

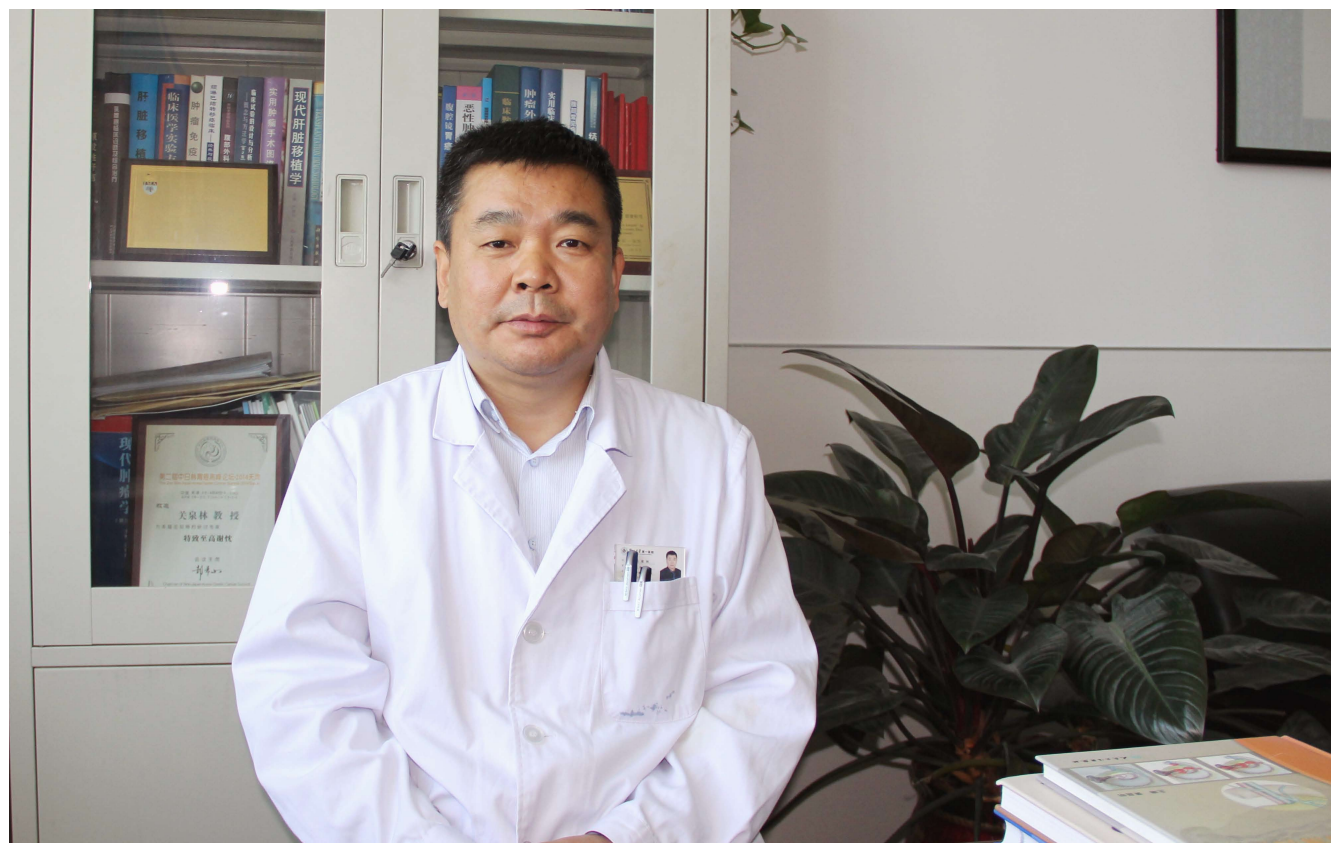
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 5 月 18 日 第 25 卷 第 14 期 (Volume 25 Number 14)



14/2017

ISSN 1009-3079



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

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1039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20位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
潘秀珍教授
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

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

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

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

消化外科学

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

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

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

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

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧璐副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

胥萍主任技师
袂茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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



