 其中不良的生活习惯也是导致十二指肠溃疡发生的因素之一. 对于本病的治疗, 传统方法主要是抑酸, 从而促进溃疡的愈合. 中医学认为本病是由于脾肾虚弱、饮食等因素导致的[14,15]. 如

名词解释

九味消疡汤成分: 黄芩10 g, 枳实6 g, 竹茹12 g, 法半夏10 g, 茯苓10 g, 生姜6 g, 陈皮6 g, 蒲公英6 g. 其在组方上结合主次兼顾原则, 综合运用各种药物的性能, 从而达到保护黏膜、促进溃疡愈合的目的.

同行评价
本文运用九味消疡汤对于改善十二指肠溃疡临床症状的作用明显. 相较于尼扎替丁片, 九味消疡汤的疗效更好, 且复发率低, 建议使用.

经常吸烟、酗酒将极大增大此疾病的发生率. 中医认为本病的病位在胃, 并且与脾肝有密切的关系. 相关学者发现, 十二指肠溃疡患者的症状如口干口苦、恶心、胃脘灼痛等症状与脾胃湿热证的表现一致, 因此采用清热祛湿、健脾和胃的方法较为有效. 由于脾胃虚弱, 导致脾胃不能运化谷物水液, 热邪伤胃、伤脾. 因此采用清热祛湿和胃止痛才是治疗的根本之法. 本研究采用九味消疡汤对患者治疗, 通过与对照组的比较从而得出九味消疡汤对十二指肠溃疡的疗效.

本研究表明, 在治疗十二指肠溃疡脾胃湿热证上, 使用九味消疡汤对比尼扎替丁片的效果更好. 九味消疡汤的组成成分是温胆汤的基础上再加上黄芩, 蒲公英和减去的大枣. 黄芩有清热燥湿的功效, 半夏可燥湿化痰, 枳实可祛痞化湿行气, 竹茹和陈皮则可清热和胃, 蒲公英的作用是清热消痛, 此方具有化湿清热, 理气导滞的作用. 在改善口干口苦等一些临床症状上, 使用九味消疡汤的组别的总有效率达到95%, 显著高于对照组的75%, 数据差异具有统计学意义(P<0.05). 胃镜下的愈合情况2组的差异不大, 说明九味消疡汤对提高胃黏膜的保护力有显著作用. 在对2组患者随访的过程中发现, 实验组的十二指肠溃疡复发率为6.3%, 而使用尼扎替丁片的对照组的复发率则高达50%, 显著高于实验组, 数据差异具有统计学意义(P<0.05). 说明九味消疡汤可以在抑制溃疡复发上发挥重要作用.

总之, 九味消疡汤可以明显修复溃疡黏膜, 显著降低溃疡的复发率; 使用九味消疡汤比使用尼扎替丁分散片更安全有效, 具有推广应用的价值.

4 参考文献

1 Mao HV, Lak BV, Long T, Chung NQ, Thang DM, Hop TV, Chien NN, Hoan PQ, Henley KS, Perez-Perez GI, Connor BA, Stone CD, Chey WD. Omeprazole or ranitidine bismuth citrate triple therapy to treat Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 97-101 [PMID: 10632652 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00659.x]

2 Grodos D, Tonglet R. Maitriser un espace sanitaire coherent et performant dans les villes d'Afrique subsaharienne: le district de sante a l'epreuve. *Trop Med Int Health* 2015; 7: 977-992 [DOI: 10.1046/j.1365-3156.2002.00925.x]

3 Uhler ML, Budinger GR, Gabram SG, Zinaman MJ. Perforated duodenal ulcer associated with ovarian hyperstimulation syndrome: Case Report. *Hum Reprod* 2001; 16: 174-176 [PMID: 11139559 DOI: 10.1093/humrep/16.1.174]

4 Tsai SH, Chang WC, Chu SJ, Wu CP. Chest pain during triple therapy for duodenal ulcer. *Intern Med J* 2007; 37: 198-199 [PMID: 17316343 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01292.x]

5 Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mele MR, Lapertosa L, Patetta R, Dallorto E, Vassallo A, Mansi C, Vigneri S, Celle G. Circadian gastric acidity in Helicobacter pylori positive ulcer patients with and without gastric metaplasia in the duodenum. *Gut* 1996; 39: 508-512 [PMID: 8944557 DOI: 10.1136/gut.39.4.508]

6 朱芳. 九味消疡汤治疗十二指肠溃疡脾胃湿热证的临床疗效观察. 湖南中医药大学 2015; 23: 2-32

7 张文利, 刘莉平, 王娅兰. 雷贝拉唑联合尼扎替丁治疗十二指肠球部溃疡疗效观察. 中国保健营养旬刊 2014; 9: 2-23

8 张在晨. 活血健脾汤配西药治消化性溃疡120例疗效分析. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2014; 65: 163-164

9 Sadakane Y, Kusaba K, Nagasawa Z, Tanabe I, Kuroki S, Tadano J. Prevalence and genetic diversity of cagD, cagE, and vacA in Helicobacter pylori strains isolated from Japanese patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 981-986 [PMID: 10563667 DOI: 10.1080/003655299750025075]

10 Eliakim R, Alpers DH, Oren R, Fich A, DeSchryver-Kecskemeti K. Abundance of surfactant-like particles reflects mucosal integrity in patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1996; 39: 353-359 [PMID: 8949636 DOI: 10.1136/gut.39.3.353]

