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

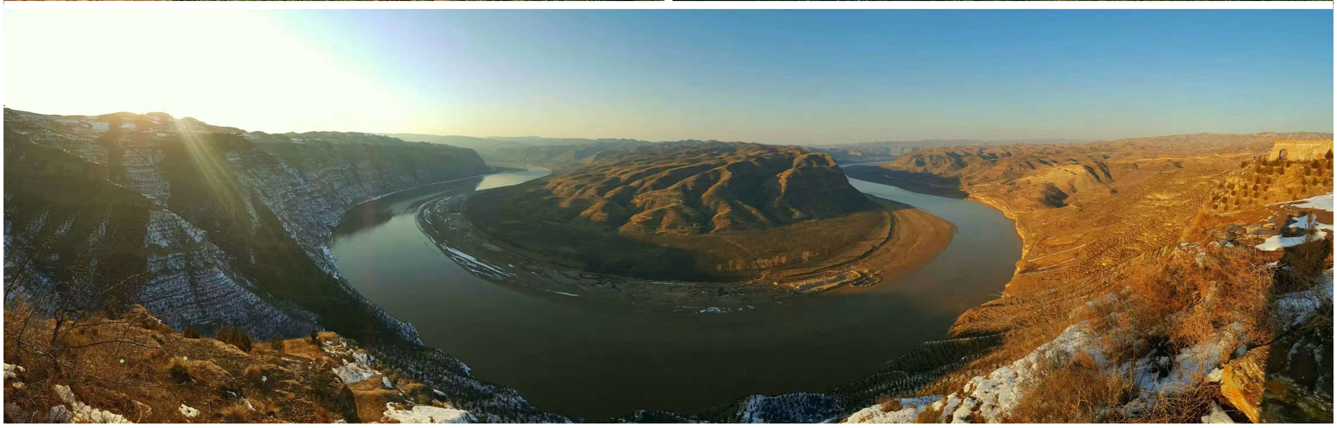
世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年3月8日 第25卷 第7期 (Volume 25 Number 7)





7/2017

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 07>

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年三月八日
第二十五卷
第七期

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

目 次 2017年3月8日 第25卷 第7期 (总第555期)

述评

文献综述

研究快报

临床经验

病例报告

附　录

志　谢

目次

消　　息

封面故事

黄河乾坤湾. 黄河流经永和68公里, 自北而南形成英雄湾、永和关湾、郭家山湾、河浍里湾、白家山湾、仙人湾和于家嘴湾七个大湾, 统称为黄河乾坤湾. 2007年12月, 乾坤湾被国土资源部批准为黄河蛇曲国家地质公园, 公园总面积105.61平方公里. 黄河乾坤湾是中华龙之源, 从空中俯瞰, 乾坤湾就像一条蜿蜒盘旋、鳞光闪闪的“巨龙”在群山间飞腾; 这里是中华文明的发祥地之一, 山抱着河、河绕着山、山河相映、山水相依, 宛然一幅山水和谐共生的立体“太极图”, 形成了中国河流中规模最大、最完好、最密集的蛇曲群; 这里是黄河文化的档案馆, 到处分布着古老的村落, 土窑洞、石窑洞、石碾、石磨等随处可见. 2012年, 被列为“十二五”期间全省11个重点建设景区和五条精品旅游线路之一, 被省政府批准为省级风景名胜区. 2014年8月, 黄河蛇曲国家地质公园获国土资源部授牌开园.

作者: 冯彦海, 041400, 山西省永和县新闻中心副主任
药小云, 041400, 山西省永和县委宣传部副部长

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)
创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Volume 25 Number 7 March 8, 2017

Contents

COVER

Qiankun bay of the Yellow River. The Yellow River flows through Yonghe County for 68 kilometers, where it forms seven bays from north to south, namely, Yingqiong, Yongheguan, Guojiashan, Hehuili, Baijiashan, Xianren, and Yujiazui, which are collectively known as the Qiankun bay of the Yellow River (hereafter referred to as “the Qiankun bay”). In December 2007, the Qiankun bay was approved as the Yellow River Shequ National Geological Park by the Ministry of Land and Resources, China, which covers a total area of 105.61 square kilometers. The Qiankun bay is the source of the Chinese dragon totem. Taking a bird's-eye view of the Qiankun bay, it looks like a dragon with glowing scales that winds its way over the rolling mountains. This place is one of the cradles of the Chinese civilization, where the mountain holds the river, the river is around the mountain, and they set each other off but are tightly dependent on each other, forming a three-dimensional Tai-Chi diagram that embodies the harmonious coexistence of the mountain and the river. The Qiankun bay is not only the most spectacular river meander chain among all China’s rivers in terms of scale, visual impact, and denseness, but also an archive of the Yellow River culture, where ancient villages, cave dwellings, stone dwellings, grinding stones, and stone mills are very common. In 2012, the Qiankun bay was listed as one of the 11 key scenic regions for development and one of the five classic tourist routes in Shanxi Province during the "Twelfth Five-year Plan" period, and was approved as a provincial-level scenic spot by the Shanxi provincial government. In August 2014, the Yellow River Shequ National Geological Park was approved to be open to the public by the Ministry of Land and Resources, China.

Contributed by: Yan-Hai Feng, Deputy Director, Press Center of Yonghe County, 041400 Yonghe, Shanxi Province, China
Xiao-Yun Yao, Deputy Chief, Propaganda Department of CCP Committee of Yonghe County, 041400 Yonghe, Shanxi Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®
在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.569
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 569-575
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
述评 EDITORIAL

肝纤维化发生机制及治疗研究进展

曾志萍, 郭津生

曾志萍, 郭津生, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

曾志萍, 在读硕士, 主要从事肝纤维化发生机制的研究.

基金项目: 上海市浦江人才计划基金资助项目, No. 09PJ402600; 国家自然科学基金资助项目, Nos. 91129705, 81070340.

作者贡献分布: 本文由曾志萍初步完成; 郭津生审校.

通讯作者: 郭津生, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化内科.
guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2424
传真: 021-64038472

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-03-08

Mechanisms and treatment of liver fibrosis

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Pujiang Talent Program, No. 09PJ1402600; National Natural Science Foundation of China, Nos. 91129705 and 81070340.

Correspondence to: Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-03-08

Abstract
Hepatic fibrosis is a characteristic consequence of multiple chronic liver injuries. However, there are currently no specific drugs that can effectively reverse or prevent liver fibrosis progression. Liver fibrosis is a complex pathological process attributable to a variety of cytokines and molecular pathways. Therefore, further exploring the cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis, unearthing specific anti-fibrosis targeted therapies and translation of the potential findings into clinical treatment are of great significance.

Key Words: Liver fibrosis; Mechanisms; Therapeutic targets

Zeng ZP, Guo JS. Mechanisms and treatment of liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 569-575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.569

摘要
肝纤维化是各种病因引起的慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段, 迄今为止临床上尚缺乏特异性针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物. 肝纤维化是一个由多种细胞因子和分子途径参与的复杂病理变化, 深入探究肝纤维化的细胞分子机制从而发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗具有重大意义.

背景资料
虽然过去30年已成功发现肝脏炎症和纤维化发生的主要机制, 并对人类纤维化疾病的动态本质有了清晰的了解, 但仍缺乏特异性的针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物. 为了进一步的深入研究, 有必要对现有的研究成果加以总结.

同行评议者
刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■研发前沿 目前, 肝纤维化治疗所面临的重要问题以及亟待解决的问题主要有两个: (1)进一步深入研究肝纤维化相关机制及识别关键靶点分子; (2)将基础研究成功实现临床转化.

关键词: 肝纤维化; 机制; 治疗靶点

核心提要: 本文全面深入总结了肝纤维化的细胞分子机制及有关信号转导通路, 为发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗提供了一定的指导依据.

曾志萍, 郭津生. 肝纤维化发生机制及治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 569-575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.569

0 引言

全世界约有300百万或可能更多的慢性肝病患者, 存在巨大的未满足的治疗需求. 慢性肝病进展导致失代偿期肝硬化是一个动态发展过程, 对患者进行有效诊断、监测和早期干预是当前慢性肝病治疗的关键[1]. 肝纤维化是肝硬化的早期可逆阶段, 是各种病因引起慢性肝损伤后的疤痕修复反应, 是组成瘢痕组织的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成过多和/或降解减少导致ECM在肝脏内过度沉积的动态过程[2,3]. 近30年来, 科学家们对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解逐渐深入, 提供了多个抗肝纤维化治疗的可能关键靶点, 加速了其临床治疗的研究和发展. 本文将择要介绍如下.

1 与肝纤维化发生相关的各种细胞类型

肝纤维化进展中起到重要作用的细胞可分为三类: (1)效应细胞(effector); (2)指导细胞(director); (3)调节细胞(regulatory).

1.1 效应细胞 直接产生疤痕进展所需ECM和分泌型物质. 肝纤维化的效应细胞是肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 主要来自肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)及门脉成纤维细胞, 以及较少程度的其他细胞群体, 如肝包膜附近的间皮来源的细胞. 肝纤维化发生过程中, 多种促炎、促纤维化因子[如促血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor beta1, TGF-β1)、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)/CCN2、FXR、CXCR3、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO、ADRP、ADAMS2等]以自分泌和旁分泌的形式作用于HSC, 使其发生活化和表型转化, 具备增殖、纤维形成、收缩反应和趋化性等特性. HSC是抗肝纤维化治疗的主要目标, 抑制HSC活化增殖、促进其凋亡和衰老以及静息恢复等过程中涉及的关键分子和信号通路均可提供肝纤维化治疗的潜在靶点[4,5].

1.2 指导细胞 提供促纤维化发生信号直接调节肝脏MFB的激活. 包括肝细胞、胆管上皮细胞和肝窦内皮细胞. 其中胆管上皮细胞还可能在TGF-β1作用下发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)成为MFB[6]. EMT受多种信号通路调节, 包括TGF-β1、Wnt、Hedgehog、Notch、PDGF、EGF、FGF等[7].

1.3 调节细胞 直接和间接修饰效应细胞的活性, 在肝损伤或修复中根据环境进行调节, 包括一系列炎症细胞如库普否细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和循环来源的巨噬细胞等. 库普否细胞和单核细胞主要通过产生炎性细胞因子和趋化因子促进肝纤维化发生及进展[8]. 依赖CCR2的小鼠Ly-6C+单核细胞释放促炎症细胞因子如肿瘤坏死因子促进肝损伤, CCL2抑制剂(mNOX-E36)可抑制Ly-6C+炎症性单核细胞募集, 调节肝巨噬细胞使其向促进纤维化逆转的亚群极化[9]. 通过敲除自噬基因*Atg5*发现, 巨噬细胞自噬可减少白介素(interleukin, IL)-1α及IL-1β的分泌从而延缓肝纤维化进展[10].

NK及NKT细胞通过选择性杀伤早期活化的HSC以及分泌干扰素-γ诱导HSC凋亡缓解肝纤维化进展[11]. 最近有研究[12]表明动物模型中, 在缺乏甘氨酸-N-甲基转移酶的病理情况下, 表达TRAIL的NK细胞可促进肝损伤及纤维化发生. IL-30可通过诱导NKT细胞和活化的HSC之间的NKG2D-Rae1交互作用, 促进NKT细胞对活化HSC的细胞毒杀伤从而减缓肝纤维化发展[13]. 另外, 通过4-甲基吡唑抑制视黄醇代谢可增加NK细胞产生干扰素-γ, 促进活化HSC凋亡, 从而缓解肝纤维化[14]. 因此, NK及NKT细胞可能作为肝纤维化治疗的新靶点.

2 与肝纤维化发生发展相关的信号转导通路

2.1 与HSC/MFB活化相关的分子信号通路

2.1.1 反应性氧自由基: 反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)通过线粒体损伤, 细胞色素P450(尤其是细胞色素P450 2E1)、黄嘌呤氧化酶和NADPH氧化酶(non-phagocytic cell oxidase, NOX)激活产生[4]. 而肝内ROS的过度产生可活

化HSC, 促进肝纤维化进展[15]. ROS可激活信号传导通路及转录因子如JNK和NK-κB, 也能增加Ⅰ型胶原、MCP-1及基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)等的表达. NOX是一组具有已知7个同源体的酶, NOX1、NOX2及NOX4的激活在活化HSC中起到关键作用, 目前已被作为药物治疗靶点[16,17]. 最近另有研究[18]提出把通过超氧化物阴离子自由基参与活化HSC的氯通道作为一个新的抗纤维化治疗靶点.

2.1.2 Toll样受体: HSC表面可表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 后者是肠道细菌脂多糖的受体, 通过下调成骨蛋白及TGF-β1跨膜抑制物(BMP and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI)的表达而增强TGF-β1信号和促进炎症趋化因子(如CCL2、IL-6)产生的致纤维化作用. 研究[19]表明, 人体是通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和肿瘤坏死因子-α介导的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p50与组织蛋白去乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)之间的交互作用抑制HSC中BAMBI的转录活性. 因此, 阻断TLR4的活化可成为抑制纤维化发生的治疗策略.

2.1.3 Hedgehog信号通路: 是一个协调多系统、高度保守的信号途径, 与细胞增殖、黏附、迁移、分化和胚胎形成有关[20]. Hedgehog信号能促进静息型HSC转化为MFB, 损伤相关的Hedgehog信号激活在活化HSC以及肝脏修复过程中起着重要作用[21]. 近有研究[22]表明, Hedgehog信号抑制剂forskolin可缓解CCl_4诱导的鼠肝纤维化的发生发展. 川芎嗪可通过阻断Hedgehog信号阻滞细胞周期以及促进HSCs凋亡, 从而起到抗纤维化作用[23]. 姜黄素可通过抑制Hedgehog信号通路诱导HSCs凋亡及调控HSCs糖酵解和代谢途径[24]. 因此, 抑制Hedgehog信号通路活性可为干预纤维化提供新靶点.

2.1.4 Wnt信号通路: 经典Wnt信号通路, 因其通过β-catenin介导来启动靶基因, 所以也被称为Wnt/β-catenin信号通路, 参与细胞增殖、分化和凋亡等, 并促进HSC活化, 抑制HSC凋亡[25]. Wnt/β-catenin信号转导通路可通过增加甲基CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)表达从而抑制过氧化物酶体增殖物活化受体γ(peroxisome proliferators-activated receptor-γ, PPAR-γ)激活HSC[26]. 有研究[27]表明miR-17-5p通过抑制Wnt抑制因子1表达激活Wnt/β-catenin信号通路从而促进肝纤维化发生. 橙皮素衍生物-7可通过调节Wnt/β-catenin信号通路来抑制HSC活化、增殖从而逆转肝纤维化[28].

2.2 与HSC/MFB增殖相关的分子信号通路 PDGF是强效促HSC增殖因子, 阻断PDGF生物学效应可以抑制HSC增殖及减轻肝纤维化程度. PDGF拮抗剂、PDGF特异性中和抗体(如AbyD3263、MOR8457)、抑制性的可溶性PDGF受体等都可作为靶向阻断PDGF方法. 此外, 一些针对PDGF受体的多重激酶抑制剂(如伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼)目前正进行临床试验[29].

2.3 与HSC/MFB收缩反应相关的分子信号通路 ET-1是一种强有力的肝血管收缩剂[30]. 正常肝脏中主要由内皮细胞产生, 但肝损伤时, 其主要由HSC产生, 活化的HSCs高表达ET-1、血管紧张素-Ⅱ(angiotensin receptor-Ⅱ, Ang-Ⅱ)及其受体. 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)也参与调节肝纤维化的发生. Ang-Ⅱ/血管紧张素受体1(angiotensin receptor 1, AT1)与ET-1系统间有交互作用, Ang-Ⅱ通过PI3 K/Akt信号通路诱导HSCs表达ET-1, ET-1促进Ang-Ⅱ在HSC转分化为MFB样细胞过程中的作用[31]. 通过AT1阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂阻断RAS可能成为肝纤维化治疗的有效策略.

2.4 与促肝纤维化形成相关的分子信号通路 抗纤维化治疗靶点研究在多种器官中进行, 已提出以核心与调节通路来识别最理想的抗纤维化药物发现/设计靶点的概念. 核心通路在不同器官和种属中普遍存在; 而调节通路可能局限于特异的细胞类型或器官. 可能的核心路径包括TGF-β及其下游信号效应分子CTGF、αv整合素和赖氨酰氧化酶样-2(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)(LOXL2介绍见下文ECM与肝纤维化), 针对这些靶点产生的药物正在进行临床试验评估.

2.4.1 TGF-β: TGF-β途径具有重要的维持生理稳态(包括免疫调节、肿瘤抑制)的功能, 其中TGF-β1是促进肝纤维化的关键细胞因子, 阻断TGF-β1途径可抑制肝纤维化的发展, 但全身抑制TGF-β1可促进炎症并对肝脏实质及前体细

■创新盘点
本文系统阐述了肝纤维化发生发展过程中相关的细胞与分子机制以及目前针对特异性靶向分子及通路的相关研究.

■应用要点
本文在分析总结现有成果的基础上, 进一步指出了目前研究中所存在的问题, 指明了下一步努力的方向.

胞产生不利影响.

整合素是介导ECM、炎症细胞、成纤维细胞和实质细胞之间相互作用的重要分子, 密切参与了组织纤维化的启始、维持和吸收的过程[32]. 除了对细胞增生和存活的直接作用, 整合素还可加强可溶性生长和存活因子信号, 如TGF-β1以无活性形式分泌和与ECM结合, 整合素αvβ6及αvβ8在激活无活性TGF-β1中起到关键作用[33,34]. 因此, 整合素小分子抑制剂和功能性阻断抗体可能成为抗肝纤维化治疗药物.

TGF-β1信号下游中有扩大其信号作用的分子CTGF, CTGF的单克隆抗体(FG-3019)已完成抗肺纤维化的临床试验, 正在进行抗肝纤维化的临床试验[33,35].

2.4.2 大麻素受体: 大麻素受体1(cannabinoid receptors 1, CB1)及CB2是G-蛋白偶联受体及内源性大麻素的组成成份, 在慢性肝病肝纤维化进展的关键步骤中起作用. 活化的HSCs表达CB1受体促进纤维化发生, 第1代CB1拮抗剂利莫那班由于引起抑郁症而被撤出临床使用, 不通过血脑屏障的无中枢效应的CB1拮抗剂目前正在开发研究中. CB2受体目前被认为是有前景的抗炎和抗肝纤维化治疗靶点, 联合CB1拮抗剂及CB2类似物的治疗可能是理想的多靶点抗纤维化方法[36,37].

2.5 与肝纤维化逆转相关的分子信号通路

2.5.1 活化的HSC恢复至静息的分子信号通路: PPAR-γ是一种可被过氧化物酶体增殖物激活的核转录因子, 在维持HSC处于静息状态中起着重要的作用[38]. PPAR-γ表达降低可促进HSC的激活, PPAR-γ激动剂或PPAR-γ配体能抑制HSC的激活及减少ECM的沉积, 均可作为抗纤维化治疗的潜在方法. 有研究[39]证实了在非酒精性脂肪肝动物模型中联合PPAR-α/δ兴奋剂(GFT505)有明显肝保护作用, 是一个非常有前景的NAFLD/NASH靶向药物治疗方向.

2.5.2 诱导活化的HSC/MFB凋亡及衰老的分子信号通路: 诱导活化的HSC凋亡是肝纤维化恢复的重要机制, HSC内包含多个介导凋亡发生的分子家族, 如Fas/Fas-L、NF-κB、神经生长因子受体、Bcl-2/Bax等, 这些靶点都可被深入研究从而应用于抗肝纤维化的治疗. NK细胞通常被认为具有抗纤维化治疗潜能, 因为其通过TRAIL/DR5及NKG2D-RAE1能够促进活化的HSC凋亡[8]. 肝细胞的凋亡改变Foxa2、NF-κB、C/EBPβ及p53等转录因子的相对水平, 调节上述转录因子可调控肝细胞凋亡的程度及干扰肝脏疾病的进程[40].

衰老的核心特征是不可逆转的生长停滞, 细胞形态和衰老相关的β-半乳糖苷酶表达增多. 虽然在1965年正常细胞衰老就被描述, 但最近才确定肝纤维化过程中也存在衰老细胞, 而这些衰老细胞主要是HSC, 其衰老机制主要依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路. 腺苷的A2A受体可通过PKA/Rac1/p38 MAPK通路降低p53及Rb从而减少HSC的衰老和促进HSC增殖, 促进肝纤维化进程, 这为腺苷调控肝纤维化进展提供了证据[41].

3 ECM与肝纤维化

肝纤维化是ECM合成与降解失衡的动态过程, ECM的调节主要由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)之间的平衡决定, 可通过增强MMP活性和降低TIMP活性增加ECM降解和减少ECM合成从而达到抗肝纤维化的目的[42].

HSC是MMP-2、MMP-9、MMP13的主要来源, MMP-2抑制Ⅰ型胶原产生, 还能通过钙黏素促进HSC凋亡; HSC也是TIMP的主要来源, 而TIMP1是活化的HSC的抗凋亡因子, 因此TIMP1可作为肝纤维化治疗的重要靶点之一. 此外, 骨桥蛋白, 一种HSC表达的ECM细胞因子, 可通过整合素αvβ3和激活PI3K/pAKT/NF-κB信号通路促进Ⅰ型胶原表达[5], 从而促进ECM合成增加致肝纤维化作用.

纤维性胶原的交联可增加对ECM降解的抵抗, 促进对已形成纤维化的吸收, 进而造成肝纤维化的不可逆转性, 此过程主要由LOXL2介导. LOXL2在基质硬度和胶原交联中起到作用, 在CCl_4诱导的肝纤维化动物模型中已证实LOXL2可抑制ECM降解, LOXL2人源化抗体抑制剂正在进行抗肝纤维化临床试验[34,43].

4 与肝纤维化相关的表观遗传学调控

4.1 DNA甲基化及相关组蛋白修饰 DNA甲基化基因在HSC的表达可能有助于维持HSC静止期的表型, 活化的HSC表达MeCP2, 促进抗

纤维化基因沉默(如IκB、PPARγ)和增加组蛋白甲基转化酶表达, 从而导致Col-1、TIMP-1和TGF-β转录增强[4,44].

哺乳动物中, 已明确DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)5个家族成员: DNMT1、DNMT2、DNMT3A、DNMT3B和DNMT3L. 在CCl_4诱导的肝纤维化模型中, 激活HSC后DNMT1上调, RNAi敲除DNMT1后抑制HSC活化和增殖[44]. Guadecitabine(SGI-110)是一种DNMT抑制剂, 一种新型地西他滨的低甲基化二核苷酸, 目前正处于肝细胞肝癌治疗的II期临床试验, 但还未进行肝纤维化临床试验[45]. 另外, 不同类型的HDAC参与肝损伤和纤维化发生, 其抑制剂/激动剂可能未来成为肝纤维治疗靶点[46].

4.2 微小RNA 微小RNA(microRNA, miRNA)通过调节促增殖蛋白的表达及促纤维化形成信号通路来调控HSC增殖和纤维化形成[47]. 如miR-27a、miR-27b在HSC活化时表达上调并参与其激活过程, 抑制其表达可使培养大鼠肝HSCs转换到更静息的HSC表型, RXRα蛋白表达上调, 胞浆内脂滴恢复、细胞增生受到抑制. 相反, miR-29b在HSC激活后表达明显下调, TGF-β、LPS可介导HSC激活下miR-29b的表达下调[48]. miR-29b可通过抑制I型胶原和纤维化重要转录调节因子SP1基因表达而在肝纤维化发生的调节中起到关键作用. miR-15b、miR-16作用的靶分子是Bcl-2, 通过下调Bcl-2使凋亡相关蛋白表达上调, 加速活化的HSC凋亡. 此外, 最近有研究[49]证实, 在CCl_4诱导的动物模型中发现miR-30可通过抑制Kruppel样因子11的表达而衰减TGF-β信号、抑制纤维化形成. 越来越多的研究表明miRNA在慢性肝损伤和肝纤维化发生过程中存在差异性表达, 明晰miRNA表达谱的差别有助于揭示肝纤维化发生的分子调节机制和发现肝纤维化诊断的分子标志, 并有助于发现新的治疗策略.

5 基础研究向临床转化的障碍

探究肝纤维化的细胞分子机制已取得巨大进步, 但很少转化至临床应用. 首先, 与药物开发和靶向验证产生的高成本有关, 研发新的药物需要较为漫长的时间及充足的资金. 其次, 随着监管力度提升, 市场需要药物具有更确切的临床疗效及安全性. 另外, 在动物模型上证实的疗效并不能完全复制至临床疾病治疗, 如有药代动力学差异、ECM交联程度不同等. 识别可应用于抗肝纤维化药物临床试验, 准确测定纤维化活动的理想无创生物标志物以及统一还未达到共识的最佳临床终点仍是一个挑战[34,50].

6 结论

至今, 去除病因的治疗是停止和逆转肝纤维化进展的唯一方法, 产生有效的抗纤维化策略仍是现代肝病治疗的一个挑战. 过去几十年对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解有了显著进展. 肝纤维化是一个的多细胞、多因子、多途径参与的复杂的病理变化, 其发生发展的细胞分子机制研究为临床药物开发提供了重要的理论依据和治疗靶点, 在此基础上实行多靶点联合阻断关键分子或许能提高抗肝纤维化治疗效果. 相信更理想的动物模型和药物临床试验会在不久的将来将抗肝纤维化研究成功转化应用于临床治疗.

同行评价
本文就肝纤维化发生相关的细胞分子机制及信号转导通路等进行了较为全面的总结归纳, 对基础与临床研究均有一定指导意义. 文章条理清楚, 层次分明, 阐述明确, 结论符合逻辑, 引用文献较新.

7 参考文献

1 Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761 [PMID: 24480518 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5]

2 Chen RJ, Wu HH, Wang YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1727-1750 [PMID: 25963329 DOI: 10.1007/s00204-015-1525-6]

3 Novo E, Cannito S, Morello E, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Hepatic myofibroblasts and fibrogenic progression of chronic liver diseases. *Histol Histopathol* 2015; 30: 1011-1032 [PMID: 25896393 DOI: 10.14670/HH-11-623]

4 Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7260-7276 [PMID: 24966597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260]

5 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]

6 Lemoinne S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 948-954 [PMID: 23470555 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.02.019]

7 Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]

8 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI:

10.1016/j.jhep.2013.12.025]
9 Baeck C, Wei X, Bartneck M, Fech V, Heymann F, Gassler N, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Pharmacological inhibition of the chemokine C-C motif chemokine ligand 2 (monocyte chemoattractant protein 1) accelerates liver fibrosis regression by suppressing Ly-6C(+) macrophage infiltration in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1060-1072 [PMID: 24481979 DOI: 10.1002/hep.26783]
10 Lodder J, Denaës T, Chobert MN, Wan J, El-Benna J, Pawlotsky JM, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy* 2015; 11: 1280-1292 [PMID: 26061908 DOI: 10.1080/15548627.2015.1058473]
11 Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1061-1069 [PMID: 23022478 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.008]
12 Fernández-Álvarez S, Gutiérrez-de Juan V, Zubiete-Franco I, Barbier-Torres L, Lahoz A, Parés A, Luka Z, Wagner C, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML, Beraza N. TRAIL-producing NK cells contribute to liver injury and related fibrogenesis in the context of GNMT deficiency. *Lab Invest* 2015; 95: 223-236 [PMID: 25531568 DOI: 10.1038/labinvest.2014.151]
13 Mitra A, Satelli A, Yan J, Xueqing X, Gagea M, Hunter CA, Mishra L, Li S. IL-30 (IL27p28) attenuates liver fibrosis through inducing NKG2D-rae1 interaction between NKT and activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 2014; 60: 2027-2039 [PMID: 25351459 DOI: 10.1002/hep.27392]
14 Yi HS, Eun HS, Lee YS, Jung JY, Park SH, Park KG, Choi HS, Suh JM, Jeong WI. Treatment with 4-methylpyrazole modulated stellate cells and natural killer cells and ameliorated liver fibrosis in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0127946 [PMID: 26024318 DOI: 10.1371/journal.pone.0127946]
15 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
16 Crosas-Molist E, Bertran E, Fabregat I. Cross-Talk Between TGF-β and NADPH Oxidases During Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5964-5976 [PMID: 26510436 DOI: 10.2174/1381612821666151029112126]
17 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
18 den Hartog GJ, Qi S, van Tilburg JH, Koek GH, Bast A. Superoxide anion radicals activate hepatic stellate cells after entry through chloride channels: a new target in liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 140-144 [PMID: 24378345 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.12.033]
19 Liu C, Chen X, Yang L, Kisseleva T, Brenner DA, Seki E. Transcriptional repression of the transforming growth factor β (TGF-β) Pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) by Nuclear Factor κB (NF-κB) p50 enhances TGF-β signaling in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2014; 289: 7082-7091 [PMID: 24448807 DOI: 10.1074/jbc.M113.543769]
20 Verdelho Machado M, Diehl AM. Role of Hedgehog Signaling Pathway in NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E857 [PMID: 27258259 DOI: 10.3390/ijms17060857]
21 Yang JJ, Tao H, Li J. Hedgehog signaling pathway as key player in liver fibrosis: new insights and perspectives. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1011-1021 [PMID: 24935558 DOI: 10.1517/14728222.2014.927443]
22 El-Agroudy NN, El-Naga RN, El-Razeq RA, El-Demerdash E. Forskolin, a hedgehog signalling inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 3248-3260 [PMID: 27590029 DOI: 10.1111/bph.13611]
23 Hu J, Cao G, Wu X, Cai H, Cai B. Tetramethylpyrazine Inhibits Activation of Hepatic Stellate Cells through Hedgehog Signaling Pathways In Vitro. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 603067 [PMID: 26380286 DOI: 10.1155/2015/603067]
24 Lian N, Jiang Y, Zhang F, Jin H, Lu C, Wu X, Lu Y, Zheng S. Curcumin regulates cell fate and metabolism by inhibiting hedgehog signaling in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2015; 95: 790-803 [PMID: 25938627 DOI: 10.1038/labinvest.2015.59]
25 Moon RT, Bowerman B, Boutros M, Perrimon N. The promise and perils of Wnt signaling through beta-catenin. *Science* 2002; 296: 1644-1646 [PMID: 12040179 DOI: 10.1126/science.1071549]
26 Kweon SM, Chi F, Higashiyama R, Lai K, Tsukamoto H. Wnt Pathway Stabilizes MeCP2 Protein to Repress PPAR-γ in Activation of Hepatic Stellate Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0156111 [PMID: 27214381 DOI: 10.1371/journal.pone.0156111]
27 Yu F, Lu Z, Huang K, Wang X, Xu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p-activated Wnt/β-catenin pathway contributes to the progression of liver fibrosis. *Oncotarget* 2016; 7: 81-93 [PMID: 26637809 DOI: 10.18632/oncotarget.6447]
28 Lin X, Kong LN, Huang C, Ma TT, Meng XM, He Y, Wang QQ, Li J. Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/β-catenin pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 311-320 [PMID: 25701506 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.009]
29 Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 53-61 [PMID: 26547628 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.10.002]
30 Khimji AK, Rockey DC. Endothelin and hepatic wound healing. *Pharmacol Res* 2011; 63: 512-518 [PMID: 21421048 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.005]
31 He C, Miao X, Li J, Qi H. Angiotensin II induces endothelin-1 expression in human hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2542-2549 [PMID: 23625292 DOI: 10.1007/s10620-013-2685-y]
32 Reed NI, Jo H, Chen C, Tsujino K, Arnold TD, DeGrado WF, Sheppard D. The αvβ1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis. *Sci Transl Med* 2015; 7: 288ra79 [PMID: 25995225 DOI:

10.1126/scitranslmed.aaa5094]
33 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
34 Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* 2013; 5: 167sr1 [PMID: 23303606 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004700]
35 Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF-β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 4 [PMID: 21284856 DOI: 10.1186/1755-1536-4-4]
36 Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013; 59: 891-896 [PMID: 23567085 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.032]
37 Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676 [PMID: 16715087 DOI: 10.1038/nm1421]
38 Hazra S, Xiong S, Wang J, Rippe RA, Krishna V, Chatterjee K, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 11392-11401 [PMID: 14702344 DOI: 10.1074/jbc.M310284200]
39 Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratziu V, Cariou B, Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58: 1941-1952 [PMID: 23703580 DOI: 10.1002/hep.26461]
40 Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors. *Cell Signal* 2015; 27: 729-738 [PMID: 25499978 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.11.038]
41 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb. *Front Pharmacol* 2014; 5: 69 [PMID: 24782773 DOI: 10.3389/fphar.2014.00069]
42 Robert S, Gicquel T, Victoni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maître B, Boichot E, Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci Rep* 2016; 36: pii e00360 [PMID: 27247426 DOI: 10.1042/BSR20160107]
43 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
44 Bian EB, Zhao B, Huang C, Wang H, Meng XM, Wu BM, Ma TT, Zhang L, Lv XW, Li J. New advances of DNA methylation in liver fibrosis, with special emphasis on the crosstalk between microRNAs and DNA methylation machinery. *Cell Signal* 2013; 25: 1837-1844 [PMID: 23707524 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.017]
45 Kuang Y, El-Khoueiry A, Taverna P, Ljungman M, Neamati N. Guadecitabine (SGI-110) priming sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin. *Mol Oncol* 2015; 9: 1799-1814 [PMID: 26160429 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.002]
46 Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. *Gut* 2016 Sep 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27624887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311292]
47 Hyun J, Park J, Wang S, Kim J, Lee HH, Seo YS, Jung Y. MicroRNA Expression Profiling in CCl_4-Induced Liver Fibrosis of Mus musculus. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E961 [PMID: 27322257 DOI: 10.3390/ijms17060961]
48 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
49 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]
50 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451.2010]

编辑: 闫晋利　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 576-583
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.576
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

胃癌分子信号通路及其干预的研究进展

胡倩, 易屏

■背景资料
由于亚洲人的饮食习惯以及幽门螺旋杆菌的感染等原因, 我国胃癌的发病率较高, 然而手术和放化疗只能根除局部病灶, 对癌细胞的迁移与弥漫治疗有限, 使5年生存期较低, 此文总结近几年的胃癌分子信号的研究, 以期找到阻断胃癌发展的通路, 提高治愈率和生存质量.

胡倩, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北省武汉市 430030

易屏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科 湖北省武汉市 430030

胡倩, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治内分泌和消化性疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 30973836, 81673757.

作者贡献分布: 本文综述由胡倩完成; 易屏审校.

通讯作者: 易屏, 副教授, 硕士生导师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科. pyi219@163.com
电话: 8627-83663217

收稿日期: 2016-12-26
修回日期: 2017-01-18
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Gastric cancer associated signaling pathways and interventions

Qian Hu, Ping Yi

Qian Hu, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Ping Yi, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973836 and 81673757.

Correspondence to: Ping Yi, Associate Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue,Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyi219@163.com

Received: 2016-12-26
Revised: 2017-01-18
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

■同行评议者
麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科; 王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 王全胜, 教授, 长治医学院病理学教研室

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China, and main traditional treatments are surgery and chemotherapy. However, since the majority of cases of gastric cancer are diagnosed in the late stage, the best chance of operation has been missed. What's more, some cases are not sensitive to chemotherapy. Therefore, the management of metastasis and spread of gastric cancer is a big challenge. With the development of medical molecular biology, more and more signaling pathways have been elucidated. Blocking these signaling pathways may reverse cancer occurrence and development, improve the sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy, and prevent cancer cell metastasis. This article reviews the signaling pathways closely related to gastric cancer, such as the mitogen-activated protein kinase pathway, PI3K-Akt-mTOR pathway, AMPK pathway, NF-kappa B-COX-2 pathway and HNF4a-Wnt pathway, with an aim to provide new clues to the clinical treatment of this malignancy.

Key Words: Stomach neoplasms; MAPK; PI3K-Akt-mTOR; AMPK-mTOR; NF-κB-COX-2; HNF4a-Wnt

Hu Q, Yi P. Gastric cancer associated signaling pathways and interventions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 576-583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.576

摘要

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其治疗手段主要是手术和放化疗, 然而大多数胃癌被发现时已处于晚期, 错失最佳手术期, 加上对放化疗的不敏感, 无法解决癌细胞弥漫和转移等一系列问题. 随着医学分子生物学的发展, 研究致癌的分子信号通路也越来越多, 阻断其信号通路, 从而逆转癌症的发生发展、提高胃癌细胞对放化疗的敏感性和阻滞癌细胞的转移, 成为目前研究胃癌的重点. 本文综述了近几年与胃癌密切相关的分子信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶通路、PI3K-Akt-mTOR通路、AMPK通路、NF-κB-COX-2通路和HNF4a-Wnt通路, 拟给实验研究和临床治疗提供新的思路.

关键词: **胃癌**; MAPK; PI3K-Akt-mTOR; AMPK-mTOR; NF-κB-COX-2; HNF4a-Wnt

核心提要: 研究胃癌的信号分子, 找出与胃癌细胞生长增殖、迁移侵袭相关的生物分子以及诱导其自噬凋亡的机制, 有针对性的拮抗或激活, 不仅能辅助手术和放化疗, 解决癌细胞转移等问题, 还能作为早期胃癌特异的筛选标志, 有利于早诊断、早治疗, 提高临床治愈率和5年生存期, 给胃癌患者带来希望.

胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 576-583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.576

0 引言

近年来, 癌症的发病率和致死率呈逐渐上升趋势, 并成为国人首要的致死原因, 严重影响了国人的身体健康. 在临床上, 由于早期胃癌症状不典型, 大多数胃癌被发现时已处于晚期, 错过最佳手术时期, 加上对放化疗的不敏感, 使胃癌的致死率居高不下, 位于癌症死亡的第2名[1,2]. 寻找有效治疗胃癌的方法成为时下研究的热点与关键点. 21世纪兴起的分子靶向治疗, 给传统癌症治疗提供了新的方向, 曲妥珠单抗[3,4]治疗HER-2高表达型胃癌细胞取得的巨大成功, 让我们有理由相信胃癌的分子靶向治疗, 会给胃癌的治疗带来新的变革. 本文总结了近几年关于胃癌的分子信号通路的最新研究, 对胃癌细胞中可能存在的信号通路以及相应通路阻断剂的治疗效果进行了综述, 以期给胃癌的靶向治疗研究提供更多思路.

■**研发前沿**
拮抗癌细胞的生长因素, 从而阻断其生长是目前在癌症治疗中最热门的方向. 找到不同种类胃癌细胞的生长通路, 以及诱导其自噬和凋亡的机制, 使用药物针对性地治疗, 是目前亟待解决的问题.

1 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)在多细胞生物中广泛表达, 是一种能被不同的细胞外刺激, 如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是将胞外信号传递到细胞内的传递者. 有研究表明MAPK参与基因表达、细胞增殖、分化、凋亡、迁移和侵袭等过程, 胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38 MAPK作为MAPK亚族, 分别联合MAPK建立各自的信号通路参与细胞的增殖、分化和凋亡等过程, 目前已在各类癌症中发现了以上踪迹.

Yang等[5]认为肿瘤侵袭和转移主要是借助黏着斑激酶和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs), 增加对邻近细胞或靶向细胞的黏附性从而达到肿瘤的转移, 而MAPK可以调节MMPs的活性, 从而影响胃癌细胞的迁移和侵袭能力, 因此Yang等[5]总结了在胃癌细胞中的3个MAPK信号通路: ERK、JNK、P38, 并分别列述其上游信号以及各自信号通路抑制胃癌细胞侵袭和迁移的作用机制. Li等[6]发现长链非编码RNA CASC2在胃癌细胞中表达较低, 通过CASC2转染的细胞发现上调CASC2的表达可以抑制胃癌细胞的增殖, 接着使用特异性MAPK抑制剂U0126和JNK抑制剂SP600125, 比较p-ERK1/2、ERK1/2、p-JNK和JNK等相关蛋白的表达水平的变化, 发现以上蛋白均下调, 因此推断MAPK通路包括ERK1/2和JNK均参与了CASC2介导的抑制胃癌细胞增殖的过程. CASC2的上调可以负向调节MAPK通路, 造成ERK1/2或JNK低表达, 最终达到抑制胃癌细胞增殖的目的. Liu等[7]发现胃癌细胞株相比正常胃部组织细胞, 微RNA(miR-302b)的表达较低, 推测miR-302b可能与胃癌细胞增殖有关, 通过检测G_0/G_1周

■**相关报道**
廖毅从细胞生物学和分子生物学的角度, 提出与胃癌的发生发展相关的细胞、转录因子和非编码RNA, 并进一步指出多个胃癌干预的潜在治疗靶点, 还认为不同类群的胃癌细胞, 其生物标志物靶向不同, 应该分门别类地研究各自信号分子, 有利于提高科研效率.

期蛋白, 发现miR-302b表达下调能明显促进G_1/S期的转化进而促进胃癌细胞的增殖. 不仅如此, Liu等[7]还通过一系列实验研究发现miR-302b的表达是通过抑制ERK的信号通路, 最终抑制胃癌细胞的增殖和G_1/S的转换率, 说明ERK/MAPK在胃癌细胞中起着直接调控作用. Li等[8]同样在melatonin(褪黑激素, N-乙酰-5-甲氧基色胺)抑制胃癌细胞生存、克隆形成、转移和侵袭以及诱导凋亡的实验中, 发现分别使用P38和JNK的抑制剂SB203580、SP600125后, melatonin诱导的胃癌细胞凋亡减少, 于是进一步实验证明了melatonin的作用通路仍为MAPK信号通路(P38、JNK和ERK).

以上实验研究表明, 无论是长链非编码RNA CASC2、微RNA miR-302b还是melatonin均可干扰胃癌细胞的增殖, 其作用的共同机制为抑制MAPK信号通路, 因MAPK上游调节的信号分子为P38、JNK和ERK, 其构建各自的MAPK信号通路参与并调节胃癌细胞的增殖与转移, 抑制其信号分子活性或阻断此信号通路的药物均能够抑制胃癌细胞的增殖与转移, 有助于减少胃癌的恶化和转移程度, 延缓患者的病情发展, 延长患者生存期.

2 PI3K-Akt-mTOR信号通路

磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, PI3K通过与蛋白激酶B结合来激活Akt, 并且PI3K/Akt具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶的活性, 是雷帕霉素靶蛋白[(mammalian target of rapamycin, mTOR), 一种丝/苏氨酸蛋白激酶]的上游信号, mTOR信号是调控自噬的一条经典通路, 抑制mTOR可以增加自噬水平从而抑制癌细胞的增殖. 已有大量实验研究证明, PI3K和Akt能磷酸化并调控许多与细胞代谢、凋亡、增殖和分化有关的蛋白, 进而能抑制细胞的凋亡并促进肿瘤的生长, 并且PI3K-Akt-mTOR参与细胞的生长、存活、增殖、凋亡、血管生成、自噬等过程, 在多种癌症存在着重要的调控作用. 例如在HPV诱导的宫颈癌中, 激活PI3K-Akt-mTOR信号通路可以增加遗传的不稳定性, 阻碍细胞凋亡和干扰细胞增殖, 总之是通过多种细胞和分子事件调节肿瘤的发生发展和影响治疗疗效[9].

因此Singh等[10]推测胃癌细胞中也可能存在PI3K-Akt-mTOR信号通路. 他们先分析PI3K-Akt-mTOR在正常细胞的调控作用: 直接磷酸化或间接调控处于G_1/S和G_2/M期的细胞周期分子的蛋白水平, 参与细胞代谢、蛋白合成和细胞生长等过程; 其次通过分析PIK3CA、PTEN、mTOR等分子作用机制, 找出胃癌细胞中PI3K-Akt-mTOR信号通路可能致的癌作用; 最后推断出, 使用PI3K-Akt-mTOR通路抑制剂可以改善胃癌细胞恶化状态. Liu等[11]根据针对PI3K/Akt/mTOR信号通路的治疗药物可能提高胃癌治疗疗效这一理论, 发现甲氟喹(一种抗疟药, 能够下调磷酸化的PI3K、Akt、mTOR和Rs6等相关蛋白)具有潜在的抑制胃癌细胞增殖及诱导胃癌细胞凋亡的作用. Raha等[12]在做柚皮抗胃癌细胞活性实验, 发现柚皮正是通过抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路从而达到抑制胃部肿瘤细胞的增殖. Riquelme等[13]也证明三种miRNAs(miR-101-2, miR-125b-2和miR-451)在胃癌细胞或组织中发挥抑制细胞增殖和克隆形成、增加细胞死亡、减少细胞转移和侵袭的功能是通过PI3K/Akt/mTOR信号通路. 因此可以看出抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路的药物具有作为胃癌补充治疗剂的潜力. Zhang等[14]发现HER-2可与不同的配体包括TGF-βα, 肝素连接双调蛋白, 表皮生长因子, β细胞素等结合, 这些配体可以同源二聚体或异源二聚体的形式通过激活细胞PI3K信号进而启动相应下游通路, 这一发现将HER-2与经典的PI3K-Akt-mTOR信号通路联系在一起, 从侧面证明HER-2作用的靶基因是PI3K-Akt-mTOR信号通路. 曲妥珠单抗, 抗HER-2的单克隆抗体, 可以干扰和阻断HER-2与其他配体结合介导的PI3K-Akt-mTOR细胞信号通路和细胞周期进展, 诱导抗体依赖性细胞毒性作用, 进而抑制过度表达HER-2的胃部肿瘤细胞的增殖.

由此可知, PI3K-Akt-mTOR可调控胃癌细胞的生长和增殖, 是使胃部细胞恶化的主要通路, 抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路, 可以抑制胃癌细胞的增殖, 诱导胃癌细胞凋亡. 阻断此信号通路或负向调节信号分子的药物均具有抗胃癌细胞增殖和诱导凋亡的作用, 是治疗胃癌的新方向.