述评

- 1223 肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用

李静, 季菊玲

- 1231 PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展

戴滋瀛, 关泉林

基础研究

- 1240 LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英

- 1248 氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制

张婉君, 陈阳, 张娜

文献综述

- 1255 幽门螺杆菌感染与心血管疾病

赵丽梅, 冯志杰

- 1265 神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯

- 1272 显微镜结肠炎的诊疗进展

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红

- 1279 肠道杯状细胞及其功能研究进展

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东

临床经验

1287 FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测

王帅, 张威, 张帆, 钱珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨松

1292 急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素

陈乔, 杨聪玲

1297 5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析

杨婷, 王冠华, 张瑞, 杨明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君

1306 16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值

许燕塔, 姜聪明, 施武

1311 系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响

周方文, 周伟元, 朱琴

病例报告

1316 乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例

曹亚昭, 程书权

1321 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1239 《世界华人消化杂志》栏目设置
1254 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1264 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1271 《世界华人消化杂志》正文要求
1296 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1305 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1320 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1326 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 关泉林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路11号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. 主要从事胃癌的发病机制、规范化治疗及治疗方法的优化等消化系统肿瘤的基础与临床方面的研究. 现任甘肃省医学会肿瘤专业委员会副主任委员, 甘肃省抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员, 甘肃省医师协会肛肠专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会肿瘤营养支持学组成员, 中华生物免疫学会常务理事及肿瘤分会常务委员等, 担任《中国肿瘤外科杂志》与《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主持完成科研6项, 参与国家惠民计划及甘肃省重大专项1项. 发表学术论文90余篇, 其中以通讯作者发表SCI收录9篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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/wjgd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 14 May 18, 2017

EDITORIAL

1223 Liver macrophages: Role in liver injury

Li J, Ji JL

1231 Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors

Dai ZY, Guan QL

BASIC RESEARCH

1240 Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Chen H, Zhou SF, Xin R, Liu Y, Wang KX, Liu LY

1248 Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901

Zhang WJ, Chen Y, Zhang N

REVIEW

1255 *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease

Zhao LM, Feng ZJ

1265 Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer

Lei LL, Yang YH, Liu JB, Liu DC

1272 Diagnosis and treatment of microscopic colitis

Tang H, Tian JL, Jiang BT, Li GH

1279 Goblet cells and their functions

Liu YH, Ding Y, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 1287 Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Wang S, Zhang W, Zhang F, Qian Z, Wang LF, Ren LJ, Yang S

- 1292 Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis

Chen Q, Yang CL

- 1297 Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients

Yang T, Wang GH, Zhang R, Yang M, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang JW, Yang WJ

- 1306 Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system

Xu YT, Jiang CM, Shi W

- 1311 Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus

Zhou FW, Zhou WY, Zhu Q

CASE REPORT

- 1316 A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma

Cao YZ, Cheng SQ

- 1321 A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis

Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 14 May 18, 2017

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Quan-Lin Guan, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, 11 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu 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*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用

李 静, 季菊玲

李静, 季菊玲, 南通大学医学院病理系 江苏省南通市 226001

季菊玲, 教授, 主要从事肝脏病理研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572871, 81761128018; 江苏省自然科学基金资助项目, No. BK20151277.

作者贡献分布: 本文由李静初步完成; 季菊玲审校.

通讯作者: 季菊玲, 教授, 226001, 江苏省南通市崇川区启秀路19号, 南通大学医学院病理系. jjjuling@ntu.edu.cn
电话: 0513-85051729

收稿日期: 2017-03-07

修回日期: 2017-03-20

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-18

Liver macrophages: Role in liver injury

Jing Li, Ju-Ling Ji

Jing Li, Ju-Ling Ji, Department of Pathology, Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572871 and No. 81761128018; Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20151277.

Correspondence to: Ju-Ling Ji, Professor, Department of Pathology, Medical School of Nantong University, 19 Qixiu Road, Chongchuan District, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. jjjuling@ntu.edu.cn

Received: 2017-03-07

Revised: 2017-03-20

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-18

Abstract

The origin and function of hepatic macrophages

are complicated. Hepatic macrophages consist of resident and infiltrating monocyte-derived macrophages. They play important roles in host defense and in maintaining homeostasis, and are main cell components that are involved in liver injury and restoration. It is important to trace the dynamic changes in the phenotypes and biological functions of hepatic macrophages of different origins in the context of liver injury caused by distinct factors, and to explore the underlying mechanisms. Research in this field will help us to understand the pathological processes of liver injury, and to develop preventive and therapeutic strategies for liver injury and subsequent fibrosis by targeting liver macrophages.

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

Key Words: Resident macrophage; Infiltrating macrophage; Liver injury

Li J, Ji JL. Liver macrophages: Role in liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1223-1230
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1223.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1223>

摘要

肝脏巨噬细胞来源和功能复杂, 包括肝脏固有巨噬细胞和单核细胞来源的浸润巨噬细胞, 在宿主防御机制及维持机体内环境稳定中起着重要作用, 也是参与肝脏损伤和修复的主要细胞成分. 解析不同来源肝脏巨噬细胞在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬

背景资料

免疫微环境在各种疾病病理过程中的作用日益受到关注, 肝脏巨噬细胞作为肝脏局部免疫的重要组成部分, 不可避免地成为肝脏疾病基础和临床研究

的焦点.