11 Clarke PM, Gregory R, Salomon JA. Long-term disability associated with war-related experience among Vietnam veterans: retrospective cohort study. *Med Care* 2015; 53: 401-408 [PMID: 25768060 DOI: 10.1097/MLR.0000000000000336]

12 Aitken M, Arnett C. Improving the Competence of Elementary School Teachers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 10: 12-102

13 Chang YW, Oh HC, Jang JY, Hwangbo Y, Lee JW, Lee HJ, Joo KR, Dong SH, Kim SS, Kim HJ, Kim BH, Chang R. IL-1beta and IL-8, matrix metalloproteinase 3, and pepsinogen secretion before and after H. pylori eradication in gastroduodenal phenotypes. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1184-1193 [PMID: 18609140 DOI: 10.1080/00365520802130209]

14 Muro J J. Programed Instruction: A Positive Point of View. *Health Phys* 2015; 96: 207-220

15 Macdonald N. Le vaccin contre le virus du papillome humain: risques et realties. *CMAJ* 2014; 179: 505-508 [DOI: 10.1503/cmaj.081259]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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.v25.i2.199

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 199-203
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比

贺 亭, 杨引洪, 张桢贞

贺亭, 浙江中医药大学附属第三医院特检科 浙江省杭州市 310005

杨引洪, 江西吉安市妇幼保健院功能科 江西省吉安市 343000

张桢贞, 江西省赣州市中医院功能科 江西省赣州市 343000

贺亭, 医师, 主要从事腹部超声诊断方面的研究.

作者贡献分布: 贺亭对此文作主要贡献; 此课题由贺亭与杨引洪设计; 研究过程由贺亭操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨引洪提供; 数据分析由贺亭、杨引洪及张桢贞共同完成; 本论文写作由贺亭完成.

通讯作者: 杨引洪, 343000, 江西省吉安市吉州区吉福路28号, 江西吉安市妇幼保健院功能科. 369397515@qq.com
电话: 0796-832498

收稿日期: 2016-10-12
修回日期: 2016-11-14
接受日期: 2016-11-24
在线出版日期: 2017-01-18

Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception

Ting He, Yin-Hong Yang, Zhen-Zhen Zhang

Ting He, Special Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Yin-Hong Yang, Department of Functional Medicine, Ji'an Maternal and Child Health Care Hospital, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Zhen-Zhen Zhang, Department of Functional Medicine, Ganzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ganzhou 343000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yin-Hong Yang, Department of Functional Medicine, Ji'an Maternal and Child Health Care Hospital, 28 Jifu Road, Jizhou District, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China. 369397515@qq.com

Received: 2016-10-12
Revised: 2016-11-14
Accepted: 2016-11-24
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To compare ultrasound and X-ray in the diagnosis of infantile intussusception and in the monitoring of enema treatment.

METHODS

From February 2015 to July 2016, 120 children with intussusception treated at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University were selected and divided into an ultrasound group and an X-ray group, with 60 cases in each group. Ultrasound-guided water enema reduction treatment was used in the ultrasound group, while X-ray-guided air enema treatment was applied in the X-ray group. The diagnostic and therapeutic effects and complications were compared between the two groups.

RESULTS

The diagnostic accuracy was significantly higher in the ultrasound group than in the X-ray group (96.67% *vs* 85%, $P < 0.05$). The treatment success rate was also significantly higher in the ultrasound group than in the X-ray group (98.33% *vs* 78.34%, $P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the ultrasound group than in the X-ray group

背景资料
由于肠套叠经常伴有呕吐、腹痛、腹泻和上呼吸道感染等现象, 容易被误诊, 从而错过最佳治疗时间. 随着影像学技术的提高及其相关仪器设备的改良创新, 以及诊断治疗技术的提高, 都为治疗肠套叠提供了良好的基础环境.

同行评议者
管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

■研发前沿
快速准确的诊断以及有效的治疗方法是治愈小儿肠套叠病的研究重点. 如何保证和提高诊断的准确性, 减少治疗中的并发症是小儿肠套叠领域亟待解决的问题.

(11.67% *vs* 26.67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Ultrasound is better than X-ray in the diagnosis and treatment of infantile intussusception and has no radiation and better safety. Therefore, ultrasound can be the first choice in the diagnosis and treatment of infantile intussusception.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound; X-ray; Intussusception; Enema treatment

He T, Yang YH, Zhang ZZ. Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 199-203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.199

摘要

目的

探究、比较超声诊断与X射线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效和安全性.

方法

选取2015-02/2016-07在广西医科大学第一附属医院收治的确诊为小儿肠套叠患者120例, 分为超声组和X线组, 每组60例. 超声组在超声的监视下进行水压灌肠治疗, X线组在X线的监视下进行空气灌肠治疗, 观察、比较2组的诊断效果、治疗效果以及术后的并发症情况.