3 AMPK信号通路

1924年被Otto Warburg发现的Warburg效应使单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抗肿瘤得到极大的关注. 其效应是指健康细胞依靠线粒体氧化糖类分子释放出三磷酸腺甙(adenosine triphosphate, ATP), 而大多数肿瘤细胞则通过产能率相对较低糖酵解作用为自身供能, 即在氧气充足的条件下也会通过大量的糖酵解来获得ATP, 这种作用机制不需要氧气也不需要线粒体参与, 其结果给肿瘤细胞的快速繁殖提供了核苷酸、氨基酸、脂质等营养物质. AMPK的激活可以磷酸化一些关键的代谢酶或者激活转录因子调节基因表达, 使细胞从合成代谢状态转换为分解代谢状态, 因此AMPK可以通过抑制肿瘤细胞糖脂新生、脂肪生成和蛋白质合成从而抑制肿瘤细胞的增殖[15]. 另外有研究[16]表明激活AMPK后, 可引起结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)的磷酸化, TSC1/TSC2复合体的形成能够直接抑制哺乳动物mTOR并最终抑制下游的信号因子核糖体蛋白激酶和磷酸化4E结合蛋白1抗体的活性, 而这两者直接影响到蛋白的转录与合成, 从而抑制肿瘤细胞的复制. 并且mTOR信号通路也是调控自噬的一条经典通路, 通过激活AMPK抑制mTOR, 增加自噬水平从而抑制肿瘤的增殖.

AICRA, 已被公认的AMPK激动剂, 已被广泛运用于抑制癌症的生长[17], 目前发现其可以抑制乳腺癌、胶质瘤、前列腺癌的细胞增殖[18], 促进前列腺癌、肺癌细胞的凋亡[19]. 还可以提高胃癌细胞对化疗药的化疗增敏性[20]. Lee等[21]发现科罗索酸, 一种AMPK激动剂, 通过激活AMPK通路, 从而下调mTOR, 可以抑制胃癌细胞的形成及其生长和增殖. Han等[22]在做二甲双胍诱导胃癌细胞凋亡实验中发现, 二甲双胍(AMPK激动剂)可以上调AMPK信号, 下调mTOR分子, 从而抑制蛋白质合成、细胞增殖、细胞周期进展和血管再生, 从多方面发挥诱导凋亡的作用. Yu等[23]发现琥珀酸维生素E可以诱导胃癌细胞自噬, 但当使用siRNA抑制AMPK的活性后, 琥珀酸维生素E诱导细胞自噬能力下降, 并且伴随着mTOR蛋白的下调, 因此高度怀疑AMPK-mTOR信号轴是琥珀酸维生素E诱导胃癌细胞自噬的信号通路.

故AMPK-mTOR信号通路的激活具有抑制胃癌细胞生长、诱导细胞自噬的功效, 激动此信号通路可以作为治疗胃癌的另一方法, 通过激活AMPK通路从而抑制其下游mTOR信号分子可以从多方面抑制癌细胞的生长繁殖, 最终达到治疗胃癌的目标.

4 COX-2/NF-κB信号通路

越来越多的证据表明, 各种炎症网络在肿瘤微环境中起着至关重要的作用, 约有15%的恶性肿瘤与感染有关[24], 炎症的刺激可导致肿瘤的发生和发展, 在合适的阶段治愈炎症, 阻断炎症信号网络可以在很大程度上防治肿瘤[25,26]. 而最重要的网络通路是COX-2/NF-κB. 环氧酶-2(cyclooxygenase, COX-2)是一个重要的炎性因子, 绝大部分组织细胞不表达COX-2, 而在炎症、肿瘤等病理状态呈现高表达状态, Cheng等[27]发现胃癌细胞中, COX-2高度表达, 并且通过促进细胞增殖、抑制凋亡、诱导血管形成、增强淋巴转移、增强肿瘤的侵袭性及转移活性、抑制免疫等一系列生理活动参与胃癌的发生发展. 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路在人类的几种重要的感染性疾病中扮演重要角色, 如炎症性肠病、幽门螺旋菌相关的胃炎等. NF-κB的激活也在凋亡、细胞增殖、对癌症化疗药物的反应和病毒的转录和复制中具有重要作用. 有研究[28]表明COX-2与NF-κB存在两个共识位点, 所以COX-2与NF-κB结合后, 可上调其表达. 激活COX-2/NF-κB信号通路, 可以抑制细胞凋亡和促进细胞增殖, 从而促进癌症的发生; 抑制COX-2/NF-κB信号通路就能发挥抑制肿瘤细胞的增殖, 目前这条通路已被证明在多种癌症中起作用, 如肺癌、乳腺癌等. 当然也有研究者探讨这条通路在胃癌中的存在及作用方式. 上皮细胞钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cadherin)是由CDH1编码的, 是一种跨膜糖蛋白, 在维持上皮细胞结构、细胞间黏附性和细胞极性上占有重要的作用, 且E-cadherin通过多种信号通路参与调节细胞增殖、存活、侵袭和迁移的信号通路, 其功能失调可导致胃上皮细胞功能紊乱进而造成胃癌的发生[29].

Chen等[30]通过比较正常胃部细胞和胃癌细胞发现, 相比正常胃部组织细胞, 胃癌细胞中的NF-κB和COX-2蛋白较为丰富, 反而E-cadherin的表达降低, 且正常胃部组织细胞几乎不表达NF-κB和COX-2. 于是认为COX-2、NF-κB信号分子在胃癌细胞中起着重要作用. Bai等[28]在探讨健脾通络解毒方对胃

■创新盘点
本文综述性讲解胃癌细胞中, 促进其生长、增殖、迁移和侵袭的信号通路, 以及利用相关药物抑制其通路后, 能够负向调节胃癌细胞的生长、增殖、迁移、侵袭, 甚至诱导其自噬和凋亡, 强调胃癌靶向治疗目前取得的成果, 并有可能作为未来癌症治疗的重要手段.

■**应用要点**
本文可以在寻找早期胃癌标志物、靶向治疗胃癌、研究对胃癌有效药物的药理分析等方面提供新的思路, 而且靶向治疗胃癌具有针对性、高效性、无创性等优点, 曲妥珠单抗治疗HER-2高表达型胃癌在临床上取得较好的效果, 期待其他相关药物走入临床应用.

癌前病变患者作用的分子机制中, 发现与治疗前相比, 治疗后COX-2、NF-κB-p65和抑制凋亡蛋白Bcl-2表达下调, 促进凋亡蛋白Bax表达上调, 细胞凋亡指数上调, 由于Bcl-2启动子存在NF-κB特异性结合位点, NF-κB可通过转导途径直接上调Bcl-2表达[31]. 于是白宇宁等[28]推断健脾通络解毒方可能通过NF-KBp65/COX-2、COX-2/Bcl-2及NF-KBp65/Bcl-2等信号转导通路促进胃癌细胞凋亡. Su等[32]研究从中药丹参提取的丹参酮ⅡA对胃癌细胞AGS的分子作用机制, 发现丹参酮ⅡA具有诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞增殖的功效, 且在其作用过程中, NF-κB-p65蛋白、COX-2蛋白、MMP-2、-7、-9蛋白表达下降, 且MMPs介导细胞外基质的降解, 于是猜想丹参酮ⅡA可能是通过降低NF-κB、COX-2和MMP蛋白的表达起作用的. Chen等[30]用COX-2的抑制剂celecoxib作用过度表达COX-2的胃癌细胞系SGC7901, 发现COX-2和NF-κB的表达蛋白下降, E-cadherin的表达上调, 胃癌细胞侵袭能力下降. 确认COX-2正是通过NF-κB信号通路调节E-cadherin的活性, 最终导致胃癌细胞的转移和侵袭. Liu等[33]用NF-κB的干扰小RNA处理SGC7901细胞, 发现E-cadherin的表达上调, COX-2的表达无改变, 进一步说明, 在胃癌的调控机制中, COX-2是NF-κB的上游信号, COX-2/NF-κB/E-cadherin信号通路影响胃癌细胞的转移.

因此可以说明, COX-2/NF-κB通路对胃癌的发生发展有着重要的作用, 阻断此通路活性, 若是下调Bcl-2, 上调Bax, 可促进胃癌细胞的凋亡; 若是使基质金属蛋白酶的表达蛋白下降, 可以诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞增殖; 若是使下游信号E-cadherin的功能失调, 可影响胃癌细胞的转移与侵袭能力. 总之, COX-2/NF-κB通路可通过多方面影响胃癌细胞的发展, 尤其是炎症相关性胃癌.

5 HNF4α-WNT信号通路

肝细胞核因子4a(hepatocyte nuclear factor 4a, HNF4a)是内胚层特异的锌指转录因子, 具有高度保守性, 属于核激素受体超家族[34], 在胃肠道、肝、肾和胰腺的黏膜上皮细胞中均有所表达[35], 同时决定上皮细胞表型的重要基因, 是与肿瘤分化相关性最高的基因之一[36]. 近来研究[37]表明, *HNF4a*基因表达的变化与许多癌症有关, 如肝细胞癌、肾细胞癌、胃腺癌、壶腹癌和结直肠癌等. 例如HNF4a可抑制结肠癌细胞(HT29、LoVo、SW480)增殖、转移、侵袭和诱导G_2/M期停滞, 最终促进细胞凋亡[38]. Massillon等[39]也证实HNF4a是物质代谢平衡相关基因调控的主要调节因子, 2014年在国际权威期刊*Nature*和*Cell Metabolism*上相继发表的文章将代谢异常亦视为肿瘤的一个重要特征[40,41], 暗示HNF4a与癌症存在某些联系. Yano等[42]用免疫组织化学和RT-PCR等实验技术检测肝样胃腺癌、非肝样胃腺癌、正常胃部组织的HNF4a, 发现在肝样胃腺癌和非肝样胃腺癌均表达丰富的HNF4a, 且两者并无差别, 但正常胃部组织不表达HNF4a, 说明HNF4a的表达可能参与胃癌的发生. Kojima等[43]将胃腺癌分为胃型、肠型和混合型, 用免疫组织化学分析黏蛋白MUC5AC、MUC2、CD10和胃型黏液, 分析HNF4a在腺癌组织中的表达与胃腺癌肠表型是否相关, 发现HNF4a与胃腺癌有关联, 且HNF-4a在大多数肿瘤细胞的细胞核中层现阳性, 与组织学类型分类没有统计学意义(P>0.05), 由此认为HNF4a与胃腺癌有关. 目前已发现Wnt/β-catenin信号通路参与多种肿瘤调控, 其中β-catenin在Wnt信号途径中起转导激活作用, 通过其对细胞分裂和生长调节基因(如*c-myc*和周期素*D1*)的不恰当的激活, 导致细胞增生失控而致癌[44-46]. 张明基等[47]通过论述Wnt信号传导通路中的组成成分及其与胃癌的关系, 发现Wnt信号传导通路与胃癌的发生、发展密切相关.

Yao等[38]发现HNF4a可以通过Wnt/β-catenin信号通路抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT是将具有极性的上皮细胞转换成为具有活动能力的间质细胞, 并获得侵袭和迁移能力的过程, 进而导致癌细胞的转移. 其中β-连接蛋白是关键元素, HNF4a可与β-连接蛋白竞争结合TCF4, 使β-连接蛋白不能在胞浆内结合TCF4形成复合体, 进而不能转运到细胞核内, 负向调节Wnt/β-catenin信号通路, 最终抑制EMT过程和肿瘤细胞的转移. Nam等[48]发现在胃癌细胞中, HNF4a可直接调节Wnt5a蛋白分子. Chang等[49]在六种胃癌细胞系运用siRNA介导的*HNF4a*基因沉默, 并使用TCF/LEF受体荧光素检测WNT

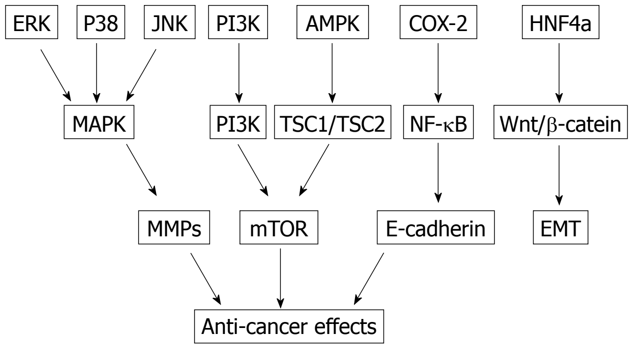


图 1 胃癌相关的分子信号通路的信号通路图. MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶, 胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; P38: p38丝裂原活化蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; JNK: c-Jun氨基末端激酶, 又称应激活化蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; PI3K: 磷脂酰肌醇-3激酶, 一种胞内磷脂酰肌醇激酶; AMPK: 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶; COX-2: 环氧合酶-2; HNF4a: 肝细胞核因子4a; Akt: 蛋白激酶B, 又称PKB; TSC1/TSC2: 结节性硬化复合物1/2的二聚体; NF-κB: 哺乳动物的转录因子; Wnt/β-catein: Wnt/β-连环蛋白; MMPs: 基质金属蛋白酶; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白, 一种丝/苏氨酸蛋白激酶; E-cadherin: 上皮细胞钙黏蛋白; EMT: 上皮间质转化; Anti-cancer effects: 抗癌作用.

同行评价
本文介绍了炎症性肠病及其治疗方法与血栓栓塞性疾病的关系, 并介绍了防治现状, 具有一定新颖性和创新性. 文章设计合理, 证据应用准确, 文字表达清楚.

信号, 发现有5种胃癌细胞系TCF/LEF受到抑制, 其中有3种细胞中Wnt5a蛋白表达下降, 说明HNF4α-Wnt5a信号通路存在于胃癌中, 并起到一定的调控作用.

6 结论

以上几种信号通路都存在于胃癌中, 阻断或激活其通路, 能够从不同方面或抑制胃癌细胞增殖、迁移, 或诱导细胞凋亡(图1). 因此找到促进胃癌发生和发展的信号通路, 并针对性阻断或抑制, 对于胃癌的治疗具有重大意义. 随着分子研究的不断深入, 寻找抗胃癌作用的关键靶向通路, 并设计出相应的靶向治疗药物, 将是下一步研究的热点. 但目前仍存在许多问题, 首先, 要确定胃癌的信号通路是否具有其他生物效应. 例如下调的HNF4a能够促进肝癌的发生, 但是却抑制胃部肿瘤细胞的增殖[49,50], 因此HNF4a在不同组织的肿瘤细胞中, 其控制机制不尽相同, 更深入地研究致癌通路的下游信号是解决这一矛盾的重点. 另外, 不排除还存在更多的致癌信号通路. 探索更多未知信号通路, 绘制全面的胃癌发生发展的信号通路图, 对于寻找有效治疗胃癌的药物, 从而达到治愈胃癌的目的, 具有重要的临床和科研意义.

7 参考文献

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

2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]

3 Takaya K, Takahashi R, Honma S, Horii S, Takahashi H, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E. [A Case of HER2-Positive Stage IV Advanced Gastric Cancer Treated with Chemotherapy Combined with Trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1113-1116 [PMID: 27628555]

4 Toshima H, Hisamatsu A, Shimada K, Saito M, Suzuki M, Matsukawa M, Inoue H. [A Case of HER2-Positive Esophagogastric Junction Cancer with Perforation Curatively Resected after Neoadjuvant Chemotherapy plus Trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 761-764 [PMID: 27306816]

5 Yang M, Huang CZ. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and invasion and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11673-11679 [PMID: 26556994 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11673]

6 Li P, Xue WJ, Feng Y, Mao QS. Long non-coding RNA CASC2 suppresses the proliferation of gastric cancer cells by regulating the MAPK signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016; 8: 3522-3529 [PMID: 27648142]

7 Liu FY, Wang LP, Wang Q, Han P, Zhuang WP, Li MJ, Yuan H. miR-302b regulates cell cycles by targeting CDK2 via ERK signaling pathway in gastric cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2302-2313 [PMID: 27465546 DOI: 10.1002/cam4.818]

8 Li W, Fan M, Chen Y, Zhao Q, Song C, Yan Y, Jin Y, Huang Z, Lin C, Wu J. Melatonin Induces Cell Apoptosis in AGS Cells Through the Activation of JNK and P38 MAPK and the Suppression of Nuclear Factor-Kappa B: a Novel Therapeutic Implication for Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2323-2338 [PMID: 26645893 DOI: 10.1159/000438587]

9 Zhang L, Wu J, Ling MT, Zhao L, Zhao KN. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. *Mol Cancer* 2015; 14: 87 [PMID: 26022660 DOI: 10.1186/s12943-015-0361-x]

10 Singh SS, Yap WN, Arfuso F, Kar S, Wang C,

Cai W, Dharmarajan AM, Sethi G, Kumar AP. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in gastric carcinoma: A reality for personalized medicine? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12261-12273 [PMID: 26604635 DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12261]
11 Liu Y, Chen S, Xue R, Zhao J, Di M. Mefloquine effectively targets gastric cancer cells through phosphatase-dependent inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 350-355 [PMID: 26780727 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.046]
12 Raha S, Yumnam S, Hong GE, Lee HJ, Saralamma VV, Park HS, Heo JD, Lee SJ, Kim EH, Kim JA, Kim GS. Naringin induces autophagy-mediated growth inhibition by downregulating the PI3K/Akt/mTOR cascade via activation of MAPK pathways in AGS cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 47: 1061-1069 [PMID: 26201693 DOI: 10.3892/ijo.2015.3095]
13 Riquelme I, Tapia O, Leal P, Sandoval A, Varga MG, Letelier P, Buchegger K, Bizama C, Espinoza JA, Peek RM, Araya JC, Roa JC. miR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Oncol* (Dordr) 2016; 39: 23-33 [PMID: 26458815 DOI: 10.1007/s13402-015-0247-3]
14 Zhang XY, Zhang PY. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy. *J Med Genet* 2016 Sep 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27609016 DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104171]
15 薛朝军, 刘克辛. 二甲双胍抗肿瘤机制的研究进展. 药学学报 2015; 50: 1210-1216
16 Liu JL, Mao Z, Gallick GE, Yung WK. AMPK/TSC2/mTOR-signaling intermediates are not necessary for LKB1-mediated nuclear retention of PTEN tumor suppressor. *Neuro Oncol* 2011; 13: 184-194 [PMID: 21123367 DOI: 10.1093/neuonc/noq163]
17 Rattan R, Giri S, Singh AK, Singh I. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 39582-39593 [PMID: 16176927 DOI: 10.1074/jbc.M507443200]
18 Yu SY, Chan DW, Liu VW, Ngan HY. Inhibition of cervical cancer cell growth through activation of upstream kinases of AMP-activated protein kinase. *Tumour Biol* 2009; 30: 80-85 [PMID: 19407487 DOI: 10.1159/000216843]
19 Luo L, Huang W, Tao R, Hu N, Xiao ZX, Luo Z. ATM and LKB1 dependent activation of AMPK sensitizes cancer cells to etoposide-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2013; 328: 114-119 [PMID: 22960274 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.08.034]
20 Wu Y, Qi Y, Liu H, Wang X, Zhu H, Wang Z. AMPK activator AICAR promotes 5-FU-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2016; 411: 299-305 [PMID: 26497305 DOI: 10.1007/s11010-015-2592-y]
21 Lee MS, Lee CM, Cha EY, Thuong PT, Bae K, Song IS, Noh SM, Sul JY. Activation of AMP-activated protein kinase on human gastric cancer cells by apoptosis induced by corosolic acid isolated from Weigela subsessilis. *Phytother Res* 2010; 24: 1857-1861 [PMID: 20564492 DOI: 10.1002/ptr.3210]
22 Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 77-87 [PMID: 25456211 DOI: 10.4161/15384047.2014.987021]
23 Yu Y, Hou L, Song H, Xu P, Sun Y, Wu K. Akt/AMPK/mTOR pathway was involved in the autophagy induced by vitamin E succinate in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Mol Cell Biochem* 2017; 424: 173-183 [PMID: 27796683 DOI: 10.1007/s11010-016-2853-4]
24 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
25 Dai D, Zhang CF, Williams S, Yuan CS, Wang CZ. Ginseng on Cancer: Potential Role in Modulating Inflammation-Mediated Angiogenesis. *Am J Chin Med* 2017 Jan 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28068835 DOI: 10.1142/S0192415X17500021]
26 Rogovskii VS. The linkage between inflammation and immune tolerance: interfering with inflammation in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2017 Jan 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28067176]
27 Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7361-7368 [PMID: 24259966 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7361]
28 Bai YN, Zhang P, Li L, Wang SL, Yao NL, Zhang RS, Liu Z, Yan D, Zhu YL, Ma JZ, Peng Y, Zhang L, Cao J, Zhu Y, Liu W. [Effect of jianpi tongluo jiedu recipe on expression levels of COX-2, NF-kappaBp65, and Bcl-2 in gastric mucosa of patients with precancerous lesions of gastric cancer]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2015; 35: 167-173 [PMID: 25881460]
29 Liu X, Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 637308 [PMID: 25184143 DOI: 10.1155/2014/637308]
30 Chen Z, Liu M, Liu X, Huang S, Li L, Song B, Li H, Ren Q, Hu Z, Zhou Y, Qiao L. COX-2 regulates E-cadherin expression through the NF-κB/Snail signaling pathway in gastric cancer. *Int J Mol Med* 2013; 32: 93-100 [PMID: 23670240 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1376]
31 Xie CY, Yang W, Ying J, Ni QC, Pan XD, Dong JH, Li K, Wang XS. B-cell lymphoma-2 over-expression protects δ-elemene-induced apoptosis in human lung carcinoma mucoepidermoid cells via a nuclear factor kappa B-related pathway. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 1279-1286 [PMID: 21804218 DOI: 10.1248/bpb.34.1279]
32 Su CC. Tanshinone IIA decreases the migratory ability of AGS cells by decreasing the protein expression of matrix metalloproteinases, nuclear factor κB-p65 and cyclooxygenase-2. *Mol Med Rep* 2016; 13: 1263-1268 [PMID: 26648518 DOI: 10.3892/mmr.2015.4658]
33 Liu XJ, Chen ZF, Li HL, Hu ZN, Liu M, Tian AP, Zhao D, Wu J, Zhou YN, Qiao L. Interaction between cyclooxygenase-2, Snail, and E-cadherin in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6265-6271 [PMID: 24115825 DOI: 10.3748/wjg.

v19.i37.6265]
34 Sladek FM, Zhong WM, Lai E, Darnell JE. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev* 1990; 4: 2353-2365 [PMID: 2279702 DOI: 10.1101/gad.4.12b.2353]
35 Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hotta H, Yamashita H, Kumakura J, Watanabe Y, Uchiyama Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha (HNF4alpha) isoforms in human and rats. *Nucl Recept* 2003; 1: 5 [PMID: 12952540 DOI: 10.1186/1478-1336-1-5]
36 Chen Z, Gropler MC, Mitra MS, Finck BN. Complex interplay between the lipin 1 and the hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4α) pathways to regulate liver lipid metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e51320 [PMID: 23236470 DOI: 10.1371/journal.pone.0051320]
37 Lazarevich NL, Shavochkina DA, Fleishman DI, Kustova IF, Morozova OV, Chuchuev ES, Patyutko YI. Deregulation of hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4)as a marker of epithelial tumors progression. *Exp Oncol* 2010; 32: 167-171 [PMID: 21403612]
38 Yao HS, Wang J, Zhang XP, Wang LZ, Wang Y, Li XX, Jin KZ, Hu ZQ, Wang WJ. Hepatocyte nuclear factor 4α suppresses the aggravation of colon carcinoma. *Mol Carcinog* 2016; 55: 458-472 [PMID: 25808746 DOI: 10.1002/mc.22294]
39 Massillon D, Arinze IJ, Xu C, Bone F. Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression in cultured hepatocytes and H4IIE cells by short-chain fatty acids: role of hepatic nuclear factor-4alpha. *J Biol Chem* 2003; 278: 40694-40701 [PMID: 12915406 DOI: 10.1074/jbc.M303182200]
40 Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, Bayraktar EC, Thiru P, Yucel B, Wang T, Chen WW, Clish CB, Sabatini DM. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature* 2014; 508: 108-112 [PMID: 24670634 DOI: 10.1038/nature13110]
41 Thai M, Graham NA, Braas D, Nehil M, Komisopoulou E, Kurdistani SK, McCormick F, Graeber TG, Christofk HR. Adenovirus E4ORF1-induced MYC activation promotes host cell anabolic glucose metabolism and virus replication. *Cell Metab* 2014; 19: 694-701 [PMID: 24703700 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.009]
42 Yano T, Kishimoto T, Tomaru U, Kawarada Y, Kato H, Yoshiki T, Ishikura H. Further evidence of hepatic transdifferentiation in hepatoid adenocarcinomas of the stomach: quantitative analysis of mRNA for albumin and hepatocyte nuclear factor-4alpha. *Pathology* 2003; 35: 75-78 [PMID: 12701690]
43 Kojima K, Kishimoto T, Nagai Y, Tanizawa T, Nakatani Y, Miyazaki M, Ishikura H. The expression of hepatocyte nuclear factor-4alpha, a developmental regulator of visceral endoderm, correlates with the intestinal phenotype of gastric adenocarcinomas. *Pathology* 2006; 38: 548-554 [PMID: 17393984 DOI: 10.1080/00313020601024011]
44 Yi SJ, Li LL, Tu WB. MiR-214 negatively regulates proliferation and WNT/β-catenin signaling in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 5148-5154 [PMID: 28051254]
45 Xu W, Zhou W, Cheng M, Wang J, Liu Z, He S, Luo X, Huang W, Chen T, Yan W, Xiao J. Hypoxia activates Wnt/β-catenin signaling by regulating the expression of BCL9 in human hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 40446 [PMID: 28074862 DOI: 10.1038/srep40446]
46 Li C, Dong J, Han Z, Zhang K. MicroRNA-219-5p represses the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the LRH-1/Wnt/β-catenin signaling pathway. *Oncol Res* 2016 Oct 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27983934 DOI: 10.3727/096504016X14768374457986]
47 张明基, 应敏刚. Wnt信号传导通路与胃癌. 中国肿瘤 2007; 16: 920-923
48 Nam S, Chang HR, Kim KT, Kook MC, Hong D, Kwon CH, Jung HR, Park HS, Powis G, Liang H, Park T, Kim YH. PATHOME: an algorithm for accurately detecting differentially expressed subpathways. *Oncogene* 2014; 33: 4941-4951 [PMID: 24681952 DOI: 10.1038/onc.2014.80]
49 Chang HR, Nam S, Kook MC, Kim KT, Liu X, Yao H, Jung HR, Lemos R, Seo HH, Park HS, Gim Y, Hong D, Huh I, Kim YW, Tan D, Liu CG, Powis G, Park T, Liang H, Kim YH. HNF4α is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer. *Gut* 2016; 65: 19-32 [PMID: 25410163 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307918]
50 Liu K, Guo MG, Lou XL, Li XY, Xu Y, Ji WD, Huang XD, Yang JH, Duan JC. Hepatocyte nuclear factor 4α induces a tendency of differentiation and activation of rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5856-5866 [PMID: 26019449 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5856]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 584-588
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.584
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用

禤传凤, 罗伟生, 康 毅, 王仕衍, 张 夏, 陈国忠

■背景资料
七方胃痛中药复方为临床医者的经验总结药方, 前期已经从蛋白质组学、动物药理实验、临床药观方面对该方的药效和临床应用进行了研究, 具备了一定的现代研究方法的资料.

禤传凤, 罗伟生, 王仕衍, 张夏, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530001

康毅, 陈国忠, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530001

禤传凤, 在读硕士, 主要从事中医药防治脾胃病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260529.

作者贡献分布: 罗伟生、陈国忠及康毅负责指导写作; 禤传凤负责参考文献筛选与论文写作; 王仕衍与张夏负责资料收集.

通讯作者: 罗伟生, 教授, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学. 4011188@qq.com

收稿日期: 2016-12-16
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula

Chuan-Feng Xuan, Wei-Sheng Luo, Yi Kang, Shi-Yan Wang, Xia Zhang, Guo-Zhong Chen

Chuan-Feng Xuan, Wei-Sheng Luo, Shi-Yan Wang, Xia Zhang, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yi Kang, Guo-Zhong Chen, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260529.

■同行评议者
胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

Correspondence to: Wei-Sheng Luo, Professor, Chief Physician, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 4011188@qq.com

Received: 2016-12-16
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

Previous studies on the pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula have shown that it can ameliorate inflammation-induced gastric mucosal injury, protect the gastric mucosa, improve the structure of regenerated tissue, promote gastric ulcer healing and regeneration, and inhibit gastric ulcer recurrence. Therefore, this formula can be used to treat gastric ulcer, chronic atrophic gastritis (CAG), CAG with atypical hyperplasia, irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

Key Words: Compound Qifang Weitong; Pharmacology; Clinical application

Xuan CF, Luo WS, Kang Y, Wang SY, Zhang X, Chen GZ. Pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 584-588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.584

摘要

七方胃痛中药复方的药效研究和临床应用的文献研究表明, 该方能减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 保护胃黏膜, 改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面愈合、再生或达到抗

溃疡复发的作用, 可用于治疗胃溃疡、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、CAG伴异型增生, 对腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良亦有良好治疗效果.

关键词: 七方胃痛中药复方; 药效研究; 临床应用

核心提要: 本文复习文献, 综述了近年来七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用的研究进展, 对七方胃痛中药复方治疗慢性胃炎, 消化性溃疡、腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良等进行了述评, 为进一步相关研究提供依据和思路.

禤传凤, 罗伟生, 康毅, 王仕衍, 张夏, 陈国忠. 七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 584-588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.584

0 引言

七方胃痛中药复方为广西中医药大学罗伟生教授从医30余年的临床经验总结方, 由四君子汤、左金丸、逍遥散、丹参饮、枳术丸、枳实芍药散、木香槟榔丸等7个古方化裁而成, 主要药物组成为人参、黄芪、茯苓、白术、炙甘草、丹参、木香、黄连、吴茱萸、白芍、枳实、炒鸡内金, 具有健脾益气、活血化瘀、清利湿热、理气止痛和中等功效, 传统用于肝郁脾虚型胃痞、肝气犯胃型胃痛等. 近十年来, 人们将七方胃痛中药复方(以下简称七方胃痛方)制剂的颗粒、胶囊的药效学及临床应用进行探讨和研究, 现对七方胃痛方的药效研究和临床应用概况作一综述.

1 药效学研究

1.1 对慢性萎缩性胃炎的胃黏膜的作用 七方胃痛颗粒能抑制相关的蛋白表达, 以调节细胞的凋亡和增殖, 因此具有改善慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的胃黏膜病变. 王鲜庭等[1]用CAG模型大鼠证实, 加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)能抑制明显抑制bcl-2[2]和cyclinD1[3,4]的表达, 影响细胞凋亡和增殖, 恢复CAG中细胞增殖与凋亡的平衡, 从而改善CAG的胃黏膜病变. 莫喜晶等[5]观察CAG模型大鼠胃窦部胃黏膜细胞浆和胞膜的染色情况, 分析细胞小分子多肽三叶草家族因子1(trefoil factor family 1, TFF1)[6,7]、TFF2[8,9]的表达情况, 发现七方胃痛颗粒能促进TFF1、TFF2的表达, 对CAG胃黏膜期修复和保护作用, 防治胃黏膜萎缩. 唐梅文等[10]用光镜观察到CAG模型大鼠胃黏膜, 发现加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)组的大鼠胃黏膜厚度适中, 腺体排列紧密、规则, 黏膜层有少量炎性细胞浸润, 无明显变性坏死, 腺体萎缩及肠化生明显好转; 此外加味七方胃痛颗粒还能促进胃黏膜组织热休克蛋白70蛋白的表达, 增强蛋白修复, 提高氧化损伤的修复能力, 增强胃黏膜防御能力, 减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 防止胃黏膜萎缩和肠化的进一步发展, 因而发挥对CAG胃黏膜的保护作用.

1.2 对胃癌癌前病变的干预效应可阻断或逆转胃癌前病变的进展 加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)对胃癌癌前病变有一定的干预作用. CDKs是目前肿瘤治疗的理想靶点, 抑制CDKs或者能诱导肿瘤细胞凋亡[11]. 有研究[12]表明CDK2和4是CDKs家族的2个成员, CDK2/4聚合物的过度表达累积, 缩短细胞周期或是加速细胞周期的进程, 细胞过度增殖分裂, 是肿瘤细胞形成的重要机制. 李广宇等[13]利用化学致癌物N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍建立胃癌癌前病变动物模型, 以加味七方胃痛颗粒灌胃, 采用免疫组织化学检测模型鼠胃黏膜CDK2/4基因表达, 发现加味七方胃痛颗粒组能下调CDK2/4基因蛋白的表达, 并且明显低于模型组($P<0.01$). 在以上基础上, 陈先翰等[14]跟进研究进展, 发现七方胃痛颗粒能干预CAG的进展, 实现阻断或逆转可能发生的胃癌前病变. 其用加味七方胃痛颗粒溶液灌胃CAG大鼠30 d后, 解剖大鼠胃窦黏膜组织, 做病理切片, 光镜下进行病理形态学观察炎性细胞浸润、腺体数量、上皮细胞形态、肠上皮化生和胃黏膜厚度情况, 发现加味七方胃痛颗粒组的胃黏膜组织光镜下病理学形态优于胃复春组, 小剂量组(9 g/kg), 中剂量组(18 g/kg)与大剂量组(36 g/kg)之间差异无显著性($P>0.05$).

1.3 对人胃腺癌细胞增殖、凋亡的影响 七方胃痛颗粒对人胃腺癌细胞(human gastric cancer cells, AGS)的增殖、AGS周期及凋亡具有影响. 致癌基因的激活、抑癌基因的失活、损

■研发前沿
七方胃痛中药复方药效和临床应用虽已有较多研究, 但其研究剂型未统一, 其剂型和药效的相关性亟待深入探讨.

■创新盘点
本文总结了相关中药及中药复方的制剂类型与药效的相关性研究, 阐述了中药复方的开发创新和应用.

伤修复机制的破坏、环境及遗传因素共同作用的结果影响着胃癌的发生和发展[15]. 目前蛋白质组学的研究是研究胃癌细胞生物学标志物进展和前景的热点[16]. 结合细胞核抗原(proliferation cell nucleus antigen, PCNA)、TFF1对胃腺癌相关性的研究[17-20], 莫喜晶等[21]将七方胃痛颗粒配制成成浓度为2 g/mL的药物混悬溶液对大鼠进行灌胃, 2次/d, 5 d后采集药物血清并配制成不同浓度(10%、20%、30%), 采用四甲基偶氮唑蓝法测定细胞增殖情况, 流式细胞仪检测细胞周期、凋亡及PCNA、TFF1的表达, 发现3种浓度组对AGS均有抑制作用, 与阴性对照组比较差异具有统计学意义(P<0.05); 与对照组比较, 药物血清作用AGS后, 凋亡率增加(P<0.05), AGS停滞在G_0/G_1期, G_2/M期比例下降, 其促进细胞凋亡作用与浓度呈正相关. 莫喜晶等[22]在此研究基础上, 运用实时荧光PCR方法, 从基因转录和蛋白水平来分析七方胃痛颗粒对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染人胃腺癌AGS细胞TFF1表达的作用机制, 结果发现七方胃痛颗粒药物血清对*H. pylori*感染的AGS细胞TFF1 mRNA和蛋白的表达具有上调的作用, 且与药物浓度呈正相关关系, 结合蛋白组学及信号通道等角度分析, 七方胃痛颗粒可能促进上皮修复, 是其防治*H. pylori*诱发胃癌可能的机制之一就是通过抑制ERK/NF-κB信号通路[23]参与调控*H. pylori*诱导的AGS细胞TFF1表达.

1.4 *可能促进胃溃疡溃疡面愈合* 七方胃痛胶囊能改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面再生、愈合或达到抗溃疡复发的作用. 邓嫦等[24]以冰醋酸连续灌胃14 d制作大鼠模型, 制作病理切片, 对黏液组织进行化学染色, 在光镜下观察溃疡指数、黏膜肌层缺损宽度、表面黏液厚度、再生黏膜厚度、再生组织结构, 最后进行统计学数据分析发现七方胃痛胶囊能增加再生黏膜厚度及表面黏液厚度, 减少再生黏膜肌层缺损宽度, 有量效关系(P<0.01), 能明显改善再生组织结构. 邓嫦等[25]进一步研究, 以七方胃痛散联合奥美拉唑片治疗慢性胃溃疡患者, 治疗8 wk后, 胃镜下取患者胃溃疡周围黏膜进行组织学观察, 治疗组胃黏膜厚度和腺体形态改善程度优于对照组(P<0.05). 唐梅文等[26]以溃疡边缘黏膜新生血管数、组织炎症细胞数, 溃疡边缘黏膜组织HSP70的表达情况为量化指标, 用乙酸诱发大鼠胃溃疡模型, 治疗组为七方胃痛胶囊组, 分别与对照组和雷尼替丁胶囊组比较, 结果发现七方胃痛胶囊组的溃疡指数显著低于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01); 固有层炎症细胞浸润数低于雷尼替丁组和对照组(P<0.01, <0.05); 再生黏膜的新生血管数明显高于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01); 血清NO溃疡边缘黏膜组织的HSP70水平均明显高于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01).

2 临床应用

2.1 *治疗慢性胃炎* 谭全肖等[27]选择寒热错杂型慢性胃炎患者92例, 随机分成对照组和观察组, 对照组采用"阿莫西林、胶体果胶铋、奥美拉唑、呋喃唑酮"联合用药的四联疗法, 观察组在对照组的基础上加用七方胃痛散, 对照组7 d为1个疗程, 观察组30 d为1个疗程, 观察组治愈率显著高于对照组(38.6% *vs* 17.8%, P<0.05); 观察组*H. pylori*转阴率为76.7%, 对照组的*H. pylori*转阴率为58.1%.

2.2 *治疗CAG* 唐梅文等[28]等用加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)治疗上CAG 43例, 同时与吗丁啉片以及乳酶生片; 如泛酸或胃痛者, 加用奥美拉唑肠溶片治疗43例对照组比较, 结果治疗组和对照组总有效率分别获89.5%、41.9%(P<0.05). 王权华等[29]治疗本病对照组41例口服西药替普瑞酮胶囊, 对*H. pylori*阳性者加用抗*H. pylori*药(奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑), 治疗组在此基础上家用七方胃痛颗粒, 连续治疗8 wk, 结果治疗组症状改善、胃镜下评分以及病理评分和对照组比较(P<0.05); 两组患者的*H. pylori*根除率治疗组为73.53%, 对照组62.50%(P<0.01).

2.3 *治疗CAG伴异型增生* 夏李明等[30]参照2000年井冈山召开的慢性胃炎研讨会制定的诊断标准, 纳入经胃镜和病理活检确诊为CAG伴异型增生患者40例, 对照组和治疗组各20例, 2组患者性别、年龄、病程、病情程度均衡(均P>0.05), 对照组口服胃复春片, 治疗组口服七方胃痛颗粒, 一个疗程3 mo后结果发现, 治疗组疗效总有效率优于对照组(90% *vs* 75%, P<0.05); 对比治疗前, 治疗组抑癌因子TFF1 mRNA表达显著升高, TFF1基因DNA水平显著下降.

2.4 治疗胃溃疡 邓嫦等[31]临床纳入经胃镜检查诊断为良性活动性胃溃疡, ^{14}C呼气试验证实*H. pylori*感染阳性的患者共72例, 第1周, 两组均予根除*H. pylori*三联疗法(口服奥美拉唑片+阿莫西林+克拉霉素), 第2-8周, 对照组24例仅予奥美拉唑片, 治疗组在此基础上加用七方胃痛散, 8 wk结束后中医症状积分评判临床愈显率优于对照组, 差异有显著性(87.5% *vs* 62.5%, $P<0.05$). 1年后随访, 观察治疗组24例, 总复发率12.5%; 观察对照组10例, 总复发率30.0%, 两组总复发率比较有显著性差异($P<0.05$).

2.5 治疗腹泻型肠易激综合征 陈国忠等[32]选择腹泻型肠易激综合征患者85例, 肠镜检查排除器质性病变, 生化检查排除异常明显者如糖尿病等; 对照组40例服用洛哌丁胺, 观察组45例服用七方胃痛胶囊, 两组治疗后腹痛程度、腹痛频率、腹泻程度、大便性状、总积分较治疗前明显改善; 观察的腹痛程度、腹痛频率、总积分均低于对照组, 有显著性差异($P<0.05$).

2.6 治疗功能型消化不良 陈国忠等[33]还用七方胃痛胶囊治疗肝郁脾虚型功能性消化不良, 取得了一定的效果. 其门诊或住院肝郁脾虚型功能性消化不良患者随机60例, 服用七方胃痛胶囊为治疗组共32例和服用吗丁啉为对照组共28例, 服药4 wk后, 对两组患者分别进行治疗症状评分和阻抗式胃动力检测, 结果治疗组治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的有效率为87.5%, 对照组为60.3%, 有显著差异($P<0.05$).

3 结论

3.1 研究结果 研究表明, 七方胃痛中药复方能减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 防止胃黏膜萎缩和肠化的进一步发展, 发挥对CAG胃黏膜的保护作用, 可用于治疗慢性胃炎、CAG; 能下调肿瘤细胞因子CDK2/4基因蛋白的表达, 还能通过抑制ERK/NF-B信号通路参与调控*H. pylori*诱导的AGS细胞TFF1表达, 治疗CAG伴异性增生; 此外, 七方胃痛中药复方改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面再生、愈合或达到抗溃疡复发的作用, 可用于治疗胃溃疡. 另外, 七方胃痛复方对腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良有良好的临床疗效.

3.2 目前现状 目前对七方胃痛中药复方的药效研究和临床应用剂型不一, 因此对于药物的剂型和药理疗效是否存在关系尚需进一步的研究. 吕鹏[34]在胃力康胶囊和颗粒抗胃黏膜损伤的药效学比较研究中发现, 胃立康胶囊与颗粒剂对大鼠乙酸性溃疡组织病理学愈合的促进作用相当($P>0.05$). 孔燕芳等[35]利用动物实验鼠研究西洋参片和西洋参胶囊抗疲劳作用比较方面, 西洋参含片在总皂甙50 mg/kg和100 mg/kg, 西洋参胶囊在100 mg/kg时, 差异显著($P<0.001$), 西洋参含片与西洋参胶囊皆呈剂量依赖性地提高小鼠抗疲劳能力, 在相同剂量下, 西洋参含片的作用强于西洋参胶囊. 王春艳等[36]以β-桉叶醇(挥发油成分之一)为指标性成分, 对挥发类油成分在复方参芪软胶囊与颗粒剂的稳定性对比研究中发现, 复方参芪颗粒中β-桉叶醇成分明显降低, 胶囊制剂中的β-桉叶醇成分基本稳定, 认为含有挥发类成分的中药制剂与颗粒剂比较更适合制成胶囊剂型. 七方胃痛中药复方中的黄芪[37,38]、白术[39-41]均含有挥发油成分, 目前七方胃痛中药复方正在申请院内胶囊制剂, 因此在剂型的选择上及临床疗效后期将会跟进研究.

■应用要点
本文回顾性总结七方胃痛中药复方的药效和临床应用, 同时提出对剂型选择与药效作用的相关性问题的思考, 为解决中药复方的应用前景提供思路.

4 参考文献

1 王鲜庭, 唐梅文, 陈先翰, 金胜源, 张为. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠bcl-2及cyclinD1蛋白表达的影响. 时珍国医国药 2016; 27: 1816-1817

2 Frommel TO, Zarling EJ. Chronic inflammation and cancer: potential role of Bcl-2 gene family members as regulators of cellular antioxidant status. *Med Hypotheses* 1999; 52: 27-30 [PMID: 10342667 DOI: 10.1054/mehy.1997.0621]

3 林孟波, 王金泗, 薛芳沁, 黄若磊, 李伟华. Analectic-3和CyclinD1在胃癌中表达与预后分析. 现代诊断和治疗 2013; 24: 3602-3604

4 彭庆鎏, 邵正才, 俞士尤, 陆汉明, 张春葆. PTEN和CyclinD1蛋白在胃癌组织芯片中的表达. 肿瘤基础与临床 2011; 24: 479-481

5 莫喜晶, 韦春回, 陈国忠, 夏李明, 曾光. 七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎胃黏膜TFF1、TFF2表达的影响. 河南中医 2013; 33: 51-53

6 Luqmani Y, Bennett C, Paterson I, Corbishley CM, Rio MC, Chambon P, Ryall G. Expression of the pS2 gene in normal, benign and neoplastic human stomach. *Int J Cancer* 1989; 44: 806-812 [PMID: 2583860 DOI: 10.1002/ijc.2910440510]

7 Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588 [PMID: 12210076 DOI: 10.1002/path.1147]

8 穆标, 刘之武, 王志川, 谢蓓, 吕梦华, 骆文正. 幽门螺杆菌感染对胃粘膜三叶因子Ⅱ表达的影响. 临床荟萃 2005; 20: 787-788

9 Dubeykovskaya Z, Dubeykovskiy A, Solal-Cohen J, Wang TC. Secreted trefoil factor 2 activates the CXCR4 receptor in epithelial and lymphocytic cancer cell lines. *J Biol Chem* 2009; 284: 3650-3662

■同行评价

本文综述了七方胃痛中药复方治疗胃病的药效研究及临床应用, 有较好的参考意义.