同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北中医药大学附属医院; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科; 王劲, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科

■ 研究前沿

解析肝脏巨噬细胞的来源、表型以及在不同病因所致肝损伤病理过程中的作用, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案。

细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义。

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

关键词: 固有巨噬细胞; 浸润巨噬细胞; 肝损伤

核心提要: 肝脏巨噬细胞来源和功能复杂, 解析不同来源肝脏巨噬细胞在肝损伤过程中表型分化、生物学功能的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程具有重要意义。

李静, 季菊玲. 肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1223-1230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1223.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1223>

0 引言

肝脏巨噬细胞由固有和浸润巨噬细胞共同组成, 表型和功能复杂, 在维持肝脏正常生理功能以及各种毒物、药物和病原微生物引起的肝脏损伤以及各种肝脏代谢性疾病中发挥着重要作用, 始终是肝脏病理研究的一个重要领域^[1]. 近年来免疫微环境在各种肝脏病理状态下所起作用日益受到关注, 作为肝脏局部免疫的重要组成部分, 肝脏巨噬细胞不可避免地成为各类研究的焦点^[2]. 本文将结合这一领域近年的研究进展, 对巨噬细胞、肝脏巨噬细胞的来源、分化及其在肝脏损伤中的作用作简要回顾。

1 巨噬细胞

一百多年前, 俄国生物学家Élie Metchnikoff观察到血液中的某些白细胞可在炎症局部聚集, 推测这些细胞具有攻击并杀灭病原体的作用, 建议将其命名为巨噬细胞, 并在此基础上逐步形成了细胞免疫学说^[3]. 为此Metchnikoff与提出体液免疫学说的德国科学家Paul Ehrlich分享了1908年诺贝尔生理学 and 医学奖。

巨噬细胞在体内分布广泛, 是天然免疫系统的关键细胞成分, 主要通过受体介导的吞噬作用, 或释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、氧代谢产物或蛋白酶等, 识别清除坏死或凋亡细胞碎片, 细菌和寄生虫等病原体, 也能直接杀伤肿瘤细胞. 作为专职抗原递呈细胞, 他们也处理并通过MHC-I (major histocompatibility complex-I) 和MHC-II (major histocompatibility complex-II) 类分子

递呈抗原, 参与适应性免疫^[4]. 在病原体感染或组织损伤时, 激活的巨噬细胞释放多种细胞因子, 如: 白介素(interleukin, IL)-1和TNF- α 等, 参与和促进炎症反应; 同时分泌巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和 β (macrophage inflammatory protein 1- α and β), 也称为CC亚族趋化因子3和4 (C-C motif chemokine 3, CCL3; C-C motif chemokine 4, CCL4), 以及IL-8等趋化性细胞因子募集其他免疫细胞到局部参与发挥抗感染或组织修复作用^[5].

1.1 巨噬细胞的来源 巨噬细胞可以分为浸润和固有巨噬细胞两大类^[6]. 未成熟的单核细胞从骨髓释放, 进入血液循环, 在血液中存留数小时至数日, 即移行至全身各组织器官内, 分化为单核细胞来源的浸润巨噬细胞. 固有巨噬细胞广泛分布于全身各组织器官, 根据分布组织不同其命名各异, 如: 在脑部为小胶质细胞, 在皮肤为Langerhans细胞, 在肝脏为Kupffer细胞^[6-8]. 有关固有巨噬细胞来源的讨论持续不断. 传统观点认为, 在发育的胚胎期和围生期, 从血中募集的造血前体细胞在组织局部分化为固有巨噬细胞^[8,9].

直到1999年, Alliot等^[10]在第8天小鼠胚胎的脑原基中观察到小胶质细胞, 并确认其起源于卵黄囊, 在整个胚胎期持续活跃增殖, 直到出生后2 wk, 人们开始认识到胚胎发育过程中单核巨噬细胞可来源于卵黄囊原始巨噬细胞^[11]. 整个成年期, 小胶质细胞依靠自身较长的存活时间和自我更新保持稳定, 不依赖造血细胞的补充. 10年后, 以上发现在采用Cx3cr1^{gfp/+}转基因小鼠进行的单核巨噬细胞谱系追踪的研究中得到证实^[12]. 2012年, 同一研究小组通过谱系追踪确认皮肤中的Langerhans细胞主要来自胎肝中的造血组织, 成年期也具有自我更新保持稳定的能力^[13]. 与此一致的是在散发或常染色体显性遗传性单核细胞减少症患者, 皮肤中的Langerhans细胞成分不受影响^[14].