结果

超声组的诊断正确率为96.67%, X线组的诊断正确率为85%. 超声组高于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 在手术治疗方面, 超声组治疗的成功率为98.33%, X线组治疗的成功率为78.34%, 超声组高于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 超声组的不良反应并发症发生率为11.67%, X线组的不良反应并发症发生率为26.67%, 超声组低于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

超声在诊断及治疗小儿肠套叠方面优于X线. 且超声无辐射, 安全性也较好, 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

■相关报道
庞国富等研究了超声监视水压灌肠治疗小儿肠套叠的临床分析, 认为超声检查对肠套叠早期诊断明确, 超声监视下水压灌肠复位方法简便、复位率高、安全性好, 应作为小儿急性肠套叠的首选治疗方法.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声; X线; 肠套叠; 灌肠治疗

核心提要: 超声在诊断及治疗小儿肠套叠方面优于X线. 且超声无辐射, 安全性也较好, 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

贺亭, 杨引洪, 张桢贞. 超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 199-203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.199

0 引言

肠套叠属于一种小儿的急腹症, 发病突然, 病情恶化较快, 若不及时治疗, 会导致肠梗阻和肠坏死[1], 严重的会引发全身炎性反应综合征, 甚至危及生命[2]. 由于肠套叠经常伴有呕吐、腹痛、腹泻和上呼吸道感染等现象, 容易被误诊, 从而错过最佳治疗时间[3]. 因此, 快速准确的诊断以及有效的治疗方法是治愈小儿肠套叠病的研究重点[4]. 目前, 随着影像学技术的提高及其相关仪器设备的改良创新, 以及诊断治疗技术的提高, 都为治疗肠套叠提供了良好的基础环境[5]. 本研究通过比较超声与X线两种方法, 在小儿肠套叠的诊断和在其监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性, 分析探讨两种方法的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2016-07在广西医科大学第一附属医院进行治疗的肠套叠患儿120例, 分为观察组和对照组, 每组随机分为60例. 超声组中男32例, 女28例, 年龄4 mo-5岁, 平均年龄为3岁±1.5岁, 发病时间2.5-72.0 h, 平均发病时间为20.0 h±3.7 h; X线组中男31例, 女29例, 年龄4 mo-5岁, 平均年龄为3.0岁±1.2岁, 发病时间3-72 h, 平均发病时间20.0 h±5.6 h. 患儿的主要表现为哭闹不安、拒食呕吐、果酱样便、发热、腹部包块、腹胀、精神不佳等, 没有出现肌紧张、反跳痛、压痛等腹膜炎体征. 2组患者的性别、年龄、病情等比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 患者的诊断和治疗医生均为本院的副主任以上的医师.

1.2 方法

1.2.1 诊断方法: 超声组: 使用东芝SSA-325A超声诊断仪, 探头中心频率为4 MHz, 患儿仰卧, 多方位对腹部进行扫查, 多角度从结肠滑行至回盲部、肝曲、中腹部及脾曲处肠管. 诊断标准为在腹部探及肿块, 横断面呈“同心圆”或“靶环状”块影, 纵断面呈“套筒状”块影[6].

X线组: 使用东芝胃肠造影机, 患儿立卧, 对患儿腹部进行仔细上下左右全面扫查并拍腹部平片.

1.2.2 灌肠复位方法: 超声组: 取患儿仰卧位, 在超声监视下连续平行扫查, 进行纵横、十字交叉等多方位扫查, 找到液性的团块, 横面发现“同心圆”或“靶征”的征象, 纵面出现“套筒”征象, 再将37 ℃的生理盐水经导尿管以适当的流速注入肠管内, 探头跟随液体流向从直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠及回盲部直至达到肠套叠部位, 观察肠管, 随液体的流入缓慢退出导尿管, 然后在超声下行水压整复, 逐渐增加灌注压力, 当以上征象消失时证明复位成功[7].

X线组: 在进行灌气之前, 进行常规腹部透视观察肠套叠的部位和程度. 然后插入导尿管, 并进行灌气, 在X线下由低压开始用灌肠机注气, 当压力达到90 mmHg时, 放出肠内气体, 压力的升高, 会导致显示的腹部团块影逐渐向回盲部移动, 并最终消失[8]. 根据实际情况重复以上操作至复位. 在复位的时候, 可采取一些辅助性措施, 比如用手轻压患者肠管套部位的顶端, 帮助气体进入回盲瓣到达腹部中央的肠管.

1.2.3 观察指标: 超声组和X线组确诊人数和误诊人数, 计算诊断的准确率; 对灌肠复位治疗的成功率进行统计; 以及术后1 wk内呕吐、肠穿孔、腹胀、肠淋巴结肿大等不良症状的发生情况.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件对数据进行分析和处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声与X线诊断小儿肠套叠结果比较 超声组正确确诊58人, 漏诊2人, 准确率可达96.67%; X线组正确确诊51人, 漏诊9人, 准确率为85.00%. 超声组诊断效果优于X线组, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

表 1 2组方法治疗结果比较 [n = 60, mean±SD, n(%), min]

观察对象	复位成功	复位时间
超声组	56(93.33)	15.3±2.4
X线组	47(78.33)	16.4±3.1
χ^2/t值	5.551	0.38
P值	<0.05	>0.05

2.2 超声与X线灌肠治疗小儿肠套叠结果比较 超声组成功复位56人, 成功率为93.33%, 复位平均时间为15.3 min±2.4 min; X线组成功率为47人, 成功率为78.33%, 复位平均时间为16.4 min±3.1 min. 因此, 超声组的复位成功率高于X线组, 且差异有统计学意义(P<0.05); 但是2组的复位时间差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.3 2组治疗后并发不良症状的统计 术后一周内统计发生不良反应情况. 超声组发生呕吐的有2例, 肠穿孔的1例, 有腹胀现象的1例, 肠淋巴结肿大的2例. X线组发生呕吐的有3例, 肠穿孔的2例, 有腹胀现象的3例, 肠淋巴结肿大的8例. 其中, 超声组的淋巴结肿大人数和不良反应总人数低于X线组, 且差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

小儿肠套叠属于小儿常见的急腹症, 主要表现为急性肠道梗阻, 肠肠套叠[9]. 发病时患儿常伴有哭闹、呕吐、便血、腹胀和包块等症状[10]. 年龄段主要集中于5岁以下的婴幼儿, 发病性别差异, 男孩多于女孩; 肥胖者发病风险概率更高[11]. 导致小儿肠套叠的病因比较复杂, 有研究者发现婴儿回盲部系膜尚未完全固定或肠系膜过长、回盲部活动度过大是容易发生肠套叠的结构因素, 而生活习惯和环境的影响, 如饮食改变、气候变化、腹泻及病毒感染等也是导致发病的因素[12].