[PMID: 19064997 DOI: 10.1074/jbc.M804935200]

10 唐梅文, 王伟, 李桂贤, 岳小红, 陈国忠, 邓嫦. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃蛋白酶含量及HSP70蛋白表达的影响. 中药新药与临床药理 2011; 22: 69-72

11 付文锋, 刘天秖. 细胞周期抑制剂治疗肿瘤的进展. 实用临床医学 2015; 16: 97-101

12 Coqueret O. Linking cyclins to transcriptional control. *Gene* 2002; 299: 35-55 [PMID: 12459251 DOI: 10.1016/S0378-1119(02)01055-7]

13 李广宇, 黄运秋, 王鲜庭, 唐梅文. 加味七方胃痛颗粒对胃癌癌前病变大鼠CDK2/4的干预效应. 中医学报 2016; 31: 928-930

14 陈先翰, 唐梅文, 黄志第, 黄丽雪, 赵学尧, 陈婧. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学的影响. 广西中医药 2012; 35: 52-54

15 Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, Naka K, Kuniyasu H, Tahara E. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach. *J Gastroenterol* 2000; 35 Suppl 12: 111-115 [PMID: 10779229]

16 Mohri Y, Toiyama Y, Kusunoki M. Progress and prospects for the discovery of biomarkers for gastric cancer: a focus on proteomics. *Expert Rev Proteomics* 2016; 13: 1131-1139 [PMID: 27744719 DOI: 10.1080/14789450.2016.1249469]

17 Calnan DP, Westley BR, May FE, Floyd DN, Marchbank T, Playford RJ. The trefoil peptide TFF1 inhibits the growth of the human gastric adenocarcinoma cell line AGS. *J Pathol* 1999; 188: 312-317 [PMID: 10419601 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199907)188:3<312::AID-PATH360>3.0.CO;2-P]

18 Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMeur M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-262 [PMID: 8824193 DOI: 10.1126/science.274.5285.259]

19 Rodrigues S, Van Aken E, Van Bocxlaer S, Attoub S, Nguyen QD, Bruyneel E, Westley BR, May FE, Thim L, Mareel M, Gespach C, Emami S. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J* 2003; 17: 7-16 [PMID: 12522107 DOI: 10.1096/fj.02-0201com]

20 Bossenmeyer-Pourié C, Kannan R, Ribieras S, Wendling C, Stoll I, Thim L, Tomasetto C, Rio MC. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J Cell Biol* 2002; 157: 761-770 [PMID: 12034770 DOI: 10.1083/jcb200108056]

21 莫喜晶, 陈国忠, 曾光, 夏李明, 邓庆圆, 廖纬琳. 七方胃痛颗粒对人胃腺癌细胞增殖凋亡的影响. 广西中医药 2013; 36: 45-47

22 莫喜晶, 曾光, 陈国忠. 七方胃痛颗粒对H. pylori感染的AGS细胞TFF1表达及ERK/NF-KB信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3292-3298

23 Vicent S, López-Picazo JM, Toledo G, Lozano MD, Torre W, Garcia-Corchón C, Quero C, Soria JC, Martín-Algarra S, Manzano RG, Montuenga LM. ERK1/2 is activated in non-small-cell lung cancer and associated with advanced tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 1047-1052 [PMID: 14997206 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601644]

24 邓嫦, 罗伟生, 李桂贤, 唐梅文. 七方胃痛胶囊对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 179-181

25 邓嫦, 罗伟生, 李桂贤, 唐梅文, 陈国忠, 黄勇华. 七方胃痛散联合奥美拉唑对胃溃疡患者胃黏膜形态学的影响. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 610-612

26 唐梅文, 罗伟生, 李桂贤, 何振华, 邓嫦, 黄勇华. 七方胃痛胶囊对实验性胃溃疡大鼠一氧化氮与热休克蛋白70的影响. 中国中西医结合消化杂志 2005; 3: 366-368

27 谭全肖, 罗伟生, 赵一娜. 七方胃痛散治疗慢性胃炎46例临床疗效. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 233-234

28 唐梅文, 李桂贤, 邓嫦, 黄勇华. 加味七方胃痛颗粒治疗慢性萎缩性胃炎43例临床观察. 江苏中医药 2009; 41: 38-39

29 王权华, 唐梅文, 赵一娜, 梁饶. 七方胃痛颗粒对脾虚型萎缩性胃炎42例的疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 104-106

30 夏李明, 曾光, 陈国忠, 莫喜晶. 七方胃痛颗粒对胃癌前病变TFF1基因DNA甲基化影响. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2289-2291

31 邓嫦, 罗伟生, 唐梅文, 陈国忠, 黄勇华, 李桂贤. “七方胃痛散”对胃溃疡疗效的临床研究. 江苏中医药 2008; 40: 25-27

32 陈国忠, 李桂贤, 罗伟生, 黄勇华. 七方胃痛胶囊治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. 广西中医药 2004; 27: 26-27

33 陈国忠, 李桂贤, 罗伟生, 黄勇华. 七方胃痛胶囊治疗肝郁脾虚型功能性消化不良32例. 陕西中医 2005; 26: 903-904

34 吕鹏. 胃力康胶囊与颗粒剂药效学比较研究. 泸州: 泸州医学院, 2012

35 孔燕芳, 赵帮爱. 西洋参含片和胶囊抗疲劳和耐缺氧作用的比较. 天然产物研究与开发 1997; 9: 35-38

36 王春艳, 杨建春, 曹冬梅, 郑丽娜, 李云霞. 复方参芪软胶囊与颗粒剂的稳定性对比研究. 中国药师 2011; 14: 285-287

37 徐怀德, 周瑶, 雷霆. 鲜黄芪和干黄芪挥发性化学成分比较分析. 食品科学 2011; 32: 171-174

38 李燕敏, 杨克玉, 孙洁雯, 黄佳, 张昱, 刘丽平. SPME-GC-MS分析不同产地干黄芪中挥发性风味成分. 中国酿造 2016; 35: 175-181

39 凌宗全. 白术化学成分及药理作用研究进展. 内蒙古中医药 2013; 32: 105-106

40 吕海涛. 中药白术中挥发油成分. 实用中医内科杂志 2012; 26: 10-11

41 李滢, 陶海燕, 杨秀伟. 生白术和炒白术挥发油成分的GC-MS分析. 药物分析杂志 2013; 33: 1210-1217

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 589-595
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.589
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

炎症性肠病与血栓栓塞性疾病

田玲玲, 黄留业

田玲玲, 黄留业, 青岛大学附属烟台毓璜顶医院消化内科 山东省烟台市 264000

田玲玲, 住院医师, 主要从事炎症性肠病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由田玲玲完成; 黄留业审校.

通讯作者: 黄留业, 教授, 主任医师, 264000, 山东省烟台市芝罘区毓璜顶东路20号, 青岛大学附属烟台毓璜顶医院消化内科. huangliuye_yhd@163.com
电话: 0535-6691999-82727

收稿日期: 2016-12-26
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Inflammatory bowel disease and thromboembolic events

Ling-Ling Tian, Liu-Ye Huang

Ling-Ling Tian, Liu-Ye Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu-Ye Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, 20 Yuhuangding East Road, Zhifu District, Yantai 264000, Shandong Province, China. huangliuye_yhd@163.com

Received: 2016-12-26
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

Thromboembolism (TE) is an extraintestinal manifestation (EIM) of inflammatory bowel disease (IBD). According to previous pathological reports, the incidence of IBD complicated with TE is as high as 41%. However, this EIM is often overlooked. This review summarizes the results of the relevant clinical studies to date, analyzes the potential prothrombotic risk of IBD drug therapy, and discusses the current status on the treatment and prevention of TE, with an aim to provide a comprehensive reference for clinical work.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Thromboembolic events; Treatment

Tian LL, Huang LY. Inflammatory bowel disease and thromboembolic events. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 589-595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.589

摘要

血栓栓塞是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种肠外表现, 既往病理研究指出IBD合并血栓栓塞的发生率高达41%, 但在日常工作中, 这一肠外表现并未受到足够的重视. 本文总结了目前IBD并发血栓栓塞的临床研究结果, 并对IBD药物治疗的潜在致血栓风险进行了分析, 同时详细阐述了其防治现状, 以期为临床工作提供参考.

关键词: 炎症性肠病; 血栓栓塞性疾病; 治疗

核心提要: 血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中具有较高的发病率和死亡

■背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的临床表现包括消化系统症状、全身症状及肠外表现. 肠外表现在IBD中有很高的发病率, 同一种肠外表现的复发很常见, 而患一种肠外表现后出现其他种类肠外表现的风险也明显增高, 使IBD的治疗更为复杂. 近年来关于IBD并发血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)的报道越来越多.

■同行评议者
陈凤媛, 副教授, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科; 董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■研发前沿
IBD并发TEs受多种因素影响, 尤其与患者炎症状态明显相关, 但其具体机制尚不清楚. 预防性抗凝治疗目前仍颇具争议, 其具体用药方案的安全性及有效性尚待进一步探讨.

率, 本文系统介绍了IBD及其治疗方法与TEs之间的关系, 并详细阐述了其防治现状, 对临床工作中IBD并发TEs的诊断、治疗和预防提供了相关理论依据.

田玲玲, 黄留业. 炎症性肠病与血栓栓塞性疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 589-595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.589

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其复杂多样的肠外表现不仅给患者带来身体上的痛苦, 严重影响其生活质量和工作能力, 更对临床治疗带来了巨大的挑战. IBD肠外表现的发病率约为6%-47%[1], 其中, 血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)(1%-8%)可严重威胁患者生命[2,3]. Grainge等[4]研究指出, 与正常人群相比, IBD患者并发TEs的风险可增加3-4倍, 如疾病处于活动期, 则风险可高达16倍. IBD患者的血栓栓塞主要发生在静脉系统, 以深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)最为常见(90.4%), 其他部位如大脑、肾、肝、肠系膜静脉等也可发生栓塞[5]. 近些年来, IBD患者合并TEs逐渐获得国内外学者的重视, 本文旨在针对其研究现状及治疗策略作一综述.

1 IBD与静脉血栓栓塞性疾病

1936年, Bargen等[6]首次报道了UC患者合并静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)的病例. 随后相关报道逐年增多[7,8]. Talbot等[2]通过对7199例IBD患者进行长达11年的跟踪随访, 发现IBD合并VTE以DVT和PE多见. 有研究指出, 与普通人群相比, IBD患者发生DVT及PE的相对风险为1.96(95%CI: 1.67-2.30)[9], 其中, CD患者DVT的发病率约为31.4/10000人年, PE的发病率约为10.3/10000人年; UC患者DVT的发病率是30.0/10000人年, PE的发病率为19.8/10000人年[10]. Scoville等[11]研究指出, 排除性别与年龄, IBD是DVT发生的独立危险因素. 此外, 活动期的肠道疾病、高同型半胱氨酸血症、脱水、长期卧床、留置导管、吸烟、应用口服避孕药等均为发生DVT的风险因素[12]. 2008年美国胸内科医师学会正式提出IBD是VTE的危险因素[13]. Kappelman等[14]报道, 与老年患者相比, IBD年轻患者并发VTE风险更高, 尤其是在疾病的活动期, 由于血液高凝状态的存在, 肠道微血栓形成增加, 进而引起肠黏膜坏死, 促进溃疡的形成, 进一步加重IBD炎症反应, 如此反复可形成恶性循环.

2 IBD与动脉血栓栓塞性疾病

IBD并发TEs中, 动脉血栓栓塞性疾病(arterial thromboembolic disease, ATED)仅占约18.5%[2]. Osterman等[15]推测, 在IBD患者中普遍存在的肠道炎性环境及血小板功能障碍或许更有利于VTE的发生, 但其具体机制尚不清楚. 目前有关IBD合并ATED的研究众说纷纭. Bernstein等[16]研究指出, IBD患者并发ATED的风险显著增加. 然而, 随后的一项队列研究[17]却指出, 与普通人群相比, IBD患者发生ATED的风险并未增加, 但在亚组分析中, IBD患者并发急性肠系膜缺血的风险明显增加(HR = 11.2, P<0.001), 此外, 40岁以上的女性患者发生心肌梗死的风险增加(HR = 1.6, P = 0.003), 40岁以下的女性IBD患者并发脑卒中的风险可增加约2倍(HR = 2.1, P = 0.04). 近期的一项Meta分析[18]结果显示, IBD患者并发缺血性心脏病(包括心肌梗死)或外周动脉疾病的风险与健康人群相比无明显差异. 这与Lin等[19]关于IBD并发外周动脉疾病的研究结果相悖. 未来仍需大规模临床研究以明确IBD与ATED之间的关系.

3 IBD的药物治疗与TEs

3.1 氨基水杨酸类制剂 柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)是最早用于IBD治疗的氨基水杨酸类制剂. SASP可抑制二氢叶酸还原酶的活性, 导致叶酸缺乏, 从而形成高同型半胱氨酸血症[20]. 既往大量研究[12,21]显示高同型半胱氨酸血症是心脑血管疾病及DVT发生的危险因素. Wei等[22]曾报道强直性脊柱炎患者在应用SASP治疗后, 血浆同型半胱氨酸水平显著增加, 但SASP用于IBD人群能否得出相同结论有待商榷.

近些年来, 新型5-氨基水杨酸类制剂(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)获得广泛应用. 5-ASA可影响IBD患者的血小板功能, 但其作用机制莫衷一是. 体外研究结果表明, 5-ASA可

直接抑制血小板激活[23]; 在体试验则指出, IBD患者应用5-ASA治疗后, 其体内血小板表面的P选择素表达明显减少[23], 同时, 促进血小板聚集的趋化因子水平明显降低[24]. 然而, 这些结论并未在相关临床研究中得到进一步证实[25].

3.2 *糖皮质激素* 糖皮质激素(glucosteroid, GCS)主要用于中、重度IBD患者及对5-ASA治疗无效的轻型患者. GCS可直接或间接损伤血管内皮细胞, 启动外源性凝血途径; 此外, 在GCS的作用下, 血小板释放大量血小板源性微粒, 同时得以活化, 激活内源性凝血途径. 在两者的共同作用下, 血液处于高凝状态. El Accaoui等[26]研究发现, 应用地塞米松可增加VTE的发生风险. 随后, Wallaert等[27]指出, GCS是IBD患者术后静脉血栓形成的潜在危险因素. 近期, 一项回顾性单中心队列研究[28]结果表明, 约36%并发TEs的IBD患者曾在发病前应用GCS治疗. 此外, 目前已有研究[29]证实GCS可增加缺血性心脏病的发病风险.

3.3 *免疫抑制剂* 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)及其代谢产物6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)是IBD治疗中最为常用的免疫抑制剂. 既往研究[20,30-32]显示, AZA及6-MP可通过抑制二磷酸腺苷减少血小板聚集, 同时降低IBD患者体内白细胞聚集体水平, 从而抑制血栓形成, 降低IBD患者并发TEs的风险.

甲氨蝶呤是叶酸拮抗剂, 可使血浆同型半胱氨酸水平升高, 进而增加IBD患者血栓栓塞事件的发生风险, 但这一点尚未在临床研究中得到进一步证实[33].

环孢素A(cyclosporin A, CsA)可促进血小板聚集, 激活血管内皮细胞, 并损伤纤溶系统, 从而使患者体内凝血活性升高[31,34,35]. Al-Shekhlee等[36]发现服用CsA的IBD患者血栓栓塞事件明显增多.

他克莫司常用于难治性UC和CD合并肠瘘的治疗. Wang等[37]研究指出, 细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)3A4和CYP3A5的遗传多态性是影响他克莫司不良反应发生率的重要因素. Asrani等[38]在一项多中心研究中发现, 他克莫司的应用会增加血栓发生率. 目前国内相关研究较少, 仅王静等[39]曾在2016年报道他克莫司致血栓性静脉炎1例.

沙利度胺不良反应较多, 临床应用较少. 既往有研究[40]指出, 沙利度胺单独应用时静脉血栓发生率约为1%-5%, 而与地塞米松联合应用时, PE和DVT的发生率可增加至30%. 目前尚缺乏沙利度胺致血栓栓塞机制方面的系统研究, 或与内皮细胞活化和纤溶系统异常有关[41].

3.4 *生物制剂* 目前, IBD的治疗已进入生物制剂的时代. 既往研究指出, 约4.5%应用肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)拮抗剂治疗的患者出现TEs[42], 其中以VTE多见[43]. Kim等[44]研究指出, 与应用传统药物治疗的患者相比, 应用生物制剂治疗的患者短期内发生VTE风险增加(HR = 1.83, 95%CI: 0.91-3.66).

英夫利昔单抗(infliximab, IFX)是一种人-鼠嵌合型TNF-α单克隆抗体, 目前应用相对广泛. IFX可通过下调肠黏膜微循环中的CD40/CD40L通路进而抑制血小板活化, 同时可明显降低IBD患者体内循环颗粒的数量[45,46]. 有报道指出, IFX可使IBD患者的凝血参数趋于正常[47,48]. 但是, 在IBD患者应用IFX治疗的过程中, 也有合并肾静脉血栓形成的案例报道[49], 这可能与其诱导产生的抗磷脂抗体相关[50,51].

此外, 阿达木单抗(adalimumab, ADA)、戈利木单抗、维多珠单抗及伊那西普等逐渐登上IBD治疗的舞台, 但这些药物多数尚处于临床前期研究阶段, 相关数据较少. 近年来, 一项针对ADA治疗患者的队列研究[52]结果表明, 体内产生ADA抗体的患者更易发生TEs(HR = 7.6, 95%CI: 1.3-45.1). 目前已有病例报道指出伊那西普或与VTE发生相关[53,54]. 未来仍需大规模临床研究以明确生物制剂的应用与TEs之间的关系.

4 IBD并发TEs的治疗

4.1 *低分子肝素* 2014年, 加拿大IBD与静脉血栓防治共识意见中正式提出: IBD住院患者如果没有合并活动性出血或非大量出血推荐常规予以抗凝治疗[55]. 然而, 目前针对预防性抗凝治疗仍存在较大争议. 既往研究[56]发现, 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)具有修复肠道黏膜的作用, 应用口服型LMWH治疗轻、中度IBD患者, 临床缓解率可高达70%. 近来Chande等[57]的研究显示, 轻、中度UC患者口服LMWH肠溶缓释片的疗效优于安慰剂组, 但皮下注射小剂量LMWH或普通肝素(unfractionated heparin, UH)对UC

■相关报道
Celasco等的研究显示, 给予轻中度溃疡性结肠炎患者口服低分子肝素新型制剂, 其临床活动指数、内镜指数及组织学评分均优于安慰剂组, 证实了其临床有效性.

■创新盘点
本文结合国外防治共识及相关临床数据, 对预防性抗凝治疗的现行方案、新药物、新剂型及新方案进行了详细介绍.

患者病情缓解无意义. 另有研究[58]指出, 应用LMWH皮下注射可改善轻、中度活动性UC患者的部分炎症和凝血指标, 但对临床症状和内镜下表现无作用. 因此, 对于不存在高凝状态的IBD患者, 通常不建议应用UH或LMWH预防血栓形成; 对于处于高凝状态的患者, 则可考虑给予适量LMWH治疗, 但同时应警惕出血等不良反应[59]. 此外, 抗凝药物的应用需在遵守国际准则的同时根据患者病情作出相应调整. 对急性肾静脉栓塞和PE的患者, 应持续使用LMWH至少3 mo, 或将Xa因子抑制剂用于初始治疗, 随后换用维生素K拮抗剂[60].

4.2 其他 阿司匹林具有抗血小板聚集的作用. 既往曾有学者尝试在IBD缓解期加用阿司匹林以降低其并发TEs的风险, 取得了良好的效果[61]. 但是, 阿司匹林对肠黏膜的损伤作用不容忽视[62], 既往亦有报道指出应用阿司匹林可导致UC复发[63]. Mehta等[64]研究发现, 高剂量与低剂量阿司匹林在预防TEs发生方面, 疗效无明显差异, 但应用低剂量(81-100 mg)阿司匹林可有效降低出血风险, 这为阿司匹林应用于IBD的维持治疗提供了新的思路.

目前已有华法林用于治疗IBD并发TEs的相关报道[65], 但尚缺乏其有效性及安全性的大规模研究. 由于华法林治疗窗窄, 个体差异大, 应用过程中需要定期监测国际标准化比值, 极大地限制了其临床应用.

达比加群酯是一种新型口服抗凝药物, 几乎不受食物影响, 与药物相互作用少, 使用过程中无需频繁监测凝血功能, 临床应用更为方便, 但其价格高昂, 长期应用将给患者带来较重的经济负担, 可间接影响患者依从性. 其他新兴药物如利伐沙班等, 近些年来逐渐受到重视, 为IBD并发TEs的防治带来新的曙光.

5 总结

随着大规模流行病学研究的开展, TEs作为IBD的肠外表现受到越来越多的关注. IBD并发TEs死亡率高, 预后差, 其发生机制尚不清楚, 可能与血管内皮损伤、血液黏稠度、血小板计数及活化异常、凝血及纤溶系统异常等有关, 此外, 几乎所有用于治疗IBD的药物均可影响患者的凝血功能, 或可增加TEs的发病风险. 目前, 关于IBD并发TEs的预防性抗凝治疗仍存在一定争议. 近些年来, 新药物、新剂型和新方案层出不穷, 未来仍需大规模随机对照试验以探讨其安全性及有效性.

6 参考文献

1 Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-1992 [PMID: 26154136 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000392]

2 Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145 [PMID: 3080643 DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65200-8]

3 Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90: 183-188 [PMID: 9093595 DOI: 10.1093/qjmed/90.3.183]

4 Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657-663 [PMID: 20149425 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2]

5 Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 723-729 [PMID: 23127785 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.008]

6 Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* (Chic) 1936; 58: 17-31 [DOI: 10.1001/archinte.1936.00170110025002]

7 Kume K, Yamasaki M, Tashiro M, Yoshikawa I, Otsuki M. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med* 2007; 46: 1323-1329 [PMID: 17827828 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0237]

8 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548 [PMID: 15016749 DOI: 10.1136/gut.2003.025411]

9 Papa A, Papa V, Marzo M, Scaldaferri F, Sofo L, Rapaccini GL, Danese S, Gasbarrini A. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1204-1213 [PMID: 25581834 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000310]

10 Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434 [PMID: 11307809]

11 Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk

J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 631-636 [PMID: 24552828 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000007]
12 张夏璐, 李冶夫, 周平. 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 894-901
13 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S [PMID: 18574271 DOI: 10.1378/chest.08-0656]
14 Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60: 937-943 [PMID: 21339206 DOI: 10.1136/gut.2010.228585]
15 Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 875-880 [PMID: 21749853 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.032]
16 Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 41-45 [PMID: 18063423 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.016]
17 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]
18 Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469-479 [PMID: 24183231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.021]
19 Lin TY, Chen YG, Lin CL, Huang WS, Kao CH. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2381 [PMID: 26717386 DOI: 10.1097/MD.0000000000002381]
20 Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4857-4872 [PMID: 24803797 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4857]
21 Sun Y, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study. *Circ J* 2009; 73: 1423-1430 [PMID: 19521023 DOI: 10.1253/circj.CJ-08-1077]
22 Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK, Lee HS, Chou CT, Tsay G, Chou MC. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 739-742 [PMID: 17024318 DOI: 10.1007/s10067-006-0396-x]
23 Carty E, MacEy M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1169-1179 [PMID: 10971234 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00824.x]
24 Fägerstam JP, Whiss PA, Ström M, Andersson RG. Expression of platelet P-selectin and detection of soluble P-selectin, NPY and RANTES in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000; 49: 466-472 [PMID: 11071121 DOI: 10.1007/s000110050618]
25 Winther K, Bondesen S, Hansen SH, Hvidberg EF. Lack of effect of 5-aminosalicylic acid on platelet aggregation and fibrinolytic activity in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 419-422 [PMID: 2965019 DOI: 10.1007/BF00637641]
26 El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 1031-1036 [PMID: 17549307 DOI: 10.1160/th06-09-0494]
27 Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1138-1144 [PMID: 23044674 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60]
28 Bollen L, Vande Casteele N, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1-7 [PMID: 26513610 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000495]
29 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62: 689-694 [PMID: 22961677 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285]
30 Irving PM, Macey MG, Shah U, Webb L, Langmead L, Rampton DS. Formation of platelet-leukocyte aggregates in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 361-372 [PMID: 15475744 DOI: 10.1097/00054725-200407000-00007]
31 Małyszko J, Małyszko JS, Takada A, Myśliwiec M. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann Transplant* 2002; 7: 55-68 [PMID: 12221905]
32 汪亮, 何莉. 炎症性肠病的凝血功能研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 946-949
33 van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, De Boo TM, van de Putte LB. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41: 658-665 [PMID: 12048292 DOI: 10.1093/rheumatology/41.6.658]
34 Bombeli T, Müller M, Straub PW, Haeberli A. Cyclosporine-induced detachment of vascular endothelial cells initiates the intrinsic coagulation system in plasma and whole blood. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 621-634 [PMID: 8648267 DOI: 10.1016/S0022-2143(96)90153-5]
35 van den Dorpel MA, Veld AJ, Levi M, ten Cate

应用要点
本文总结了目前IBD并发血栓栓塞的临床研究结果, 并对IBD药物治疗的潜在致血栓风险进行了分析, 同时详细阐述了其防治现状, 对临床工作具有较好的指导意义.

■同行评价
本文系统介绍了IBD及其治疗方法与TEs之间的关系, 并详细阐述了其防治现状, 文章设计合理, 证据应用准确, 具有一定新颖性和创新性.

JW, Weimar W. Beneficial effects of conversion from cyclosporine to azathioprine on fibrinolysis in renal transplant recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1555-1558 [PMID: 10364089 DOI: 10.1161/01.ATV.19.6.1555]

36 Al-Shekhlee A, Oghlakian G, Katirji B. A case of cyclosporine-induced dural sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1327-1328 [PMID: 15946232 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01387.x]

37 Wang J. CYP3A polymorphisms and immunosuppressive drugs in solid-organ transplantation. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 383-390 [PMID: 19435458 DOI: 10.1586/erm.09.11]

38 Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E, Roberts J, Kneteman N, Teperman L, Fung JJ, Millis JM. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 356-366 [PMID: 24456026 DOI: 10.1111/ajt.12543]

39 王静, 韩锐, 白菁安, 史忠梅, 刘疆, 张丽娟, 陈彩凤, 王文波. 他克莫司致血栓性静脉炎1例. 中国药师 2016; 19: 1346-1347

40 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4444-4454 [PMID: 14645435 DOI: 10.1200/JCO.2003.07.200]

41 卢学春, 朱宏丽, 姚善谦. 沙利度胺相关血栓事件及其对策. 国际输血及血液学杂志 2007; 30: 517-520, 546

42 Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol* 2012; 14: 444-445 [PMID: 22954485 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.018]

43 Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng* 2009; 19: 355-364 [PMID: 20042802 DOI: 10.3233/BME-2009-0600]

44 Kim SC, Solomon DH, Liu J, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med* 2015; 128: 539.e7-e17 [PMID: 25534420 DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025]

45 Chamouard P, Desprez D, Hugel B, Kunzelmann C, Gidon-Jeangirard C, Lessard M, Baumann R, Freyssinet JM, Grunebaum L. Circulating cell-derived microparticles in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 574-580 [PMID: 15810645 DOI: 10.1007/s10620-005-2477-0]

46 Danese S, Sans M, Scaldaferri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, Piqué JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006; 176: 2617-2624 [PMID: 16456024 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2617]

47 Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, Meroni PL, Cugno M. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun* 2008; 31: 175-179 [PMID: 18707846 DOI: 10.1016/j.jaut.2008.07.002]

48 Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, Soldi A, Meroni PL, Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 254-257 [PMID: 20483049]

49 Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 939-940 [PMID: 12738486 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07368.x]

50 Nosbaum A, Goujon C, Fleury B, Guillot I, Nicolas JF, Bérard F. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol* 1998; 17: 546-547 [PMID: 17951145 DOI: 10.1684/ejd.2007.0280]

51 Vereckei E, Kriván G, Réti M, Szodoray P, Poór G, Kiss E. Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 175-177 [PMID: 20337548 DOI: 10.3109/03009740902832753]

52 Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Wijbrandts CA, Tak PP, Lems WF, Dijkmans BA, van Vugt RM, Wolbink GJ. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 877-883 [PMID: 21452312 DOI: 10.1002/art.30209]

53 Usero-Ruiz M, Díaz-Sánchez M, Moniche-Álvarez F. [Etanercept: does it constitute a risk factor for development of cerebral venous thrombosis?]. *Rev Neurol* 2014; 58: 239-240 [PMID: 24570365]

54 Virupannavar S, Brandau A, Guggenheim C, Laird-Fick H. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2014; 2014: 801072 [PMID: 24949211 DOI: 10.1155/2014/801072]

55 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]

56 Luo JY, Zhong Y, Cao JC, Cui HF. Efficacy of oral colon-specific delivery capsule of low-molecular-weight heparin on ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 111-117 [PMID: 21227626 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.12.013]

57 Chande N, McDonald JW, Macdonald JK, Wang JJ. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6. [PMID: 20927749 DOI: 10.1002/14651858.CD006774.pub3]

58 宋军民, 李卉, 李岩. 低分子肝素皮下注射治疗轻-

中度活动性溃疡性结肠炎的疗效评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 997-1000
59 甘冠华, 杨丽敏, 王进. 炎症性肠病患者血栓形成机制及抗凝治疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 236-241
60 Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155: 625-632 [PMID: 22041951 DOI: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00011]
61 徐德亮, 穆平, 沙士义, 王雪萍, 金廷, 刘云涛. 溃疡性结肠炎血液流变学及抗凝治疗的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 413-415
62 安敏, 张振玉. 阿司匹林对肠上皮细胞的损伤作用及机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1355-1358
63 刘承书. 小剂量阿司匹林肠溶片致溃疡性结肠炎1例. 心脏杂志 2000; 12: 95
64 Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942 [PMID: 20818903 DOI: 10.1056/NEJMoa0909475]
65 Calcagno GP, Bagattini JC, Forster TA, Chiarella M, Cohen H. Intracranial sinus venous thrombosis in ulcerative colitis. Report of one case. *Rev Med Chil* 2015; 143: 520-524 [PMID: 26204545 DOI: 10.4067/S0034-98872015000400015]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 596-601
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.596
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄 华, 常 江, 和海玉

■背景资料
竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用. 肿瘤相关性ceRNA在消化系肿瘤的形成过程中发挥关键作用.

■同行评议者
李忠武, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院病理科; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区 云南省昆明市 650000

基金项目: 云南省应用基础研究基金资助项目, No. 2015FB059.

作者贡献分布: 本文写作由史燕妹与牛义淳共同完成; 本文设计由路明亮与黄华完成; 本文参考文献由常江与和海玉提供.

通讯作者: 牛义淳, 主治医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道294号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区. 78227118@qq.com
电话: 0871-63402361

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2017-01-13
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Supported by: Applied Basic Research Foundation of Yunnan Province of China, No. 2015FB059.

Correspondence to: Yi-Chun Niu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 294 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. 78227118@qq.com

Received: 2016-12-14
Revised: 2017-01-13
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract
Competing endogenous RNAs (ceRNAs) are RNA transcripts which can communicate with each other by sponging and decreasing target microRNAs (miRNAs) and thus de-repressing messenger RNAs (mRNAs). ceRNAs have crucial roles in oncogenic pathways involved in many types of gastrointestinal cancers by sponging miRNAs. Here, we review oncocer-related findings found up to now and analyze the cross-talk between ceRNAs and miRNAs, with an aim to give a novel perspective to the understanding of oncocer-mediated mechanisms in gastrointestinal cancers.

Key Words: Competing endogenous RNA; MicroRNA; Pseudogene; Long non-coding RNA; Circular RNA; Gastric cancer; Colorectal cancer; Liver cancer

Shi YM, Niu YC, Lu ML, Huang H, Chang J, He HY. Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 596-601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.596

摘要
竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用. miRNA、mRNA、长链非编码RNA、假基因、环形RNA之间形成了密不可分的网络,

通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生. 肿瘤相关性ceRNA在消化系肿瘤的形成过程中发挥关键作用, 我们对消化系肿瘤相关性ceRNA做简要综述, 并简单分析其与靶标miRNA的相互作用, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

关键词: 竞争性内源RNA; 微小RNA; 假基因; 长链非编码RNA; 环形RNA; 胃癌; 结肠癌; 肝癌

核心提要: 大量研究表明竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路.

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉. 竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 596-601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.596

0 引言

2013年全国肿瘤登记中心调查数据显示, 目前我国癌症发病率排在前十名的是: 肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、食管癌、乳腺癌、胰腺癌、淋巴瘤、膀胱癌和甲状腺癌. 其中消化系恶性肿瘤占全部癌症发病率的43.3%. 消化系恶性肿瘤严重危害我国人民健康, 近年来对于消化系肿瘤的分子学和基因学的研究, 为其发生发展提供了重要依据.

近几年大量研究[1]发现人体表达许多竞争性结合微小RNA(microRNA, miRNA)的RNA转录产物, 包括长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和假基因、环形RNA(circular RNA, circRNA), 目前把这些RNA叫做竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)[2], 又称miRNA"海绵", 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的mRNA的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平[3]. miRNA、mRNA、lncRNA、假基因、circRNA之间形成了密不可分的网络, 通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生[4]. 这就是Salmena等[5]提出的ceRNA假说, 是"RNA-miRNA-RNA"作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究[6-8]表明ceRNA参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路. 现就ceRNA与消化系肿瘤的研究进展作一综述.

1 ceRNA的调控机制

miRNA是一种广泛存在的对基因具有微调作用的分子[9], 是一类非编码调控单链小分子RNA, 大约22 nt, 他通过与靶向RNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)端结合, 抑制靶向RNA的分裂与翻译, 因此调节细胞生长、分化、凋亡[10]. miRNA包含的miRNA反应元件(miRNA response element, MRE)被所有ceRNA分享, miRNA能调节不同MRE, 从而调控细胞mRNA的复制[11-13], 所以, miRNA在ceRNA中担任重要的角色.

目前, miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展. 总而言之, miRNA在肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景[14].

LncRNA是一类转录长度超过200个核苷酸的RNA, 通过与相应的调节因子如转录因子、染色质修复酶或DNA结合蛋白作用, 或者转录后通过组蛋白修饰或染色质折叠等方式使RNA结构稳定, 改变基因表达量, 从而调控生物过程, 如肿瘤发生、胚胎发育等[15]. 按照与与编码蛋白基因距离的关系可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA及基因间lncRNA[16]. 近几年, lncRNA在肿瘤领域研究成为一大热点.

假基因是一类具有与功能基因相似的序列, 但是由于突变等原因导致这些基因失去了原有的功能. 假基因有和编码基因类似或相同的转录及翻译调控原件, 这也使得假基因在很大程度上与编码基因产生竞争性的机制, 从而

■研发前沿
ceRNA通过调控靶基因影响消化系肿瘤的发生发展、转移等, 对消化系肿瘤相关性ceRNA的分析, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

■相关报道
Salmena等提出的ceRNA假说, 是"RNA-miRNA-RNA"作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究表明ceRNA参与肿瘤的发生、发展, 将为肿瘤的诊治提供新的研究方向.

创新盘点
目前以ceRNA方式检测转录子上的miRNA反应元件并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略.

调控基因表达[17]. 由于假基因的3'UTR较编码基因相对保守且具有相似的miRNA结合位点, 因此他们会被相同的miRNA调控.

circRNA是由两个或以上并且来自蛋白质编码基因的外显子构成的环形RNA分子, 他通过竞争结合miRNA位点, 阻断对靶基因的抑制作用, 从而调靶基因的表达, 他扩充了ceRNA的调控功能[18-21]. 许多研究[22-24]提示cirRNA与许多疾病相关, 如直结肠癌、卵巢癌、特发性肺纤维化、糖尿病等.

2 ceRNA与胃癌

目前应用RNA印迹法、荧光定量PCR等技术发现许多miRNA与胃癌细胞生长、转移、凋亡等相关[25,26], 其中表达上调的有miR-21、miR-130a、miR-373、miR-324-5p、miR-34a等; 表达下调的有miR-199a、miR-125a、miR-100、miR-203等[27-29]. 目前认为在胃癌细胞中miRNA表达上调, 类似"癌基因", 可以促进肿瘤的发展; 而表达下调的miRNA类似"抑癌基因", miRNA通过下调胃癌抑制因子及相关靶基因, 促进肿瘤细胞生长、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡等, 从而参与胃癌的发生、转移[30]. 例如: miR-373在胃癌组织中表达上调, 可抑制*TNFAIP1*基因. miR-21表达上调可调控*TMP1*、*PTEN*和*PECK*等基因, 促进肿瘤细胞生长. miR-199a表达下调可抑制Smad4, 进而下调转化生长因子-β1介导的细胞周期阻滞和促凋亡效应, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞增殖[31].

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌的一个危险因素. 研究[32]发现*H. pylori*感染后的胃组织中miR-21、miR-194、miR-155、miR-196表达上调, 而Let-7表达下调, 进而增加Ras的表达, 这些都参与胃癌的发生. 例如, miR-7的表达与炎症反应的程度呈负相关, 说明miR-7参与了炎症与癌症的发生. 在胃癌中, 通过激活巨噬细胞产生巨噬细胞源性因子, 造成miR-7的表达下降, 从而使miR-7失去抑癌作用[33]. 这样, 胃炎患者根除幽门螺杆菌前后对胃组织胃癌相关miRNA的监测, 对预测胃癌的发生有重要意义. 另外, 胃液中检测胃癌相关miRNA对胃癌的预测在研究中, 若成功应用于临床, 对于有癌前病变患者及胃癌术后患者监测胃癌的发生与复发意义重大.

lncRNA在胃癌发生发展机制中扮演了重要的角色. 研究[30,34]表明胃癌组织中发现88种lncRNA表达异常, 其中71种上调, 17种下调, 其中, H19、HOTAIR及CCAT1等lncRNA均在胃癌发生发展中起着重要作用. *H19*基因是最早发现的基因之一, 胃癌患者血浆中*H19*基因水平升高, 行胃癌根治术后患者血浆中*H19*基因水平降低, 提示*H19*基因对与胃癌的发生密切相关[35]. 胃癌组织中的lncRNA BC032469可以下调miR-1027-5p介导的hTERT, 影响肿瘤细胞凋亡. 在胃癌组织中的lncRNA FER1L4可下调miR-106a-5p介导的PTEN, 从而下调细胞转移及增殖[36]. 目前lncRNA在胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后均有异常表达, 但致病机制尚不清楚. 相信随着对lncRNA研究的深入, 会使lncRNA成为治疗胃癌新的生物靶点.

目前关于circRNA在胃癌中的研究较少. 研究提示hsa-cicr-002059的, 其在胃癌标本中的表达增高, 提示胃癌发生、发展与hs-cicr-002059密切相关[37]. 患者血浆中他的水平在术前术后存在差异, 其低水平与胃癌远处转移、TNM分期、性别、年龄明显相关[38,39]. 不断的研究将可能使他成为诊断胃癌的一种新型分子标志.

3 大肠癌

研究[40]发现IGF1R、ROCK2和RAP1B通过ceRNA与miRNA-139-5q结合发挥蛋白编码非依赖性致癌作用, 调节结直肠癌细胞的增殖与生长能力. 抑制转录因子Yin Yang1可以通过下调p53和Wnt通路, 降低结肠细胞活力和成瘤能力, 并且介导细胞G_0/G_1期的停滞及增加细胞早期凋亡. 另外miR-7通过抑制修复基因*XRCC2*, 降低结肠癌癌细胞的生长速录, 提高细胞凋亡率[41].

研究[42]表明PTEN表达与他的假基因*PTENP1*拷贝数有直接关系, PTENP1的转录活性可通过ceRNA功能调节PTEN的表达从而发挥抑癌基因的功能, 与结直肠癌的发生密切相关. 野生型细胞HCT116表达的结肠癌细胞中KRAS和PTEN及ZEB2和PTEN之间可通过ceRNA分子机制彼此相互作用产生相应生物学功能[43,44]. HCT116 中通过小干扰RNA下调SERINC1、VAPA或CNOT6L后能引起PTEN蛋白表达的显著降低; 在HTC116细胞中消除

ceRNA时同样能诱导PTEN的极度下降[45]. 所以, 可以研究小干扰RNA在HTC116中下调PTEN蛋白表达, 从而影响结直肠癌的发生.

4 肝癌

在肝癌细胞中发现linc-MD1下调miR-133的分子的表达水平, 进而调节MAML1的表达[46]. 研究显示蛋白聚糖的3'UTR ceRNA可靶向结合miR-133a、miR-199a、miR-144及miR-431, 并能与纤维连接蛋白和CD34发生交互作用, 增加纤维连接蛋白、CD34和蛋白聚糖的表达, 导致miRNA的功能变化, 最终引起肝癌的发生、发展. miR-7通过抑制磷脂酰肌醇肌酶催化亚单位D抑制肝癌的生长、侵袭和远处转移[47].

慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一个公认的风险因素. 烟草摄入可导致基因组稳定, 并增加丙肝病毒复制, 且是通过上调DDX3的表达并与miR-122竞争性结合, 从而加速肝miR-122的直接靶基因转录. 所以, 慢性HCV患者应戒烟, 降低肝癌发生率. 另外, 通过基因沉默或上调miR-122可干扰丙肝复制[48], 为治疗丙肝相关肝癌的药物研究提供了理论基础.

致癌基因*HULC*是原发性HCC中表达最多的分子, 是含有2个外显子的近500 nt组成的lncRNA, 作为一种ceRNA竞争性结合miR-372并降低靶基因*PRKACB*的活性, 继而诱导CREB的磷酸化, 实现特定功能. 肝癌细胞中lncRNA HULC可以下调miR-372分子的表达水平. HULC通过与miR-372相互作用激活CREB并增强自身活性, 最终形成一个自我放大调节回路.

目前对于竞争性内源性RNA与食管癌、胰腺癌关系的研究还微不足道[49], 无法在此阐述.

竞争性内源性RNA调控机制的异常可导致消化系恶性肿瘤的发生, 目前以ceRNA方式检测转录子上的MRE并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略.

志谢: 感谢杨云生专家工作站的老师们从课题设计、研究技术等方面对我们科研发展的支持和帮助, 使得我们有能力能深入对消化系肿瘤分子学及基因学进行研究. 在此, 谨向杨云生专家工作站各位老师们致以衷心的感谢和崇高的敬意!

5 参考文献

1 Sarver AL, Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformation* 2012; 8: 731-733 [PMID: 23055620 DOI: 10.6026/97320630008731]
2 Cesana M, Daley GQ. Deciphering the rules of ceRNA networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7112-7113 [PMID: 23620514 DOI: 10.1073/pnas.1305322110]
3 Su X, Xing J, Wang Z, Chen L, Cui M, Jiang B. microRNAs and ceRNAs: RNA networks in pathogenesis of cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 235-239 [PMID: 23592905 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.08]
4 de Giorgio A, Krell J, Harding V, Stebbing J, Castellano L. Emerging roles of competing endogenous RNAs in cancer: insights from the regulation of PTEN. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 3976-3982 [PMID: 23918803 DOI: 10.1128/MCB.00683-13]
5 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-358 [PMID: 21802130 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014]
6 汤锋, 刘昆梅, 李润乐, 奚涛. 竞争内源性RNA(ceRNAs)研究进展-RNA对话的新机制. 中国药科大学学报 2012; 43: 481-485
7 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 竞争性内源RNA: 一种全新的基因表达调控模式. 中国生物化学和分子生物学报 2012; 28: 1075-1081
8 魏炎, 李锴男, 李梦岩, 毕经旺. 竞争性内源RNA在不同类型肿瘤中的作用. 生物技术通讯 2015; 26: 862-866
9 徐娜, 原红霞, 林娟, 孙巧玲. MiRNA在肿瘤发生发展机制中的研究进展. 中国医药指南 2012; 10: 81-82
10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
11 Fang L, Du WW, Yang X, Chen K, Ghanekar A, Levy G, Yang W, Yee AJ, Lu WY, Xuan JW, Gao Z, Xie F, He C, Deng Z, Yang BB. Versican 3'-untranslated region (3'-UTR) functions as a ceRNA in inducing the development of hepatocellular carcinoma by regulating miRNA activity. *FASEB J* 2013; 27: 907-919 [PMID: 23180826 DOI: 10.1096/fj.12-220905]
12 Lee S, Vasudevan S. Post-transcriptional stimulation of gene expression by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 768: 97-126 [PMID: 23224967 DOI: 10.1007/978-1-4614-5107-5_7]
13 Ma G, Tang M, Wu Y, Xu X, Pan F, Xu R. LncRNAs and miRNAs: potential biomarkers and therapeutic targets for prostate cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5141-5150 [PMID: 28077991]
14 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]

应用要点
miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展. 总而言之, ceRNA在消化系肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景.

■名词解释
竞争性内源RNA(ceRNA): 又称miRNA“海绵”, 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的mRNA的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平.

15 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-369 [PMID: 22000014 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028]

16 Pilyugin M, Irminger-Finger I. Long non-coding RNA and microRNAs might act in regulating the expression of BARD1 mRNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 356-367 [PMID: 25008968 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.06.018]

17 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010; 465: 1033-1038 [PMID: 20577206 DOI: 10.1038/nature09144]

18 Ledford H. Circular RNAs throw genetics for a loop. *Nature* 2013; 494: 415 [PMID: 23446397 DOI: 10.1038/494415a]

19 Qu S, Yang X, Li X, Wang J, Gao Y, Shang R, Sun W, Dou K, Li H. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett* 2015; 365: 141-148 [PMID: 26052092 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.003]

20 陈学英, 许萍萍, 代娟娟, 田玲. 环形RNA研究进展. 生命科学 2015; 27: 1125-1132

21 俞秋嫣, 王力, 杨忠现, 黄远威, 罗金丰, 张燕婷, 李克. 基因表达调控分子circRNAs的研究进展. 综述 2016; 28: 407-410

22 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]

23 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]

24 Hentze MW, Preiss T. Circular RNAs: splicing's enigma variations. *EMBO J* 2013; 32: 923-925 [PMID: 23463100 DOI: 10.1038/emboj.2013.53]

25 Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One* 2012; 7: e30733 [PMID: 22319583 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]

26 Tay FC, Lim JK, Zhu H, Hin LC, Wang S. Using artificial microRNA sponges to achieve microRNA loss-of-function in cancer cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 117-127 [PMID: 24859534 DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.010]

27 Ishihara R. Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 672-676 [PMID: 20486079 DOI: 10.1055/s-0029-1244205]

28 Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer* 2010; 13: 137-148 [PMID: 20820982 DOI: 10.1007/s10120-010-0560-5]

29 徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁. 竞争内源性RNA在胃癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1676-1681

30 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]

31 Xia T, Liao Q, Jiang X, Shao Y, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 6088 [PMID: 25124853 DOI: 10.1038/srep06088]

32 Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 33: 2669-2674 [PMID: 25873049 DOI: 10.3892/or.2015.3904]

33 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

34 Song H, Sun W, Ye G, Ding X, Liu Z, Zhang S, Xia T, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *J Transl Med* 2013; 11: 225 [PMID: 24063685 DOI: 10.1186/1479-5876-11-225]

35 Mei D, Song H, Wang K, Lou Y, Sun W, Liu Z, Ding X, Guo J. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association. *Med Oncol* 2013; 30: 709 [PMID: 23996296 DOI: 10.1007/s12032-013-0709-2]

36 Sun W, Wu Y, Yu X, Liu Y, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2013; 34: 2697-2701 [PMID: 23645148 DOI: 10.1007/s13277-013-0821-0]

37 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018]

38 Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol* 2012; 198: 281-293 [PMID: 22869594 DOI: 10.1083/jcb.201202014]

39 Kong D, Piao YS, Yamashita S, Oshima H, Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, Ishikawa TO, Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene* 2012; 31: 3949-3960 [PMID: 22139078 DOI: 10.1038/onc.2011.558]

40 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]

41 Shen K, Mao R, Ma L, Li Y, Qiu Y, Cui D,

Le V, Yin P, Ni L, Liu J. Post-transcriptional regulation of the tumor suppressor miR-139-5p and a network of miR-139-5p-mediated mRNA interactions in colorectal cancer. *FEBS J* 2014; 281: 3609-3624 [PMID: 24942287 DOI: 10.1111/febs.12880]
42 Xu K, Chen Z, Qin C, Song X. miR-7 inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting XRCC2. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 325-332 [PMID: 24570594 DOI: 10.2147/OTT.S59364]
43 Zhang N, Li X, Wu CW, Dong Y, Cai M, Mok MT, Wang H, Chen J, Ng SS, Chen M, Sung JJ, Yu J. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 5078-5088 [PMID: 23208495 DOI: 10.1038/onc.2012.526]
44 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
45 Gao XH, Fu CG, Lao XY, Tan ZJ. [Competing endogenous RNA regulation mechanism and its role in the development and progression of colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2012; 15: 1318-1321 [PMID: 23596669]
46 Meza-Sosa KF, Pérez-García EI, Camacho-Concha N, López-Gutiérrez O, Pedraza-Alva G, Pérez-Martínez L. MiR-7 promotes epithelial cell transformation by targeting the tumor suppressor KLF4. *PLoS One* 2014; 9: e103987 [PMID: 25181544 DOI: 10.1371/journal.pone.0103987]
47 Fang Y, Xue JL, Shen Q, Chen J, Tian L. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852-1862 [PMID: 22234835 DOI: 10.1002/hep.25576]
48 Zhao L, Li F, Taylor EW. Can tobacco use promote HCV-induced miR-122 hijacking and hepatocarcinogenesis? *Med Hypotheses* 2013; 80: 131-133 [PMID: 23218444 DOI: 10.1016/j.mehy.2012.11.009]
49 Wang Y, Liu J, Liu C, Naji A, Stoffers DA. MicroRNA-7 regulates the mTOR pathway and proliferation in adult pancreatic β-cells. *Diabetes* 2013; 62: 887-895 [PMID: 23223022 DOI: 10.2337/db12-0451]

同行评价
本文内容较新颖, 扣题较紧密, 结构合理.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 602-609
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.602
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

C型趋化因子XCL1研究进展

余磊, 杨贵波

余磊, 杨贵波, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 北京市 102206

余磊, 在读博士, 主要从事黏膜免疫研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81571607; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7162136.

作者贡献分布: 本文由余磊完成; 杨贵波负责审校.

通讯作者: 杨贵波, 教授, 102206, 北京市昌平区昌百路155号, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. guiboyang@chinaaids.cn
电话: 010-58900976

收稿日期: 2016-11-18
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-13
在线出版日期: 2017-03-08

■背景资料
尽管XCL1发现已有30年, 但对其蛋白结构与功能的认识仍在不断补充和完善. 而且近年来发现XCL1特异性受体XCR1选择性表达在具有抗原递呈能力的CD8$^+$DCs上, 使得XCL1在黏膜免疫和靶向疫苗研制等应用方面的研究备受关注.

■同行评议者
陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学•中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

Progress in research on C-chemokine XCL1

Lei Yu, Gui-Bo Yang

Lei Yu, Gui-Bo Yang, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571607; Natural Science Foundation of Beijing, No. 7162136.

Correspondence to: Gui-Bo Yang, Professor, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 155 Changbai Road, Changping District, Beijing 102206, China. guiboyang@chinaaids.cn

Received: 2016-11-18
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-13
Published online: 2017-03-08

Abstract
XCL1, also known as lymphotactin, is the only known member of the C-type-chemokine family, which is produced mainly by CD8$^+$ T cells and natural killer cells. XCL1 has a unique amino acid sequence feature and two interchangeable conformations, which makes XCL1 different from other chemokines in structure and function. The XCL1-specific receptor, XCR1, is a member of the G-protein-coupled receptor family and plays an important role in the negative selection of T cells in the thymus and in the initiation of cross-antigen presentation and mediation of cytotoxic immune responses. XCL1 can regulate the balance of the immune system and maintain intestinal immune homeostasis, and it is involved in a variety of diseases such as autoimmune diseases, nephritis, tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In recent years, the selective expression of XCR1 on CD8$^+$ DCs with strong cross antigen-presention ability has been proved, which has led to studies using XCL1 for mucosal immunization, antitumor immunotherapy and targeted vaccine development.

Key Words: XCL1; CD8$^+$ DCs; CTL response; Mucosal adjuvant; Vaccine development

Yu L, Yang GB. Progress in research on C-chemokine XCL1. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 602-609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.602

摘要
C型趋化因子家族唯一成员XCL1, 又称淋巴

趋化因子, 主要由CD8+ T细胞和自然杀伤细胞产生. XCL1具有独特的序列特征以及两种可相互转换的蛋白空间构象, 使得XCL1有别于其他趋化因子并发挥独特的功能. XCL1特异性受体XCR1是G蛋白偶联受体家族成员, 二者相互作用不仅在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥重要作用, 而且能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应. XCL1不仅能调节免疫系统平衡, 维持肠道免疫稳态, 而且与多种疾病相关, 如自身免疫病、肾炎、结核和人类免疫缺陷病毒感染等. 近年来证实XCR1选择性地表达在具有抗原递呈能力的CD8+DCs细胞上, 引发许多XCL1相关应用研究并取得很好的效果, 使得XCL1在黏膜免疫, 抗肿瘤免疫治疗和靶向疫苗研制方面具有广阔的应用前景.

关键词: XCL1; CD8+DCs; CTL反应; 黏膜免疫佐剂; 疫苗研制

核心提要: XCL1是C型趋化因子家族唯一成员, 具有独特的蛋白结构, 并且在多种疾病中表达异常. 其特异性受体XCR1选择性表达在有很强抗原递呈能力的CD8+DCs上. 二者相互作用不仅能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应, 而且在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥作用.

余磊, 杨贵波. C型趋化因子XCL1研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 602-609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.602

0 引言

趋化因子是一类分子量约7-15 kDa的可溶性小分子蛋白, 至今已发现有近50种, 属细胞因子中最大的家族. 根据其N端保守的半胱氨酸位置和数量, 趋化因子可分为四类: CXC、CC、C和CX3C[1]. 趋化因子受体是G蛋白偶联受体家族成员, 并且依据对应的趋化因子的类别同样分为四类. 当趋化因子与相应受体结合时, 引起受体构象改变并触发胞内信号, 直接诱导相应的细胞迁移和其他细胞事件. 在免疫系统中, 趋化因子广泛参与白细胞迁移、淋巴器官发育、感染和炎症性疾病部位血细胞的招募和活化[2,3].

C型趋化因子家族唯一成员XCL1(C-type chemokine 1)也被称为淋巴趋化因子(lymphotactin, Lptn), 是1994年从激活的小鼠前T细胞cDNA文库中鉴定出的一类新的趋化因子. 而后也发现了人的同源分子: 单半胱氨酸基序-1[4]. 相比其他趋化因子, XCL1具有其独特的结构: (1) XCL1缺少第1和3位的半胱氨酸残基, 只有一个保守的二硫键; (2)XCL1中存在一个长22个aa的C末端延伸序列[5,6].

XCL1由多种免疫细胞分泌, 包括CD8+ T细胞、CD4+ T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞、γδT细胞和胸腺上皮细胞(medullary thymic epithelial cells, mTECs). 在外周淋巴组织中, XCL1主要趋化表达XCR1受体的CD8+DCs, 随后CD8+DCs以主要组织相容性复合体MHC-I类分子向CD8+ T细胞交叉递呈抗原, 促进CD8+ T淋巴细胞分化成具有细胞毒性作用的效应T细胞[7]. 在胸腺中, mTECs分泌的XCL1趋化胸腺树突状细胞(thymic dendritic cells, tDCs)向胸腺髓质区聚集, tDCs与mTECs的相互作用对调节性T细胞发育、建立自身免疫耐受起非常重要的作用[8].

近年来, 越来越多的研究将XCL1作为免疫佐剂和靶向疫苗研制新策略, 获得了很好的抗病毒感染和抗肿瘤免疫效果, 具有潜在的临床应用价值. 以下就XCL1的分子特征、表达与调节、受体与功能以及XCL1与相关疾病关系作一综述.

■研发前沿
探索XCL1的蛋白结构与功能关系以及利用XCL1开展多种抗病毒, 抗肿瘤疫苗研制.

1 XCL1分子结构特征

1.1 XCL1基因结构 人编码C型趋化因子XCL1的基因在1号染色体上, 由3个外显子和2个内含子组成, 其中第1个外显子编码信号肽, 第3个外显子编码产物与CC趋化因子高度同源. 在转录起始位点上游-108至-83存在一个E1启动子序列, 而在启动子和转录起始位点中间分布着多个转录因子结合位点, 包括NF-κB/c-REL、TCF2/ETS-1/PEA3和TATA盒[9-12]. 小鼠*XCL1*基因也位于1号染色体上, 而且与*FasL*、*At3*、*Sele*和*Otf1*等基因连锁[4]. 虽然小鼠XCL1转录起始位点上游也同样存在与人相似的转录因子结合位点, 但就各转录因子结合位点的间隔来看, 小鼠XCL1的调控区与IL-8更为相似. 另外的一个不同点是, 人的3'非编码区

■创新盘点
本文结合XCL1和其特异性受体XCR1的分子特征, 详细阐述二者相互作用产生的生物学功能. 分析XCL1与多种疾病关系的同时对近年来才兴起的相关应用研究进行总结.

有2个或更多的多腺苷酸化信号序列, 而在小鼠只有1个多腺苷酸化信号序列[13].

1.2 XCL1蛋白结构 小鼠XCL1 mRNA长0.9 kb, 编码长114个氨基酸大小的前体. 经过信号肽切除后为93个aa, 分子量仅为10 kDa. 而人存在两种只有两个氨基酸差异的同源异构体: XCL1和XCL2(或称为SYC1和SCYC2)[14]. 与其他趋化因子家族相比, XCL1具有两个显著的结构特征: (1)缺乏第1、3个保守的半胱氨酸残基, 只能在第2、4个半胱氨酸残基之间形成1个二硫键; (2)具有比其他趋化因子长20-30个aa的C端黏蛋白样结构域[15].

随着XCL1的单体结构首次被解析, 大量的结构和功能研究进一步显示出XCL1与其他趋化因子更为独特的一面. 在体内, 通常情况下XCL1存在两种构象: 一种是由3个β折叠和C端α螺旋组成的保守趋化因子单体结构, 另一种是由4个反向β折叠组成的非趋化因子样折叠的二聚体结构. 两种结构高度依赖温度和盐离子浓度而发生相互转换, 在10 ℃ 200 mmol/L NaCl的情况下呈现保守的单体结构(Ltn10), 而在40 ℃无盐的情况下呈现非趋化因子样折叠(Ltn40)[16]. Ltn10单体结构结合并活化XCL1受体XCR1而发挥趋化相关功能. 而二聚体结构Ltn40能结合HIV-1 gp120并抑制HIV-1进入细胞. 而为了更好地研究XCL1不同构象相对应的功能, 已成功构建能稳定维持二聚体构象的W55D和CC5(A36C和A49C)突变体, 能维持单体结构的CC3(V21C和V59C)突变体以及缺失二硫键的C11/48A突变体[17].

2 XCL1的表达与调节

2.1 XCL1的表达 XCL1在小鼠的脾和胸腺中有少量表达, 而在心、脑、肺、肝、肾、睾丸和骨骼肌中不表达. 而人XCL1在组织中表达更为广泛: 胸腺、脾、外周血淋巴细胞和小肠中有表达, 而在肺、结肠、口腔和睾丸中低表达[4]. 在免疫细胞中, XCL1主要由活化的$CD8^+$ T细胞和NK细胞分泌, 而在胸腺和血中$CD4^-CD8^-TCR\alpha\beta^+$ T细胞、肠道上皮内$TCR\gamma\delta^+$ T细胞、分化为Th1的$CD4^+$ T细胞和胸腺基质上皮细胞mTECs也同样表达XCL1[18].

2.2 XCL1的调节 XCL1在正常情况下仅以低水平表达, 而当T细胞受到钙离子载体A23187, PMA和PHA等激活后表达量上升. IL-4和TGF-β能上调肥大细胞中FcεRI诱导的XCL1 mRNA和蛋白的表达水平, 而高浓度的IL-4(100-1000 U/mL)反而产生抑制作用[19]. IL-2、IL-12都能刺激NK细胞XCL1的表达, Lptn/XCL1表达量会呈现IL-2剂量依赖性的上调, 而XCL2则一直处于高表达. 对人$CD4^+$ T淋巴细胞进行CD3/TCR刺激可引起XCL1的mRNA和蛋白表达水平上升, 而CD28共刺激能对此过程产生抑制作用, 且这种抑制作用不依赖于CTLA-4途径[20]. 另外, 免疫抑制药物FK506, 环孢菌素和抗过敏药物地塞米松等也可能抑制体内XCL1的表达[21].

3 XCL1的受体XCR1

3.1 XCR1的分子特征 XCR1是XCL1的唯一受体, 属于G蛋白偶联受体家族, 因此也被称为GPR5. XCR1具备典型的趋化因子受体结构, 存在7个跨膜区和一个酸性N端. 而在众多趋化因子受体家族中, XCR1与CC趋化因子受体相似性较高, 不仅体现在*XCR1*基因定位与CC趋化因子受体基因簇相邻, 而且二者存在同样的外显子结构. 已经克隆出的人和小鼠XCR1编码区相似性为74%, 分别编码含有333个和322个氨基酸的受体蛋白. 人XCR1分子在胞外区含有N-连接糖基化位点, 而小鼠并不存在. 尽管如此, 不论是小鼠还是人的XCR1分子在第2个胞内区都存在保守的G蛋白锚定基序HRYLSVV, 这与其他趋化因子有所不同(DRYLAIV)[22,23].

3.2 XCR1组织分布 早期研究通过检测mRNA发现XCR1在多种组织和细胞中表达. 在人胎盘组织中高表达, 在胸腺和脾脏低表达, 另外淋巴结活化的$CD3^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、 失能$CD4^+$ T细胞和嗜中性粒细胞也能表达. 在小鼠脾、肺、$CD8^+$ T细胞、NK1.1$^+$细胞、B细胞、$CD4^+$ T细胞、嗜中性粒细胞中检测到XCR1 mRNA[18]. 但是, 直到2009年才通过跨外显子引物检测XCR1 mRNA和细胞分选后功能性实验, 证明小鼠XCR1分子选择性表达在$CD8^+$DCs细胞上[24]. 而后相继发现人、绵羊和恒河猴XCR1分子也选择性地表达在与小鼠$CD8^+$DCs同源的DC细胞亚群上, 即人$CD11^+CD141^+$DCs、绵羊$CD26^+$DCs和恒河猴$XCR1^+BDCA3^+$DCs[25-27]. 值得一提的是, 近期研究发现在口腔癌上皮细胞、乳腺癌细胞和肺癌细胞系也有XCR1分子的表达, 并对肿瘤细胞的增殖和迁移过程发挥作用[28,29].

4 XCL1的生理功能

4.1 维持肠道免疫稳态 肠道黏膜组织中广泛分布的上皮内淋巴细胞(intestinal epithelial lymphocytes, IELs)是XCL1的主要来源, 特别是肠道上皮内活化的γδT细胞表达的XCL1 mRNA水平明显高于脾脏中活化的γδT细胞[30]. 在肠道组织中XCR1^{+}DC位于小肠固有层, 派伊尔氏结(Peyer's patches)的T细胞区以及肠系膜淋巴结的T细胞区和引流窦. 近期研究[31]证明XCR1^{+}DC与肠道内具有抗原递呈功能的CD103^{+}CD11b-DC基本重叠; 因此, XCR1^{+}DC是肠道免疫系统中交叉递呈DC的特异性标记分子, 参与肠道内抗原交叉递呈. 在Ohta等[32]构建的缺失XCL1或XCR1小鼠模型中, 肠道上皮内和固有层中T细胞数量均明显减少的同时, T细胞呈现非典型的表型并更易发生凋亡. 另外, 肠道免疫相关基因*CCR7*、*CD40*、*IL-12b*、*CCL22*和*IL-6*的表达发生明显变化. 而用DSS诱导肠炎时, 相比正常小鼠, 缺失XCR1小鼠出现更为明显的体质量下降, 肠炎疾病指数升高和结肠长度变短. 因此, XCL1-XCR1在调节肠道T细胞和DCs组成、参与肠道内抗原递呈和维持肠道免疫稳态中起重要作用.

4.2 阴性选择 在胸腺中, XCL1由mTECs分泌, 而其作用受体XCR1表达在tDC细胞上. tDC主要分布在胸腺髓质区, 对递呈自身抗原, 建立自身免疫耐受具有重要作用. mTEC通过AIRE依赖方式表达XCL1招募表达XCR1的tDC至髓质区, 而tDC交叉递呈mTEC衍生的循环和组织自身抗原. 在AIRE缺陷小鼠中, TECs分泌的XCL1大幅减少, tDC在髓质中的分布被打乱, 进而影响胸腺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的产生. 而在XCL1缺失小鼠中, tDC不能在胸腺中富集, 天然Treg能有效触发但不能调控自身免疫性泪腺炎[8]. 因此, 髓质区tDC和mTEC的相互作用在清除自身反应性胸腺细胞和天然Treg生成中发挥重要作用.

4.3 CTL反应 XCL1主要由CD8^{+} T细胞和NK细胞分泌, 而其受体XCR1选择性地表达在具有抗原递呈功能的CD8^{+}DCs细胞上. 小鼠CD8^{+} T细胞趋化CD8^{+}DCs并在递呈抗原后的8-36 h产生大量的XCL1, 而上调表达的XCL1进一步促进CD8^{+} T细胞向杀伤性T细胞的分化以及IFN-γ的分泌[24]. 人XCR1^{+}(BDCA3^{+})DCs与小鼠CD8^{+}DCs细胞同源, 也能向CD8^{+} T细胞交叉递呈抗原并产生同样的效应[33]. 而对XCR1缺失小鼠进行李斯特菌野生型菌株感染时发现, XCR1缺失小鼠(XCR1$^{-/-}$)在早期感染时的细菌载量呈指数型增加. 用Lm-OVA融合菌株感染发现, 相比正常小鼠XCR1$^{-/-}$, Lm感染小鼠CD8^{+} T细胞匮乏. 因此, XCL1-XCR1在CD8^{+} T细胞介导的杀伤性免疫应答过程中起重要作用[26].

应用要点

XCL1可作为天然的黏膜免疫佐剂, 增强黏膜免疫效果, 同时为抗肿瘤免疫治疗和设计靶向DC疫苗提供新的策略.

5 XCL1与相关疾病

5.1 自身免疫病 XCL1在多种自身免疫疾病中表达异常, 包括风湿性关节炎(rheumatic arthritis, RA)、系统性硬化症和过敏性哮喘等. 在RA滑液中检测到XCL1的表达, 而XCR1在滑膜组织浸润的单核细胞和滑膜细胞中高表达. 预示着XCR1阳性的单核细胞和滑膜细胞很可能作为XCL1的靶细胞在RA中发挥作用[34]. 而在系统性硬化患者血液中, XCL1表达水平同样明显升高, 而且与肺脏严重程度和IgG水平相关[35]. 另外, 在过敏性哮喘患者中, XCL1表达下降与Treg调节功能相关, XCL1能特异性地增强Treg对自体反应性T细胞增殖的抑制作用和细胞毒性作用[36].

5.2 肾炎 在注射抗肾小球基底膜抗体引发的新月形肾小球肾炎模型中, CD8^{+} T细胞是其主要的浸润细胞. 而在抗体注射0.5 h后, CD8^{+} T细胞浸润前, XCL1 mRNA明显增加, 并在3 d后达到峰值. 在嘌呤霉素氨基核苷酸肾病模型中, 单核/巨噬细胞, CD4^{+} T细胞和CD8^{+} T细胞显著增加, 与此同时, XCL1 mRNA呈一过性表达, 在第5天时升高, 7 d时恢复正常水平. 而其他趋化因子MIP-1和RANTES等与XCL1 mRNA的表达峰值呈序贯性. 在肾病临床样本中, IgA肾病患者皮质XCL1显著升高, 而伴随着新月体形成的IgA肾病患者中*XCL1* mRNA明显高于那些没有新月体形成的患者[37,38].

5.3 结核 慢性结核杆菌感染小鼠后, 肺内活化CD8^{+} T细胞产生的XCL1能抑制CD4^{+} T产生IFN-γ并参与结核肉芽肿的形成. 而向肺内注入靶向XCL1 siRNA治疗后, XCL1的mRNA和蛋白表达水平均显著下降, 与此同时还伴随着T淋巴细胞数量减少, IFN-γ反应减弱, 肉芽肿分布打乱, 以及相比对照组具有更高程度的纤维化. 这些结果预示着XCL1尽管不能明显改变和控制结核感染, 但却能明显改变IFN-γ的分泌和局部病理[39,40].

■名词解释
趋化作用: 是指白细胞沿着浓度梯度向着趋化因子作定向迁移;
细胞毒性T淋巴细胞(CTL): 是特异性细胞免疫中重要的效应细胞之一, 表达CD8分子, 识别抗原受MHC-I类分子限制. CTL受到抗原刺激后, 可增殖分化为效应CTL, 后者通过分泌穿孔素, 颗粒酶和FasL/Fas途径使靶细胞溶解破坏或发生凋亡, 从而特异性杀伤相应靶细胞.

5.4 HIV HIV-1 Tat蛋白是HIV-1相关神经疾病的重要调节因子. 在Tat转基因小鼠脑组织中, XCL1 mRNA和蛋白水平均明显升高. 体外实验进一步证实Tat蛋白通过与*XCL1*基因启动子上NF-AT核心序列直接结合, 上调XCL1转录水平, 从而导致脑组织中T淋巴细胞的聚集和增殖[41]. 另外, XCL1存在两种能相互转化的构象, 其中呈现二聚体构象的Ltn40具有广谱抑制HIV-1进入靶细胞的功能, 而且与细胞所携带的HIV-1共受体无关. 其作用机制与CXCL4/PF4相似, XCL1通过直接与HIV-1 gp120蛋白相互作用, 阻断病毒吸附和进入宿主细胞[42]. 随着XCL1的结构变异体W55D和CC5(A36C和A49C)的成功突变, XCL1能够稳定呈现出Ltn40构象结构, 以及后续发现的影响XCL1与HIV-1 gp120蛋白结合的关键氨基酸位点K42和R43, 使得XCL1在抗HIV-1病毒应用方面值得期待[43,44].

6 XCL1的应用前景

6.1 黏膜免疫佐剂 黏膜组织中上皮内淋巴细胞IELs是XCL1主要来源, 不仅可以招募活化的$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞, 还可作为I型细胞因子显著促进Th1型免疫应答以及IFN^+ $CD8^+$ T细胞免疫反应, 可作为一种天然的黏膜免疫佐剂. Lillard等[45]将OVA抗原与XCL1经鼻腔共免疫小鼠后, 在血液和黏膜分泌液中检测到特异性抗OVA抗体, 而且用OVA体外刺激黏膜淋巴组织和脾脏分离的$CD4^+$ T细胞, 能引起$CD4^+$ T细胞的大量增殖和分泌IFN-γ、L-2、IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等因子. 因此, XCL1可通过增强Th1和Th2细胞因子分泌, 连接固有免疫和获得性免疫增强黏膜和系统抗体免疫反应. Min等[46]将抗艾美尔球虫基因疫苗pcDNA3.1-E与*XCL1*基因联合免疫鸡, 结果发现, 联合免疫能够明显增强鸡抗球虫能力. Yue等[47]通过*XCL1*与*VP1*基因分别包裹在Chitosan中经滴鼻共免疫小鼠, 相比单独免疫*VP1*基因疫苗, 联合免疫能刺激血液和肠道黏膜部位产生高亲和力的中和抗体抵抗CVB3心肌炎的攻击, 同时还能增强肠系膜淋巴结特异性杀伤性T细胞反应(cytotoxic lymphocyte, CTL).

6.2 抗肿瘤免疫治疗 XCL1可促进杀伤性T细胞的浸润和活化, 发挥抗肿瘤效应. 通过基因转导方式将表达XCL1和IL-2的成纤维细胞导入到肿瘤组织中, 可显著增强骨髓肿瘤T淋巴细胞浸润, 并以$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞依赖方式抑制肿瘤生长. 而后又发现*XCL1*与*IL-2*或*IL-12*基因在治疗乳腺癌中具有协同作用[48,49]. Huang等[50]与Ju等[51]将构建的XCL1腺病毒载体导入到小鼠体内, 配合胞嘧啶脱氨酶基因治疗结肠癌, 发现联合治疗能明显抑制肿瘤生长, 甚至有一半的小鼠肿瘤消失. 而进一步的研究发现过表达XCL1使得大量的$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞和NK细胞浸润的同时, IL-2和IFN-γ的表达增强. 类似的结果也出现在过继性输入抗肿瘤$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的同时, 辅以瘤内过表达XCL1能产生更好的抗肿瘤治疗效果. 由此可见, XCL1在抗肿瘤免疫治疗方面具有应用前景.

6.3 疫苗研究新策略 近年来发现XCR1是$CD8^+$DCs细胞上特异性标记分子, 利用XCL1分子携带抗原靶向至$CD8^+$DCs来提高免疫应答已成为一种疫苗研制新思路. Fossum等[52]将XCL1分子与流感病毒HA抗原以特殊形式融合构建DNA疫苗, 免疫小鼠后发现, 靶向XCR1的HA抗原不仅能诱导机体产生特异性CTL反应, 而且能诱导$CD4^+$ Th1免疫应答并选择性产生IgG2a抗体, 为机体抵御流感病毒攻击提供完全免疫保护. Alexandre等[53]利用Karma小鼠模型, 发现$XCR1^+$DCs能增强在李斯特杆菌, 水泡性口炎病毒和牛痘病毒二次感染后记忆性$CD8^+$ T细胞再激活, 因此XCL1可能在唤起$CD8^+$ T记忆性免疫应答中起一定作用.

Silk等[54]利用体外诱导多能干细胞分化成的$CD141^+XCR1^+$DCs细胞进行体外研究, 发现$XCR1^+$DCs能交叉递呈肿瘤相关抗原TAA和黑素瘤A抗原至$CD8^+$ T细胞克隆, 并刺激HLA-A*0201^+幼稚T细胞产生抗A抗原的特异性免疫应答. 体内实验也同样证明靶向$XCR1^+$DCs能产生较好的抗肿瘤免疫. Terhorst等[55]通过真皮内接种XCL1-OVA靶向$XCR1^+$DCs能诱导抗原特异性$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$效应T细胞. 继续接种B16黑素瘤细胞, 发现接种XCL1-OVA小鼠能明显抑制肿瘤的生长. 因此, 将抗原与XCL1有机的偶联在一起构建递送抗原, 增强机体的抗体反应和CTL效应具有巨大的应用前景.

7 展望

近几年随着XCL1蛋白结构的解析并发现XCL1存在两种结构可相互转化, 功能各异的

构象. 而其中一种构象能直接与gp120相互作用, 从而抑制HIV-1进入宿主细胞, 使得XCL1的分子结构与功能研究进入一个崭新的阶段. 另外, 已证实XCL1的特异性受体XCR1选择性地表达在$CD8^+$DCs, 二者相互作用介导交叉递呈抗原并增强特异性的CTL反应, 使得XCL1在应用方面的研究备受关注. 因此, 全面而深入地了解XCL1的分子结构特征, 表达与调节以及与多种疾病的关系, 为更好地研究XCL1的蛋白结构与功能提供基础, 同时也为更好地利用XCL1设计靶向疫苗和抗肿瘤免疫治疗提供新的策略.

8 参考文献

1 Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-127 [PMID: 10714678 DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80165-X]

2 Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-928 [PMID: 9242519]

3 Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1185-1199; quiz 1200 [PMID: 12789214 DOI: 10.1067/mai.2003.1594]

4 Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Bazan JF, Moore KW, Schall TJ. Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 1994; 266: 1395-1399 [PMID: 7973732 DOI: 10.1126/science.7973732]

5 Hedrick JA, Zlotnik A. Lymphotactin: a new class of chemokine. *Methods Enzymol* 1997; 287: 206-215 [PMID: 9330324 DOI: 10.1016/S0076-6879(97)87016-4]

6 Kuloglu ES, McCaslin DR, Kitabwalla M, Pauza CD, Markley JL, Volkman BF. Monomeric solution structure of the prototypical 'C' chemokine lymphotactin. *Biochemistry* 2001; 40: 12486-12496 [PMID: 11601972 DOI: 10.1021/bi011106p]

7 Kroczek RA, Henn V. The Role of XCR1 and its Ligand XCL1 in Antigen Cross-Presentation by Murine and Human Dendritic Cells. *Front Immunol* 2012; 3: 14 [PMID: 22566900 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00014]

8 Lei Y, Ripen AM, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt Rde W, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *J Exp Med* 2011; 208: 383-394 [PMID: 21300913 DOI: 10.1084/jem.20102327]

9 Yoshida T, Ishikawa I, Ono Y, Imai T, Suzuki R, Yoshie O. An activation-responsive element in single C motif-1/lymphotactin promoter is a site of constitutive and inducible DNA-protein interactions involving nuclear factor of activated T cell. *J Immunol* 1999; 163: 3295-3303 [PMID: 10477599]

10 Kennedy J, Kelner GS, Kleyensteuber S, Schall TJ, Weiss MC, Yssel H, Schneider PV, Cocks BG, Bacon KB, Zlotnik A. Molecular cloning and functional characterization of human lymphotactin. *J Immunol* 1995; 155: 203-209 [PMID: 7602097]

11 Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Yoshie O. Molecular cloning of a novel C or gamma type chemokine, SCM-1. *FEBS Lett* 1995; 360: 155-159 [PMID: 7875320 DOI: 10.1016/0014-5793(95)00093-O]

12 Müller S, Dorner B, Korthaüer U, Mages HW, D'Apuzzo M, Senger G, Kroczek RA. Cloning of ATAC, an activation-induced, chemokine-related molecule exclusively expressed in CD8+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1744-1748 [PMID: 7615002 DOI: 10.1002/eji.1830250638]

13 Hautamaa D, Merica R, Chen Z, Jenkins MK. Murine lymphotactin: gene structure, post-translational modification and inhibition of expression by CD28 costimulation. *Cytokine* 1997; 9: 375-382 [PMID: 9199871 DOI: 10.1006/cyto.1996.0179]

14 Yoshida T, Imai T, Takagi S, Nishimura M, Ishikawa I, Yaoi T, Yoshie O. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1/human lymphotactin. *FEBS Lett* 1996; 395: 82-88 [PMID: 8849694 DOI: 10.1016/0014-5793(96)01004-6]

15 Buyong J, Lubkowski J, Nussinov R. Homology modeling and molecular dynamics simulations of lymphotactin. *Protein Sci* 2000; 9: 2192-2199 [PMID: 11152129 DOI: 10.1110/ps.9.11.2192]

16 Tuinstra RL, Peterson FC, Kutlesa S, Elgin ES, Kron MA, Volkman BF. Interconversion between two unrelated protein folds in the lymphotactin native state. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5057-5062 [PMID: 18364395 DOI: 10.1073/pnas.0709518105]

17 Tuinstra RL, Peterson FC, Elgin ES, Pelzek AJ, Volkman BF. An engineered second disulfide bond restricts lymphotactin/XCL1 to a chemokine-like conformation with XCR1 agonist activity. *Biochemistry* 2007; 46: 2564-2573 [PMID: 17302442 DOI: 10.1021/bi602365d]

18 Lei Y, Takahama Y. XCL1 and XCR1 in the immune system. *Microbes Infect* 2012; 14: 262-267 [PMID: 22100876 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.10.003]

19 Rumsaeng V, Vliagoftis H, Oh CK, Metcalfe DD. Lymphotactin gene expression in mast cells following Fc(epsilon) receptor I aggregation: modulation by TGF-beta, IL-4, dexamethasone, and cyclosporin A. *J Immunol* 1997; 158: 1353-1360 [PMID: 9013979]

20 Olive D, Cerdan C. CD28 co-stimulation results in down-regulation of lymphotactin expression in human CD4(+) but not CD8(+) T cells via an IL-2-dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2443-2453 [PMID: 10458758 DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199908)29:08<2443::AID-IMMU2443>3.0.CO;2-P]

21 Wang JD, Nonomura N, Takahara S, Li BS, Azuma H, Ichimaru N, Kokado Y, Matsumiya K, Miki

同行评价

本文对C型趋化因子XCL1的研究进展进行了比较全面的综述, 并阐述了XCL1在维持肠道免疫稳态方面的作用以及在多种疾病中表达异常, 为相关研究人员对该因子的生理功能及病理效应的理解提供依据.

T, Suzuki S, Okuyama A. Lymphotactin: a key regulator of lymphocyte trafficking during acute graft rejection. *Immunology* 1998; 95: 56-61 [PMID: 9767457 DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00570.x]
22 Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Takagi S, Yoshie O. Identification of single C motif-1/lymphotactin receptor XCR1. *J Biol Chem* 1998; 273: 16551-16554 [PMID: 9632725 DOI: 10.1074/jbc.273.26.16551]
23 Yoshida T, Izawa D, Nakayama T, Nakahara K, Kakizaki M, Imai T, Suzuki R, Miyasaka M, Yoshie O. Molecular cloning of mXCR1, the murine SCM-1/lymphotactin receptor. *FEBS Lett* 1999; 458: 37-40 [PMID: 10518929 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01114-X]
24 Dorner BG, Dorner MB, Zhou X, Opitz C, Mora A, Güttler S, Hutloff A, Mages HW, Ranke K, Schaefer M, Jack RS, Henn V, Kroczek RA. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8+ T cells. *Immunity* 2009; 31: 823-833 [PMID: 19913446 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.027]
25 Bachem A, Güttler S, Hartung E, Ebstein F, Schaefer M, Tannert A, Salama A, Movassaghi K, Opitz C, Mages HW, Henn V, Kloetzel PM, Gurka S, Kroczek RA. Superior antigen cross-presentation and XCR1 expression define human CD11c+CD141+ cells as homologues of mouse CD8+ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1273-1281 [PMID: 20479115 DOI: 10.1084/jem.20100348]
26 Crozat K, Guiton R, Contreras V, Feuillet V, Dutertre CA, Ventre E, Vu Manh TP, Baranek T, Storset AK, Marvel J, Boudinot P, Hosmalin A, Schwartz-Cornil I, Dalod M. The XC chemokine receptor 1 is a conserved selective marker of mammalian cells homologous to mouse CD8alpha+ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1283-1292 [PMID: 20479118 DOI: 10.1084/jem.20100223]
27 Dutertre CA, Jourdain JP, Rancez M, Amraoui S, Fossum E, Bogen B, Sanchez C, Couëdel-Courteille A, Richard Y, Dalod M, Feuillet V, Cheynier R, Hosmalin A. TLR3-responsive, XCR1+, CD141(BDCA-3)+/CD8α+-equivalent dendritic cells uncovered in healthy and simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Immunol* 2014; 192: 4697-4708 [PMID: 24740505 DOI: 10.4049/jimmunol.1302448]
28 Khurram SA, Whawell SA, Bingle L, Murdoch C, McCabe BM, Farthing PM. Functional expression of the chemokine receptor XCR1 on oral epithelial cells. *J Pathol* 2010; 221: 153-163 [PMID: 20225245 DOI: 10.1002/path.2695]
29 Kim M, Rooper L, Xie J, Rayahin J, Burdette JE, Kajdacsy-Balla AA, Barbolina MV. The lymphotactin receptor is expressed in epithelial ovarian carcinoma and contributes to cell migration and proliferation. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1419-1429 [PMID: 22964431 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0361]
30 Boismenu R, Feng L, Xia YY, Chang JC, Havran WL. Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia. *J Immunol* 1996; 157: 985-992 [PMID: 8757601]
31 Becker M, Güttler S, Bachem A, Hartung E, Mora A, Jäkel A, Hutloff A, Henn V, Mages HW, Gurka S, Kroczek RA. Ontogenic, Phenotypic, and Functional Characterization of XCR1(+) Dendritic Cells Leads to a Consistent Classification of Intestinal Dendritic Cells Based on the Expression of XCR1 and SIRPα. *Front Immunol* 2014; 5: 326 [PMID: 25120540 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00326]
32 Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, Yamazaki C, Okura S, Sasaki I, Fukuda Y, Orimo T, Ishii KJ, Hoshino K, Ginhoux F, Kaisho T. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep* 2016; 6: 23505 [PMID: 27005831 DOI: 10.1038/srep23505]
33 Hartung E, Becker M, Bachem A, Reeg N, Jäkel A, Hutloff A, Weber H, Weise C, Giesecke C, Henn V, Gurka S, Anastassiadis K, Mages HW, Kroczek RA. Induction of potent CD8 T cell cytotoxicity by specific targeting of antigen to cross-presenting dendritic cells in vivo via murine or human XCR1. *J Immunol* 2015; 194: 1069-1079 [PMID: 25520399 DOI: 10.4049/jimmunol.1401903]
34 Blaschke S, Middel P, Dorner BG, Blaschke V, Hummel KM, Kroczek RA, Reich K, Benoehr P, Koziolek M, Müller GA. Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotactin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1858-1872 [PMID: 12847680 DOI: 10.1002/art.11171]
35 Muroi E, Ogawa F, Shimizu K, Komura K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S. Elevation of serum lymphotactin levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 834-838 [PMID: 18322986]
36 Nguyen KD, Fohner A, Booker JD, Dong C, Krensky AM, Nadeau KC. XCL1 enhances regulatory activities of CD4+ CD25(high) CD127(low/-) T cells in human allergic asthma. *J Immunol* 2008; 181: 5386-5395 [PMID: 18832695 DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5386]
37 Natori Y, Ou ZL, Yamamoto-Shuda Y, Natori Y. Expression of lymphotactin mRNA in experimental crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 265-268 [PMID: 9717977 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00651.x]
38 Ou ZL, Hotta O, Natori Y, Sugai H, Taguma Y, Natori Y. Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 262-269 [PMID: 12053063 DOI: 10.1159/000058402]
39 Russell HV, Strother D, Mei Z, Rill D, Popek E, Biagi E, Yvon E, Brenner M, Rousseau R. Phase I trial of vaccination with autologous neuroblastoma tumor cells genetically modified to secrete IL-2 and lymphotactin. *J Immunother* 2007; 30: 227-233 [PMID: 17471169 DOI: 10.1097/01.cji.0000211335.14385.57]
40 Rosas-Taraco AG, Higgins DM, Sánchez-Campillo J, Lee EJ, Orme IM, González-Juarrero M. Intrapulmonary delivery of XCL1-targeting small interfering RNA in mice chronically infected with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Cell*

Mol Biol 2009; 41: 136-145 [PMID: 19097989 DOI: 10.1165/rcmb.2008-0363OC]
41 Kim BO, Liu Y, Zhou BY, He JJ. Induction of C chemokine XCL1 (lymphotactin/single C motif-1 alpha/activation-induced, T cell-derived and chemokine-related cytokine) expression by HIV-1 Tat protein. *J Immunol* 2004; 172: 1888-1895 [PMID: 14734774 DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1888]
42 Guzzo C, Fox J, Lin Y, Miao H, Cimbro R, Volkman BF, Fauci AS, Lusso P. The CD8-derived chemokine XCL1/lymphotactin is a conformation-dependent, broad-spectrum inhibitor of HIV-1. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003852 [PMID: 24385911 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003852]
43 Fox JC, Tyler RC, Guzzo C, Tuinstra RL, Peterson FC, Lusso P, Volkman BF. Engineering Metamorphic Chemokine Lymphotactin/XCL1 into the GAG-Binding, HIV-Inhibitory Dimer Conformation. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 2580-2588 [PMID: 26302421 DOI: 10.1021/acschembio.5b00542]
44 Guzzo C, Fox JC, Miao H, Volkman BF, Lusso P. Structural Determinants for the Selective Anti-HIV-1 Activity of the All-β Alternative Conformer of XCL1. *J Virol* 2015; 89: 9061-9067 [PMID: 26085164 DOI: 10.1128/JVI.01285-15]
45 Lillard JW, Boyaka PN, Hedrick JA, Zlotnik A, McGhee JR. Lymphotactin acts as an innate mucosal adjuvant. *J Immunol* 1999; 162: 1959-1965 [PMID: 9973465]
46 Min W, Lillehoj HS, Burnside J, Weining KC, Staeheli P, Zhu JJ. Adjuvant effects of IL-1beta, IL-2, IL-8, IL-15, IFN-alpha, IFN-gamma TGF-beta4 and lymphotactin on DNA vaccination against Eimeria acervulina. *Vaccine* 2001; 20: 267-274 [PMID: 11567773 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00270-5]
47 Yue Y, Xu W, Hu L, Jiang Z, Xiong S. Enhanced resistance to coxsackievirus B3-induced myocarditis by intranasal co-immunization of lymphotactin gene encapsulated in chitosan particle. *Virology* 2009; 386: 438-447 [PMID: 19233446 DOI: 10.1016/j.virol.2009.01.029]
48 Emtage PC, Wan Y, Hitt M, Graham FL, Muller WJ, Zlotnik A, Gauldie J. Adenoviral vectors expressing lymphotactin and interleukin 2 or lymphotactin and interleukin 12 synergize to facilitate tumor regression in murine breast cancer models. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 697-709 [PMID: 10210138 DOI: 10.1089/10430349950018463]
49 Dilloo D, Bacon K, Holden W, Zhong W, Burdach S, Zlotnik A, Brenner M. Combined chemokine and cytokine gene transfer enhances antitumor immunity. *Nat Med* 1996; 2: 1090-1095 [PMID: 8837606 DOI: 10.1038/nm1096-1090]
50 Huang H, Li F, Gordon JR, Xiang J. Synergistic enhancement of antitumor immunity with adoptively transferred tumor-specific CD4+ and CD8+ T cells and intratumoral lymphotactin transgene expression. *Cancer Res* 2002; 62: 2043-2051 [PMID: 11929823]
51 Ju DW, Tao Q, Cheng DS, Zhang W, Zhang M, Hamada H, Cao X. Adenovirus-mediated lymphotactin gene transfer improves therapeutic efficacy of cytosine deaminase suicide gene therapy in established murine colon carcinoma. *Gene Ther* 2000; 7: 329-338 [PMID: 10694814 DOI: 10.1038/sj.gt.3301082]
52 Fossum E, Grødeland G, Terhorst D, Tveita AA, Vikse E, Mjaaland S, Henri S, Malissen B, Bogen B. Vaccine molecules targeting Xcr1 on cross-presenting DCs induce protective CD8+ T-cell responses against influenza virus. *Eur J Immunol* 2015; 45: 624-635 [PMID: 25410055 DOI: 10.1002/eji.201445080]
53 Alexandre YO, Ghilas S, Sanchez C, Le Bon A, Crozat K, Dalod M. XCR1+ dendritic cells promote memory CD8+ T cell recall upon secondary infections with Listeria monocytogenes or certain viruses. *J Exp Med* 2016; 213: 75-92 [PMID: 26694969 DOI: 10.1084/jem.20142350]
54 Silk KM, Silk JD, Ichiryu N, Davies TJ, Nolan KF, Leishman AJ, Carpenter L, Watt SM, Cerundolo V, Fairchild PJ. Cross-presentation of tumour antigens by human induced pluripotent stem cell-derived CD141(+)XCR1+ dendritic cells. *Gene Ther* 2012; 19: 1035-1040 [PMID: 22071967 DOI: 10.1038/gt.2011.177]
55 Terhorst D, Fossum E, Baranska A, Tamoutounour S, Malosse C, Garbani M, Braun R, Lechat E, Crameri R, Bogen B, Henri S, Malissen B. Laser-assisted intradermal delivery of adjuvant-free vaccines targeting XCR1+ dendritic cells induces potent antitumoral responses. *J Immunol* 2015; 194: 5895-5902 [PMID: 25941327 DOI: 10.4049/jimmunol.1500564]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 610-614

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.610

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胃底腺息肉与结直肠肿瘤相关性

郝月茗, 李 佳, 刘婉琦, 孟祥伟

■背景资料

随着消化内镜检查的普及, 消化内镜已经被普遍应用于胃肠道肿瘤的筛查. 近年来, 有研究显示胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)可能是结直肠肿瘤的危险因素. 国内相关研究鲜有报道, 国外研究尚未得出一致性结论.