在治疗体位的选择上, 由于肠套叠属于腹部疾病, X线采用立位可以更好得观察、监控复位的情况和进展, 相对于卧位观察的范围更大, 诊断和治疗效率更高; 而B超采用水压灌肠的方式, 采取卧位一方面可以减少中立的影响, 较好地控制流速, 另一方面可以减轻小肠局部的压力过大, 平衡肠压. 均采用较好的体位来进行比较更有临床意义.

创新盘点
本文通过较高的样本量对比超声与X线诊断和治疗小儿肠套叠的效率, 增加了对不良反应现象的观察, 更加详细讨论了两种方法的优缺点, 提高了结果的可信度, 进一步细化了超声优于X线的指标和内容.

应用要点
超声的诊断准确率、复位成功率和术后并发症等不良反应均优于X线组, 且操作简单, 对患儿健康影响小. 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

名词解释
肠套叠: 肠套叠是指一段肠管套入与其相连的肠腔内, 并导致肠内容物通过障碍; 灌肠治疗: 灌肠治疗是用导管自肛门经直肠插入结肠灌注液体, 以达到通便排气的治疗方法.

表 2　2组方法术后不良反应比较 [n = 60, n(%)]

研究对象	呕吐	肠穿孔	腹胀	肠淋巴结肿大	合计
超声组	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	7(11.67)
X线组	3(6.67)	2(5.00)	3(5.00)	8(13.33)	16(26.67)
χ^2/t值	0.702	1.034	0.209	3.927	6.114
P值	0.402	0.309	0.648	0.048	0.013

X线诊断在诊断和治疗肠套叠中发挥着举足轻重的作用, 在很长的一段时间内, X线诊断及在X线监视下进行空气灌肠治疗为肠套叠的主要手段, 尤其是当前X线诊疗技术的迅猛发展, X线监视下气钡灌肠治疗小儿急性肠套叠的治愈率越来越高[13]. 但是, X线存在一定剂量的辐射, 对人体尤其是对小儿生殖细胞有一定的危害性, 所以减少X线对婴幼儿生长发育的危害[14], 越来越受到临床重视, 但是方法的改进和仪器的新性能会导致较高的时间成本和经济成本. 且X线影像一般不属于直接征象, 例如“杯口征”等, 因而诊断结果一般会带有一定的人为推测性质, 本组研究通过用X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗发现, 诊断的准确率为85%, 治疗的成功率为78.33%, 术后肠淋巴结肿大发病率为13.33%, 由此可见, 单一的X线诊断和治疗效果, 尤其是术后的不良反应已经逐渐不能满足现阶段人们的生活水平对疾病治愈的要求. 因此, 改进方法, 进一步提高X线的临床诊断和治疗效果或者寻找一种效率更高的新方法是十分必要的.

超声的应用可以说是肠套叠患者的福音, 与X线一样, 也是一种影像学手段, 但是相比之下, 超声操作相对简单, 还有一个很大的优势就是无辐射, 而且非侵入性也是减少术后并发症的一个有利因素[15], 因此, 超声逐渐成为诊断和治疗肠套叠疾病的主流方法, 本实验通过超声诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗发现, 诊断的准确率为96.67%, 治疗的成功率为93.33%, 术后肠淋巴结肿大发病率为3.33%, 以上三项指标均优于X线组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 本文研究认为超声临床价值高于X线, 主要原因为有些疾病, 例如肠息肉、肠重复囊肿等肿块在X线下与肠套叠相似, 易导致将肠套叠患者误诊为这些肿块类疾病, 增加了诊断的错误率. 在复位尚未完全成功而仍有套叠残留时, 空气或水溶性造影剂可通过病变区, 但X线透视引导无法明确区分, 有可能误判复位成功, 从而降低治疗的成功率. 在误诊的基础上增加了不必要的多次尝试, 可能造成不必要的并发损伤, 进而增加患者的安全隐患, 提高了并发症的发生风险. 由于小儿小肠型肠套叠的特殊性, 小肠积气较多, 采用超声显像能明显提高声像图分辨能力, 相对容易探及小肠套叠部位, 能提高确诊率. 而超声治疗复位成功的标准为: 肠套叠远端部分出现较长节段的液体充盈, 因此可以有效避免X线的上述弊端. 可见, 超声在诊断和治疗小儿肠套叠疾病中有更高的准确率和成功率, 由于其无创的特点也显著减少了术后并发症等不良反应的影响.