郝月茗, 李佳, 刘婉琦, 孟祥伟, 吉林大学第一医院胃肠内科 吉林省长春市 130021

郝月茗, 在读硕士, 主要从事胃肠疾病研究.

作者贡献分布: 课题由郝月茗设计; 研究过程由郝月茗与李佳操作完成; 数据统计由郝月茗完成; 本论文由郝月茗与刘婉琦完成; 孟祥伟指导.

通讯作者: 孟祥伟, 教授, 主任医师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院胃肠内科. xiangweimeng2003@163.com

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms

Yue-Ming Hao, Jia Li, Wan-Qi Liu, Xiang-Wei Meng

Yue-Ming Hao, Jia Li, Wan-Qi Liu, Xiang-Wei Meng, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiang-Wei Meng, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021, Jilin Province, China. xiangweimeng2003@163.com

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

■同行评议者

张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

Abstract

AIM

To investigate the correlation between fundic gland polyps (FGPs) and colorectal neoplasms.

METHODS

Clinical data of patients who underwent both gastroduodenoscopy and colonoscopy during the period from May 2013 to May 2016 at the First Hospital of Jilin University were retrospectively analyzed. The patients were divided into either an FGPs group (243 cases) or a control group (n = 486). SPSS17.0 software was used for statistical analysis to assess the correlation between FGPs and colorectal neoplasms.

RESULTS

Colorectal neoplasms were detected in 19.8% (48/243) of patients with FGPs, while only in 8.8% (43/486) of the control group. The incidence of colorectal cancer was not significantly different (P = 0.67), while the incidence of colorectal adenoma was significantly different between the two groups (P < 0.001). Stratified analysis showed that the incidence of colorectal neoplasms in the FGPs group was higher than in the control group in females and in patients aged more than 50 years (P < 0.001 for both). Stratified analysis of different parts of colorectal neoplasms suggested that the incidence of colorectal neoplasms in patients who were female or aged over 50 years in the FGPs group was significantly higher than that in the control group, regardless of the proximal colon, distal colon or rectum (P < 0.05).

CONCLUSION

Patients with FGPs, especially females or those aged over 50, have a higher risk for colorectal neoplasms. Colonoscopy is necessary in this group of patients.

Key Words: Gastroscopy; Colonoscopy; Fundic gland polyps; Colorectal neoplasms

Hao YM, Li J, Liu WQ, Meng XW. Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 610-614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.610

摘要

目的

探讨胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)与结直肠肿瘤的相关性.

方法

回顾性收集2013-05/2016-05所有在吉林大学第一医院同期行胃镜及肠镜检查的患者病历资料, 分为FGPs组(243例)和对照组(486例). 使用SPSS17.0软件进行统计分析, 探讨FGPs和结直肠肿瘤的相关性.

结果

FGPs组结直肠肿瘤检出率高于对照组[19.8%(48/243) *vs* 8.8%(43/486)], 其中结直肠癌的检出率差异无统计学意义(P = 0.67), 而结直肠腺瘤的检出率差异有统计学意义(P<0.001). 通过对年龄、性别进行分层分析得出, 女性及≥50岁的FGPs患者的结直肠肿瘤检出率明显高于对照组(P<0.001, 0.001). 进一步就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs合并结直肠肿瘤的患者中, 女性及≥50岁的, 无论是在近端结肠还是远端结直肠, 结直肠肿瘤检出率均高于对照组(P<0.05).

结论

患有FGPs尤其是女性及≥50岁的患者, 合并近端结肠及远端结直肠肿瘤的风险增高, 应尽早行肠镜检查.

关键词: 胃镜; 肠镜; 胃底腺息肉; 结直肠肿瘤

核心提要: 本研究通过回顾同期行胃镜及肠镜的患者病历资料, 比较有胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)组和无患FGPs组的结直肠肿瘤检出率, 分析FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 旨在更好地指导临床工作.

郝月茗, 李佳, 刘婉琦, 孟祥伟. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 610-614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.610

0 引言

随着消化内镜检查的普及, 消化内镜已经被普遍应用于胃肠道肿瘤的筛查. 胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)系胃底胃体黏膜形成的多发性广基样息肉状隆起, 一般倾向于良性. 近年来, 有研究[1-5]显示FGPs可能是结直肠肿瘤的危险因素. 国内相关研究鲜有报道, 国外研究尚未得出一致性结论. 本研究通过回顾FGPs患者与无FGPs患者的肠镜检查结果, 分析FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 旨在更好地指导临床工作.

■**研发前沿**
近年来有研究显示FGPs可能是结直肠肿瘤的危险因素, 但国内缺乏关于FGPs和结直肠肿瘤的相关性研究.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾2013-05/2016-05所有在吉林大学第一医院同期行胃镜及肠镜检查(两者检查时间<6 mo)的患者病历资料, 将经病理证实为FGPs且行肠镜检查的患者243例作为FGPs组, 随机选取同期年龄与性别配对且行胃镜和肠镜检查而未发现FGPs的患者486例作为对照组, 收集两组患者的性别、年龄、胃镜结果、肠镜结果及病理资料. 排除标准: 合并其他类型胃息肉者; 胃黏膜下恶性肿瘤、既往胃癌、结肠癌、胃或结肠手术史者; 家族性腺瘤息肉病者、炎症性肠病、Peutz-Jeghers综合征、Cronkhitee-Canada综合征者、幼年性息肉病, 同一患者多次复查胃镜不按新发病例统计.

1.2 方法

1.2.1 结肠镜检查: 所有患者检查前1 d流食或半流食, 肠道准备采用复方聚乙二醇电解质散(商品名: 舒泰清)3盒, 检查前1 d晚饭后2 h将1盒溶于750 mL温水中, 0.5 h内口服完, 检查当天提前4-6 h将另外2盒溶于1500 mL温水中, 1 h内口服完, 检查前需形成水样大便, 不影响观察, 即为肠道准备良好. 使用Olympus CF-Q 260结肠镜, 由吉林大学第一医院丰富内镜医师操作完成, 退镜时间足够长, 并拍摄记录照片. 如发现可疑病变, 即行相应部位活检. 所得

■**相关报道**
目前较多学者证实FGPs是结直肠肿瘤的危险因素, 对于FGPs患者有必要及时行肠镜检查.

■**创新盘点**
本研究就FGPs组和对照组的结直肠肿瘤检出率作了详细而深入的分层分析, 充分探讨了FGPs与结直肠肿瘤的相关性.

表 1 胃底腺息肉组和对照组年龄特征分析

项目	胃底腺息肉组	对照组	t/Z值	P值
男性	54.51±10.46	54.16±11.00	0.25	0.78
女性	56(48–61)	54(47–61)	1.01	0.31
总人群	56(48–61)	54(47–61)	0.67	0.50

表 2 胃底腺息肉组和对照组性别特征分析

项目	胃底腺息肉组	对照组	χ^2值	P值
男性	153	306		
女性	90	180	0	1

表 3 胃底腺息肉组和对照组结直肠肿瘤的特征分析 (n)

项目	胃底腺息肉组	对照组	OR值(95%CI)	P值
数量				
单发	32	33	2.20(1.32–3.39)	0.002
多发	16	10	3.64(1.62–8.15)	0.002
分布				
近端	22	17	2.94(1.52–5.66)	0.001
远端	23	22	2.38(1.29–4.36)	0.005
全	3	4	1.70(0.38–7.69)	0.480
病理				
腺瘤	45	38	2.69(1.69–4.28)	<0.001
癌	3	5	1.36(0.32–5.76)	0.670

表 4 分层分析胃底腺息肉组和对照组结直肠肿瘤检出情况分析 (n)

项目	胃底腺息肉组	对照组	OR值(95%CI)	P值
≥50岁	38/168	25/328	3.51(2.04–6.04)	<0.001
<50岁	10/75	18/158	1.22(0.54–2.75)	0.64
男性	19/90	25/180	1.66(0.86–3.21)	0.13
女性	29/153	18/306	3.74(2.00–6.99)	<0.001

活检标本固定于10%甲醛溶液中, 常规石蜡包埋、切片、HE染色, 并行组织学评价及分类.

1.2.2 *方法*: 回顾分析两组患者的临床资料, 包含性别、年龄、胃镜结果、肠镜结果、病理资料. 详细记录病变数目、最长径(多发者取最大者长径)、部位、病理等. 结直肠肿瘤分为结直肠腺瘤和结直肠癌, 若两种同时存在, 取恶性程度最高者计算. 结直肠肿瘤的部位分为近端结肠和远端结直肠, 两部位均存在即全结直肠.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析. 计量资料应用mean±SD或中位数(第一四分位数-第三四分位数)描述, 组间比较用t检验或K-S检验. 计数资料以百分比或率表示, 比较采用χ^2检验, 计算OR值和95%CI, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 资料结果 FGPs组患者243例, 其中男90例, 女153例, 年龄范围为27-83岁, ≥50岁168例, <50岁75例; 同期行胃镜和肠镜检查者486例设为对照组, 其中男180例, 女306例, 年龄范围为21-88岁, 其中≥50岁328例, <50岁158例, 两组患者年龄、性别差异无统计学意义(P>0.05, 表1, 2). FGPs组息肉长径1-20 mm, 平均3 mm(3-5 mm); 单发者123例(50.6%), 多发者120例(49.4%); 病变位于胃体部150例(61.7%), 胃底部84例(34.6%), 胃体和胃底均有6例(2.5%), 胃窦部3例(1.2%).

2.2 结肠镜检查结果及病理 FGPs组的结直肠肿瘤检出率明显高于对照[19.8%(48/243) *vs* 8.8%(43/486)], 其中结直肠腺瘤检出率差异具有统计学意义(OR = 2.69, 95%CI: 1.69-4.28, P<0.001), 而结直肠癌的检出率分别为1.2%(3/243)和1.0%(5/486), 差异无统计学意义(OR = 1.36, 95%CI: 0.32-5.76, P = 0.67). FGPs组检出的腺瘤直径与对照组相比差异无统计学意义[0.5(0.4-0.7) *vs* 0.5(0.4-0.8), Z = 1.16, P = 0.28]. 无论是单发还是多发, FGPs组的结直肠肿瘤检出率均高于对照组, 差异均有统计学意义(P = 0.002, 0.002); 就分布而言, FGPs组的近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率与对照组相比差异均有统计学意义(P = 0.001, 0.005), 而全结直肠的肿瘤检出率与对照组相比差异无统计学意义(P = 0.48, 表3).

2.3 FGPs组和对照组结直肠肿瘤检出率的分层分析结果 进一步分层分析显示, 按性别划分, 女性FGPs患者的结直肠肿瘤检出率和对照组相比差异具有统计学意义(OR = 3.74, 95%CI: 2-6.99, P<0.001), 而男性FGPs患者的结直肠肿瘤检出率高于对照组[21%(19/90) *vs* 13.9%(25/180)], 但差异无统计学意义(OR = 1.66, 95%CI: 0.86-3.21, P = 0.13). 按年龄分层, ≥50岁FGPs患者的结直肠肿瘤检出率为22.6%(38/168), 对照组为7.6%(25/328), 差异有统计学意义(OR = 3.51, 95%CI: 2.04-6.04, P<0.001), 而<50岁的结直肠肿瘤检出率为[13.3%(10/75) *vs* 11.4%(18/158)], 差异无统计学意义(P = 0.64, 表4). 通过性别分层就不同部位的结直肠肿瘤进行分层分析显示, FGPs

表 5 分层分析FGPs组和对照组结直肠肿瘤部位分布情况分析 (*n*)

项目	部位	FGPs组	对照组	OR值(95%CI)	*P*值
男性	近端	7	10	1.75(0.63-4.84)	0.28
	远端	11	13	2.12(0.89-5.02)	0.09
	全	1	2	1.25(0.11-14.08)	0.86
女性	近端	15	7	6.09(2.41-15.39)	<0.001
	远端	12	9	3.79(1.55-9.23)	0.003
	全	2	2	2.82(0.39-20.46)	0.30
≥50岁	近端	15	9	5.03(2.13-11.89)	<0.001
	远端	20	14	4.21(2.09-8.89)	<0.001
	全	3	2	4.53(0.75-27.55)	0.10
<50岁	近端	7	8	1.94(0.67-5.62)	0.22
	远端	3	8	0.83(0.21-3.52)	0.79
	全	0	2	<0.01(<0.01-99.9)	0.98

FGPs: 胃底腺息肉.

组中患结直肠肿瘤的男性与对照组中患结直肠肿瘤的男性相比, 不同部位的肿瘤检出率差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表5), 而FGPs组中患结直肠肿瘤的女性与对照组中患结直肠肿瘤的女性相比, 近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率差异均有统计学意义(OR = 6.09, 95%CI: 2.41-15.39, *P*<0.001; OR = 3.79, 95%CI: 1.55-9.23, *P* = 0.003). 通过年龄分层就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs组中患结直肠肿瘤的≥50岁的患者和对照组中患结直肠肿瘤的≥50岁的患者相比, 近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率差异均有统计学意义(OR = 5.03, 95%CI: 2.13-11.89, *P*<0.001; OR = 4.21, 95%CI: 2.09-8.89, *P*<0.001), 而对于患结直肠肿瘤的<50岁的患者而言, FGPs组和对照组不同部位的肿瘤检出率差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表5).

3 讨论

随着消化内镜的普及, FGPs的检出率也升高, 从0.5%到11%[6-10]. FGPs是胃息肉的常见类型, 本病好发于40-60岁, 尤以女性好发, 胃镜下表现为胃底、胃体或胃窦, 单发或多发, 直径<5 mm的广基隆起, 一般有良性倾向. 病理表现为息肉内有被覆胃底腺的上皮, 表面腺窝短或缺如, 息肉表面被覆单层腺窝上皮, 伴不同程度胃小凹和腺体的囊性扩张和胃小凹变性[11]. 到目前为止, FGPs形成机制不明. 有研究[9,12]认为FGPs的发病率增加与质子泵抑制剂的使用和幽门螺杆菌感染率下降有关.

近年来, 国内鲜有关于FGPs和结直肠肿瘤相关性的报道, 而国外有少量研究报道FGPs可增加患结直肠肿瘤的风险. 黄尔炯等[1]研究报道女性及<50岁FGPs患者结直肠肿瘤检出率均明显高于对照组(OR = 4.875, 95%CI: 1.353-17.441, *P* = 0.023; OR = 14.444, 95%CI: 1.659-125.757, *P* = 0.008). 此研究以65例FGPs者为病例组, 选取同期年龄与性别配对且胃镜检查未见FGPs者130例为对照组, 纳入例数较少, 因而分层分析得出的结果可能有一定的局限性. Jung等[2]的一项病例对照研究发现, FGPs组的结直肠肿瘤患病率明显高于对照组(45.3% *vs* 9.3%). Teichmann等[3]研究发现患有FGPs的患者结肠癌患病率明显高于对照组[15.5%(39/250) *vs* 9.2%(23/250)]. Genta等[4]研究发现患有FGPs的女性患结直肠腺瘤风险明显高于对照组(OR = 1.43, 95%CI: 1.26-1.63, *P*<0.001). 韩国的一项最新研究[5]显示, FGPs患者的结直肠癌患病率明显高于平均风险人群(OR = 3.8, 95%CI: 1.09-13.24, *P* = 0.04), 特别是50岁以上的患者(OR = 4.10, 95%CI: 1.16-14.45, *P* = 0.04). 然而, 韩国另一研究[13]显示发现FGPs与结直肠肿瘤风险不相关. 本研究结果与其他研究得出的结果有相似之处, 又有不同. 在我们的研究中, 回顾分析了243例有FGPs的患者和486例对照组的肠镜结果, 研究提示FGPs组结直肠肿瘤检出率高于对照组, 以结直肠腺瘤检出率增加为主, 且进一步分层显示女性及≥50岁FGPs患者结直肠肿瘤风险均偏高, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 而男性、<50岁患者其结直肠肿瘤检出率虽均高于对照组, 但差异均不具有统计学意义(*P*>0.05). 通过性别和年龄分层就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs组中合并结直肠肿瘤的女性及≥50岁的, 无论是近端结肠还是远端结直肠, 结直肠肿瘤检出率均高于对照组(*P*<0.05). 本研究与其他研究得出的结果不一致, 可能是由于本研究的局限性所致, 体现在其是回顾性研究, 是在一个单一的机构进行的, 这可能存在选择偏倚, 无法代表所有人群. 结果不一致还可能与地域人群不同、纳入病例数量、男女性别配比等因素有关, 所以结论仍需要进一步大样本前瞻性研究验证. 然而, 我们努力减少局限性, 尽可能扩大了能纳入研究的病例数, 年龄、性别匹配, FGPs和结直肠肿瘤的确诊都有病理支持. 通过研究设计, 我们

■**应用要点**
患有FGPs尤其是女性及≥50岁的的患者, 合并近端结肠、远端结直肠肿瘤的风险增高, 应尽早行肠镜检查.

■同行评价
本文讨论了FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 对了解FGPs在结直肠肿瘤中的提示作用有一定意义, 有一定的临床价值.

相信, 我们的数据为FGPs患者发生结直肠肿瘤的风险提供了有价值的信息.

我国结直肠肿瘤的发病率从50岁开始明显上升, 75-80岁到达高峰, 然后缓慢下降[14]. 国内外学者和医师特别重视结直肠肿瘤的筛查. 结直肠腺瘤是结直肠癌的癌前疾病, 内镜下摘除结直肠腺瘤, 可以有效预防结直肠癌的发生. 而FGPs与结直肠肿瘤发病风险增高相关, 可以提示临床医生注意肠镜筛查结直肠肿瘤. 目前, 有关FPGs与结直肠肿瘤风险增高的机制尚不明确. 胃底腺瘤与大肠腺瘤可能在腺瘤性息肉病*Apc*基因突变、微卫星灶不稳定性及*K-ras*基因突变方面有共同通路[15]. 由于共同通路的存在, 可能使得FGPs的患者发生结直肠肿瘤风险增加. McduffIe等[16]研究证实FGPs与肠息肉免疫组织化学均提示β-catenin、ki67、p53表达增加. *Apc*基因突变会使β-catenin水平增高, 会激活细胞变异, 导致细胞异常增生、组织结构异常, 增加结直肠肿瘤风险.

总之, FGPs与结直肠肿瘤风险密切相关, 尤其女性及≥50岁的FGPs者合并结直肠肿瘤风险增高. 在临床工作中我们行胃镜检查若发现FGPs, 应建议患者及时行肠镜检查, 筛查结直肠腺瘤和癌, 如有需要, 及时诊治, 改善预后. 由于本研究样本数量的局限性, FGPs与结直肠肿瘤的相关性仍需要大样本前瞻性研究进一步证实, 其相关机制仍需进一步研究.

4 参考文献

1 黄尔炯, 洪万东, 黄智铭. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤关系的病例对照研究. 中华消化内镜杂志 2016; 32: 825-827
2 Jung A, Vieth M, Maier O, Stolte M. Fundic gland polyps (Elster's cysts) of the gastric mucosa. A marker for colorectal epithelial neoplasia? *Pathol Res Pract* 2002; 198: 731-734 [PMID: 12530575 DOI: 10.1078/0344-0338-00328]
3 Teichmann J, Weickert U, Riemann JF. Gastric fundic gland polyps and colonic polyps - is there a link, really? *Eur J Med Res* 2008; 13: 192-195 [PMID: 18559299]
4 Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 849-854 [PMID: 19465154 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.015]
5 Lee HS, Choi Y, Jung JY, Sung YJ, Ahn DW, Jeong JB, Kim BG, Lee KL, Koh SJ, Kim JW. Do we need colonoscopy verification in patients with fundic gland polyp? *Intest Res* 2016; 14: 172-177 [PMID: 27175118 DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.172]
6 Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. *Am J Pathol* 2001; 158: 1005-1010 [PMID: 11238048 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64047-3]
7 Samarasam I, Roberts-Thomson J, Brockwell D. Gastric fundic gland polyps: a clinico-pathological study from North West Tasmania. *ANZ J Surg* 2009; 79: 467-470 [PMID: 19566871 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.04948.x]
8 Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 618-624 [PMID: 20177714 DOI: 10.1007/s00535-010-0201-7]
9 Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, Duncan TJ, Perry JL, Osgard EM, Wong RK. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2617-2622 [PMID: 19830554 DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z]
10 Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1175-1180 [PMID: 22414211 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07116.x]
11 曹海龙, 王邦茂, 姜葵, 刘文天. 胃底腺息肉的临床特征分析. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 569-571
12 Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 1462-1469 [PMID: 14598262 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.017]
13 Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]
14 中华医学会消化病分会. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一). 2012; 32: 1-10
15 Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Mod Pathol* 2003; 16: 786-795 [PMID: 12920223 DOI: 10.1097/01.MP.0000080349.37658.5E]
16 McDuffie LA, Sabesan A, Allgäeuer M, Xin L, Koh C, Heller T, Davis JL, Raffeld M, Miettienen M, Quezado M, Rudloff U. β-Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826-833 [PMID: 27406052 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203746]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 615-619

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.615
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

外鞘管辅助在困难空肠置管患者中的应用

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞, 南充市中心医院消化内科 四川省南充市 637000

周丽峰, 住院医师, 主要从事炎症性肠病、肠内营养等方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由杜宗汉与周晓晴设计; 研究过程由周丽峰、杜宗汉、陈福敏、李世清及童明霞操作完成; 数据分析由周丽峰完成; 本论文写作由周丽峰、杜宗汉与周晓晴完成.

通讯作者: 周晓晴, 教授, 主任医师, 637000, 四川省南充市人民南路97号, 南充市中心医院消化内科.
zhouxiaoqing123@126.com
电话: 0817-2258747

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-01-25
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-08

Nasal jejunal feeding tube placement with the assistance of an outer sheath pipe in difficult patients

Li-Feng Zhou, Zong-Han Du, Xiao-Qing Zhou, Fu-Min Chen, Shi-Qing Li, Ming-Xia Tong

Li-Feng Zhou, Zong-Han Du, Xiao-Qing Zhou, Fu-Min Chen, Shi-Qing Li, Ming-Xia Tong, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Qing Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, 97 Renmin South Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhouxiaoqing123@126.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-01-25
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To assess the clinical effects of placing nasal jejunal feeding tube with assistance of an outer sheath pipe in difficult patients.

METHODS

Nasal jejunal feeding tubes were placed with the assistance of an outer sheath pipe for 28 patients who required enteral nutrition due to disabled mouth feeding from October 2013 to October 2016. The depth of pipe, operative time, placement success rate, degree of tolerance, incidence of catheter related complications, duration of enteral nutrition, tube blocking and tube removal were recorded.

RESULTS

The proposed method outperformed conventional methods in nasal jejunal feeding tube placement, 20-40 cm below to the Treitz ligament, with a success rate of 100% while maintaining the operative time at 7.5 min ± 3.8 min and placing at 110-130 cm depth. Twenty-four patients had mild nausea and vomiting, which did not affect the subsequent operation. Enteral nutrition was successfully achieved in all patients, who were well tolerated and had no abdominal pain, bleeding, perforation, aspiration pneumonia, arrhythmia or other complications. The mean duration of enteral nutrition was 32 d (16-72 d) without tube blocking or dislocation.

CONCLUSION

Employing outer sheath pipe in endoscope based nasal jejunum nutrition placement can

■**背景资料**
目前报道的内镜引导下鼻空肠管置入方法甚多, 其中经鼻胃镜导丝置管法最受推崇, 尤其是对消化道狭窄、消化道术后的患者. 但对于基层医院, 超细鼻胃镜配置有限, 鼻胃镜导丝引导下置管法开展受到限制, 且有上消化道手术患者, 局部解剖结构破坏, 即使鼻胃镜导丝引导, 也只能将导管通过幽门, 营养管进入空肠需盲视下操作, 部分需要局部肠管蠕动助其到位, 但由于病人胃肠功能障碍, 常不能到达满意效果.

■**同行评议者**
陈伟, 副主任医师, 中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科; 郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

■研发前沿
对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 目前置管方法, 如内镜下直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线置管法等方法均要求操作者具有熟练的内镜操作经验, 且存在脱位需反复置管的缺点. 本研究介绍的利用外鞘管辅助困难空肠置管法对28例经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者进行置管, 取得了满意的临床效果. 但使用样本例数较少, 进行进一步推广, 需要更多地临床实践.

■相关报道
闫炎等对比经口胃镜下直视钳夹置管、经口胃镜导丝引导置管、鼻胃镜导丝引导下置管三种方法成功率及置管时间, 推荐使用经鼻胃镜导丝置管, 尤其是在消化道狭窄、消化道术后的患者. 但也认为这类患者无论以何种方法置管后, 营养管脱出的可能性均相对较高, 可能需要反复置管.

improve the effectiveness of nasal jejunal feeding tube placement, and the operation is simple, safe and has better tolerance compared to conventional methods.

Key Words: Nasal jejunal tube placement; Enteral nutrition; Outer sheath pipe; Endoscopy

Zhou LF, Du ZH, Zhou XQ, Chen FM, Li SQ, Tong MX. Nasal jejunal feeding tube placement with the assistance of an outer sheath pipe in difficult patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 615-619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.615

摘要

目的
探讨胃镜下利用外鞘管辅助放置鼻空肠营养管的方法及应用效果.

方法
回顾分析于2013-10/2016-10于南充市中心医院就诊的28例不适宜经口胃进食且下消化道无梗阻、需进行肠内营养的患者利用外鞘管辅助困难空肠置管法放置鼻空肠营养管. 记录各患者置管深度、耗费时间及置管成功率; 观察患者耐受情况, 观察患者有无出血、穿孔、吸入性肺炎以及心律失常等置管相关并发症; 追踪置管成功后实施肠内营养的总天数、营养管管路堵塞及拔出情况.

结果
鼻空肠管放置达Treitz韧带以下20-40 cm, 成功率为100%, 置管时间为为7.5 min±3.8 min, 置管深度达110-130 cm, 平均深度达118.4 cm±6.8 cm; 28例置管患者24例出现轻微的恶心、呕吐, 但未影响继续操作, 所有患者均顺利实现肠内营养支持, 对置管的耐受良好, 未发生腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎、心律失常等置管相关并发症, 实施肠内营养的中位时间为32 d(16-72 d), 未发生堵管及脱位现象.

结论
外鞘管辅助困难空肠置管法成功率高、耐受性好, 具有操作简单、安全、有效、准确等特点, 为肠内营养提供了好方法, 值得临床推广.

关键词: 鼻空肠营养管; 肠内营养; 外鞘管; 胃镜

核心提要: 鼻空肠营养管置管途径有徒手盲插、X线下引导、内镜引导下置管、术中经鼻置鼻肠管、经皮内镜下胃造口或经皮内镜下空肠造口等方法. 其中内镜引导下置管已成为主流的鼻空肠管置入方法. 然而对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 我们在传统的内镜下导丝置管法基础上引进外鞘管而形成了一种新型置管法-外鞘管辅助困难空肠置管法, 此方法克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置, 置入成功率高, 患者耐受性和依从性好, 值得临床推广.

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞. 外鞘管辅助在困难空肠置管患者中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 615–619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.615

0 引言

经口肠内营养是人体生存摄取营养支持最基本、最经济便捷的途径. 对不适宜经口进食, 但肠功能恢复且下消化道无梗阻的患者放置鼻空肠管是肠内营养首选方法. 鼻空肠营养管置管途径有徒手盲插、X线下引导、内镜引导下置管、术中经鼻置鼻肠管、经皮内镜下胃造口或经皮内镜下空肠造口等方法[1-3]. 其中内镜引导下置管具备直视、快速、高成功率、床头可进行等特点, 目前已成为主流的鼻空肠管置入方法. 然而对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 我们将这类经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者定义为困难空肠置管. 本文介绍利用外鞘管辅助困难空肠置管, 取得了满意的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-10/2016-10南充市中心医院收治的临床需要鼻空肠管进行肠内营养, 但内镜下常规空肠置管法置管失败的患者共计28例作

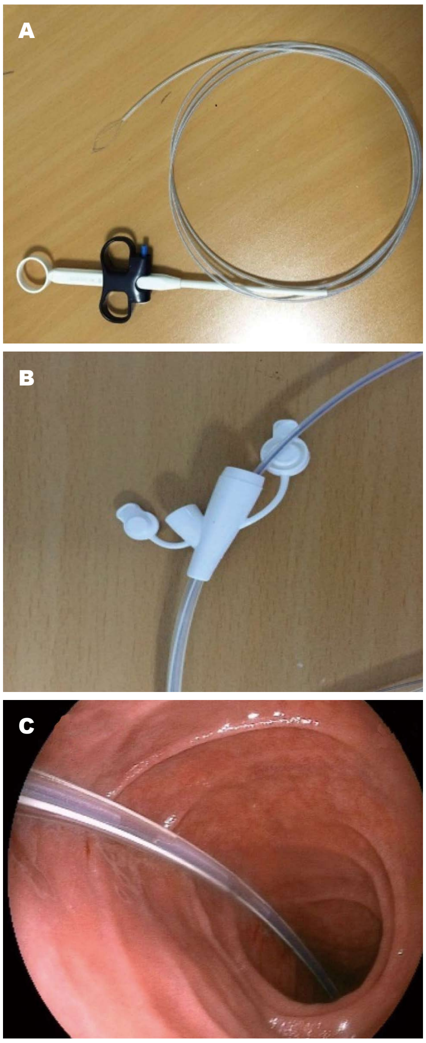


图 1 外鞘管辅助放置鼻空肠营养管. A: 一次性使用圈形异物取出钳中外鞘管示意图(WS-242DT25); B: 导丝-外鞘管-营养管体外安置示意图(由内而外); C: 内镜下困难空肠置管中使用示意图.

为研究对象. 其中, 男性20例(71.4%), 女性8例(28.6%), 平均年龄为64.5岁±18.5岁. 其中急性重型胰腺炎14例, 贲门癌术后胃胸腔瘘3例, 胃癌术后胃轻瘫2例, 胃癌术后吻合口狭窄4例, 十二指肠术后瘘1例, 胃癌晚期营养不良患者3例, 大面积烧伤患者1例. 所有患者均肠功能恢复且下消化道无梗阻, 但不适宜经口胃进食. 使用Olympus GIF260电子胃镜, 螺旋型带导丝的复而凯鼻空肠营养管(荷兰纽迪希亚公司, 型号CMO, 外径0.33 cm, 长130 cm), 一次性使用圈形异物取出钳的外鞘管一条(上海威尔逊光电仪器公司WS-242DT25, 外径0.24 cm, 长230 cm)等设备.

1.2 方法 患者多在胃镜室或床边进行, 取左侧卧位, 所有患者给予吸氧, 监测生命体征, 放好口垫后静注地西泮5-10 mg或丙泊酚0.5-1.5 mg/kg镇静以使患者较好配合完成, 必要时需麻醉医师在场监测. 先剪去鼻营养管尖端保留其侧孔, 甘油充分润滑导丝、外鞘管及剪去尖端的营养管后, 体外将鞘管及营养管组装. 然后经口腔将胃镜插入十二指肠水平部及以下, 助手经胃镜活检孔道插入导丝, 慢推送至十二指肠水平部以近空肠10-20 cm后, 边吸气, 边缓慢回撤胃镜, 并以相同速度轻柔推进活检孔道内的导丝, 直至胃镜撤出口腔. 用手固定导丝, 将组装好的外鞘管及营养管沿导丝缓慢插入足够深度, 再次插入胃镜至小肠, 确认鼻肠营养管到达预定部位, 吸气退出胃镜, 固定空肠营养管, 退出外鞘管及导丝, 剪掉营养管尾端, 经口鼻交换至鼻腔引出接三通接头, 面部固定, 连接注射器, 注入生理盐水检查是否畅通, 摄X片了解鼻空肠营养位置, 记录插入营养管长度(图1).

1.3 观察指标 记录置管深度、耗费时间; 腹部平片或造影确定位置; 观察营养管脱位情况(置入后营养管可能发生脱位, 由空肠退回胃腔内). 观察患者腹部情况, 观察患者有无出血、穿孔、吸入性肺炎以及心律失常等置管相关并发症; 追踪置管成功后实施肠内营养的总天数、管路堵塞及拔出情况.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析. 分类资料的构成比用百分数表示. 计量资料符合正态分布使用mean±SD表示; 未满足正态分布用中位数和四分位数间距M(P25, P75)(P25, 第25%分位数, P75, 第75%分位数)描述.

2 结果

2.1 置管成功率和置管过程耗时 28例患者鼻空肠营养管置管过程顺利, 均一次性置管成功, 且X线证实在空肠内, 一次性置管成功率为100%. 自胃镜开始插入口腔至导丝及外鞘管退出的总时间记录为导管置入操作时间, 28例置管操作时间为7.5 min±3.8 min, 置管深度达110-130 cm, 平均深度达118.4 cm±6.8 cm.

2.2 置管相关并发症的发生率 术中与术后未出现空肠营养管退回胃腔的情况; 28例置管患者24(85.7%)例出现轻微的恶心、呕吐, 但未影响继续操作. 所有患者未发生腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎、心律失常等置管相关的并发症.

■创新盘点
本文的外鞘管辅助困难空肠置管法在传统的导丝引导置管基础上利用外鞘管的硬度, 克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 可有效避免营养管的折曲及降低阻力, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置; 且虽然外鞘管具有一定硬度, 但由于位于营养管内, 不会导致胃肠道黏膜损伤.

■应用要点
本文的外鞘管辅助困难空肠置管法虽然在置管时间上与部分文献的报道比较未见优势, 但由于我们应用的对象都是常规内镜下空肠置管方法置管失败的困难空肠置管患者, 因此不具有可比性. 且此方法操作简单, 成功率高, 无严重并发症, 未出现空肠营养管脱出现象, 对于无鼻胃镜设备, 内镜经验不够丰富的基层医院有很高的推广价值.

2.3 置管成功后实施肠内营养的时间 28例置管成功的患者均顺利实现肠内营养支持, 对置管的耐受良好. 通过空肠营养管实施肠内营养的中位时间为32 d(16-72 d), 最短10 d, 最长236 d. 实施肠内营养的过程中未发生管道堵塞拔管现象.

3 讨论

早期肠内营养支持因其具有符合生理需求、经济方便、安全有效等优点在临床上受到重视, 尤其当病情危重、机体免疫力下降时, 胃肠外营养易使肠屏障功能受损、消化道细菌移位, 增加肠源性感染; 而肠内营养则能维持胃肠道功能的完整性, 改进肠道黏膜屏障功能, 减少肠道细菌易位, 促进肠道功能的恢复[4-6]. 经鼻空肠营养是重要的肠道内营养方法, 是许多重症患者快速恢复的必要治疗措施.

放置空肠营养管是保证肠内营养的重要治疗手段, 目前主要有手术和非手术两大类方法. 手术放置是在手术过程中为患者直接放置; 非手术放置有床头盲法插入、X线下引导以及内镜引导的方法实施. 床头盲法插入一般需时较长, 需多次X线下定位, 常因管端不易通过幽门而难以到达目的位置, 如果为胃动力减弱者, 即使通过改良使用螺旋管, 其成功率也仅17%[7,8]. X线引导法置管成功率高(86.6%-91.0%), 但存在着电离辐射损伤和不能床头实施的缺点[8,9]. 内镜引导下置管具备直视、快速、床头可进行等特点, 目前已成为主流的鼻空肠管置入方法, 其应用广泛, 成功率高[3]. 报道置管方法技巧甚多, 如内镜下直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线置管法、经内镜活检孔道直接置管法、内镜下留置导丝引导置管法等[8,10-12]. 李丹丹等[13]使用圈套器圈套推进法对56例患者进行置管, 成功率仅为87.5%, 且移位率达12.5%, 即使在此技术上引入钳夹导入技术, 成功率提高, 但仍有2.9%的移位率, 同时存在钳夹时容易损伤胃黏膜的风险. 赵志峰等[14]对比钳夹技术及使用鼻胃镜导丝引导置入, 发现钳夹技术成功率85%; 平均操作时间750.3 s±445.9 s, 6例患者发生空肠营养管脱位; 而鼻胃镜导丝引导置入对比成功率高(100%), 用时短(157.4 s±79.3 s). 闫炎等[15]也对比经口胃镜下直视钳夹置管、经口胃镜导丝引导置管、鼻胃镜导丝引导下置管三种方法成功率及置管时间, 推荐使用经鼻胃镜导丝置管, 尤其是在消化道狭窄、消化道术后的患者. 但也认为这类患者无论以何种方法置管后, 营养管脱出的可能性均相对较高, 可能需要反复置管.

但对于基层医院, 超细鼻胃镜配置有限, 鼻胃镜导丝引导下置管法开展受到限制, 且有上消化道手术患者, 局部解剖结构破坏, 即使鼻胃镜导丝引导, 也只能将导管通过幽门, 营养管进入空肠需盲视下操作, 部分需要局部肠管蠕动助其到位, 但由于患者胃肠功能障碍, 常不能到达满意效果. 而直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线等方法, 操作相对复杂, 耗费时间较长, 对患者心率、血压波动较大, 不利于危重患者, 且要求操作者具有熟练的内镜操作经验, 推广较难. 我们将存在胃肠功能障碍或上消化道手术, 经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者定义为困难空肠置管. 上述患者我们采用外鞘管辅助推送, 导丝引导置管的方法, 取得了满意的效果. 此方法在传统的导丝引导置管基础上利用外鞘管的硬度, 克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 可有效避免营养管的折曲及降低阻力, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置; 且虽然外鞘管具有一定硬度, 但由于位于营养管内, 不会导致胃肠道黏膜损伤. 我们的研究虽然在置管时间上与部分文献的报道比较未见优势, 但由于我们应用的对象都是常规内镜下空肠置管方法置管失败的困难空肠置管患者, 因此不具有可比性. 且此方法操作简单, 成功率高, 无严重并发症, 未出现空肠营养管脱出现象, 对于无鼻胃镜设备, 内镜经验不够丰富的基层医院有很高的推广价值.

我们在操作过程中, 为提高置管成功率要注意以下几点: (1)退出胃镜, 插入外鞘管及营养管时, 助手需固定导丝, 防止滑出; 退出胃镜、外鞘管及导丝时, 术者与助手的进退一定要同步, 以防止导丝、营养管退入胃内造成置管失败; (2)导丝、外鞘管需充分甘油润滑, 避免损伤营养管, 避免退出导丝和外鞘管后营养管跟随脱出; (3)安置进导丝时需注气使胃肠管腔充盈, 有利于导丝、外鞘管、营养管插入; 但抽出时需抽吸, 使肠管空瘪, 使营养管充分拉直, 防止结襻; (4)置管成功后要外固定好鼻

肠营养管, 防止脱落; 放置好鼻空肠营养管后, 注入生理盐水检查是否通畅; 注入营养液也要循序渐进, 让肠道适应, 促进肠道功能恢复; 同时在营养液输注的前后一定要冲管, 保持管腔通畅.

外鞘管辅助困难空肠置管法是一种成功率高的方法, 本组患者28例置管成功率100%, 患者易耐受, 术后无空肠营养管退回胃腔, 无腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎等并发症发生. 总之, 外鞘管辅助困难空肠置管法成功率高、耐受性好, 具有操作简单、安全、有效、准确等特点, 为肠内营养提供了好方法, 值得临床推广.

4 参考文献

1 汪旭, 周环, 刘晓东, 赵延辉, 孙明军. 胃镜下放置鼻空肠营养管186例临床分析. 中国内镜杂志 2013; 19: 891-893
2 陈大伟, 崔龙, 全志伟, 杜鹏. 2092例肠内营养置管方法分析. 中华临床营养杂志 2009; 17: 141-143
3 张先进, 陈伟焘. 肠内营养常用置管方法的评价. 肠外与肠内营养 2013; 20: 241-244
4 Ong JP, Fock KM. Nutritional support in acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2012; 13: 445-452 [PMID: 22908969 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00611.x]
5 黎介寿. 肠内营养-外科临床营养支持的首选途径. 中国实用外科杂志 2003; 10: 171-172
6 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外肠内营养学临床指南系列一住院患者肠外营养支持的适应证(草案). 中华医学杂志 2006; 86: 295-299
7 郑祥德, 冯清, 周文来, 兰清, 吴昌徽, 李文彬. 床旁空肠营养管徒手置入技术在危重症病人营养治疗中的应用研究. 肠外与肠内营养 2016; 23: 41-43
8 晋明渊, 吴华星, 徐爱军, 孟蕊, 孟德新. 胃镜下经鼻空肠营养管置管术的技术探讨. 中华消化内镜杂志 2012; 23: 47-48
9 王建忠, 任建安, 王革非, 王小农, 阮冬华, 曾祥福, 谢红英. X线透视下超滑导丝辅助放置鼻空肠营养管的操作技术. 肠外与肠内营养 2013; 20: 107-110
10 黄秀江, 姚源铭, 吴良慧, 方德娟, 杨瑾, 李爱英. 经鼻胃镜导丝引导放置鼻肠管在高位肠外瘘中的应用. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 39-40
11 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 产松苗, 陈国胜, 颜芳, 张有珍, 吴自英, 刘顺英. 胃镜辅助放置鼻胃管和空肠营养管. 世界华人消化杂志 2007; 15: 655-658
12 滕进波, 张丽红, 张文君, 张志东. 经结肠镜活检孔道鼻胆管辅助快速放置鼻空肠营养管技术探讨. 临床医学 2014; 34: 74-75
13 李丹丹, 张斌, 李长锋, 杨蕾, 张宝刚, 金景鹏, 张莹, 赵天成. 胃镜辅助下置放小肠营养管126例回顾性分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 285-286
14 赵志峰, 宫照杰, 杨卓, 麻树人, 张宁, 孙亚男, 金晓龙, 田浩洋, 施阳. 内镜置入鼻空肠营养管两种技术的比较. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 213-215
15 闫炎, 吴齐. 上消化道肿瘤病人围手术期内镜辅助置入鼻空肠营养管的不同方法比较. 肠外与肠内营养 2014; 21: 241-243

同行评价

本文总结利用外鞘管辅助放置鼻空肠管的方法及应用效果. 结果表明该方法的成功率高, 操作简单、安全. 本文对临床上困难空肠置管提供了一种解决方法和手段, 具有一定的临床实践意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 620-626

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.620

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥

■背景资料
肝穿刺活检取得组织标本, 采用免疫组织化学LDP法染色检测肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg), 再通过半定量计分法评价表达强度, 为研究肝组织内HBsAg、HBsAg在免疫耐受和活动状态的表达差异, 分析其与肝组织炎症活动度分级、纤维化分期、血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA载量等的关系提供了实验室基础.

■同行评议者
高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 林世德, 教授, 遵义医学院附属医院临床医学研究所, 遵义医学院传染病教研室及附属医院感染科; 王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥, 四川省人民医院感染科 四川省成都市 610072

吴家箴, 主治医师, 主要从事慢性肝病诊断与治疗学的研究.

作者贡献分布: 病例资料整理、统计分析及论文写作由吴家箴完成; 黄仁刚完成肝穿操作与病例资料提供; 杨兴祥审阅并提出修改意见.

通讯作者: 杨兴祥, 主任医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 四川省人民医院感染科.
xxyang508@tom.com

收稿日期: 2016-12-07
修回日期: 2017-01-23
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-08

Differences in HBsAg and HBcAg expression in liver tissues between chronic hepatitis B patients with immunologic tolerance *vs* immune activity

Jia-Zhen Wu, Ren-Gang Huang, Xing-Xiang Yang

Jia-Zhen Wu, Ren-Gang Huang, Xing-Xiang Yang, Department of Infectious Diseases, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xing-Xiang Yang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section First Ring Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xxyang508@tom.com

Received: 2016-12-07
Revised: 2017-01-23
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM
To address the clinical and pathological differences between chronic hepatitis B (CHB) patients with immune tolerance *vs* immune activity for hepatitis B virus (HBV).

METHODS
One hundred and two patients in CHB immune tolerance phase were assigned to the immune tolerance group, and 215 patients in CHB immune clearance or reactivation phase were assigned to the immune activity group. The two groups were compared for differences in hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antigen (HBcAg) expression in liver tissues, gender, alanine transaminase, serum HBV DNA load, liver inflammatory activity grade, and fibrosis stage.

RESULTS
Membrane HBsAg expression intensity in liver tissues was lower in the immune tolerance group than in the immune activity group (P = 0.037). HBcAg expression intensity in liver tissues and nuclear HBcAg expression intensity were significantly higher in the immune tolerance group than in the immune activity group (P = 0.00). In the immune activity group, HBsAg expression intensity in liver tissues was positively correlated with HBV DNA load (P = 0.019), and HBcAg expression intensity in liver tissues, plasma HBcAg expression intensity and nuclear HBcAg expression intensity were all positively correlated with HBV DNA load (P < 0.05 for all), while HBcAg

expression intensity in liver tissues and nuclear HBcAg expression intensity were negatively correlated with liver inflammatory activity grade and fibrosis stage (P < 0.05 for both). In the immune tolerance group, cytoplasmic HBsAg expression intensity in liver tissues was positively correlated with liver inflammatory activity grade and fibrosis stage (P = 0.016 and P = 0.003, respectively).