总之, 由于X线的诊断准确率、复位成功率和术后并发症均较差, 且有辐射, 对患儿有潜在的风险, 相比之下, 超声组的诊断准确率、复位成功率和术后并发症等不良反应均优于X线组, 且操作简单, 对患儿健康影响小. 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

4　参考文献

1 张敬东. B超监测水压灌肠治疗小儿肠套叠420例. 医学理论与实践 2013; 26: 188
2 周光辉. 空气灌肠复位和水压灌肠复位治疗小儿肠套叠的疗效观察. 中国中医药现代远程教育 2012; 42: 54
3 安妮妮, 吴璇昭, 熊彦, 罗淼, 申奇宏. B超引导下水压灌肠治疗小儿急性肠套叠的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 3210
4 郁庆祥. B超监视下盐水灌肠复位治疗小儿肠套叠287例临床体会. 中国社区医师 2012; 14: 78-79
5 吴妍妍. B超下生理盐水灌肠复位治疗小儿急性肠套叠的临床分析. 医学理论与实践 2014; 27: 1358-1359
6 Hooker RL, Hernanz-Schulman M, Yu C, Kan JH. Radiographic evaluation of intussusception: utility of left-side-down decubitus view. *Radiology* 2008; 248: 987-994 [PMID: 18710987 DOI: 10.1148/radiol.2491071821]
7 Awasthi S, Agarwal GG, Mishra V, Nag VL, El Sayed HF, da Cunha AJ, Madeiro A, Jain D, Macharia WM, Ndung'u J, Awasthi S, Wakhlu A. Four-country surveillance of intestinal

intussusception and diarrhoea in children. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 82-86 [PMID: 19210606 DOI: 10.1111/j.1440-1754.2008.01434.x]
8 Park NH, Park SI, Park CS, Lee EJ, Kim MS, Ryu JA, Bae JM. Ultrasonographic findings of small bowel intussusception, focusing on differentiation from ileocolic intussusception. *Br J Radiol* 2007; 80: 798-802 [PMID: 17875595 DOI: 10.1259/bjr/61246651]
9 Hryhorczuk AL, Strouse PJ. Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 1075-1079 [PMID: 19657636 DOI: 10.1007/s00247-009-1353-z]
10 李迎春, 宋彬, 印隆林, 吴苾, 杨洋, 李媛. 16层螺旋CT多平面重建技术对肠梗阻的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志 2006; 31: 680
11 于飞, 夏禹. 肠套叠的超声诊断价值. 中国医学创新 2010; 7: 153-154
12 马少锋, 曹志清, 陈江谊. 腹腔镜下治疗小儿难复性肠套叠. 中国微创外科杂志 2010; 8: 739-740
13 罗利文. 二维及彩色多普勒超声对小儿肠套叠76例诊断价值. 广西医学 2010; 8: 1019-1020
14 Fraser JD, Aguayo P, Ho B, Sharp SW, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Laparoscopic management of intussusception in pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 563-565 [PMID: 19670980 DOI: 10.1089/lap.2009.0117]
15 庞恩文. 小儿肠套叠影像学诊治进展. 中外医学研究 2011; 8: 152-155

同行评价
超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

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.v25.i2.204

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 204-208
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

自身免疫性胰腺炎报告1例

张心月, 李登欣

背景资料
自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种特殊类型的慢性胰腺炎, 与自身免疫相关, 其以自身免疫炎症过程为特征, 引起免疫学异常和器官功能障碍. 其主要病变器官为胰腺, 亦可以有胆管、涎腺、淋巴结等多种器官受累, 首发症状多为腹痛、进行性加重的黄疸, 糖皮质激素治疗效果可.

张心月, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

李登欣, 潍坊市人民医院消化内科 山东省潍坊市 261000

张心月, 在读硕士, 主要从事于消化系统疾病学的研究.

作者贡献分布: 张心月负责资料的收集、查找相关文献及论文的撰写; 李登欣负责病例的选择、影像学资料的提供及论文的修改.

通讯作者: 李登欣, 主任医师, 261000, 山东省潍坊市奎文区虞河路广文街151号, 潍坊市人民医院消化内科.
lidengxin0515@sina.com

收稿日期: 2016-10-23
修回日期: 2016-11-23
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-18

Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report

Xin-Yue Zhang, Deng-Xin Li

Xin-Yue Zhang, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Deng-Xin Li, Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Deng-Xin Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital, 151 Guangwen Street, Yuhe Road, Kuiwen District, Weifang 261000, Shandong Province, China. lidengxin0515@sina.com

Received: 2016-10-23
Revised: 2016-11-23
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-18

Abstract
Autoimmune pancreatitis (AIP) is a particular type of chronic pancreatic inflammatory disease which is caused by an autoimmune process, accounting for 2% to 6% of chronic pancreatitis cases. Because of its low incidence and similar clinical presentation and radiographic manifestations to chronic pancreatitis and pancreatic cancer, AIP is often misdiagnosed clinically. This paper reports a case of autoimmune pancreatitis treated at Weifang People's Hospital.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune pancreatitis; Pancreatic cancer; Autoimmunity

Zhang XY, Li DX. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 204-208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.204

摘要
自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由于自身免疫引起的特殊类型的胰腺慢性炎症性病变, 占慢性胰腺炎病例的2%-6%. 由于其发病率较低, 并且临床表现和影像学表现与慢性胰腺炎和胰腺癌有相似之处, 故在临床上误诊率较高. 本文报告潍坊市人民医院近年来收治的1例AIP病例.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性胰腺炎; 胰腺癌; 自身免疫

核心提要: 自身免疫性胰腺炎(autoimmune

同行评议者
沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院; 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

pancreatitis, AIP)是一种特殊类型慢性胰腺炎, 其发病可能与自身免疫介导作用有关, 以免疫球蛋白G4明显升高为其特异性的表现, 由于临床表现及影像学表现与胰腺癌有相似之处, 造成极高的误诊率, 本文以1例临床病例来介绍AIP, 进一步提高对该病的认识与诊断.

张心月, 李登欣. 自身免疫性胰腺炎报告1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 204-208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.204

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种与自身免疫有关的特殊类型的慢性胰腺炎, 其主要病变器官为胰腺, 亦可以有胆管、涎腺、淋巴结等多种器官受累, 首发症状多为腹痛、进行性加重的黄疸, 糖皮质激素治疗效果, 由于其在临床表现及影像学上与胰腺癌有一定的相似之处, 故早期误诊率极高. 本文通过分析1例AIP患者的临床特点、影像学表现、血清学及其对糖皮质激素的治疗反应, 进一步提高对该病的认识与诊断.

1 病例报告

患者, 男, 55岁, 主因腹痛于2016-04-21收住院, 20余天前出现腹痛, 上腹部为主, 伴腹胀、恶心, 伴皮肤、巩膜轻度黄染, 未呕吐, 无发热, 后腹痛进行性加重, 就诊于当地县医院, 考虑诊断为“急性胰腺炎”, 治疗后好转出院, 2 d前再次出现上腹痛, 伴腹胀, 无恶心、呕吐. 病来患者精神良好、饮食基本正常, 大小便正常, 体质量无改变. 既往有脑梗病史5年, 现恢复良好; 否认高血压、冠心病及糖尿病病史, 5年前因左踝粉碎性骨折性内固定术. 无烟酒不良嗜好. 入院后完善辅助检查: 大生化: 谷丙转氨酶429 U/L, 谷草转氨酶209 U/L, 谷胺酰转肽酶411 U/L, 总胆红素 50.1 μmol/L, 乳酸脱氢酶246 U/L. 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen, CA19-9)78.83 U/mL. 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A 0.78 g/L(正常0.82-4.53 g/L), IgG 20.6 g/L, IgM 0.39 g/L, 补体C3 0.55 g/L, 补体C4 0.08 g/L. 嗜酸性粒细胞百分比6.5%. 县医院计算机断层扫描(computed tomography, CT)于潍坊市人民医院会诊阅片示: 胰腺饱满, 胰周改变, 胰腺炎后改变; 胰头部增大, 除外占位; 胰腺弥漫性增大, IgG4胰腺炎? IgG4 7.0 g/L. 潍坊市人民医院复查CT示: 胰腺饱满, 免疫性胰腺炎? 肝内胆管扩张. 鉴于患者血清学、影像学及临床表现, 考虑为AIP, 故转入风湿风湿免疫科进行治疗, 行磁共振胰胆管造影示: 胆总管下端与胰头交界区占位, 并胆系扩张; 胰周及腹膜后肿大淋巴结; 胰腺改变, 不除外AIP. 肝胆胰脾肾彩超示: 胰头部增厚. 给予抑酸护胃、保肝、激素及调节免疫治疗, 每日甲泼尼龙60 mg静脉点滴, 治疗10 d后复查肝功及补体C3、C4, Ig均恢复正常, 嗜酸性粒细胞百分比为0.0%. 患者皮肤黄染明显消退, 腹痛、腹胀症状明显好转, 根据患者辅助检查、临床症状及治疗效果, 可确诊为AIP, 于2016-05-15出院. 院外继续口服甲泼尼龙片8 mg/d, 每月门诊随诊, 复查IgG、肝功及血沉均无明显异常.

2 讨论

AIP是一种罕见的慢性胰腺疾病, 首次由Sarles等在1961年报道出来, 并于1995年由日本学者Yoshida正式命名[1]. 来自日本的一项全国性调查发现, AIP的患病率为0.82/10万[2]. AIP是一种少见疾病, 因此对该疾病的认识不足, 极易将其误诊为胰腺癌而行手术治疗. 到目前为止AIP的病因尚不明确, 但确定的是该病与自身免疫相关[3], 其以自身免疫炎症过程为特征, 引起免疫学异常和器官功能障碍.

AIP患者多在55岁以上, 以男性为主, 早期临床表现不显著, 少数以急性胰腺炎起病, 也可伴有糖尿病及胰腺外症状. 其中最常累及的胰腺外组织是胆道系统, 当累及到胆总管下端时, 常常被误诊为胰头癌. 因此对AIP的诊断十分重要. 目前国际上存在许多AIP的诊断标准, 但并未得到统一的认证, 最初为日本胰腺协会制定的JPS标准, 但该标准有一定的局限性, 并未对激素治疗有效的疑似AIP的病例做出诊断, 故在2006年进行了修订. 韩国同样在2006年制定了Kim标准诊断AIP. 为了更准确、更全面的诊断、减少误诊的可能性, 2008年韩日共同提出“亚洲标准”[4]: 一, 血清学检查(具备其中1条即可): (1)血清高水平IgG或IgG4; (2)其他自身抗体阳性. 二, 影像学检查(必须同时具备该两条标准): (1)胰腺实质影像学: 腺体局限性/局灶性/弥漫性增大, 可伴有包块和/或低密度边缘; (2)胰胆管影像学: 局限性/局灶性/弥

研发前沿

AIP的诊断主要依靠血清学免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G4及特异性影像学的表现, 虽然病理学为诊断的金标准, 但在临床工作中极少获取到病理组织, 故在今后的工作中遇到类似诊断较困难的病例时可行EUS穿刺来进一步明确诊断, 同时在治疗方面, 激素治疗有效, 但关于激素治疗的疗程、复发后激素的使用以及存在激素依赖性及忌用激素的患者应如何治疗、是否给予免疫抑制剂仍有待进一步研究.

相关报道
徐均等提到AIP的病理分型, 同时提到了除特异性较高的IgG4的检测, 还有一些血清学检测有助于AIP的诊断; Shimosegawa等的研究体现了影像学检查的重要性.