CONCLUSION

Membrane HBsAg expression intensity in liver tissues is positively correlated with the CHB activity; cytoplasmic HBsAg expression in liver cells might provide the target antigen in the immune tolerance phase. HBcAg expression in liver cell nucleus is not only key to both CHB replication, the breaking of immune tolerance and its progression into immune activity, but also essential for inflammatory activity and fibrosis progression in liver tissues.

Key Words: IHC staining; Immune tolerance phase; HBsAg; HBcAg

Wu JZ, Huang RG, Yang XX. Differences in HBsAg and HBcAg expression in liver tissues between chronic hepatitis B patients with immunologic tolerance *vs* immune activity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 620-626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/620.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.620

摘要

目的

分析慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别.

方法

选择102例CHB免疫耐受期患者组成免疫耐受组, 215例CHB免疫清除期或再活动期患者组成免疫活动组, 分析两组间肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)的表达、性别、谷丙转氨酶、血清HBV DNA载量、肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)的差异.

结果

免疫耐受组的HBsAg胞膜表达强度低于免疫活动组(P = 0.037), 而肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞核表达强度显著高于免疫活动组(P = 0.00). 仅在免疫活动组, 肝组织内HBsAg表达强度与HBV DNA存在正相关性(P = 0.019), 肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞浆和胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性(均P<0.05); 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度与G、S存在负相关性(均P<0.05). 仅在免疫耐受组, 肝组织内的HBsAg胞浆表达强度与G、S存在正相关性(P = 0.016和P = 0.003).

结论

肝组织内的HBsAg胞膜表达强度与CHB免疫活动程度呈正相关. 肝细胞胞浆内表达的HBsAg有可能系免疫耐受状态机体攻击的靶抗原. 肝细胞核内表达的HBcAg即是CHB病毒复制, 又是免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态的关键, 也是肝组织炎症活跃和纤维化进展的关键.

关键词: 免疫组织化学染色; 免疫耐受期; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎核心抗原

核心提要: 乙型肝炎病毒感染的划分为4个期: 免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期. 本文研究慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 探讨免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态的机制.

吴家葳, 黄仁刚, 杨兴祥. 慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 620-626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/620.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.620

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的自然史可人为划分为4个期, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期[1]. 免疫耐受期是HBV慢性感染的特殊阶段, 机体免疫系统对HBV处于耐受状态, 持续时间长者可达数十年之久[2]. 受多种因素影响, 如病毒、宿主一些外在因素以及医学干预, 免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态. 本文着重于研究慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患

■研发前沿
免疫耐受期是HBV慢性感染的特殊阶段, 机体免疫系统对HBV处于耐受状态, 持续时间长者可达数十年之久. 受何种因素影响免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态是目前国内外学者研究的热点难点.

■相关报道
目前大部分学者认为HBsAg膜型表达可作为活跃的HBV复制的敏感和特异标志; HBcAg由细胞核向细胞浆漂移过程是肝组织炎症趋于活跃的重要标志.

者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 进一步揭示由免疫耐受状态进入免疫活动状态的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2012-12在四川省人民医院住院的317例CHB患者的资料进行回顾性研究, 以我国2015年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》更新版[1]描述的免疫耐受期、免疫清除期、再活动期临床特征作为纳入标准. 所有患者均无失代偿性肝病的临床表现和实验室依据, 排除合并其他病毒性肝炎、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病以及自身免疫性疾病、内分泌与代谢疾病、血液系统疾病, 均未接受干扰素α、核苷(酸)类、甾体激素类、甘草酸类药物治疗. 所有患者临床及生化、影像学资料均采集自肝穿刺前1 wk之内, 其中男性177例, 女性140例, 男女比例1.26∶1, 年龄15-70岁, 平均年龄30岁±18岁.

1.2 方法

1.2.1 肝组织病理: 首先彩超定位, 局麻后用美国巴德活检针MN1816获取肝组织. 标本置于10%甲醛溶液内固定, 石蜡包埋, 切片, 行HE染色、网状纤维染色; 病理学免疫组织化学采用LDP法染色检测肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg), 试剂购自福州迈新生物技术有限公司. 由四川省人民医院病理科医师评价标本的质量和读片. 病理学诊断参照2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》[3]的标准, 包括炎症活动度分级(G_0-G_4)、纤维化分期(S_0-S_4). 肝组织内HBsAg、HBcAg表达强度的评价参考半定量计分法, 参照Chu提出的标准[4]: 无肝细胞着色为(-), 着色肝细胞<10%为(1+), 10%-50%为(2+), >50%为(3+).

1.2.2 实验室检测: (1)血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(ABI7500实时PCR定量检测仪, 试剂购自中山大学达安基因股份有限公司); (2)血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)采用日本OlympusAU2700型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限为40 IU/L; (3)乙型肝炎标志物采用ELISA检测(HAMILTON全自动酶免分析仪2420, 试剂购自北京万泰生物药业有限公司).

统计学处理 选用SPSS19.0软件进行统计学分析. 非正态分布计量资料如年龄、ALT、HBV DNA, 采用均数±四分位数间距M±QR表示, 秩和检验比较. 计数资料采用例数表示, 率和构成比的比较采用χ^2检验. 等级资料采用例数表示, 秩和检验比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 317例患者免疫耐受和免疫活动两组之间的一般情况差异 免疫耐受组的年龄、ALT、肝脏炎症活动度分级(G)和肝脏纤维化分期(S)低于免疫活动组, 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动组, 均存在统计学差异(均P<0.05). 免疫耐受组的年龄低于免疫活动组(27.42岁±12.25岁 *vs* 35.32岁±17岁, P = 0.00); ALT低于免疫活动组(27.48 U/L±15.25 U/L *vs* 58.5 U/L±26 U/L, P = 0.00); G和S低于免疫活动组(P = 0.007和P = 0.001); 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动组(3.8×10^7 IU/ML±4.5×10^7 IU/ML *vs* 1.8×10^7 IU/ML±3.0×10^7 IU/ML, P = 0.00)(表1).

2.2 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异 免疫耐受组的肝组织内HBsAg表达强度、HBsAg胞浆表达强度与免疫活动组无统计学差异(P = 0.384和P = 0.317); HBsAg胞膜表达强度低于免疫活动组, 存在统计学差异(P = 0.037). 免疫耐受组肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞核表达强度显著高于免疫活动组, 有统计学意义(P = 0.00); HBcAg胞浆表达强度与免疫活动组无统计学差异(P = 0.10, 表2).

2.3 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与血清HBV DNA载量相关关系 免疫活动组肝组织内HBsAg表达强度与HBV DNA存在正相关性(P = 0.019, r = 0.16). 免疫活动组肝组织内HBcAg、HBcAg胞浆和HBcAg胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性(P = 0.00, r = 0.455; P = 0.015, r = 0.163; P = 0.00, r =0.45)(图1, 表3).

2.4 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与G、S的相关关系 免疫耐受组HBsAg胞浆表达强度与G、S存在正相关性(P = 0.016, r = 0.237和P = 0.003, r = 0.293). 免疫活动组肝组织内HBcAg表达强度与G、S存在

表 1 317例患者免疫耐受和免疫活动两组之间的一般情况差异

分组	年龄(M ± QR, 岁)	性别(男/女)	ALT(M ± QR, U/L)	HBV DNA(M ± QR, IU/ML)	G(n)					S(n)				
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
免疫耐受组(n = 102)	27.42 ± 12.25	40/62	27.48 ± 15.25	$3.8\times10^7\pm4.5\times10^7$	0	41	61	0	0	15	85	1	1	0
免疫活动组(n = 215)	35.32 ± 17	137/78	58.5 ± 26.0	$1.8\times10^7\pm3.0\times10^7$	0	71	92	47	5	21	157	26	11	0
统计量	t = 11711.50	χ^2 = 16.847	t = 7261.0	t = 21228.0	t = 14332.0					t = 14268.50				
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.007					0.001				

ALT: 谷丙转氨酶; HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸.

表 2 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异 (n)

分组	肝组织内HBsAg表达强度				HBsAg胞浆表达强度				HBsAg胞膜表达强度				肝组织内HBcAg表达强度				HBcAg胞浆表达强度				HBcAg胞核表达强度			
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	–	+	++	+++	–	+	++	+++	–	+	++	+++	–	+	++	+++
免疫耐受组(n = 102)	0	23	28	51	0	4	12	86	2	19	45	36	36	29	30	7	96	3	2	1	38	8	28	28
免疫活动组(n = 215)	6	34	56	119	8	5	30	172	9	31	65	110	146	45	23	1	210	5	0	0	147	8	32	28
统计量t值	15616.50				16682.0				14750.0				20344.0				16615.50				19670.0			
P值	0.384				0.317				0.037				0.00				0.10				0. 00			

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBcAg: 乙型肝炎核心抗原.

负相关性(P = 0.001, r = -0.231和P = 0.00, r = -0.238); HBcAg胞核表达强度与G、S存在负相关性(P = 0.001, r = -0.230和P = 0.001, r = -0.234, 图2, 表3).

3 讨论

本文选择102例CHB免疫耐受期患者组成免疫耐受组, 全部系血清HBsAg、HBeAg阳性和ALT正常(10-40 U/L), HBV DNA水平高(1.0×10^6-1.29×10^8 IU/ML), 肝组织学病理以轻度慢性肝炎(G_0-G_2期患者占100%)和轻度纤维化为主(S_0-S_2期患者占99.01%). 选择215例CHB免疫清除期或再活动期患者组成免疫活动组, 全部系ALT升高(41-280 U/L), 血清HBV DNA水平>2000 IU/mL(2.3×10^3-1.0×10^8 IU/ML), 其中血清HBeAg阳性(46.9%). 这是较为接近且真实反映慢性HBV感染者免疫耐受和

■创新盘点
本文着重对比肝组织内HBsAg表达强度、HBcAg表达强度在免疫耐受及活动状态的差异, 分析与肝组织炎症活动度分级、纤维化分期、血清HBV DNA载量存在的相关关系.

■应用要点
本文着重研究慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 进一步揭示由免疫耐受状态进入免疫活动状态的机制.

表 3 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与血清HBV DNA载量、G、S的关系 (*n*)

分组	肝组织内HBsAg表达强度				HBsAg胞浆表达强度				HBsAg胞膜表达强度				肝组织内HBcAg表达强度				HBcAg胞浆表达强度				HBcAg胞核表达强度			
	免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组	
	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值
HBV DNA	0.660	0.044	0.019	0.160	0.744	−0.033	0.062	0.127	0.689	−0.054	0.803	−0.017	0.162	0.140	0.00	0.455	0.983	0.002	0.015	0.165	0.277	0.109	0.000	0.450
G	0.236	0.118	0.691	0.027	0.016	0.237	0.487	−0.048	0.100	0.164	0.451	−0.052	0.294	−0.105	0.001	−0.231	0.097	−0.165	0.792	−0.018	0.878	0.015	0.001	−0.230
S	0.605	0.052	0.959	−0.004	0.003	0.293	0.291	0.072	0.768	0.030	0.740	−0.023	0.229	−0.120	0.00	−0.238	0.394	0.085	0.710	−0.026	0.248	−0.115	0.001	−0.234

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBcAg: 乙型肝炎核心抗原; HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; G: 肝脏炎症活动度分级; S: 肝脏纤维化分期.

免疫活动状态的数据. 本研究显示: 免疫耐受状态患者的年龄、ALT、肝脏炎症活动度和纤维化低于免疫活动状态患者, 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动状态患者. 符合免疫耐受状态的特点: HBeAg阳性、HBV DNA载量高、血清ALT及AST正常, 肝脏损伤轻微[5].

关于肝组织内HBsAg在免疫耐受和活动状态的表达差异, 国外研究[6]认为HBsAg膜型表达与血清HBV DNA定量的一致率为98.7%, 可作为活跃的HBV复制的敏感和特异标志, HBsAg的胞浆型表达或其分布与病变活动无相关性. 本研究显示: 肝组织内的HBsAg胞膜表达强度在免疫耐受状态低于免疫活动状态, 但HBsAg胞浆表达强度则并无差异. 说明免疫耐受状态肝组织内的HBsAg胞膜表达强度低, 免疫活动状态表达强度高, 但HBsAg胞浆表达强度则无变化. 提示肝组织内HBsAg胞膜表达强度与CHB免疫活动程度呈正相关, 但HBsAg胞浆表达强度则与之无相关关系.

肝组织HBsAg的表达与肝组织炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)的相关性, 乐晓华等[7]研究认为肝细胞内HBsAg表达强度或表达方式与炎症分级、纤维化分期和血清HBV载量均无相关性. 而本研究显示: 肝组织内的HBsAg胞浆表达强度仅在免疫耐受状态与肝组织炎G、S存在正相关性. 说明免疫耐受状态肝组织内的HBsAg胞浆表达强度高, 肝组织炎G、S程度也高. 目前大量文献表明, CHB即使处于免疫耐受期, 仍然存在不同程度的疾病进展[8]. 提示在肝细胞胞浆内表达的HBsAg与免疫耐受期疾病进展有密切关系, 有可能系免疫耐受期机体攻击的靶抗原.

关于肝组织内HBcAg在免疫耐受和活动状态的表达, 近年报道较为一致. 刘晖等[9]报道免疫耐受期以HBcAg表达以核型为主. 艾书玲等[10]报道慢性HBV感染表现出由免疫耐受期→免疫清除期→非活动或低(非)复制期→再活动期的自然过程, 在这个过程中, 肝组织HBcAg经过了以核型为主→浆型为主→阴性→浆型为主的规律性变化. 目前大部分学者认为HBcAg由细胞核向细胞浆漂移过程是肝组织炎症趋于活跃的重要标志[11], 存在于肝细胞核内的HBcAg是肝脏炎症较为静止时的表现形式, 胞浆表达HBcAg的肝细胞是细胞免疫效应攻击的靶细胞[12]. 本研究显示: 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度在免疫耐受状态显著高于免疫活动状态, 但HBcAg胞浆表达强度则并无差异. 提示肝细胞核内的HBcAg表达强度高, 机体处于免疫耐受状态; 肝细胞核内的HBcAg表达强度低, 机体处于免疫活动状态. 说明细胞核内的HBcAg可能并非直接引起机体对被感染肝细胞的免疫应答的靶抗原. 但有研究[13]发现免疫清除肝胞核内HBcAg转移至胞浆, 提示病毒抗

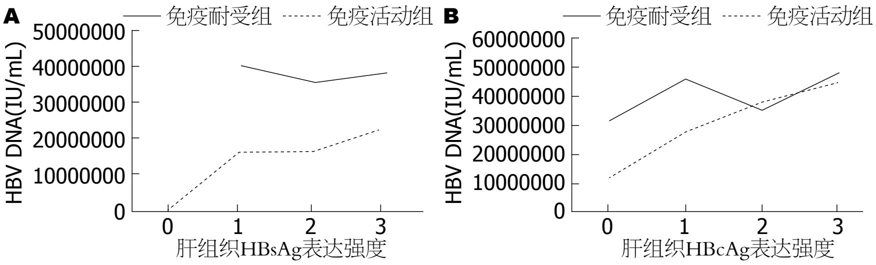


图 1 **免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg、HBcAg表达强度与HBV DNA的关系**. A: HBsAg表达强度与HBV DNA呈正相关性; B: HBcAg表达强度与HBV DNA呈正相关性.

名词解释
免疫组织化学染色: 是用一抗与被检测组织中目的蛋白抗原结合, 然后有标记的二抗与一抗进行结合, 最后通过显色反应, 进而确认所要检测蛋白抗原的定位、半定量等.

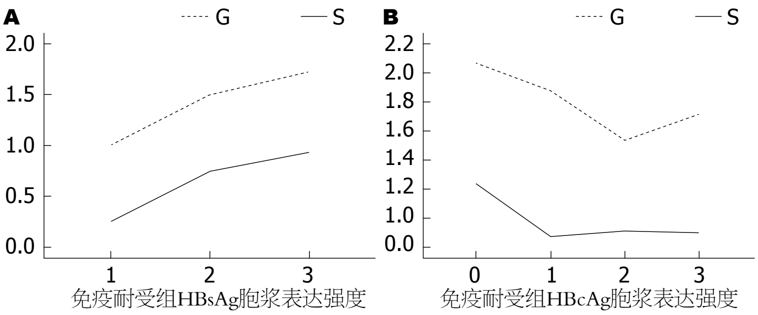


图 2 **免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与G、S的关系**. A:免疫耐受组HBsAg胞浆表达强度与G、S呈正相关性; B: 免疫活动组HBcAg胞核表达强度与G、S呈负相关性.

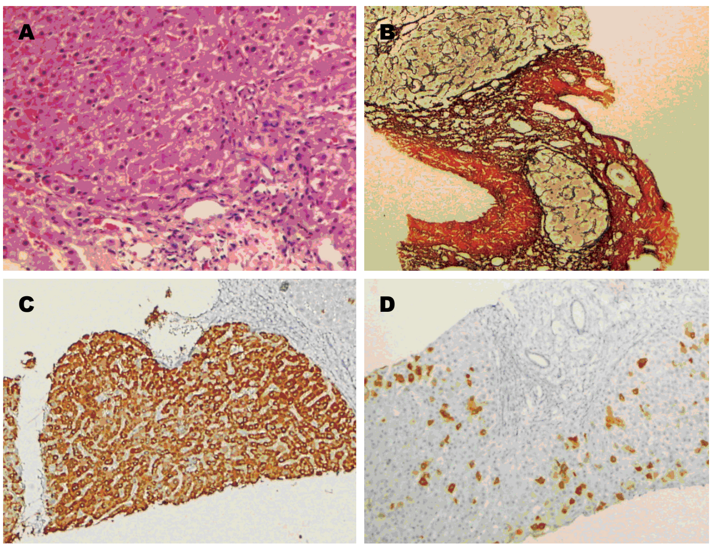


图 3 **免疫组织化学染色病理图像**. A: HE染色(×200); B: 网状纤维染色(×100); C: HBsAg免疫组织化学染色(×200); D: HBcAg免疫组织化学染色(×200).

原呈递的改变有可能导致了免疫耐受的丧失, 也有研究[4]表明在免疫清除期肝细胞核内的HBcAg向胞浆的转移继发于肝脏受损和肝脏再生之后. 说明CHB免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态的关键与细胞核内的HBcAg的表达强度的密切相关.

肝组织内HBcAg表达强度与G和S的相关性目前研究结果不一, 免疫耐受和活动状态下上述情况的相关报道亦少. Chu等[4]报道患者生化学及组织学炎症水平与HBcAg呈核型表达的程度呈显著负相关. 王功遂等[14]报道浆膜型HBcAg的表达强度与肝脏炎症程度间存在明显的负相关. 本研究显示: 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度仅在免疫活动状态与G、S存在负相关性, 但HBcAg胞浆表达强度则与之无相关性. 形成免疫活动状态患者的肝脏炎症重纤维化程度高, 而肝细胞核内HBcAg的表达减少的病理图像(图3). 而在

■同行评价
本文说理明确、层次清晰, 对治疗慢性乙型肝炎有一定的理论意义和临床应用价值.

免疫耐受状态患者中则不存在上述现象. 提示导致肝脏G和S升高的关键与肝细胞核内的HBcAg表达强度密切相关.

HBsAg和HBcAg表达强度与血清HBV DNA载量的关系目前报道较多. 邢汉前等[15]报道HBV慢性感染者肝细胞内HBsAg表达与血清HBV DNA对数值无相关性, 而肝细胞内HBcAg阳性表达与血清HBV DNA对数值呈正相关. 王功遂等[14]报道肝细胞内HBsAg表达强度与血浆HBV DNA定量只表现较弱相关性; 肝细胞内HBcAg表达强度与血浆HBV DNA定量呈明显正相关. 大多数学者认为肝细胞内HBcAg阳性表达越强, 则肝细胞内HBV DNA复制水平越高[16]. 本研究显示: 仅在免疫活动组, 肝组织内HBsAg表达强度, 肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞浆表达强度和HBcAg胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性. 其中肝细胞核内的HBcAg表达强度与HBV DNA的相关系数高达0.45, 提示肝细胞核内的HBcAg与HBV复制的关系最为紧密.

总之, CHB的发病机制是免疫损伤而不是HBV对肝细胞的直接细胞不良反应[17], 肝细胞内HBV抗原的复制和表达激发炎症活动, 引起一系列的组织病变. CHB免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态、肝组织炎症活跃和纤维化进展均与肝细胞核内的HBcAg的表达强度密切相关, 此方面应继续深入研究.

4 参考文献

1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1954
2 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
4 Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, Liaw YF. Subcellular localization of hepatitis B core antigen in relation to hepatocyte regeneration in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995; 109: 1926-1932 [PMID: 7498658 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90760-2]
5 Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, Wong WM, Lau GK. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46: 395-401 [PMID: 17628874 DOI: 10.1002/hep.21724]
6 张玉果, 王泰龄. 慢性乙型肝炎肝组织内HBsAg、HBcAg的表达及临床研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 189-192
7 乐晓华, 陈心春, 林巧, 李美忠, 王敏, 刘赛云, 余志勇, 周伯平. 慢性乙型肝炎患者肝组织中HBV抗原表达特征及临床意义. 中华实验和临床病毒学杂志 2007; 21: 41-43
8 黄珊, 何清, 唐奇远, 唐蔚, 敖飞健, 李知玉, 张斌, 白冰. 112例慢性HBV感染免疫耐受期患者肝组织病理学特点. 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 3: 16-20
9 刘晖, 祖可佳, 常静, 吕福东, 孙琳, 孔贺利, 张世杰, 宋晨朝, 戴洁. 慢性乙型肝炎免疫耐受期患者肝穿组织的临床病理学特征. 中国医药导报 2011; 8: 18-21
10 艾书玲, 何清, 唐奇远, 吴繁, 唐情容, 敖飞健, 廖雪姣, 赵连三. 慢性HBV感染自然史各期肝组织HBcAg演变规律的探讨. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 396-399
11 唐奇远, 何清, 乐晓华, 吕德良, 张香梅, 敖飞健, 唐怡敏, 黄珊. 958例慢性乙型肝炎患者肝细胞内HBcAg分布规律的研究. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 204-206
12 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181 [PMID: 16447285 DOI: 10.1002/hep.20956]
13 Frelin L, Wahlström T, Tucker AE, Jones J, Hughes J, Lee BO, Billaud JN, Peters C, Whitacre D, Peterson D, Milich DR. A mechanism to explain the selection of the hepatitis e antigen-negative mutant during chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2009; 83: 1379-1392 [PMID: 19004949 DOI: 10.1128/JVI.01902-08]
14 王功遂, 王曼曼, 谢秋里, 明朗, 姜湘宁, 陈乐无, 刘梅华. HBsAg、HBcAg在慢性乙型肝炎肝细胞内的表达及临床意义. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 287-289
15 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 陈黎明, 李保森, 游绍莉, 赵军, 周光德, 潘登. HBV慢性感染免疫耐受期患者肝组织内NK细胞及Kupffer细胞的研究. 中国现代医学杂志 2007; 17: 1330-1333
16 Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000; 31: 763-768 [PMID: 10706570 DOI: 10.1002/hep.510310330]
17 李春娜, 夏瑾瑜, 周耀勇, 黄珊凤. 慢性乙型肝炎患者肝脏病理与年龄、血清ALT、HBV DNA、HBeAg关系的探讨. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1514-1515

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 627-631

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.627

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用

何明鸣

何明鸣, 浙江省金华市第二医院精神科一病区 浙江省金华市 321000

何明鸣, 护师, 主要从事老年疾病的护理研究.

作者贡献分布: 何明鸣独立完成此篇文章.

通讯作者: 何明鸣, 护师, 321000, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院精神科一病区.
nana881980@163.com
电话: 0579-82312797

收稿日期: 2016-12-25
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease patients with anxiety and depression

Ming-Ming He

Ming-Ming He, Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-Ming He, Nurse, Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. nana881980@163.com

Received: 2016-12-25
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with anxiety and depression.

METHODS

Seventy-two GERD patients with anxiety and depression were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 36 cases in each group. Both groups received routine nursing care, and the observation group was additionally given PDCA cycle-based nursing care. The quality of life score, clinical symptom scores, self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores and compliance were compared between the two groups.

RESULTS

SAS and SDS scores were significantly lower in both groups after nursing than before nursing (P < 0.05), and SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than the control group (P < 0.05). Clinical symptoms and quality of life scores were significantly improved in both groups after nursing (P < 0.05), and the improvement was more significant in the observation group (P < 0.05). Compared with the control group, patient compliance was significantly better in the observation group (P < 0.05).

CONCLUSION

PDCA cycle-based nursing care can improve clinical symptoms, reduce anxiety and depression, and improve patient compliance in elderly GERD patients with anxiety and depression.

■背景资料
胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的症状性疾病之一, 以往报道多与胃食管运动功能障碍有关. 现在认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系.

■同行评议者
周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

■研发前沿
PDCA循环护理目前国内报道较少. 在国外文献中也鲜有提到PDCA循环护理与GERD的联系.

Key Words: PDCA cycle-based nursing; Anxiety and depression; Gastroesophageal reflux disease; Quality of life; Compliance

He MM. Clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease patients with anxiety and depression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 627-631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/627.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.627

摘要

目的

PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的临床应用.

方法

选取伴有焦虑抑郁状态GERD患者72例, 随机分为对照组和观察组各36例, 对照组行常规护理, 观察组在对照组基础上应用PDCA护理模式, 观察2组生活质量评分、临床症状评分、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分及依从性.

结果

护理后2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组SAS、SDS评分明显低于对照组($P<0.05$). 与护理前比较, 2组患者临床症状评分组内比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且护理后观察组临床症状改善明显优于对照组($P<0.05$). 与护理前比较, 2组患者生活质量评分均升高, ($P<0.05$); 且护理后观察组评分明显优于对照组($P<0.05$). 与对照组比较, 观察组患者依从性明显提高($P<0.05$).

结论

应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

■相关报道
有研究表明, PDCA循环护理干预可有效提高GERD患者临床效果, 改善生活质量.

关键词: PDCA护理模式; 焦虑抑郁; 胃食管反流病; 生活质量; 依从性

核心提要: 精神心理因素对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的发病、临床症状、治疗和生活质量等方面有很大影响, 可见降低焦虑抑郁心理能改善临床疗效, 也是治疗GERD疾病的重大突破.

何明鸣. PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 627-631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/627.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.627

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的症状性疾病之一, 主要以烧心、反酸等为临床表现. 发病原因和机制复杂, 以往报道多与胃食管运动功能障碍有关. 现在越来越多研究[1]认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系. 所以临床上对伴有精神心理因素的GERD患者, 给予标准剂量药物治疗后, 近1/3症状尚未缓解[2]. 我们查阅了大量文献, 发现国内应用PDCA护理模式对GERD护理报道较少. 因此, 为了更好地提高临床治愈率和改善患者生活质量, 我们应用PDCA循环护理模式进行了干预, 疗效满意.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2014-02/2016-08在金华市第二医院住院的72例伴有焦虑抑郁心理状态的GERD患者为研究对象. 按照住院顺序采用随机数字表法, 随机分为对照组与观察组各36例. 对照组男22例, 女14例, 年龄56-74岁, 平均年龄63.5岁±12.6岁, 病程1-8年, 平均病程5.4年±2.1年. 观察组男24例, 女12例, 年龄57-78岁, 平均年龄65.2岁±13.1岁, 病程1.2-9年, 平均病程5.7年±2.3年. 2组患者性别、年龄、病程等资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 诊断均符合《内科学》[3]中GERD标准, 且符合中国精神障碍分类第3版和国际精神疾病分类第10版中关于焦虑抑郁标准.

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)均自愿参与本研究者; (3)均为老年患者; (4)均通过医院伦理委员会批准.

表 1 2组患者心理状态评分比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	59.87 ± 8.34	47.34 ± 6.54[a]	56.92 ± 7.63	49.27 ± 6.58[a]
观察组	60.12 ± 8.45	35.49 ± 5.98[ac]	57.03 ± 7.82	41.94 ± 5.84[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

创新盘点
应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

排除标准: (1)有严重精神、智力障碍者; (2)有恶性肿瘤和血液系统疾病者; (3)有严重心肝肾功能不全者; (4)同时参与其他研究者.

1.2 *方法* 2组均按照医嘱给予药物对症治疗, 如口服抑酸药和促进胃肠运动功能药物等. 对照组给予常规护理, 如饮食护理、用药护理、心理护理及健康宣教等. 观察组在对照组基础上应用PDCA护理模式, 具体方法如下: (1)P(Plan, 计划护理模式), 护理人员要完全了解和掌握该病的病因病机、治疗方法和预防等, 然后根据患者情况制定针对性强的个体化方案, 包括护理时注意事项、如何进行心理疏导和制定规范生活方式和作息时间表等, 要保证患者能按照护理模式进行实施; (2)D(Do, 执行护理模式), 制定好护理计划后, 由护士和主管医生按照方案计划实施, 主要通过面对面讲解、印发小传单、床头电视广告或加入微信群等方式了解自己的病情, 从而尽可能避免疾病的诱发. 心理疏导要保证患者能身心放松, 如聆听一首轻松舒畅的音乐、解决患者面临的困难、鼓励参与社交娱乐活动等, 从而降低焦虑、抑郁等负面心理; 用药护理要让患者按时按量服药和服药注意事项, 对患者讲解服用药物可能出现的不良反应及如何处理. 在服药期间要注意饮食的调护, 以清淡为主, 尽可能少食难以消化或对胃食管黏膜刺激的食物, 忌辛辣食物, 不可过饱, 否则会加重病情; 生活上要求患者尽可能消除吸烟嗜酒、熬夜、喝咖啡等不良习惯, 要让患者养成规律的生活习惯和作息时间, 有助于身体健康和降低患者负面心理情绪. 护士每天要对患者进行监督和管理, 同时做好各量表的填写; (3)C(Check, 检查护理模式), 护士可以随时检查在执行护理模式中存在的问题和评估护理质量, 收集患者的反馈意见, 并进行整理和分析, 重点分析患者的心理状态、临床症状和依从性等, 能尽早发现问题, 以期提高对患者的护理服务和改善临床疗效; (4)A(Action, 处理护理模式), 对护理模式中的内容进行质量报告分析, 对不足之处及时修正和完善, 从而提高报告质量. 对护理模式执行好的护士可以给予奖励和优秀考评, 对出现严重质量问题的护士可以进行培训强化, 分析原因, 深入学习和掌握护理模式, 进入一PDCA循环护理模式.

1.3 观察指标与评定标准

1.3.1 观察指标: 观察2组生活质量评分、临床症状积分、焦虑抑郁评分和依从性.

1.3.2 评定标准: (1)采用Zung焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态[4]; (2)临床症状根据症状和发作频率两方面进行评分[5]. 症状评分, 0分: 无症状; 1分: 有症状但不影响正常生活; 2分: 有严重症状且影响正常生活. 发作频率, 1分: 3-4 d及以上发作1次; 2分: 隔天1次; 3分: 每日发作; 然后将两种评分相加为症状评分; (3)生活质量量表评分参照[6]评定, 包括社会功能、情绪、躯体健康、心理卫生、躯体功能、总健康等六项, 每项100分, 得分越高生活质量越好; (4)依从性评分包括戒酒、戒烟、服药依从性、饮食依从性、休息依从性. 每项100分, 得分越高依从性越好.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者SAS、SDS评分比较 与护理前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组护理后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组临床症状评分比较 与护理前比较, 2组患者临床症状评分组内比较, 差异有统计学意

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 通过PDCA模式有显著的护理效果, 临床应用前景也比较广泛.

■名词解释
PDCA循环护理干预: 按照计划、实施、检查、处理4个阶段来进行质量管理, 促使管理者的管理行为由原来的经验管理转向科学管理.

表 2 2组患者临床症状评分比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	时间	胃灼热	反酸	胸骨后疼痛	上腹饱胀
对照组	护理前	4.92 ± 1.45	3.67 ± 1.85	3.74 ± 1.83	3.35 ± 1.23
	护理后	3.12 ± 1.01[a]	2.85 ± 1.02[a]	2.89 ± 1.46[a]	2.14 ± 0.78[a]
观察组	护理前	4.94 ± 1.52	3.83 ± 1.86	3.82 ± 1.78	3.42 ± 1.358
	护理后	2.46 ± 1.42[ac]	1.73 ± 1.06[ac]	1.65 ± 1.24[ac]	1.02 ± 0.47[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

表 3 2组患者干预后生活质量评分比较 (n=36, mean ± SD, 分)

分组	时间	社会功能	情绪	躯体角色	躯体健康	心理卫生	总健康
对照组	护理前	61.34 ± 3.42	65.33 ± 2.97	67.72 ± 2.81	73.18 ± 3.04	72.08 ± 3.02	80.12 ± 2.43
	护理后	67.98 ± 3.29[a]	73.64 ± 3.02[a]	76.51 ± 2.45[a]	80.73 ± 2.43[a]	80.28 ± 3.12[a]	88.76 ± 2.37[a]
观察组	护理前	60.78 ± 3.36	64.92 ± 2.86	66.89 ± 2.90	72.21 ± 2.98	71.24 ± 2.65	80.03 ± 2.39
	护理后	80.35 ± 3.67[ac]	81.37 ± 2.57[ac]	85.37 ± 2.83[ac]	86.23 ± 2.55[ac]	87.25 ± 2.72[ac]	94.36 ± 2.65[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

表 4 2组患者依从性比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	戒烟	戒酒	服药依从性	饮食依从性	休息依从性
对照组	76.86 ± 3.67	72.26 ± 4.56	81.46 ± 3.28	77.81 ± 3.43	80.34 ± 3.67
观察组	94.56 ± 3.82[a]	89.31 ± 4.34[a]	93.02 ± 2.96[a]	89.92 ± 2.89[a]	93.68 ± 3.71[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

义(P<0.05); 且应用PDCA护理模式后观察组临床症状改善明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组生活质量评分情况比较 与护理前比较, 2组生活质量量表评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且应用PDCA护理模式后观察组评分明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 2组患者依从性比较 与对照组比较, 观察组患者依从性明显提高, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

GERD是一种身心疾病, 近年来随着各种压力的增加, 该病发病率逐年上升, 尤其是对于有焦虑抑郁者, 已经严重影响患者的身心健康和生活质量. Kim等[7]和Savarino等[8]表明, 经PPI治疗后临床改善不明显者多合并焦虑和抑郁症疾病. 由此可知精神心理因素是GERD重要病因之一. Böhn等[9]表明, 精神疾病的严重程度和食管高敏感性呈正相关[10-12], 二者共同作用导致GERD患者的食管对酸刺激敏感性增强. 所以, 精神心理因素对GERD患者的发病、临床症状、治疗和生活质量等方面有很大影响, 可见降低焦虑抑郁心理能改善临床疗效, 也是治疗GERD疾病的重大突破.

PDCA循环护理模式即护士按照计划、执行、检查、总结处理4个阶段进行管理, 主要优势在于: (1)能针对患者制定具有个体化[13,14], 且针对性较强的护理计划方案; (2)可以将参加多年工作护理人员所具有的管理经验和丰富的护理经验转向科学管理; (3)整理和融合多种护理经验, 形成独立的、系统的、完善的护理计划, 有效帮助患者规范健康生活方式; (4)在整个实施计划过程中, 能调动科室护士的积极性, 使大家各尽所能, 发挥专业优势, 增进医护之间的亲和力. 所以, 对GERD患者应用PDCA模式后, 能进一步完善和丰富临床护理内容,

推动护理学科的发展, 也为新型护理模式提供重要依据.

本研究表明, 应用PDCA护理模式后能改善观察组患者生活质量($P<0.05$)和临床症状($P<0.05$); 降低观察组SAS、SDS评分($P<0.05$)和提高依从性($P<0.05$). 可见PDCA护理模式中制定规范的生活方式、心理疏导和健康宣教[15]对降低焦虑、抑郁的心理、改善临床症状和提高生活质量非常重要. 生活规律是健康之道, 护士要纠正患者餐后平卧、熬夜等生活习惯, 还有尽可能让患者穿宽松衣服, 饮食不可过饱等, 主要目的是降低腹内压, 减少反流症状. 在饮食方面要避免高脂食物、高热量饮食、浓茶、碳酸饮料等. 尤其要戒烟戒酒, 因为香烟和酒精可使食管下段括约肌压力下降、增加反流. 运用PDCA循环护理干预进行健康教育和质量控制, 使健康教育更科学、及时、有效, 提升了治疗效果, 改善了生活质量.

总之, 应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

4 参考文献

1 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 12: 1445-1447

2 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平, 袁媛, 陈阳. 胃食管反流病与精神心理, 自主神经功能关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1247-1251

3 叶任高. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 487-493

4 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237

5 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值. 中华消化杂志 2003; 11: 651-654

6 曾鹂, 孔晓丽, 向晶, 孙小萌. 胃食管反流病患者应用个体化护理干预的临床效果及对生命质量的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 2: 249-251

7 Kim SE, Kim N, Oh S, Kim HM, Park MI, Lee DH, Jung HC. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 69-77 [PMID: 25537676 DOI: 10.5056/jnm14078]

8 Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Savarino V. Pathophysiological Studies Are Mandatory to Understand the Benefit of Proton Pump Inhibitors in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 710-711 [PMID: 27572930 DOI: 10.5056/jnm16120]

9 Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simrén M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.e2 [PMID: 26255043 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054]

10 Brock C, McCallum RW, Gyawali CP, Farmer AD, Frøkjaer JB, McMahon BP, Drewes AM. Neurophysiology and new techniques to assess esophageal sensory function: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 78-90 [PMID: 27598530 DOI: 10.1111/nyas.13175]

11 Yamashita H, Ashida K, Kawaguchi S, Fukuchi T. The pathogenesis of persistent non-erosive reflux disease treated with proton-pump inhibitors as measured with the Symptom Index. *Esophagus* 2015; 12: 50-56 [DOI: 10.1007/s10388-014-0452-6]

12 Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1202-1213 [PMID: 26053301 DOI: 10.1111/nmo.12611]

13 浦菊芬, 赵丽花, 沈菊, 薛建英. 个性化护理干预对胃食管反流病患者生命质量的影响. 中国实用护理杂志 2015; 14: 1054-1056

14 程琳. 个性化护理干预对胃食管反流病患者生命质量的影响. 中国卫生标准管理 2015; 27: 185-186

15 田红艳. PDCA循环在肿瘤患者健康教育中的应用. 齐鲁护理杂志 2015; 13: 115-116

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

■同行评价

PDCA循环护理题材较新颖, 目前国内涉及PDCA的文章较少. 在国外文献中也鲜有提到PDCA循环护理与GERD的联系.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 632-637

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.632

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

RAM护理干预对肠癌术后肠胃功能恢复与心理状态的影响

李秋萍, 林 琳, 杨 丽, 姜鹏飞, 杨 洋

■背景资料
肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 全球肠癌发病率居第3位, 死亡率居第4位. 近年来随着城市化进程及生活水平提高, 我国居民食谱中高脂肪高蛋白饮食比例的增加, 肠癌发病率明显上升. 手术治疗是临床中治疗肠癌的主要选择, 但患者术后特异性差, 治疗依存性降低, 如何更好地选择适合的护理方法提高患者术后肠胃功能恢复及心理状态情况.

李秋萍, 林琳, 杨丽, 天津医科大学第二医院干部保健科 天津市 300211

姜鹏飞, 天津医科大学第二医院血液净化科 天津市 300211

杨洋, 天津医科大学第二医院肿瘤科 天津市 300211

李秋萍, 护师, 主要从事内科护理方向的研究.

作者贡献分布: 李秋萍对此文所作贡献最大; 此课题由李秋萍、林琳、杨丽、姜鹏飞及杨洋设计; 研究过程由李秋萍、林琳、杨丽、姜鹏飞及杨洋操作完成; 数据分析由李秋萍完成; 本论文写作由李秋萍与林琳完成.

通讯作者: 李秋萍, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院干部保健科.
liqiuping201608@163.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-12-08
修回日期: 2017-01-12
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Effect of nursing intervention based on Roy adaptation model on postoperative gastrointestinal function recovery and incidence of postoperative delirium in patients with colorectal cancer

Qiu-Ping Li, Lin Lin, Li Yang, Peng-Fei Jiang, Yang Yang

Qiu-Ping Li, Lin Lin, Li Yang, Department of Cadres Health Care, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Peng-Fei Jiang, Department of Blood Purification, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Yang Yang, Department of Oncology, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Correspondence to: Qiu-Ping Li, Nurse, Department of Cadres Health Care, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300211, China. liqiuping201608@163.com

Received: 2016-12-08
Revised: 2017-01-12
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

■同行评议者
俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

Abstract

AIM

To evaluate the effect of nursing intervention based on the Roy adaptation model (RAM) on gastrointestinal function recovery and mental state in patients with colorectal cancer.

METHODS

From August 2014 to August 2016, 120 patients with colorectal cancer treated at our hospital were randomly divided into an observation group and a control group. The control group underwent conventional nursing intervention, and the observation group was given RAM nursing intervention. Fasting time and times to first exhaust, defecation, and recovery of bowel sound were recorded. Two weeks after the patients were discharged, Hamilton depression scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were used to evaluate their psychological status of patients. The incidence of delirium within 3 d after surgery, clinical curative effect and nursing satisfaction of patients were also recorded.

RESULTS

At 2 wk after the patients were discharged, the rate of clinical efficiency was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); fasting time and times to first exhaust, defecation, and recovery of bowel sound were significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$); and HAMD and HAMA scores were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of delirium within 3 d after surgery was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Patients' satisfaction was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

RAM nursing intervention can effectively improve the gastrointestinal function and psychological status of patients after surgery for colorectal cancer.

Key Words: RAM nursing; Colorectal cancer; Gastrointestinal function; Psychological state

Li QP, Lin L, Yang L, Jiang PF, Yang Y. Effect of nursing intervention based on Roy adaptation model on postoperative gastrointestinal function recovery and incidence of postoperative delirium in patients with colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 632-637 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/632.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.632

摘要

目的

探讨肠癌手术患者采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式干预后肠胃功能恢复与心理状态的影响, 为临床应用提供依据.

方法

将2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例肠癌患者随机分为观察组和对照组, 对照组患者采用常规护理方案进行干预, 观察组患者采用RAM护理模式进行干预; 对两组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间、排便时间等肠胃功能评价指标进行记录; 在患者出院后2 wk复查时使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)量表对患者心理状态进行评估, 调查术后3 d内患者谵妄发生率并统计患者临床满意度及护理疗效.

结果

出院后2 wk时观察组患者临床有效率显著高于对照组($P<0.05$); 手术治疗后观察组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间及排便时间显著低于对照组($P<0.05$); 出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分显著优于对照组($P<0.05$); 观察组患者术后3 d内谵妄发生率显著低于对照组($P<0.05$); 观察组患者满意度明显优于对照组, 且差异存统计学意义($P<0.05$).

结论

肠癌手术患者采用RAM护理模式进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值.

关键词: RAM护理模式; 肠癌手术; 肠胃功能; 心理状态

核心提要: 本文采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式对肠癌手术患者进行干预, 并综合分析患者术后肠胃功能恢复与心理状态. 本组研究结果显示, 采用RAM护理模式进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值.

李秋萍, 林琳, 杨丽, 姜鹏飞, 杨洋. RAM护理干预对肠癌术后肠胃功能恢复与心理状态的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 632-637 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/632.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.632

0 引言

临床中由于患者对肠癌疾病认知不足, 因而常需在围手术期对患者及时进行心理干预, 消除患者恐惧、焦虑、抑郁等负面情绪[1]. 有研究[2]指出, 及时采用心理干预可有效改善患者手术治疗效果. 此外, 在围手术期对肠癌患者采用有效护理方案进行干预可有效提高治疗

■研发前沿
肠癌手术患者术后心理状态及肠胃功能恢复一直以来是临床中关注的重点, 临床上常规护理方法虽然能满足一般临床需求, 但是存在的问题也相对较多, 如何有效提高患者肠胃功能及心理状态具有较高临床应用价值.

■相关报道
肠癌手术患者术后护理方案已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理和物理干预为主, 但是总体护理质量并不理想. 有研究提出, 应用抗反流治疗联合嚏托溴铵治疗并实施护理干预能提高临床治疗效果.

■创新盘点
现阶段临床中鲜有采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式干预对肠癌手术患者行护理干预, 且无患者肠胃功能及心理状态的相关研究. 因而本研究对采用RAM护理模式干预后肠癌手术术后患者的肠胃功能及心理状态进行分析, 结果显示RAM护理模式干预后可有效提高患者肠胃功能并改善心理状态.

有效性[3]. 获取罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理方案是临床应用较广的护理干预方案, 可有效提高患者疾病心理状态并改善胃癌患者的手术治疗效果[4]. 但RAM护理方案模式在肠癌手术患者中的应用仍鲜有报道, 因而我们选取2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例行手术治疗的肠癌患者进行分析, 探讨肠癌手术患者采用RAM护理方案干预后肠胃功能恢复与心理状态的影响, 为临床应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 经天津医科大学第二医院伦理委员会批准, 选取2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例肠癌患者作为研究对象, 依照纳入时间进行编号, 并依照随机信封法将患者分为观察组和对照组, 每组60例. 观察组中男性39例, 女21例, 年龄38-75岁, 平均年龄57.39岁±7.53岁, 病程为3-23 mo, 平均病程为9.48 mo±3.44 mo, 观察组患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分>7分, 54例, HAMD评分≤7分, 6例, 观察组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分>7分, 49例, HAMD评分≤7分, 11例, 观察组术后谵妄发生率为38.00%; 对照组中男性35例, 女25例, 年龄36-78岁, 平均年龄为58.47岁±8.94岁, 病程2-25 mo, 平均病程为10.51 mo±4.36 mo, 观察组患者HAMD评分>7分, 52例, HAMD评分≤7分, 8例, 观察组患者HAMA评分>7分, 51例, HAMD评分≤7分, 9例, 对照组术后谵妄发生率为36.00%, 两组患者性别、年龄、病程、HAMD评分、HAMA评分、术后谵妄等一般临床资料差异无统计学意义(P>0.05), 分组合理.