漫性胰管狭窄, 通常伴有胆管狭窄. 三, 组织病理学: 胰腺病变部位组织活检提示淋巴浆细胞浸润伴纤维化及大量IgG4阳性细胞浸润. 该标准中, 两条影像学检查为必备条件, 血清学及组织学检查具备其中之一即可做出AIP的诊断; 若手术切取胰腺标本的组织病理学表现为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP), 单凭此结果即可做出诊断. 四, 可选择的标准: 使用激素治疗后的效果, 患者仅符合影像学检查的两条必备. 同样的美国也通过Mayo Clinic制定了HISORt标准. 以下3条符合其中一条便可做出诊断: (1)病理检查显示LPSP或伴有大量的IgG4阳性细胞(≥10/HPF)浸润; (2)CT影像检查为特征性表现合并血清IgG4水平升高; (3)对激素治疗有效和/或伴有胰腺外脏器受累. 该标准更加强调组织病理学诊断的重要性, 同时将胰腺外脏器的表现列入诊断标准, 并将对激素治疗后的效果作为重要参考指标. 此外, 若手术活检或穿刺活检显示LPSP改变, 则可单纯依据这一组织学改变做出AIP的诊断. 虽然各国制定的标准不尽相同, 但总体而言不外乎通过影像学、血清学、组织病理学、激素治疗及胰腺外器官受累这5个方面来进行诊断. 有研究针对以上标准诊断AIP的敏感性显示: JPS、Kim及HISORt标准的敏感性分别为78%、96%及85%. 在2010年国际胰腺疾病协会于日本召开第十四届学会, 会议中探讨并结合上述诊断标准, 并于2011年发表了AIP诊断标准的国际共识ICDC[5].

在AIP诊断标准国际共识中体现了影像学检查的重要性: 如患者有典型的影像学征象, 且有实验室检查或胰腺外受累证据, 即可诊断为AIP, 可行激素治疗. 如影像学不典型, 需除外胰腺癌, 再结合实验室检查、组织病理学证据做出诊断.

同样在诊断敏感性较高的Kim和HISORt标准中, 也显示出影像学诊断重要的地位, AIP在影像学主要表现为胰腺弥漫性或局限性肿大, 由于胰腺表面相对缺乏血供所形成的“盔甲样”假被膜, 典型征象为“腊肠样”改变[6], 胰周可有囊状低密度环, 其形成可能与胰周脂肪组织的炎症及纤维化有关; 强化CT示病变区域胰腺实质均一性延迟强化, 罕见胰腺钙化或囊肿, 伴胰管狭窄. 在报告本例AIP患者

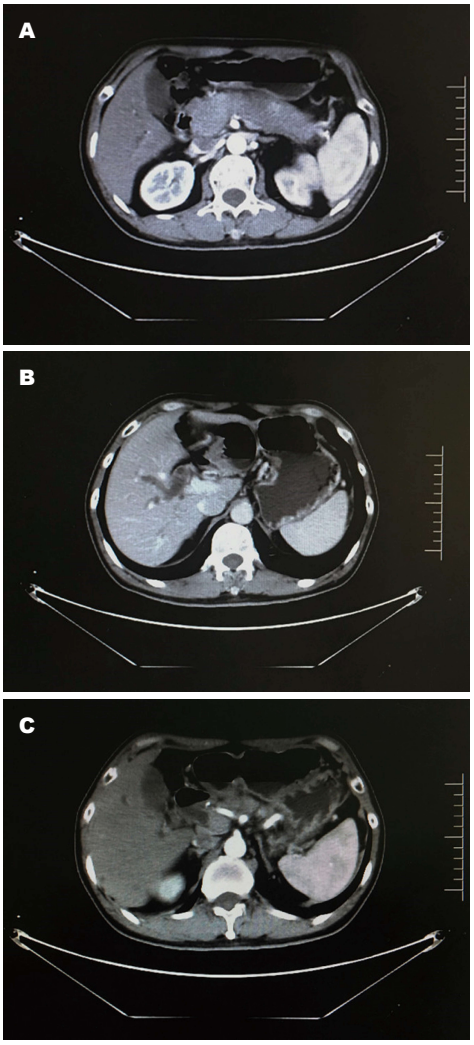


图 1　患者治疗前上腹部强化CT动脉期. A: 胰腺呈“腊肠样”改变, 弥漫性增粗, 以胰头为主, 强化后密度呈不均匀改变; B: 扩张的肝内胆管; C: 扩张的胆总管. CT: 计算机断层扫描.

中, 根据以上诊断标准, 可诊断为AIP, 且依靠影像学给以提示, CT(图1)及磁共振成像(图2)均可见胰腺饱满、胰头为主、胆管扩张, 还可见胰腺囊肿. 这进一步显示了影像学在诊断AIP的重要作用, 同样的血清学检查, 尤其是IgG4的明显升高, 高于正常值的2倍以上, 其准确性可高达97%, 敏感性高达95%[7], 由此可进一步确诊为AIP, 有的患者还可检测到抗核抗体、类风湿因子等异常指标. 部分患者血清淀粉酶(amylase, AMY)及肿瘤标志物(癌胚抗原、CA19-9)升高, 经治疗后降至正常. 在本例病例中AMY均正常, 但CA19-9升高明显, 加之存在黄疸, 磁共振可见胆总管下端占位, 不能排除恶性肿瘤的诊断, 极易误诊为胰腺癌.

组织病理学为诊断AIP的金标准, 但在临

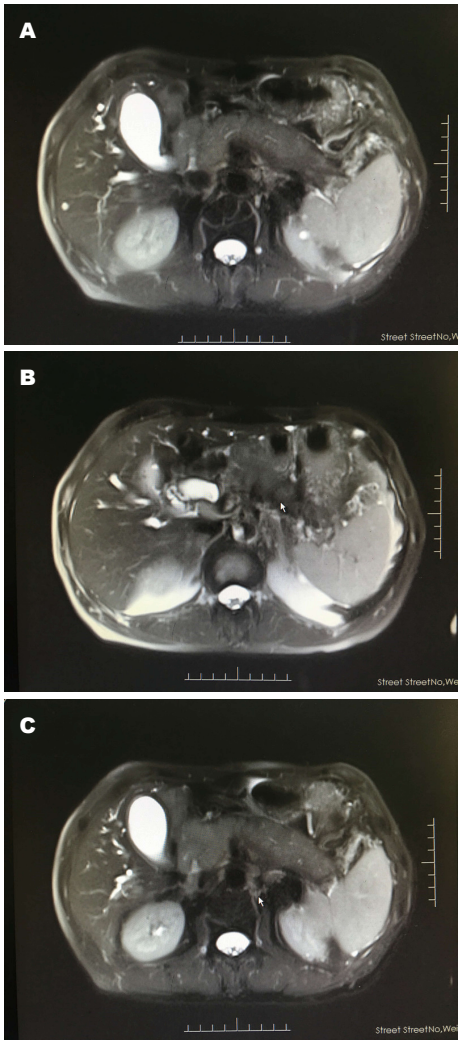


图 2　患者治疗前行磁共振平扫T2加权像. A: 胆囊稍大, 可见主胰管狭细, 胰腺体积大, 边缘较清晰, 周围脂肪间隙清楚; B: 扩张的胆总管; C: 胰腺增粗, 胰头大.

床上胰腺组织很难取得, 既往的病例组织都是通过切除误诊为胰腺癌的AIP所得, 镜下见胰腺组织弥漫性淋巴细胞、浆细胞浸润, 胰腺组织间隙纤维化. 免疫组织化学显示胰腺内淋巴细胞浸润, 以$CD4^+$、$CD8^+$ T淋巴细胞为主, 浆细胞中IgG、IgG4浸润. 随着内镜技术的发展, 我们可以通过EUS引导下行胰腺穿刺来获取组织, 提高诊疗率.

对于诊断明确的AIP患者, 激素治疗为首选, 大多数患者激素治疗有效, 对于疑似AIP患者也可通过激素试验性治疗来明确诊断, 本次报道的病例在临床确诊后使用激素治疗后症状明显改善, 院外多次复查血清学指标也恢复正常. 然而对于激素治疗的疗程、复发后激素的使用以及存在激素依赖性及忌用激素的患者应如何治疗、是否给予免疫抑制剂仍有待进一步研究.

同其他的自身免疫性疾病一样, AIP也可在胰腺外器官中表现出症状, 有些患者可能合并有干燥综合征、自身免疫性肝炎、硬化性胆管炎、系统性红斑狼疮等疾病. 因此在患有自身免疫性疾病的基础上出现腹痛、AMY升高等可疑胰腺炎的表现时, 要注意排除AIP的诊断.

3 结论

由于AIP患者早期可表现出黄疸伴腹痛, 并可伴有谷酰转肽酶、CA19-9升高, 影像学可见胰头肿大和/或胰管狭窄、胆管狭窄, 易与胰腺癌相混淆, 也常常在临床上误诊为胰腺癌而行手术治疗, 给患者及家属带来极大的痛苦和负担, 但AIP在血清学及组织学上有一定的特异性, 故在临床上应全面综合分析, 充分利用超声或CT引导下穿刺来获取病理组织, 及早、准确的诊断, 从而从而避免不必要的剖腹手术及胰腺切除.

以上病例由于治疗时间较短, 故随访时间短, 在随访期间, 患者无复发倾向, 多次复查IgG恢复正常, 无明显症状, 但缺少影像学资料, 故今后遇到类似病例时应加强复查指标并进行长期随访观察有无复发及存在其他远期并发症.

应用要点

本文病例源于临床, 并与理论知识及最新研究进展结合起来, 应用于临床工作中, 而如今自身免疫性疾病的发病率有所升高, 故在临床工作中出现类似临床表现及特征性辅助检查时, 应警惕起来, 减少误诊.

4 参考文献

1 Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016; quiz 934 [PMID: 16843735 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.017]

2 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]

3 冯丽, 高歌. 自身免疫相关胰腺炎. 国外医学•消化疾病分册 2005; 25: 46-48

4 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408 [PMID: 18600383 DOI: 10.1007/s00535-008-2205-6]

5 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus

同行评价
本文针对临床上少见的AIP作了报告, 较为详尽地对该病进行了分析, 涵盖了临床、病理、影像等多方面内容, 对临床具有较好的指导价值.

diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
6 徐均, 李琅, 邓绍平. 自身免疫性胰腺炎1例报告. 实用医院临床杂志 2015; 12: 208-210
7 胡海一, 于永征. 自身免疫性胰腺炎一例. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 799

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《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 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/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 2017年1月18日; 25(2): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017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.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017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.asia/

2017-04-19/23
第52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/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

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 2017年1月18日; 25(2): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

迟雁 副教授
北京大学第一医院消化内科

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘逸 副主任医师
南昌大学一附院普外六科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙维会 主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

志谢

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

阴赪宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

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

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院普通外科

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

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



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.