1.1.1 纳入标准: 参与本组研究所有患者均符合如下标准: (1)均经病理检查证实为肠癌; (2)无转移性病灶; (3)肝、肾、心功能正常; (4)患者对研究知情并签署知情同意书.

1.1.2 排除标准: 若患者符合如下任一标准则将其排除出本研究: (1)精神异常, 无法有配合本研究; (2)存肠胃功能障碍史; (3)存糖尿病、心脏病病史; (4)临床或随访资料缺失; (5)主动申请退出本研究.

1.2 方法 本组研究中患者依照分组不同采用不同方案进行干预, 对照组患者采用常规护理方案进行干预, 观察组患者采用RAM护理方案进行干预.

1.2.1 对照组: 本组患者在入院后由责任护士进行口头健康教育, 在患者住院过程中依照病情变化进行健康教育, 详细介绍手术方法、术前指导、配合事项、注意事项等, 并对患者进行创口、体位、饮食、心理、引流管、康复运动等方面进行护理.

1.2.2 观察组: 本组患者在对照组基础采用RAM护理方案进行干预, 主要从认知、信念、行为三项进行干预. 该组患者采用RAM护理方案进行干预, 其中一级评估, 行为学评估, 通过对患者进行观察并及时沟通, 评估患者生理功能、角色功能、自我概念、相互依赖四方面资料, 判断患者行为未无效性反应还是适应性反应; 二级评估, 评估影响因素, 责任护士详细收集可能影响患者刺激因素, 识别出相关刺激、主要刺激和固有刺激. 诊断: 依照一级评估及二级评估结果进行有效分析, 制定有针对性的护理诊断; 制定目标: 将患者出现的无效适应性反应进行针对性干预, 使其转化为适应性反应; 措施: 依照RAM护理基本观点及患者的护理诊断结果, 对相关刺激、主要刺激采取有针对性的护理措施进行干预; 评价: 依照护理应用的6个步骤再次进行护理.

患者纳入后由责任护士一对一详细讲解, 使患者了解疾病自身、治疗及预后护理的注意事项, 纠正患者错误认知; 强调手术重要性, 详细开展术前指导工作, 包括术前准备、饮食、咳痰、通便等; 术后及时向患者进行辅导干预, 使其建立健康的生活及行为习惯, 改善患者预后治疗. 责任护士及时与患者交流, 评估其心理信念及态度, 向患者详细介绍成功病例, 协助患者培养术后康复的信念; 若患者存在消极、悲观、敌对等负面态度, 再由责任护士采用保证、暗示、非语言沟通等方式进行干预, 并可组织术后恢复效果好的患者与其进行交流, 提高患者信心, 强化巩固患者的正确认识. 向患者普及自我管理的重要性, 鼓励患者积极参与整个围手术期护理工作中, 养成良好行为习惯, 指导患者进行四肢运动、呼吸运动、腹部按摩等; 患者术后可进食后向其普及饮食原则, 如少食多餐、清淡易消化、高维生素、高营养等, 鼓励患者喝酸奶, 指导患者选择清肺养胃、滋润生津、补气生血等食疗方

表 1 患者胃肠功能恢复调查结果 (n = 60, h)

分组	排气时间	禁食时间	排便时间	肠鸣音恢复时间
观察组	48.57 ± 2.18	26.54 ± 2.64	51.26 ± 4.28	41.42 ± 3.46
对照组	67.38 ± 4.21	35.95 ± 3.47	63.45 ± 5.46	56.84 ± 4.28
t值	30.733	14.996	13.865	21.503
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 患者临床疗效调查结果 [n(%), n = 60]

分组	无效	有效	显效	有效率(%)
观察组	4(6.67)	7(11.66)	49(81.67)	93.33
对照组	10(16.67)	9(15.00)	41(68.33)	83.33
χ^2值				3.930
P值				0.047

■应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肠癌手术患者术后护理选择合适的护理方法具有显著的指导作用, 且临床中采用RAM护理模式干预可显著提高患者术后胃肠功能及改善心理状态, 具有较广的临床应用前景.

案进行进食; 鼓励患者养成科学作息、戒酒戒烟、加强体育锻炼、定时服药按期复查的良好习惯等; 在患者出院后定期使用电话、微信、QQ等方式进行康复指导, 掌握患者术后护理参与依从性, 使其形成健康行为习惯.

1.3 观察指标 本组研究中对两组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间、排便时间等肠胃功能评价指标进行记录, 在患者出院后2 wk复查时使用HAMD[5]及HAMA[6]对患者心理状态进行评估, HAMD或HAMA评分总分≤7分时, 患者无明显抑郁或焦虑心态, HAMD或HAMA评分总分>7分, 患者存抑郁或焦虑不良心理状态. 使用天津医科大学第二医院自主设计的患者满意度调查表对患者护理满意进行调查, 满意度 = (十分满意+满意)/总例数×100%. 同期对两组护理疗效[7]进行评价, 其中记录患者术前及术后常见症状如腹泻、便秘、乏力、恶心呕吐等症状严重程度依照无、轻、中、重等分别计为0、1、2、4分, 显效: 治疗前后积分差≥70%; 有效: 30%≤治疗前后积分差<70%; 无效: 治疗前后积分差<30%, 治疗前后积分差 = (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%, 有效率 = (有效+显效)/总例数×100%, 使用意识障碍评估法[8]在术后1、2、3 d时患者术后谵妄发生情况.

统计学处理 本组研究中使用SPSS19.0数理统计软件包存储和处理原始数据, 使用mean±SD记录计量资料, 并行t检验分析组间数据差异, 使用百分数表示计数资料, 并行χ^2检验分析组间数据差异, P<0.05为差异存统计学意义.

2 结果

2.1 患者胃肠功能恢复调查结果 结果显示, 手术治疗后观察组患者排气时间、禁食时间、排便时间、肠鸣音恢复时间显著低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 患者临床疗效调查结果 本组研究结果显示, 出院后2 wk时观察组患者临床有效率明显高于对照组, 且差异存统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 患者心理状态评估结果 结果显示, 出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分显著优于对照组(P<0.05, 表3).

2.4 患者术后谵妄统计结果 本组研究结果显示, 术后1、2、3 d时患者术后谵妄发生率差异无统计学意义(P>0.05), 但观察组患者术后3 d内谵妄发生率显著低于对照组(P<0.04, 表4).

2.5 患者满意度调查结果 结果显示, 出院后2 wk时观察组患者满意度明显优于对照组, 且差异存统计学意义(P<0.05, 表5).

3 讨论

临床研究发现, 手术患者心理波动多较大, 若不进行及时有效的心理干预, 则常导致患者焦虑、抑郁等负面情绪加重[9]. 恶性肿瘤患者状态较差, 其中围手术期肠癌患者负面心理情绪更为突出, 严重影响患者康复及预后治疗. 临床护理是对患者负面情绪进行干预的主要方法, 可针对患者心理及生理状态进行干预[10].

■名词解释

罗伊适应模式(RAM): 护理模式是基于一定科学理论, 在护理诊断的指导下, 以RAM护理模式进行干预, 护士根据患者病情变化情况及时评估诊断并合理进行干预.

表 3 患者心理状态评估结果 [n(%), n = 60]

分组	HAMD		HAMA	
	>7分	≤7分	>7分	≤7分
观察组	14(23.33)	46(76.67)	15(25.00)	45(75.00)
对照组	22(36.67)	38(63.33)	31(51.67)	29(48.33)
χ^2值	4.243		15.043	
*P*值	0.040		0.000	

HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

表 4 患者术后谵妄统计结果 [n(%), n = 60]

分组	术后1 d内	术后2 d	术后3 d	总发生率
观察组	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	4(6.67)
对照组	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	11(18.33)
χ^2值	1.170	1.724	3.13	6.22
*P*值	0.278	0.189	0.077	0.013

表 5 患者满意度调查结果 [n(%), n = 60]

分组	不满意	满意	十分满意	满意度(%)
观察组	0	7(11.67)	53(88.33)	100.00
对照组	8(13.33)	15(25.00)	37(61.67)	86.67
χ^2值				14.282
*P*值				0.000

但有学者指出, 对围手术期患者进行干预时, 护理模式的选择不同患者心理及生理状态改善情况存明显差异, 因而对护理模式的选择在临床中具有十分重要的意义[11]. RAM护理方案是近年来应用较广的针对患者自身疾病情况进行干预的护理模式, 向患者充分介绍疾病特点, 使患者可积极配合治疗提高信心, 养成良好的习惯, 通过RAM护理方案可缓解患者心理压力, 提高手术治疗效果[12].

RAM护理方案可增强患者对自身状态的理解, 改善患者对疾病的认识及参与治疗的积极性, 有效缓解患者负面情绪, 增强治疗疗效[13]. 本组研究研究显示, 采用RAM护理方案对肠癌患者干预后, 可有效提高患者手术治疗. 患者出院2 wk后观察组患者临床疗效显著优于对照组, 且观察组患者食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间及排便时间明显少于对照组. 结果提示观察组患者在短时间内可有效提高临床疗效, 且采用RAM护理方案进行干预的患者肠胃功能改善情况明显优于仅采用常规方案进行干预. 分析认为, 肠癌手术患者采用RAM护理方案进行干预, 可有效改善患者心理状态, 提升患者对疾病治疗的信心. 此外, 采用RAM护理方案干预后可有效提高患者基础疾病认识, 形成有益于患者健康心理及行为管理模式, 加速患者临床疗效恢复及肠胃功能恢复[14].

此外, 本研究发现出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分明显优于对照组, 且观察组患者满意度明显优于对照组. 且观察组患者术后谵妄总发生率显著低于对照组, 结果表明, 围手术期患者采用RAM护理方案对肠癌手术患者进行护理干预后, 可有效改善患者焦虑、抑郁等不良心理状态, 降低患者术后谵妄发生率并提高患者临床满意率. 分析认为, 采用获取知识、产生信念、形成行为手段可对患者进行有针对性的健康教育, 通过个性化健康教育、病友交流、示范等手段进行干预, 有效避免传统的说教模式所带来的患者抵触心理, 提高患者接受率[15]. 通过RAM护理方案可使患者掌握患者疾病及治疗方案相关认知, 提

高患者对治疗方案的认同度, 坚定健康信念, 转变患者消极、不遵医嘱心理, 使患者主动参与康复工作, 改善患者角色功能及情绪功能.

总之, 肠癌手术患者采用RAM护理方案进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值. 但本组研究临床样本数较少, 有待于后续扩大临床样本数深入研究.

4 参考文献

1 Jakobsson J, Idvall E, Wann-Hansson C. General health and state anxiety in patients recovering from colorectal cancer surgery. *J Adv Nurs* 2016; 72: 328-338 [PMID: 26554384 DOI: 10.1111/jan.12841]

2 余友霞, 刘丹丹, 周文正, 李政亮, 何阳, 周敏. 手术患者术前心理干预及临床效果评价. 检验医学与临床 2015; 12: 1762-1763

3 Maughan TS, Meade AM, Adams RA, Richman SD, Butler R, Fisher D, Wilson RH, Jasani B, Taylor GR, Williams GT, Sampson JR, Seymour MT, Nichols LL, Kenny SL, Nelson A, Sampson CM, Hodgkinson E, Bridgewater JA, Furniss DL, Roy R, Pope MJ, Pope JK, Parmar M, Quirke P, Kaplan R. A feasibility study testing four hypotheses with phase II outcomes in advanced colorectal cancer (MRC FOCUS3): a model for randomised controlled trials in the era of personalised medicine? *Br J Cancer* 2014; 110: 2178-2186 [PMID: 24743706 DOI: 10.1038/bjc.2014.182]

4 Duque D, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the mouse: anesthesia and spontaneous activity effects. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 3385-3398 [PMID: 25115620 DOI: 10.1007/s00429-014-0862-1]

5 Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, Young RC, Sampson S, McClintock SM, Mueller M, Prudic J, Greenberg RM, Weiner RD, Bailine SH, Rosenquist PB, Raza A, Kaliora S, Latoussakis V, Tobias KG, Briggs MC, Liebman LS, Geduldig ET, Teklehaimanot AA, Dooley M, Lisanby SH. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1110-1118 [PMID: 27418381 DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010118]

6 Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 518-523 [PMID: 7150890 DOI: 10.1192/bjp.141.5.518]

7 黄坤, 徐萍, 郑可国, 冯仕庭. 结直肠癌MR功能成像的研究进展. 影像诊断与介入放射学 2014; 23: 525-528

8 王德军. 日本: 意识障碍的评价方法. 中国组织工程研究 1998; 2: 830-830

9 王慧荣, 尹心红, 周丽, 李文菁, 刘芬, 骆永梅. 大肠癌病人照顾者心理弹性和应对方式的相关性研究. 护理研究 2014; 28: 288-290

10 Mitchell J, Khoukaz T, McNeal D, Brent L. Adverse event management strategies: optimizing treatment with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18: E19-E25 [PMID: 24675266 DOI: 10.1188/14.CJON.E19-E25]

11 Fabiańska M, Kozielska B, Bielaczyc P, Woodburn J, Konieczyński J. Geochemical markers and polycyclic aromatic hydrocarbons in solvent extracts from diesel engine particulate matter. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 6999-7011 [PMID: 26728284 DOI: 10.1007/s11356-015-5996-z]

12 吴燕, 颜君, 马纯华, 房妍妍, 肖方, 次仁努吉. 罗伊适应模式在乳腺癌术后患者居家照护中的应用研究进展. 中国全科医学 2014; 16: 2066-2069

13 Llanos EB. Response to "Incidence and self-management of hand-foot syndrome in patients with colorectal cancer". *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18: 143 [PMID: 24809073 DOI: 10.1364/OL.41.004979]

14 Smith MK, Gbur GJ. Construction of arbitrary vortex and superoscillatory fields. *Opt Lett* 2016; 41: 4979-4982 [PMID: 27805664 DOI: 10.1364/OL.41.004979]

15 彭学叶. Roy适应模式的研究现状及存在的问题. 全科护理 2010; 8: 254-256

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

■同行评价

本研究内容重要、符合伦理, 创新性、可读性好.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 638-643

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.638

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响

高利云, 马秋凤, 张 英

■背景资料
随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加, 有研究表明大肠癌(结肠癌+直肠癌)的发病率已经位列所有肿瘤的第3位, 将来甚至有可能超过肺癌及胃癌的发病率而位列第一. 因此关于直肠癌的诊断及治疗的研究是当今世界非常重要的课题.

高利云, 马秋凤, 张英, 杭州萧山区第一人民医院肛肠科 浙江省杭州市 311200

高利云, 主管护师, 主要从事肛肠科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本实验由高利云设计; 高利云、马秋凤及张英共同完成实验并总结; 马秋凤与张英完成数据处理; 文章由高利云写作完成.

通讯作者: 高利云, 主管护师, 311200, 浙江省杭州市萧山区城厢街道市心路199号, 杭州萧山区第一人民医院肛肠科. liyun9383@163.com
电话: 0571-83807660

收稿日期: 2016-12-22
修回日期: 2017-01-16
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Effect of self care on stoma changes and postoperative quality of life in patients after colostomy for rectal cancer

Li-Yun Gao, Qiu-Feng Ma, Ying Zhang

Li-Yun Gao, Qiu-Feng Ma, Ying Zhang, Department of Anorectal Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Yun Gao, Nurse-in-Charge, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, 199 Shixin Road, Chengxiang Street, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. liyun9383@163.com

Received: 2016-12-22
Revised: 2017-01-16
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

■同行评议者
马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室

Abstract

AIM
To investigate the self care status in patients after colostomy for rectal cancer and their quality of life, and to assess the effect of self-care on the quality of life of these patients.

METHODS
Between June 2012 and June 2015, 90 patients with rectal cancer who underwent colostomy at our hospital were randomly divided into an intervention group and a control group, with 45 cases in each group. Patients in the intervention group were given routine care and the "self care management" manual, and the control group received routine nursing care. At 1 d before discharge (T_0), 1 d (T), 1 mo (T_1), and 3 mo after discharge (T_2), the patients were monitored and evaluated in all aspects. Follow-up was performed at 6 mo after discharge from hospital (T_3). The quality of life scale and colostomy self-care management questionnaire (stages of change, decisional balance, processes of change, and self-efficacy) were used to assess the quality of life of patients and the interventional effect of self care on life quality.

RESULTS
In the early postoperative stage, the 90 patients with rectal cancer had lower self-esteem, self-efficacy and self-care scores. After nursing intervention, the two groups had a significant difference in stages of change at different time points (P < 0.05). The main effects of intervention and time in decisional balance,

processes of change, and self-efficacy were statistically significant between the two groups (P < 0.05), and the scores of all these items after discharge were significantly higher in the intervention group than in the control group (P < 0.05). Except for chemotherapy side effects, concerns about future health, and gastrointestinal symptoms, the main effects of intervention in other dimensions of the quality of life were significantly different between the two groups (P < 0.05). The main effects of time in all dimensions were significantly different (P < 0.05).

CONCLUSION

Self care in patients with rectal cancer after colostomy is helpful to the physical rehabilitation, can significantly improve the postoperative quality of life, and is of great significance for the rehabilitation treatment.

Key Words: Rectal cancer; Quality of life; Colorectal cancer

Gao LY, Ma QF, Zhang Y. Effect of self care on stoma changes and postoperative quality of life in patients after colostomy for rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 638-643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/638.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.638

摘要

目的

了解直肠癌结肠造口患者自我护理情况, 并对患者术后生活质量进行评估, 探讨自我护理对患者术后生活质量的影响.

方法

选取2012-06/2015-06在杭州市萧山区第一人民医院首次行直肠癌结肠造口术患者90例, 随机分为干预组和对照组, 每组45例. 干预组患者除常规护理外给每位患者都发放《肠造口自我护理管理》手册, 对照组患者仅进行常规护理. 在术后1 d(T)、出院前1 d(T_0)、出院后1 mo(T_1)及出院后3 mo(T_2)对患者进行各方面监测与评估. 患者出院后6 mo(T_3)对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

结果

进行干预护理后, 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义(P<0.05). 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义(P<0.05), 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义(P<0.05), 各维度的时间主效应均具有统计学意义(P<0.05).

结论

直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义.

关键词: 直肠癌; 生活质量; 直肠癌结肠造口术

核心提要: 本次研究通过让患者学习肠造口自我护理发现, 直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义.

高利云, 马秋凤, 张英. 自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 638-643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/638.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.638

0 引言

直肠癌是由直肠组织细胞发生恶变而形成, 随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加, 有研究[1,2]表明大肠癌(结肠癌+直肠癌)的发病率已经位列所有肿瘤的第3位, 将来甚至有可能超过肺癌及胃癌的发病率而位列第一. 因此关于直肠癌的诊断及治疗的研究是当今世界非常重要的课题. 腹腔镜技术在直肠癌尤其是低位直肠癌的治疗中疗效显著, 大多数患者能够保肛, 但是仍有少数患者需要携带永久性结肠造口. 但结肠造口对患者的生活会

■研发前沿

直肠癌的发病率和病死率近年来逐渐升高, 为了降低直肠癌的病死率, 提高患者的生存质量和寿命, 特进行本次研究, 探讨自我护理对直肠癌康复治疗的影响.

■相关报道

本次研究是在其他研究的基础上展开的, 研究结果与其他文献结果一致, 充分肯定了自我护理在直肠癌结肠造口患者的康复治疗中发挥的重要作用, 自我护理应该广泛地应用于患者的康复治疗当中.

■**创新盘点**
本次研究在研究过程中干预组患者除常规护理外给每位患者都发放《肠造口自我护理管理》手册, 对照组患者仅进行常规护理. 对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

造成很大的不便, 严重影响着患者的生活质量. 因此提升患者在正常生活中的自我护理能力尤为重要, 患者自我护理能力的提高可能有助于术后的康复和健康生活[3]. 本次研究通过对杭州萧山区第一人民医院90例直肠癌结肠造口患者术后采用不同的护理模式, 研究自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-06/2015-06在杭州萧山区第一人民医院首次行直肠癌结肠造口术患者90例, 其中男性50例, 女性40例, 平均年龄45.35岁±7.65岁, 年龄为21-64岁. 随机分为干预组和对照组, 每组45例. 患者年龄、性别间差异无统计学意义(P>0.05). 本研究获杭州萧山区第一人民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.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: (1)纳入标准: 患者首次进行直肠癌结肠造口术; 小学以上文化程度; 生活能够自理; 能够与医护人员正常沟通; 出院后能够定期复查并接受回访; 自愿参与本次研究; (2)排除标准: 生活不能自理; 患精神病或具有严重认知功能障碍; 不接受参与出院后随访的; 不同意参与本次研究; (3)研究过程中淘汰标准: 干预过程中未参与全部研究者; 出院后未能接受随访者; 研究过程中主动退出研究者.

1.2.2 研究方法: 干预组患者除常规护理外给每例患者都发放《肠造口自我护理管理》[4]手册, 并帮助患者学习自我护理方法, 务必让患者具有自我护理能力. 对照组患者仅进行常规护理. 患者出院后3 mo对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 量表分为4个等级, 计分1-4分. 各维度得分相加除以维度数, 然后将粗分转换为标准分. 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果. 本次研究即对干预组患者的自我护理能力进行培养和加强, 然后与对照组患者术后生活质量进行对比, 研究两组间患者术后生活质量等方面的差异. 干预组患者的自我干预措施主要从5个方面来做[5]: (1)前意向阶段: 加强患者自我护理的概念与自信心, 提高其自我护理的责任感, 能清楚地认识到自我护理带给自己的好处, 学习自我护理的有关知识, 关注造口自我护理的重要性, 正确的理解造口; (2)意向阶段: 提高患者造口的自我效能感, 学习更多关于造口的自我护理知识, 了解相关的护理技巧, 能够正确地评估自己的能力与情绪, 创造全新的自己, 以提高生活质量; (3)准备阶段: 学习造口护理的相关步骤, 掌握自我护理的技巧, 制定行动的计划, 争取家庭和社会的支持, 并制定自我护理的方案和时间; (4)克服自我护理中产生的障碍, 寻求看待事物的积极方式, 避开外在的阻碍因素, 估计自己积极面对, 勇敢向前; (5)继续学习和掌握造口自我护理的知识, 掌握有效应对挫折的方法, 为自己维持一个积极的行动, 保持健康的行为. 造口护理干预的内容包含[6]: 健康宣传, 介绍造口袋的类型、使用方法、更换造口袋的程序、如何保护造口周围的皮肤, 合理饮食、多做有氧运动, 多参加社交活动等.

1.2.3 评分标准: 量表分为4个等级, 计分1-4分. 各维度得分相加除以维度数, 然后将粗分转换为标准分.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件对对所得数据资料进行处理和分析. 所有计量资料数据采用mean±SD表示, 计量资料间均数的差异比较用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 干预组45例患者中男性患者25例, 女性患者20例, 年龄21-64岁, 平均年龄44.47岁±5.66岁; 对照组男性25例, 女性20例, 年龄22-62岁, 平均年龄46.47岁±5.45岁; 患者年龄、性别、职业及文化程度等方面差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 两组患者不同时点造口变化阶段比较 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者在决策平衡、变化过程、自我效能等方面评分比较 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义(P<0.05), 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 两组患者术后生活质量比较 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠

表 1 患者一般资料比较

类型	干预组	对照组	t值	P值
性别			2.25	0.00
男	25	25		
女	20	20		
年龄(岁)	44.47 ± 5.66	46.47 ± 5.45	3.75	0.01
文化程度			3.25	0.01
小学	10	12		
初中	25	24		
高中及以上	10	9		
职业(例)			4.12	0.01
农民	24	23		
非农民	21	22		

表 2 患者不同时点造口变化阶段比较 (n)

分组	变化阶段	T	T_0	T_1	T_3	T_6
干预组	前意向阶段	3	0	0	0	0
	意向阶段	39	22	0	0	0
	准备阶段	3	23	13	4	2
	行动阶段	0	0	32	41	43
	维持阶段	0	0	0	0	0
	前意向阶段	2		0	0	0
	意向阶段	35	28	27	13	12
对照组	准备阶段	8	17	17	15	5
	行动阶段	0	0	1	17	27
	维持阶段	0	0	0	0	1
t值		1.025	1.425	35.650	32.358	33.526
P值		0.535	0.000	0.000	0.000	0.000

道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

随着现代医疗模式的转变和人们价值观意识的提高, 寿命的长短在大多数人们的心目中不再占据主要地位, 如何提高生活质量成为人们关心的问题[7-10]. 行直肠癌结肠造口术虽然能够挽救患者的生命, 但结肠造口改变了粪便的正常出口, 给患者的生活带来了很大的不便, 严重影响着患者的生活质量[11,12]. 因此对如何能够提高直肠癌患者术后生活质量的研究成了目前的热门课题. 大量研究[13-15]表明, 患者自我护理能力的提高对改善术后生活质量具有重要意义. 自我护理管理行为的养成是一个漫长的过程, 患者行为的变化可能会导致病情恶化或并发症的出现, 这个过程中要加强患者的训练强度. 患者自我护理管理行为一旦形成, 将会在日后的生活中逐渐加强, 能够显著提高患者的生活质量[16-18].

本次研究对杭州萧山区第一人民医院90例直肠癌结肠造口患者术后采用不同的护理模式, 结果表明: 进行干预护理后, 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义. 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义, 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义. 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义, 各维度的时间主效应均具有统计学意义. 患者自我护理能力在术后康复过程中不断提高, 能够较好地对自己的身

■应用要点
患者自我护理能力的提高对改善术后生活质量具有重要意义. 自我护理管理行为的养成是一个漫长的过程, 患者行为的变化可能会导致病情恶化或并发症的出现, 这个过程中要加强患者的训练强度. 患者自我护理管理行为一旦形成, 将会在日后的生活中逐渐加强, 能够显著提高患者的生活质量. 自我护理应该广泛地应用于患者的康复治疗当中.

■名词解释
直肠癌: 由直肠组织细胞发生恶变而形成, 随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加. 腹腔镜技术在直肠癌尤其是低位直肠癌的治疗中疗效显著, 大多数患者能够保肛, 但是仍有少数患者需要携带永久性结肠造口.

表 3 患者在决策平衡、变化过程、自我效能等方面评分比较

分组	T	T_0	T_1	T_3	T_6
干预组	44.75 ± 3.75	46.56 ± 2.56	47.25 ± 2.25	47.65 ± 1.35	55.68 ± 1.36
对照组	44.86 ± 3.57	43.85 ± 4.25	43.15 ± 3.95	42.65 ± 3.69	42.15 ± 2.13
t值	1.280	3.125	6.285	8.457	10.568
P值	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00

表 4 患者术后生活质量综合维度得分比较

分组	T	T_1	T_3	T_6
生活质量综合维度得分				
干预组	25.65 ± 8.85	54.25 ± 6.85	68.25 ± 8.75	82.15 ± 9.55
对照组	28.36 ± 15.25	35.58 ± 6.25	48.75 ± 7.75	52.35 ± 6.58
t值	–1.23	12.23	14.53	16.35
P值	0.35	0.00	0.00	0.00
不良反应维度得分				
干预组	14.25 ± 8.85	0.25 ± 1.85	0.54 ± 2.05	0.26 ± 1.65
对照组	15.23 ± 15.25	1.25 ± 3.25	1.23 ± 4.75	0.56 ± 2.58
t值	–1.32	–1.35	–8.36	–7.35
P值	0.85	0.15	0.56	0.45
对未来健康担忧维度得分				
干预组	66.52 ± 4.85	64.38 ± 8.85	62.45 ± 9.05	58.95 ± 6.65
对照组	63.25 ± 11.25	62.35 ± 12.25	61.35 ± 7.75	60.35 ± 5.58
t值	1.35	1.65	1.02	1.23
P值	0.75	0.65	0.76	0.68
胃肠道症状维度得分				
干预组	22.52 ± 14.85	0.45 ± 3.85	0.00 ± 0.00	0.95 ± 2.65
对照组	20.25 ± 13.25	7.35 ± 8.25	3.35 ± 7.75	1.35 ± 5.58
t值	1.35	–1.65	–1.02	–1.23
P值	0.75	0.01	0.00	0.23

体状况进行评估, 并可以乐观积极地调整自己的精神状态. 干预组患者在躯体功能、认知能力、社会功能、角色功能和总的健康状况得到明显的提升, 随着时间的推移, 疾病逐步好转, 机体的功能得到回复. 另一方面, 在自我护理的过程中, 患者逐渐能够积极地面对疾病, 接受造口的事实, 增加我战胜疾病的自信心, 改善了患者的情绪, 降低了消极的认识和自卑的心理, 提升了自身的形象功能.

总之, 直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义, 可以广泛应用于对直肠癌患者的术后康复治疗.

4 参考文献

1 史红梅. 护理干预对直肠癌结肠造口术患者生活质量的影响. 中国实用医药 2014; 33: 198-199
2 黄群英. 护理干预对直肠癌结肠造口术后患者生活质量的护理效果. 航空航天医学杂志 2014; 12: 888-889
3 张奕文, 邢祖民, 徐颖华, 徐世元. 不同剂量右美托咪定对老年患者腹腔镜下结直肠癌手术术后早期认知功能障碍的影响. 南方医科大学学报 2014; 12: 743-746
4 许燕萍. 直肠癌结肠造口术的术后护理. 特别健康(下) 2014; 15: 146-146
5 吴雨岗, 王勍, 陈焕年, 卢麒丞. 腹腔镜辅助直肠癌根治术的近期疗效. 江苏医药 2016; 42: 157-159
6 李静, 李莹, 冯勇. 直肠癌永久性结肠造口术后患者自我护理能力及影响因素. 中国医药导报 2015; 12: 156-158
7 朱旭, 李炯, 曾冬竹, 石彦. 腹腔镜与开腹手术治疗结直肠癌术后肠梗阻的对比研究. 重庆医学 2014; 15: 941-942
8 刘佳佳. 直肠癌结肠造口术后护理. 健康导报(医学版) 2015; 18: 95
9 孙晓林, 高竹筠, 钱国武, 张海洋. 探讨直肠癌结肠造口术后患者应用护理干预对其生活质量的影响. 中国卫生标准管理 2015; 14: 252-253
10 王鸽. 心理护理对直肠癌结肠造口术患者生活质量的影响. 河南职工医学院学报 2015; 18: 636-637

11 李祥龙, 赵莉, 杨方武, 李军. 整体护理模式干预对结直肠癌造口患者的影响. 中国组织工程研究 2015; 19: 109-110
12 薛瑜, 吴海珍. 直肠癌患者结肠造口自我护理知识需求调查与护理干预. 哈尔滨医药 2015; 35: 20-22
13 韩芳, 李晓迪, 宗轶, 刘晔, 程梦婕. 早期肠内营养对结直肠癌病人术后恢复的影响. 肠外与肠内营养 2014; 21: 80-82
14 李艳燕. 延续护理干预对直肠癌根治术并行结肠造口术患者的影响. 中国实用医药 2016; 11: 274-275
15 许菡, 奚蓓华, 徐逢婷, 施晓群. 直肠癌结肠造口患者早期自我概念评估及护理干预的初步研究. 结直肠肛门外科 2015; 35: 467-470
16 李辉, 惠广学, 戴剑. 开放性手术与腹腔镜术对结直肠癌患者术后并发症的不同风险因素分析. 现代肿瘤医学 2016; 24: 921-924
17 杨波. 直肠癌术后结肠造口患者的护理观察. 饮食保健 2016; 3: 126-132
18 王佳, 邵卫玲. 人文关怀对结肠造瘘患者自我护理能力的影响. 泰州职业技术学院学报 2016; 16: 72-73

同行评价
本次研究可以较好地说明自我护理在直肠癌患者康复治疗中具有重要意义, 有助于自我护理方法在康复治疗中的全面展开.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 644-648

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.644
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

补充性肠外营养对重症患者临床结局的影响

陆文婷, 张佳欢

■背景资料
危急重症的诊治是广大临床医师工作的挑战, 患者常常病情凶险、病死率高, 患者处于高度应激状态, 机体呈现出高分解代谢, 同时合成代谢也会受到限制, 最终出现营养不良及其所致系列并发症.

陆文婷, 张佳欢, 浙江省立同德医院重症医学科 浙江省杭州市 310002

陆文婷, 护师, 主要从事重症患者营养支持方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由陆文婷设计; 研究过程由陆文婷与张佳欢操作完成; 数据分析由陆文婷与张佳欢完成; 本论文写作由陆文婷与张佳欢完成.

通讯作者: 陆文婷, 护师, 310002, 浙江省杭州市西湖区古翠路234号, 浙江省立同德医院重症医学科.
1157452361@qq.com
电话: 0571-89972334

收稿日期: 2016-12-02
修回日期: 2017-01-16
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Clinical effects of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients

Wen-Ting Lu, Jia-Huan Zhang

Wen-Ting Lu, Jia-Huan Zhang, Intensive Care Unit, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Ting Lu, Nurse, Intensive Care Unit, Tongde Hospital of Zhejiang Province, 234 Gucui Road, Xihu District, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China. 1157452361@qq.com

Received: 2016-12-02
Revised: 2017-01-16
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

■同行评议者
陈大伟, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科; 陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

Abstract

AIM
To investigate the clinical value of supplemental parenteral nutrition (SPN) in critically ill patients.

METHODS
The clinical data of 108 critically ill patients hospitalized at our hospital from June 2014 to June 2016 were analyzed retrospectively. According to the method of nutrition used, the patients were divided into an enteral nutrition (EN) group (control group) and an EN combined with SPN group (observation group). The clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS
After 1 wk of SPN, serum albumin, prealbumin and hemoglobin were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The upper arm circumference between the two groups had no significant differences ($P > 0.05$). The incidence of infection and hospitalization time in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The mortality of two groups was not statistically different ($P > 0.05$).

CONCLUSION
SPN can effectively improve the nutritional status of critically ill patients, reduce the incidence of infection, and shorten the length of hospital stay.

Key Words: Supplemental parenteral nutrition; Enteral nutrition; Critically ill; Malnutrition; Complication

Lu WT, Zhang JH. Clinical effects of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 644-648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.644

摘要

目的

探讨补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)对重症患者的临床价值.

方法

回顾性分析浙江省立同德医院2014-06/2016-06收治的108例重症患者的临床资料. 根据是否实施肠内营养(enteral nutrition, EN)联合SPN, 分为单纯EN组(对照组)和EN联合SPN组(观察组), 比较两组患者的临床资料, 观察SPN对重症患者的临床价值.

结果

与对照组相比, 经SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者上臂围的比较无统计学差异(P>0.05). 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组及对照组患者死亡率的比较无统计学差异(P>0.05).

结论

SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染发生率, 缩短住院时间.

关键词: 补充性肠外营养; 肠内营养; 重症; 营养不良; 并发症

核心提要: 重症患者营养支持常常首选肠内营养(enteral nutrition, EN)支持. 但临床工作中完全EN实施比较困难且常常无法满足机体对能量和蛋白质的需求. 在EN基础上给予患者合理的肠外营养补充可有效改善患者营养状况.

陆文婷, 张佳欢. 补充性肠外营养对重症患者临床结局的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 644-648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.644

0 引言

危急重症的诊治是广大临床医师工作的挑战, 患者常常病情凶险、病死率高, 且绝大多数伴有全身代谢功能紊乱, 具有发病急、病情重等特点, 患者处于高度应激状态, 机体呈现出高分解代谢, 同时合成代谢也会受到限制, 最终出现营养不良及其所致系列并发症. 临床营养支持治疗发展至今已40余年, 大量研究[1]结果证实合理的营养支持对改善患者的临床结局具有重要作用, 营养支持已成为临床规范化治疗的重要组成之一.

针对重症患者的营养支持, 在胃肠道功能正常情况下, 常常首选肠内营养(enteral nutrition, EN)支持. 但是在临床工作中, 重症患者常常伴有肠动力障碍, EN的实施比较困难, 完全EN支持常常无法满足机体对能量和蛋白质的需求. 在EN支持期间, 给予患者合理的肠外营养(parenteral nutrition, PN)补充, 以满足其能量和蛋白质的供应, 促进蛋白质合成, 调整氮平衡状态, 可有效改善此类患者营养状况. 这种部分营养物质和能量由EN供给, 部分能量和氨基酸通过PN补充的营养支持称之为补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)[2]. 近年来, 关于SPN对重症患者营养治疗的影响的研究[3-6]见诸文献报道, 结果不尽相同. 我们近年来针对部分重症患者实施EN联合SPN, 取得较好的临床效果, 现报道如下.

■研发前沿
重症患者ICU住院期间的能量缺乏越来越受到临床医生的重视, 迄今为止对于重症患者的营养支持方案仍然存在较多争议.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2014-06/2016-06浙江省立同德医院收治的108例重症患者的临床资料. 根据是否实施EN联合SPN, 分为单纯EN组(对照组)和EN联合SPN(观察组). 观察组52例, 其中男29例, 女23例, 年龄为45.67岁±10.12岁; 对照组56例, 其中男30例, 女26例, 年龄为47.83岁±10.59岁. 两组患者基础临床资料[病种、营养风险筛查(nutrition risk screening, NRS)评分及急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分]的比较无统计学差异(P>0.05), 资料具有可比性(表1).

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)成年患者(年龄≥18岁); (2)APACHEⅡ评分≥10分; (3)NRS评分≥3分; (4)患者胃肠功能存在, 仅由于愿意或不能进食所致自身营养需求不能满足者. 排除标准: (1)各种原因所致胃肠功能障碍, 不宜实施EN者; (2)各种原因所致不能放

■相关报道
据文献报到, 多种营养支持模式相结合, 可尽早达到危重患者营养治疗的目标, 并改善其临床结局.

■创新盘点
营养支持模式是重症患者营养支持的焦点, 作者近年来针对部分重症患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)联合补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN), 取得较好的临床效果.

表 1 两组患者一般临床资料的比较

临床资料	观察组(*n* = 52)	对照组(*n* = 56)	χ^2/*t*值	*P*值
性别				
男	29	30	0.053	0.819
女	23	26		
年龄(岁)	45.67 ± 10.12	47.83 ± 10.59	0.341	0.843
病种				
重症肺炎	33	35	0.011	0.918
慢性阻塞性肺疾病	9	11	0.097	0.755
脑卒中	6	5	0.201	0.654
高处坠落伤	4	5	0.054	0.816
NRS评分	4.38 ± 0.64	4.25 ± 0.51	0.017	0.892
APACHE II 评分	15.08 ± 2.35	14.82 ± 2.56	0.124	0.798

置或不宜长期放置鼻饲管者; (3)生命体征不平稳者; (4)特殊类型患者, 如合并妊娠、恶性肿瘤等.

1.2 方法

1.2.1 营养液及给药方法: EN液: EN混悬液(纽迪希亚制药有限公司), 500 mL/瓶(500 kcal). PN液: 丙氨酰谷氨酰胺注射液(北京双鹤药业股份有限公司), 50 mL/瓶; 复方氨基酸注射液(北京双鹤药业股份有限公司), 250 mL/袋.

对照组: 1500-2000 mL, 口服或管饲喂养. 入院当天即启动EN, EN混悬液500 mL/瓶(500 kcal), 总量按20-25 kcal/kg•d计算, 口服者: 每小时口服100-150 mL营养液; 管饲者: 持续EN泵, 滴速为100 mL/h. 喂养期间观察患者是否存在腹胀、腹泻、胃储留等不良反应发生, 若发生不良反应者行相应对症处理.

观察组: 入院第1-3天同对照组给予EN液, 入院第4天开始, 在EN基础上, 补充丙氨酰谷氨酰胺注射液100 mL及复方氨基酸注射液500 mL静脉输注.

1.2.2 观察指标: 收集患者入院时、入院4 d及分组治疗1 wk时的血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围等营养评估指标, 各组患者感染发生率、死亡率及住院时间等资料.

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析. 计量资料经正态检验符合正态分布, 用mean±SD表示, 组间两两比较采用*t*检验. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验. $P<0.05$表示差异具有统计学意义.

■应用要点
SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染性并发症发生率, 缩短住院时间.

2 结果

2.1 营养评估指标比较 对照组与观察组患者入院第1天血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异($P>0.05$); 入院第4天血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异($P>0.05$). SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者上臂围的比较无统计学差异($P>0.05$, 表2).

2.2 临床结局指标比较 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组及对照组患者死亡率的比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表2).

3 讨论

重症患者ICU住院期间的能量缺乏越来越受到临床医生的重视, 迄今为止对于重症患者的营养支持方案仍然存在较多争议. 国内外较多学者研究认为, 针对需要营养支持的危重患者, 若有条件者, 首选EN; 并且只要病情允许, 应早期实施EN. 然而, 目前正面临着由于EN不耐受所导致的不能提供充分的营养需求的困难. 例如, 腹泻是EN不耐受的最常见症状之一, 与ICU住院患者不可或缺的大量(超过60%)的能源需求和抗生素的使用密切相关[7]. PN仍然是危重患者极其重要的营养方式, 国际上对PN实施时间的指南有所差异, 欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral Nutrition, ESPEN)推荐, 在进入ICU 2 d内给予不能经肠内途径行营养支持的危重症患者实施PN[8]; 而美国肠外肠内营养学会则推荐应在1 wk后开始给予PN[9].

近年研究[10]发现, 针对EN的不耐受所导

表 2 两组患者营养指标及临床结局指标的比较

指标	观察组(n = 52)	对照组(n = 56)	χ^2/t值	P值
前白蛋白				
第1天	154.22±21.45	153.38±20.91	0.041	0.829
第4天	157.86±21.07	156.92±21.13	0.072	0.818
第10天	209.95±26.57	172.28±25.56	15.538	0.000
白蛋白				
第1天	29.24±4.58	29.85±4.71	0.052	0.827
第4天	30.09±5.16	30.53±5.46	0.067	0.823
第10天	38.79±4.97	34.23±4.11	8.128	0.007
血红蛋白				
第1天	91.15±17.21	92.74±17.92	0.021	0.881
第4天	93.35±18.27	95.57±18.01	0.037	0.852
第10天	135.22±23.65	116.17±20.05	11.178	0.000
上臂围				
第1天	22.01±1.17	22.24±1.33	0.046	0.830
第4天	22.54±1.64	23.12±1.58	0.022	0.881
第10天	23.81±1.89	23.57±1.74	0.030	0.863
感染发生率	6	19	7.598	0.006
肺部	3	15	8.575	0.003
泌尿系	2	3	0.139	0.709
导管	1	1	0.003	0.958
死亡率	2	3	0.139	0.709
住院时间	16.83±3.52	21.29±4.46	t9.387	0.000

■名词解释
补充性肠外营养(SPN): 部分营养物质和能量由EN供给, 部分能量和氨基酸通过肠外营养补充的营养支持.

致的能量功能不足, 最佳的补救措施即为SPN. 一旦重症患者的血流动力学稳定且胃肠道的耐受性良好时, 应尽早实施EN. 一般来说, 随着重症患者入住ICU 3-4 d后分解代谢反应消退, 能量供给应适当增加以达到能量需求状态[11-13]. 据文献报道[14], 多中心临床研究结果显示, EN与SPN相结合的营养支持模式可尽早达到危重患者营养治疗的目标, 并改善其临床结局. Heidegger等[2]研究指出, 若EN无法达到危重症患者营养目标量(少于总能量需求的60%)超过3 d时, 应实施SPN支持, 直至EN支持可达到目标量后方可逐步撤除SPN. SPN可通过提供足够的能量需求, 从而减少重症患者后期交叉感染性的发生率及机械通气率[11].

营养评价的方法很多, 迄今为止国内外没有形成规范的指南. 2002年ESPEN制定了NRS评分, NRS评分≥3分即认为存在营养不良, 需行营养支持治疗, 且NRS评分对提示患者预后、并发症、住院口及住院费用等方面比许多种营养评估方法更具有显著优越性[15]. 因此, 本研究所纳入患者均为实际存在营养不良(NRS≥3分)的患者, 且APACHEⅡ评分平均值均>10分, 符合重症患者的标准. 纳入两组患者的NRS及APACHEⅡ评分等基础资料的比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

本研究发现, 入院第1-4天时, 两组患者血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异(P>0.05), 且上述指标均处于较低水平, 存在营养不良的表现. 但入院第4天时上述指标均较第1天上有所上升, 说明早期启动EN对改善患者的营养不良状态有一定的作用. 经SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组(P<0.05), 说明原有EN的基础上, 联合实施SPN能较好的改善患者的营养不良状态. 同时, 研究发现SPN治疗前后两组患者上臂围的比较无显著差异, 且所观察时间点也无明显变化, 我们认为可能与短期内患者上臂围变化水平不明显有关, 在后续的研究中我们会延长观察时间窗或通过随访进一步探讨其变化趋势.

两组患者临床结局指标的比较, 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组(P<0.05); 两组患者死亡率比较无统计学差异差异(P>0.05). 说明SPN治疗能减少住院患者

■同行评价
本研究比较单纯EN与EN联合SPN对重症患者营养改善及临床结局的不同影响, 旨在探讨SPN对重症患者的临床应用价值, 选题较好. 研究结果为SPN应用于临床重症患者提供了一定的实践依据.

感染性并发症的发生率, 缩短住院时间. 其原因可能是适当补充性营养支持能有效改善患者营养状态、增强机体免疫力, 减少并发症的发生.

总之, SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染性并发症发生率, 缩短住院时间.

4 参考文献

1 李宁. 重症外科病人营养问题. 中国实用外科杂志 2012; 32: 101-103
2 Heidegger CP, Romand JA, Treggiari MM, Pichard C. Is it now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2007; 33: 963-969 [PMID: 17468845 DOI: 10.1007/s00134-007-0654-7]
3 Bost RB, Tjan DH, van Zanten AR. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 31 [PMID: 25593747 DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y]
4 Akinkuotu AC, Nuthakki S, Sheikh F, Cruz SM, Welty SE, Olutoye OO. The effect of supplemental parenteral nutrition on outcomes of necrotizing enterocolitis in premature, low birth weight neonates. *Am J Surg* 2015; 210: 1045-1049; discussion 1049-1050 [PMID: 26518162 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.004]
5 Ridley EJ, Davies AR, Parke R, Bailey M, McArthur C, Gillanders L, Cooper DJ, McGuinness S. Supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a study protocol for a phase II randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 587 [PMID: 26703919 DOI: 10.1186/s13063-015-1118-y]
6 Wang D, Lai X, Liu C, Xiong Y, Zhang X. Influence of supplemental parenteral nutrition approach on nosocomial infection in pediatric intensive care unit of Emergency Department: a retrospective study. *Nutr J* 2015; 14: 103 [PMID: 26443996 DOI: 10.1186/s12937-015-0094-0]
7 Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvin N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17: R153 [PMID: 23883438 DOI: 10.1186/cc12832]
8 Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400 [PMID: 19505748 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024]
9 Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37: 1757-1761 [PMID: 19373044 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a40116]
10 Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013; 381: 385-393 [PMID: 23218813 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8]
11 Oshima T, Heidegger CP, Pichard C. Supplemental Parenteral Nutrition Is the Key to Prevent Energy Deficits in Critically Ill Patients. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 432-437 [PMID: 27256992 DOI: 10.1177/0884533616651754]
12 Oshima T, Pichard C. Parenteral nutrition: never say never. *Crit Care* 2015; 19 Suppl 3: S5 [PMID: 26728859 DOI: 10.1186/cc14723]
13 Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 2130-2138 [PMID: 23689848 DOI: 10.1001/jama.2013.5124]
14 Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728-1737 [PMID: 19572118 DOI: 10.1007/s00134-009-1567-4]
15 Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-421 [PMID: 12880610 DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 649-654
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.649
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预

卜 佳, 阮慧杰, 吉 辉, 许翠萍

卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

卜佳, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病的研究.

作者贡献分布: 本课题研究过程、统计分析及论文写作由卜佳完成; 许翠萍设计课题并指导审校; 阮慧杰与吉辉收集整理病例资料.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2016-12-22
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Efficacy of chronic disease management in chronic constipation patients with different ages

Jia Bu, Hui-Jie Ruan, Hui Ji, Cui-Ping Xu

Jia Bu, Hui-Jie Ruan, Hui Ji, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2016-12-22
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM
To assess the efficacy of chronic disease management (CDM) in chronic constipation (CC) patients with different ages.

METHODS
Seven hundred and sixteen patients with CC treated at the First Hospital of Shanxi Medical University were divided into young, middle-aged and elderly groups according to age and asked to complete a questionnaire, based on which we designed a comprehensive management plan for patients with individual characteristics. A concept called "CDM" was used to give individualized interventions involving diet, exercise, and defection management. The patients were followed for a total of 6 mo (28 d per month), and during this period, a "defecation dairy" was performed to record the symptoms. Bowel symptoms, concomitant symptoms, laxative use and symptom improvement were compared and evaluated before and after the intervention.

RESULTS
After intervention, the defecation frequency, fecal character and the degree of difficulty in defecation were improved significantly ($P < 0.01$); concomitant symptoms in young and middle-aged patients were relieved ($P < 0.05$), but the elderly group had no significant changes ($P > 0.05$); laxative dependence was significantly lower ($P < 0.01$); and constipation was significantly improved ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Individualized intervention based on CDM mode can effectively relieve bowel symptoms and concomitant symptoms, reduce laxative use, and improve constipation in patients with CC.

■**背景资料**
随着现代生活方式的转变和人口老龄化的发展, 慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率逐年提高, 患者就医意识虽逐步增强, 但对CC的病因、治疗认识仍不足, 泻药滥用等问题层出不穷, 目前尚未有对CC患者综合系统的治疗方法及管理模式.

■**同行评议者**
范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

■研发前沿
应用“慢病管理(chronic disease management, CDM)”理念对CC试行个体化干预及定期随访, 内容包括饮食、运动、排便指导等综合管理, 疗效显著, 并在此基础上对CC的CDM金字塔模式进一步探讨, 旨在有效并长期缓解便秘症状.

■相关报道
Arnold Wald对目前关于便秘诊断和治疗的最新进展进行了较为全面的综述, 包括对特发性便秘的新型通便药和阿片类诱导的便秘的新疗法, 以及如何对标准泻药无反应的便秘患者中鉴别功能性排便障碍.

Key Words: Chronic constipation; Chronic disease management; Individualized intervention

Bu J, Ruan HJ, Ji H, Xu CP. Efficacy of chronic disease management in chronic constipation patients with different ages. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 649-654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/649.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.649

摘要

目的

对不同年龄段慢性便秘(chronic constipation, CC)患者进行慢病管理(chronic disease management, CDM)干预并观察其疗效.

方法

选取就诊于山西医科大学第一医院门诊及住院部符合CC诊断标准的患者716例, 按年龄分为青年组、中年组、老年组, 填写调查问卷表, 据此制定针对CC患者个体化特征的综合干预方案, 方案包括饮食、运动、排便指导等方面, 应用“CDM”理念对患者进行个体化干预并随访6 mo, 每月按28 d计, 在随访时填写“排便日记表”以记录便秘症状、伴随症状和泻剂使用情况. 评价干预前后患者便秘症状和伴随症状的改善情况、泻剂依赖情况, 及病情严重程度改善情况.

结果

(1)干预后患者的排便次数、排便困难程度、粪便性状均较干预前明显改善(P<0.01); (2)干预后患者伴随症状较前有所缓解(P<0.05); (3)干预后青中年组患者泻剂依赖程度较前明显降低(P<0.01), 但老年组患者干预前后泻剂使用情况无明显差异(P>0.05); (4)干预后各组患者病情严重程度均较前有所改善(P<0.05).

结论

个体化干预的CDM模式可有效缓解CC患者的便秘症状及伴随症状, 降低泻剂依赖, 改善病情.

关键词: 慢性便秘; 慢病管理; 个体化干预

核心提要: 慢性便秘(chronic constipation, CC)病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 严重影响患者的生活质量, 如何有效缓解症状仍是目前治疗面临的困境. 慢病管理(chronic disease management, CDM)作为新的治疗模式在慢性病的预防与治疗中起重要作用, 期待CDM模式应用于CC奏效.

卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍. 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 649-654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/649.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.649

0 引言

慢性便秘(chronic constipation, CC)是消化系统常见的临床病症, 指排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 病程至少为6 mo[1]. CC起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 全球患病率为0.7%-79.0%[2], 可诱发或合并诸多慢性疾病. 临床常规治疗综合与远期效果均差, 严重影响患者的生活质量并间接增加死亡率[3,4], 亟待规范系统个体化的干预与管理. 现代医疗模式逐渐由“治疗为主”向“预防为主”转变, 慢病管理(chronic disease management, CDM)[5]应运而生, CDM是医疗团队为慢病患者提供的全面、连续、主动的管理, 以期延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、提高生活质量并降低医药费用的医疗模式. 目前国内外已陆续开展针对高血压病、糖尿病、肿瘤等的CDM模式, 尚未涉及功能性胃肠病领域. 鉴于此, 将CDM模式应用于CC是大势所趋[6]. 本研究选取716例CC患者为研究对象, 进行连续主动的综合个体化干预, 观察其对CC患者的综合和远期疗效, 探讨适合中国CC患者的CDM模式.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-05/2016-10就诊于山西医科大学第一医院门诊及住院部CC患者716例, 其中男231例, 女485例, 男∶女比例为1∶2.09, 年龄18-87岁, 平均年龄50.32岁±16.85岁, 平均病程6.50年±4.91年. 入选标准: 符合“罗马III: 功能性便秘”[7]的诊断标准; 排除标准: 肠梗阻引起的便秘、妊娠妇女、严重视听障碍及精神病患者. 并依据症状的严重程度分为轻、中、重三度[1]: 轻度指症状较轻, 不影响生活, 经一般处理能好转, 无需用药或少用药; 重度是指便秘症状持续, 患者异常痛苦, 严重影

表 1 3组慢性便秘患者一般资料比较

分组	n	男	女	男 : 女	平均年龄(岁)	病程(年)
青年组	218	74	144	1 : 1.95	29.78 ± 6.08	3.96 ± 2.33
中年组	312	83	229	1 : 2.75	51.69 ± 5.87	6.65 ± 5.11
老年组	186	79	107	1 : 1.35	72.10 ± 4.27	9.21 ± 5.28

■创新盘点
本文在治疗CC传统疗法的基础上, 结合国内外CDM的既有CDM模式, 试行CC的个体化干预, 综合和远期疗效显著, 并对面向CC患者的金字塔管理模式进一步探讨.

响生活, 不能停药或治疗无效; 中度则鉴于两者之间. 依据中国对年龄组的划分标准, 分为3组: 18-40岁为青年组, 共218例; 41-65岁为中年组, 共312例; >65岁为老年组, 共186例. 各组之间一般资料无统计学差异(P>0.05, 表1).

1.2 方法

1.2.1 问卷调查, 制定个体化干预方案, 建立电子档案: 对符合入选条件的CC患者, 征求入组同意并签署经山西医科大学第一医院伦理委员会审查批准的"知情同意书"后, 由专业调查员询问并填写"CC调查问卷表"(调查问卷表参考北京协和医院慢性便秘调查问卷、罗马III便秘诊断标准、CSI评分[8]-便秘严重度评估量表和PAC-SYM量表[9]-便秘症状自评量表等自行设计): 包含一般资料、饮食生活习惯、便秘症状及伴随症状、泻剂使用情况、辅助检查、家族史、既往史及其他等8方面内容. 每例患者行CC危险因素评估, 针对不同特征, 制定个体化的干预方案. 方案包括: (1)CC基本知识的健康宣教; (2)排便姿势与排便习惯的指导; (3)饮食习惯干预; (4)运动指导; (5)辅助使用通便药物; (6)积极治疗合并症等.

1.2.2 定期随访: 每2 wk对CC患者进行电话/微信/门诊随访, 填写排便日记表, 并及时调整干预方案, 随访时间共6 mo, 以每月28 d计. 排便日记表由便秘症状(包括排便次数、排便困难程度、粪便性状)、伴随症状及泻剂使用情况三方面构成, 用以记录评价疗效. 患者可随时拨打电话/微信咨询.

1.2.3 评价标准: (1)便秘症状: 排便次数以1 wk的排便次数计; 排便困难程度以患者自觉程度为标准分为4个等级, 费力计4分, 较费力计3分, 稍费力计2分, 不费力计1分; 粪便性状以Bristol大便性状分型[10]为标准进行评分, 1型为分离硬便, 7型为水样便, 1-7型分别计为6、5、4、3、2、1分, 其中4型、5型为正常粪便, 均计为3分; (2)伴随症状: 比较干预前后各组出现伴随症状的例数占该组总例数的百分比; (3)泻剂使用情况: 比较干预前后泻剂使用例数占该组总例数的百分比; (4)病情严重程度: 比较干预前后各组CC患者轻中度便秘例数与重度便秘例数各占该组总例数的百分比.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行统计学分析, 两组之间计量资料比较采用t检验, 以mean±SD表示; 计数资料比较采用χ^2检验, 以n(%)表示; 多组之间比较采用方差分析. 以P<0.05为检验水准, 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 干预前后CC患者便秘症状比较 3组CC患者便秘症状在干预前后均有明显差异(P<0.01). 青年组、中年组、老年组CC患者干预后排便次数均较干预前明显增多(P<0.001), 排便困难程度评分和粪便性状评分均较干预前明显降低(P<0.01). 青年组平均起效时间为1.64 mo±0.89 mo, 中年组平均起效时间为2.09 mo±0.83 mo, 老年组平均起效时间为2.16 mo±0.83 mo, 各组间起效时间无明显差异(P>0.05, 表2).

2.2 干预前后CC患者伴随症状比较 3组CC患者伴随症状在干预前后均有差异(P<0.05). 腹胀、腹痛、嗳气、口腔异味、纳差是CC常见的伴随症状, 青年组发生率较低, 以腹胀为主; 中老年组发生率较高, 以腹胀、嗳气、纳差为主, 经干预后症状较前有所改善(图1).

2.3 干预前后CC患者泻剂使用情况比较 3组CC患者在泻剂使用中性别无明显统计学差异(P>0.05), 干预前后泻剂使用存在差异(P<0.05), 青年组在不用、偶尔、间断、长期使用泻剂情况下干预前后存在明显差异(χ^2 = 20.14, P<0.01); 中年组在上述4种情况下干预前后也有差异(χ^2 = 25.60, P<0.01); 但老年组干预前后并不存在差异(P>0.05). 干预前完全不使用泻剂者仅占全部例数的4.9%, 长期使用泻剂者老年组占比例最大, 间断使用泻剂者中年组可达50.6%. 干预后不使用泻剂者的比例有

■**应用要点**
以CC的个体化干预为基础构思CC的CDM模式, 实现对CC患者的长期规范化管理, 以提高综合和远期疗效, 为治疗CC提供新思路, 指导临床诊疗.

表 2 3组慢性便秘患者干预前后便秘症状比较

分组	排便次数/wk		排便困难程度		粪便性状	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	2.92±0.89	4.42±0.68[b]	2.42±0.77	1.98±0.65[b]	4.48±0.68	4.16±0.60[b]
中年组	2.76±0.86	3.89±0.86[b]	2.76±0.72	2.03±0.64[b]	4.68±0.67	4.18±0.65[b]
老年组	2.44±0.85	3.47±0.82[b]	3.01±0.66	2.73±0.48[b]	5.05±0.58	4.54±0.59[b]

[b]$P<0.01$ *vs* 本组干预前.

表 3 3组慢性便秘患者干预前后泻剂使用情况比较 [*n*(%)]

分组	不用		偶尔		间断		长期	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	15(6.9)	35(16.1)[b]	112(51.4)	131(60.1)[b]	43(19.7)	24(11.1)[b]	48(22.0)	28(12.8)[b]
中年组	13(4.3)	34(10.9)[b]	101(32.3)	138(44.2)[b]	158(50.6)	107(34.3)[b]	40(12.8)	33(10.6)[b]
老年组	7(3.8)	9(4.8)	73(39.2)	89(47.8)	60(32.3)	51(27.5)	46(24.7)	37(19.9)

[b]$P<0.01$ *vs* 本组干预前.

表 4 3组慢性便秘患者干预前后病情严重程度比较 [*n*(%)]

分组	轻度		中度		重度	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	108(49.54)	137(62.84)[a]	84(38.53)	67(30.73)[a]	26(11.9)	14(6.42)[a]
中年组	119(38.14)	143(45.83)[a]	170(54.49)	158(50.64)[a]	23(12.4)	11(3.53)[a]
老年组	71(38.17)	92(49.46)[a]	88(47.31)	79(42.47)[a]	27(14.52)	15(8.06)[a]

[a]$P<0.05$ *vs* 本组干预前.

所增加, 各组患者间断和长期使用泻剂的CC患者均较干预前有所减少(表3, 图2).

2.4 干预前后CC患者病情严重程度比较 干预前后3组CC患者病情严重程度均存在差异($P<0.05$), 干预后较干预前病情严重程度均有改善, 有统计学差异($P<0.05$). 干预后青年组重度CC患者所占比例下降了5.51%, 轻中度CC患者比例增加, 较干预前改善(χ^2 = 3.96, $P<0.05$); 中年组重度CC患者所占比例下降了8.84%, 较干预前改善(χ^2 = 4.48, $P<0.05$); 干预后老年组重度CC患者也下降了6.46%, 较干预前改善(χ^2 = 3.86, $P<0.05$, 表4).

3 讨论

饮食结构和生活方式的改变导致以高血压病、糖尿病等为主的慢性非传染性疾病, 简称慢病(non-communicable chronic diseases, NCD)成为21世纪危害人类健康的重大公共问题, 个体生活方式是影响其发生发展的重要因素, 主动积极的健康生活方式干预可产生明显的效果, 是减少和控制NCD的有效途径[11]. CC可诱发诸多疾病, 病程迁延、病因复杂, 发生、发展与生活方式密切相关, 属于NCD的范畴, 应当进行积极主动的CDM, 但目前国内尚无应用于临床的针对CC行之有效的管理模式.

本研究试行CC的个体化干预, 结果显示: (1)本研究纳入CC患者716例, 男∶女比例为1∶2.09, 提示女性患病率高于男性. 国外相关流行病学调查显示CC发病率男∶女比例为1∶2.02[12], 国内研究显示比例为1∶2.15[13], 与国内外调查结果均一致, 可能与男女性生理结构及激素水平差异、社会生活角色差异及心理状态相关; (2)老年组CC患者平均病程和干预起效时间均较青、中年组CC患者长, 可能与老年组CC患者胃肠功能减弱、运动量减少、基础疾病多、服用多种药物等相关. 近年来,

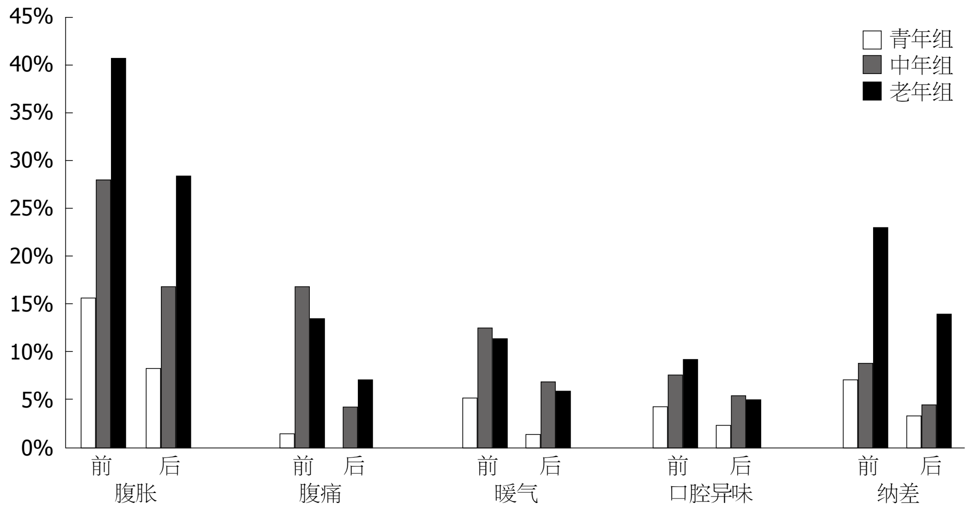


图 1 3组慢性便秘患者干预前后伴随症状比较.

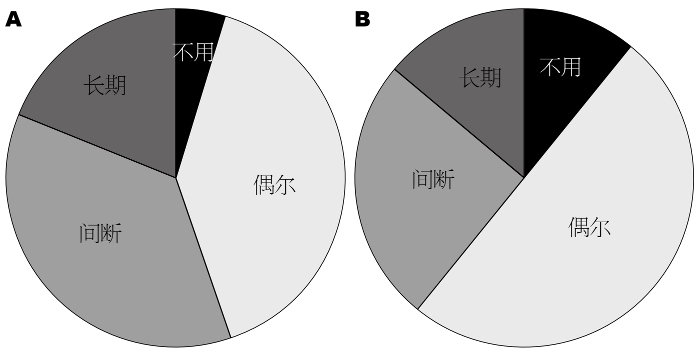


图 2 3组慢性便秘患者干预前后泻剂使用情况比较. A: 干预前; B: 干预后.

■名词解释

慢病管理(CDM): 是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式.

青年CC患病率呈逐渐增高趋势, 本研究青年组患者达218例, 可能与饮食起居不规律、久坐、工作压力大等相关[14]; (3)本研究依据CC患者个体特征实施综合干预方案, 3组CC患者干预后便秘症状较前均有明显改善, 排便次数明显增多(P<0.001), 排便困难程度和粪便性状评分较干预前明显降低(P<0.01). 由于排便次数、排便困难程度及粪便性状三者互相影响, 通过饮食、运动、排便指导等生活方式干预不但可以软化大便, 改善粪便性状, 使之容易通过肠道顺利排出, 降低排便困难程度, 还可以增强胃肠动力, 增加排便次数; 通畅的排便可以减少粪便在肠道中的停留时间, 减少毒素吸收, 避免肠道菌群紊乱, 腹胀、嗳气等伴随症状也可随之好转, 以上均提示个体化干预在改善便秘症状及伴随症状方面可以起到良好效果; (4)本研究通过定期组织CC知识健康宣教, 帮助患者树立自我预防意识; 采用电话/门诊/微信等多种方式定期随访, 以便及时调整干预方案. 本研究显示干预前后泻剂使用存在差异(P<0.05), 干预后不使用泻剂者有所增加, 间断和长期使用泻剂的3组CC患者均较干预前有所减少, 可见在长期个体化干预下, CC患者依据个人特点加强自我管理, 促使其养成良好的饮食、运动及排便习惯, 从而恢复自主排便、减少泻剂使用, 提高了CC的综合和远期疗效. 值得注意的是, 老年组干预前后差异不明显, 考虑其原因可能是(1)该组样本量较小; (2)老年人胃肠功能减退, 病程长, 使用泻剂久, 基础疾病多, 短期的单独生活方式干预并不能很好改善便秘症状, 仍有部分老年CC患者依赖泻剂排便, 可能需要更长时间的综合干预. 总之, 个体化干预的CDM模式可有效缓解CC患者的便秘症状及伴随症状, 降低泻剂依赖, 改善病情.

临床实践中在实施CC患者的CDM时, 也可参照CDM金字塔模式进行(图3), 分为3层: 急症管理、病例管理、自我管理, 其中自我管

■**同行评价**
本文有较好的科学性、创新性和可读性, 能较好地反映我国胃肠病学临床先进水平.

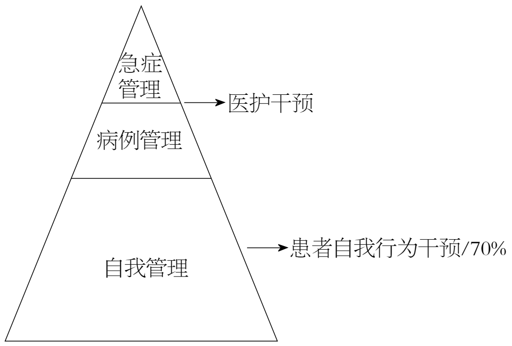


图 3 慢病管理金字塔.

理是CDM金字塔的基石[15], 其核心在于主动的行为干预. 制定行为干预策略时可遵循以下思路: (1)评估危险因素, 确定可转变的行为和态度. 详细准确记录病史是评估危险因素的重要前提, 有助于分析病例特征, 确定哪些行为和态度可以转变, 为制定个体化干预方案提供依据; (2)细化管理对象. 以调查问卷为基础, 依据性别、年龄、病程长短、严重程度等将CC患者分类管理, 在进行健康宣教和行为干预时依据患者特征有所侧重, 更能加强影响; (3)制定干预计划. 患者初诊时进行CC知识的健康宣教, 树立预防意识. 以2 wk为1周期, 规定每日进餐时间、饮食种类、饮水量、运动量、排便时间等, 不耐受者可循序渐进, 同时需结合患者条件综合考虑; (4)选择有效的管理途径. 患者的主动依从性是CDM成功与否的决定性因素, 定期组织CC相关讲座、成立自我管理小组、组织小组活动均可使患者主动积极地参与到CC的自我管理中; 树立正确的预防意识后, 定期与患者有效互动, 可及时发现问题, 更改完善治疗方案.

本研究的不足之处: 鉴于医疗团队和信息技术团队建设不足, CDM的长期性和建立电子档案工作的繁重性, 传统的电话、门诊等随访方式费时费力等问题, 希望在以后的研究工作中应用"移动医疗"、"数据库"等现代化移动互联网技术, 成立多学科团队评估, 探讨高效便捷的管理方法, 以形成针对中国CC患者的CDM模式.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
3 Mearin F. [Impact of chronic constipation on quality of life: Much more important than it seems]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 467-472 [PMID: 23769426 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.009]
4 Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 514-550 [PMID: 21356503 DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0]
5 葛卫红. 浅谈慢病管理. 2014年全国医院药学(药物安全性与评价)学术会议论文汇编, 2014
6 卜佳, 许翠萍. 慢性便秘与慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4162-4168
7 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
8 Varma MG, Wang JY, Berian JR, Patterson TR, McCrea GL, Hart SL. The constipation severity instrument: a validated measure. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 162-172 [PMID: 18172725 DOI: 10.1007/s10350-007-9140-0]
9 Frank L, Kleinman L, Farup C, Taylor L, Miner P. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 870-877 [PMID: 10522604 DOI: 10.1080/003655299750025327]
10 Arhan P, Devroede G, Jehannin B, Lanza M, Faverdin C, Dornic C, Persoz B, Tétreault L, Perey B, Pellerin D. Segmental colonic transit time. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 625-629 [PMID: 7318630 DOI: 10.1007/BF02605761]
11 楼君芳, 宋平, 潘建清, 丁元林, 孔丹莉. 慢病高危人群的健康生活方式干预效果评价. 中国慢性病预防与防治 2012; 20: 324-326
12 Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759 [PMID: 15089911 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x]
13 王瑾, 佘君, 张彦亭, 高麦仑, 贾淼, 张军. 慢性便秘患者临床特征的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2013; 22: 818-822
14 孙园园, 许翠萍, 张娜, 申宇宏. 不同年龄段慢性便秘患者病因特点分析. 胃肠病学 2014; 19: P360-362
15 刘月星, 宇文红, 王伟, 严非. 基于慢病管理模式的新型慢病管理模式应用的SWOT分析. 中国全科医学 2013; 16: 4078-4080

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 655-658
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.655
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

原发性胃鳞状细胞癌3例及文献复习

李科技, 张谢夫, 董新华

李科技, 张谢夫, 董新华, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

李科技, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的相关研究.

作者贡献分布: 此课题由李科技与张谢夫共同设计; 李科技负责临床资料与既往文献的收集、分析; 董新华分析研究相应病理、影像学数据; 论文写作由李科技、张谢夫及董新华共同完成.

通讯作者: 张谢夫, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院胃肠外科.
zhangxiefu@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-12-23
修回日期: 2017-01-09
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A report of three cases and literature review

Ke-Ji Li, Xie-Fu Zhang, Xin-Hua Dong

Ke-Ji Li, Xie-Fu Zhang, Xin-Hua Dong, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China.
zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2016-12-23
Revised: 2017-01-09
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract
Primary squamous cell carcinoma of the stomach is rare, and it is found mainly in men beyond 60 years old. The upper stomach is always involved. About 100 cases have been reported throughout the world. The etiology and pathogenesis are unclear. Compared with adenocarcinoma of the stomach, primary squamous cell carcinoma of the stomach has no special clinical manifestation. The diagnosis depends on histopathology. Surgery is the preferred therapy, and there is still controversy over the prognosis. Here we report three cases of primary squamous cell carcinoma of the stomach and performed a literature review to summarize its clinical characteristics, therapy and prognosis.

Key Words: Squamous cell carcinoma; Stomach; Literature review

Li KJ, Zhang XF, Dong XH. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A report of three cases and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 655-658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.655

摘要
原发性胃鳞状细胞癌临床罕见, 多为胃上部受累, >60岁男性多见, 国内外共报道约百余例. 病因及发病机制不详, 较之胃腺癌无特异性临床表现, 诊断依赖病理, 治疗首选手术, 预后尚存争议. 本文报道郑州大学第一附属医院经治3例并复习相关文献以加深对其临床、治疗及预后特点的认知.

■**背景资料**
原发性胃鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of the stomach, PSCCS)临床罕见, 国内外共报道约一百余例, 但无相对特异临床表现, 病理为诊断金标准, 首选手术治疗, 预后信息因临床罕见而缺少相应研究数据支撑.

■**同行评议者**
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 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

■研发前沿
本文旨在报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS的基础上复习既往已发表文献, 对其进行相对全面的回顾性分析, 以期相对全面的阐述其临床诊疗及预后等特点, 不足之处是郑州大学第一附属医院病例随访时间较短, 预后相关信息相对缺乏.

关键词: 鳞状细胞癌; 胃; 文献复习

核心提要: 本文报道3例罕见的原发性胃鳞状细胞癌并复习了相关参考文献, 相对全面地阐述了该疾病临床、治疗及预后特点. 该病多为胃上部受累, >60岁男性多见, 病因及发病机制不详, 较之胃腺癌无特异性临床表现, 诊断依赖病理, 治疗首选手术, 预后尚存争议.

李科技, 张谢夫, 董新华. 原发性胃鳞状细胞癌3例及文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 655-658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.655

0 引言

原发性胃鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of the stomach, PSCCS)十分罕见, 仅占全部原发性胃肿瘤<0.5%[1]. 自1895年Rörig等首次报道以来, 国内外共报道约一百余例[2]. 具体发病机制不详, 预后尚存争议[3]. 本文报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS, 以加深对该病理解.

1 病例资料

病例1: 患者, 男, 66岁, 以“上腹部间断性疼痛20 d”为主诉. 20 d前无明显诱因出现间断性上腹部疼痛, 饱餐后腹痛加重, 2-3 h后自行缓解. 无恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状. 当地查胃镜示: 胃溃疡; B超示: 左上腹低回声肿块; 给予奥美拉唑肠溶胶囊及抗炎药物治疗, 效差. 发现“心脏早搏”4年, 间断服用速效救心丸等, 病情稳定. 其父生前有肝硬化病史, 其母有脑动脉硬化病史. 入院后行电子胃镜: (1)慢性食管炎; (2)胃黏膜下肿物(图1A). 腹部CT: (1)胃小弯占位; (2)肝左叶血管瘤; 行腹腔镜辅助根治性全胃切除术(Roux-en-Y吻合术)+淋巴结1/20. 术后病理示: 胃鳞状细胞癌(图2A); 免疫组织化学: P40(+)、P63(+)、CK5/6(+)、CK7(弱+)、Ki-67(+60%)、S-100(-)、Syn(-)、CD56(-). 术后2 wk, 病情恢复良好出院. 术后2 mo复查上腹部CT示病情平稳, 现随访中.

■相关报道
对国内外已发表文献复习后发现, 其多能较全面的阐述PSCCS患者相关的术前病史、诊断等相关信息, 但本病例缺乏相应的临床特异性表现, 而忽视术后进一步随访信息, 致使该病目前相关预后信息尚存较多争议.

病例2: 患者, 男, 54岁, 以“腹痛1 mo, 加重10 d”为主诉. 1 mo前无明显诱因出现腹痛, 呈间断性胀痛, 进食后症状明显, 无恶心、

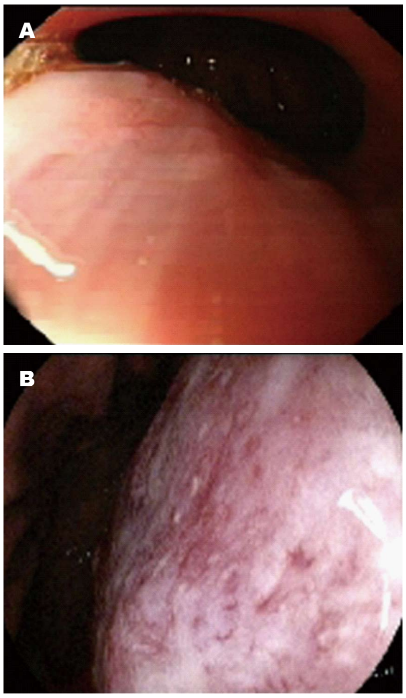


图 1 电子胃镜. A: 胃底大弯处可见半球形隆起; B: 胃底前壁可见一巨大隆起, 表面糜烂坏死, 周边黏膜不规则.

呕吐、反酸、烧心, 无后背放射痛, 无吞咽不利、无哽咽感等, 自服药物(不详)治疗后症状减轻, 近10 d症状加重, 进食后卧位腹部胀痛可减轻, 当地医院查胃镜示: 胃鳞状细胞癌? 既往体健, 无相似家族病史. 入院后行无痛胃镜示: (1)慢性食管炎; (2)胃癌(图1B); 行胃镜下活检病理示: (胃底)鳞状细胞癌. 腹部CT: (1)胃小弯占位; (2)腹膜后及肝胃间多发肿大淋巴结; (3)双下肺炎症(图3A). 行根治性胃癌切除术+淋巴结4/26, 术后病理示: 低分化鳞状细胞癌(图2B). 术后查胸部CT示: (1)胃癌术后; (2)双肺炎症; (3)左侧胸壁肿胀并积气; (4)双侧胸膜局限性增厚; 继续给予抗生素等药物应用2 wk后双肺炎症消退, 病情好转后出院. 术后2 mo复查上腹部CT示病情平稳(图3C), 现随访中.

病例3: 患者, 女, 54岁, 以“间断上腹部不适2 mo”为主诉. 2 mo前无明显诱因间断出现上腹部不适, 偶有上腹部隐痛, 无纳差、恶心、呕吐等, 间隔时间不等, 约10 min可自行缓解. 4 d前至河南省中医院查胃镜: 胃角溃疡(性质待定), 行胃镜下活检病理示: 胃黏膜低分化内分泌腺癌带排除. 乳腺增生病史10余年, 半年前因肠息肉行肠镜下结肠息肉切除术. 无类似家族病史. 入院后行胸部及全腹部CT: (1)胸部MSCT平扫未见异常; (2)胃体小弯

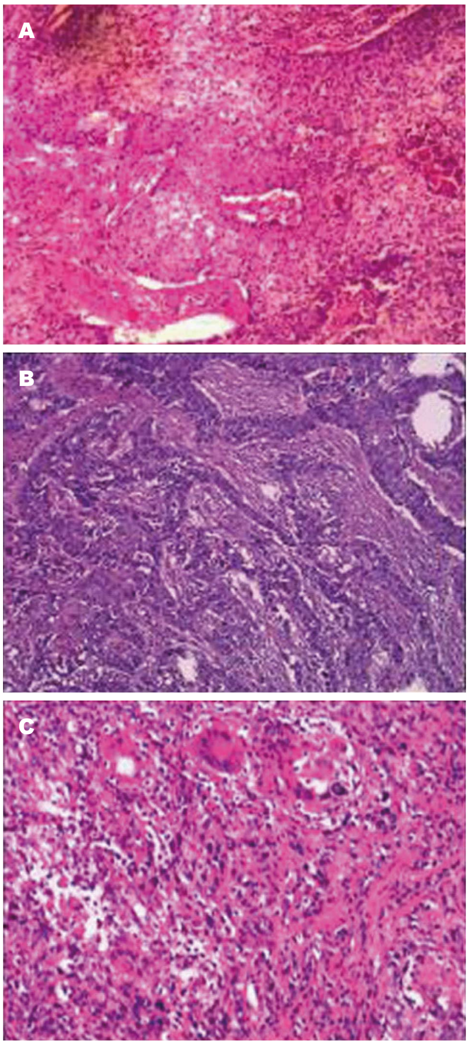


图 2 组织病理表现. A: 病例1; B: 病例2; C: 病例3(HE×100).

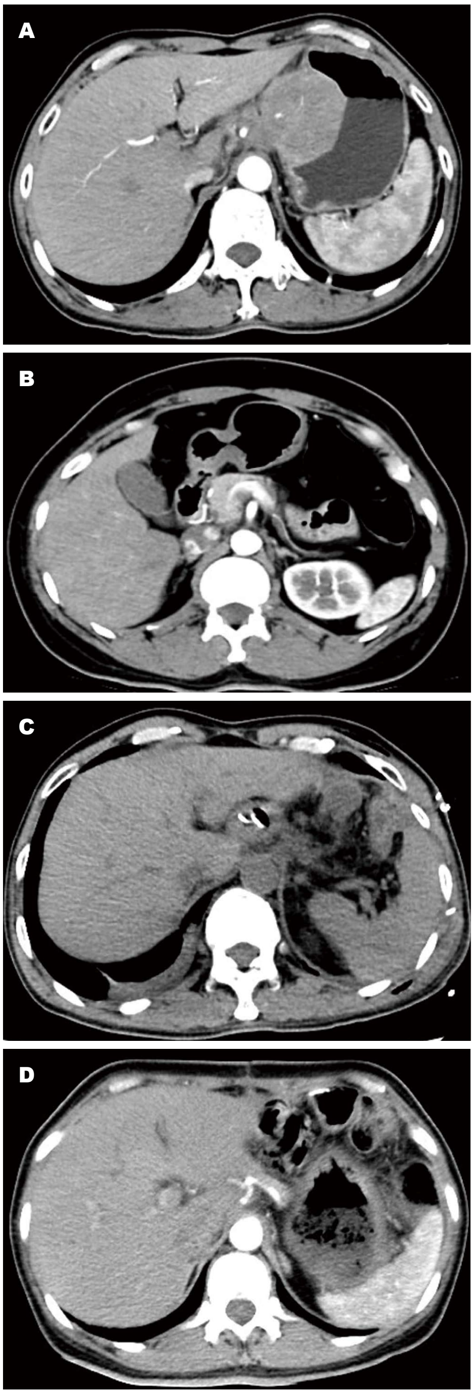


图 3 腹部CT. A: 胃小弯侧团块状软组织密度影, 呈外生性生长, 强化明显; B: 胃窦黏膜局限性增厚, 强化明显; C: 胃癌术后改变; D: 胃癌术后改变.

侧黏膜局限性增厚(图3B); (3)肝内微囊肿; (4)子宫饱满; (5)双附件囊肿; 行腹腔镜辅助根治性远端胃切除术(Roux-en-Y吻合术), 术后病理示: (远端胃)低分化鳞状细胞癌(图2C), 免疫组织化学: CK(+)、CEA(灶+)、P53(约40%+)、CAM5.2(+)、P40(+)、CK5/6(+)、Ki-67(约80%+)、LCA(-)、P63(+)、CK-L(+)、CK7(-)、CK20(+). 术后2 wk, 病情恢复良好出院. 给予奥沙利铂及替吉奥化疗6个疗程, 术后8 mo复查上腹部CT示病情平稳(图3D), 现随访中.

2 讨论

PSCCS临床罕见, 1895年由Rörig等首次报道, 目前国内外共约百余例[2]. 60岁以后多发, 男：女为5：1[1]. 常累及胃上部, 诊断时多瘤体较大、分期较晚[4]. 本文3例PSCCS, 2男1女, 平均年龄58岁, 且均为胃底或胃小弯处受累, 同既往报道基本一致.

具体发病机制不详, 目前多认为属黏膜增生炎症背景下的恶性转化, 起源于胃黏膜异位鳞状上皮化生的未分化黏膜干细胞, 胃溃疡、三期或先天性梅毒、腐蚀性烧伤、化疗及长期环磷酰胺治疗等或为常见诱因[3,4]. 此外, 1969年Straus等[5]亦提出了一下几种可能: (1)胃腺癌的鳞状分化; (2)胃黏膜或血管的鳞状化

■创新盘点
本文报道3例PSCCS, 病史、诊断及随访等临床资料详实, 且进一步对既往文献进行了复习, 相对全面、系统的总结了该病的临床诊疗特点等.

■应用要点
本文在报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS的基础上复习了既往已报道文献, 对该病的临床诊疗及预后等信息进行了全面而详实的总结, 具有相当的临床指导意义.

■**名词解释**
Roux-en-Y吻合术: 指在胃大部分切除术后, 将十二指肠上段缝合成盲端, 将其包埋在腹膜腔外, 并将十二指肠下段至空肠上段的肠管上提, 打开一个吻合口, 并与胃下段吻合.

生; (3)胃黏膜中的鳞状细胞岛; (4)胃黏膜存在多向分化干细胞.

PSCCS较之胃腺癌无临床特异性表现, 出血或为常见主要症状. 内镜下常表现为黏膜下肿物而易误诊为胃肠间质瘤或胃恶性淋巴瘤[4]. 巨大外生性生长、白细胞增多症及高钙血症少有报道[6]. 本文3例均以间断性腹部疼痛或不适为主诉, 内镜或影像学检查均示胃黏膜下隆起性肿物, 同既往报道一致.

PSCCS诊断要求病损全部位于胃黏膜, 食管黏膜无受累, 基于此Parks等[7]提出了该病的诊断标准, 即: (1)肿瘤局限于胃黏膜内; (2)食管无受累; (3)身体别处无原发病灶. 1965年Boswell等[8]提出了该病的组织病理诊断标准, 即(1)角化细胞团形成角珠; (2)镶嵌细胞边界锐利; (3)高倍镜下可见细胞间桥; (4)细胞内含有角蛋白. 1999年日本胃癌学会制定该病诊断标准要求(1)肿瘤整体均为鳞状细胞成分; (2)有肿瘤起源于胃黏膜的直接证据[4]. 免疫组织化学常示P63、K903及CK5/6阳性, CK7及CK20阴性[4].

治疗首选手术, 给予根治性胃切除术及充分的淋巴结清扫[4,6]. PSCCS侵袭性强, 易于侵犯淋巴血管组织[9], 因临床报道病例有限, 预后尚存争议[3]. 2001年Schmidt等[10]报道1例PSCCS在术后给予放疗及化疗(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、顺铂及依托泊苷)实现了5年的无症状生存. 2005年Yildirim等[11]报道1例伴邻近器官侵袭的PSCCS患者给予5-氟尿嘧啶及顺铂化疗后存活3年. 多项研究[4]显示新辅助化疗对该病治疗有效. 本文3例均给予手术治疗, 其中女性患者还给予奥沙利铂及替吉奥化疗化疗6个疗程, 随访结果示短期预后尚可, 长期预后目前正在随访中.

■**同行评价**
本文报道了3例罕见的PSCCS, 并复习相关文献后, 阐述了该疾病临床、治疗及预后特点的认知. 立题新颖, 资料夯实, 具有一定的临床指导意义.

3 参考文献

1 Callacondo D, Ganoza-Salas A, Anicama-Lima W, Quispe-Mauricio A, Longacre TA. Primary squamous cell carcinoma of the stomach with paraneoplastic leukocytosis: a case report and review of literature. *Hum Pathol* 2009; 40: 1494-1498 [PMID: 19467693 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.014]

2 Altshuler JH, Shaka JA. Squamous cell carcinoma of the stomach. Review of the literature and report of a case. *Cancer* 1966; 19: 831-838 [PMID: 5939052 DOI: 10.1002/1097-0142(196606)19:6<831::AID-CNCR2820190613>3.0.CO;2-6]

3 Gülçiçek OB, Solmaz A, Özdoğan K, Erçetin C, Yavuz E, Yiğitbaş H, Çelebi F, Altınay S. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32: 221-223 [PMID: 27528817 DOI: 10.5152/ucd.2015.2811]

4 Chang YS, Kim MS, Kim DH, Park S, You JY, Han JK, Kim SH, Lee HJ. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Remnant Stomach after Subtotal Gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 120-124 [PMID: 27433399 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.2.120]

5 Straus R, Heschel S, Fortmann DJ. Primary adenosquamous carcinoma of the stomach. A case report and review. *Cancer* 1969; 24: 985-995 [PMID: 5353950 DOI: 10.1002/1097-0142(196911)24:5<985::AID-CNCR2820240518>3.0.CO;2-4]

6 Wu XD, Zhou Y, Fan RG, Zhou B, Shi Q, Jia J. Primary squamous cell carcinoma of the stomach presenting as a huge retroperitoneal tumor: a case report. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 283-284 [PMID: 26181433 DOI: 10.17235/reed.2015.3795/2015]

7 Parks RE. Squamous neoplasms of the stomach. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967; 101: 447-449 [PMID: 6045404 DOI: 10.2214/ajr.101.2.447]

8 Boswell JT, Helwig EB. Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach: A clinicopathologic study. *Cancer* 1965; 18: 181-192 [PMID: 14254074 DOI: 10.1002/1097-0142(196502)18:2<181::AID-CNCR2820180209>3.0.CO;2-3]

9 Volpe CM, Hameer HR, Masetti P, Pell M, Shaposhnikov YD, Doerr RJ. Squamous cell carcinoma of the stomach. *Am Surg* 1995; 61: 1076-1078 [PMID: 7486450]

10 Schmidt C, Schmid A, Lüttges JE, Kremer B, Henne-Bruns D. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. Report of a case and review of literature. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1033-1036 [PMID: 11490793]

11 Yildirim Y, Akcali Z, Bilezikci B, Ozyilkan O. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report. *Tumori* 2005; 91: 440-442 [PMID: 16459645]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I-V

www.wjgnet.com

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑. 目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《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}, Vd, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的"分子量"应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); "原子量"应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU＝16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm＝45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括"0")且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用"的研究"或"的观察"等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线"-"分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: "马连生"的汉语拼写法为"Lian-Sheng Ma".

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用"顺序编码制"的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在"Pang等"的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

世界华人消化杂志®
在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
www.wjgnet.com
世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017年国内国际会议预告

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

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I-II

www.wjgnet.com

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

志谢

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈凤媛 主任医师
复旦大学附属上海市第五人民医院消化科

陈建杰 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病科

陈涛 教授
三峡大学医学院党委书记办公室

褚海波 主任医师
解放军第89医院普外中心

邓安梅 教授
长海医院临床检验诊断科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院护理部

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

伦永志 副教授
大连大学医学院

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

潘玉凤 副主任护师
福建医科大学附属第一医院内镜室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤五科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

孙勇 副主任医师
中国人民解放军第九七医院烧伤科

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

夏敏 教授
中山大学营养学

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院儿外二科

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

阳学风 教授
南华大学附属南华医院消化内科

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院护理学

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

袁红霞 教授
天津中医药大学消化

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张连阳 教授
第三军医大学大坪医院创伤外科

张明辉 教授
河北省唐山市人民医院传染病

郑盛 副教授
云南省第三人民医院消化内科

支巧明 主治医师
苏州大学附属第一医院普外科

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
07>
9 771009 307056