2013年Yona等^[15]通过构建单核巨噬细胞特异性CX3CR1启动子介导Cre重组酶表达的转基因小鼠, 进行了更为全面的单核及巨噬细胞fate-mapping研究, 证实包括肝脏、肺泡、脾脏和腹腔腔等的多种组织中的固有巨噬细胞在出生前就已经形成, 并在成年期通过自身增殖维持种群. 同期的另一项研究发现, 胚胎早期在多种组织中可检出卵黄囊衍生

而来的CD45⁺CX3CR1^{hi}F4/80^{hi}巨噬细胞, 其发育受转录因子PU.1调控。而造血干细胞来源CD45⁺CX3CR1⁺F4/80^{low}CD11b^{hi}巨噬细胞的发育依赖于转录因子Myb。卵黄囊衍生的巨噬细胞在Myb敲除小鼠中能正常发育, 但在PU.1敲除小鼠中不能正常发育。实验将CD45.1小鼠的正常骨髓细胞经静脉注入条件性敲除Myb以去除造血干细胞的CD45.2小鼠体内形成骨髓移植嵌合体, 3 mo后发现嵌合体中所有外周单核细胞和组织F4/80^{low}CD11b^{hi}巨噬细胞均来自供体CD45.1小鼠; 而肝、脑和皮肤中的F4/80^{hi}巨噬细胞均来自于受体CD45.2小鼠^[16]。我们课题组在最近通过照射破坏骨髓构建的CD45.1/CD45.2小鼠骨髓移植模型中也得到了一致的结果(未发表数据)。2016年, Scott等^[17]在白喉毒素清除肝脏固有巨噬细胞的小鼠模型中证实单核细胞来源的巨噬细胞能迁入血窦转变为寿命长且能自我更新的固有巨噬细胞。据此推测, 组织中的固有巨噬细胞可能主要由两个亚群组成: 一群是来源于卵黄囊的F4/80^{hi}巨噬细胞, 在状态稳定的成年动物中持续存在, 不依赖于造血干细胞; 另一群来源于骨髓的F4/80^{low}CD11b^{hi}巨噬细胞, 可以通过骨髓前体细胞替代更新。

1.2 巨噬细胞的极化 巨噬细胞是具有高度异质性的细胞群体, 主要表现为其所产生的细胞因子、表面标志物以及基因表达谱具有显著的多样性。1992年, Stein等^[18]报道由IL-4诱导分化的巨噬细胞与传统的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导激活的巨噬细胞在表型和功能上均有差别, 因此IFN- γ 诱导的巨噬细胞激活途径被称为经典途径, 经此途径激活的巨噬细胞称为经典激活型巨噬细胞; IL-4诱导的巨噬细胞激活称为替代途径, 相应的巨噬细胞称为替代激活型巨噬细胞。数年后, Mills等^[19]将巨噬细胞的激活分化与Th1和Th2型免疫反应关联起来, 提出了M1-M2的名词。经典激活型巨噬细胞(M1)和替代激活型巨噬细胞(M2)巨噬细胞不仅在功能和基因表达谱上有显著的差异, 他们的代谢作用也不同, M1型糖酵解增强, 分解精氨酸产生一氧化氮增加; M2型依赖脂肪酸氧化, 通过精氨酸酶分解代谢精氨酸^[20]。

Th1细胞因子(如: IFN- γ)诱导产生经典激活型巨噬细胞, 又称为M1^[19,21]。Th1淋巴细胞主要参与针对细胞内细菌和原虫感染的免疫反应, 由IL-12和IL-2激活, 产生的细胞因子主要

是IFN- γ 。IFN- γ 能激活巨噬细胞吞噬并降解胞内感染的细菌和原虫, 并激活诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)分解精氨酸生成NO, 直接杀灭细菌和原虫。除IFN- γ 外, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), 以及一些细胞因子, 如: TNF- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等也能诱导经典的M1型巨噬细胞活化。M1型巨噬细胞具有产生大量促炎因子(如: IFN- β , IL-12, TNF, IL-6, and IL-1 β), 趋化因子(如: CCL2, CXCL10, CXCL11), 以及反应性氮和氧自由基; 高表达MHC抗原递呈分子、共刺激分子等, 促进Th1免疫反应的作用; 是杀灭病原微生物、抗感染的重要效应细胞^[22]。M1的激活途径受到信号转导及转录激活因子STAT1(signal transducers and activators of transcription, STAT1)^[23], 核因子 κ B和丝裂原活化蛋白激酶等多重信号通路调控^[24]。

Th2细胞因子(如: IL-4, IL-13)诱导产生的替代激活型巨噬细胞又被称为M2型巨噬细胞^[19,21]。Th2淋巴细胞主要参与防御胞外寄生虫(包括肠道蠕虫)感染的免疫反应, 由IL-4激活, 并产生IL-4, IL-10, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β), IL-5, IL-13等细胞因子。此外免疫球蛋白IgG, IL-10和糖皮质激素等也可以通过不同的通路诱导M2型分化, 促进Th2免疫反应。目前, 根据诱导方式的不同, M2又可分为三种不同亚型, 包括IL-4和IL-13活化的M2a型巨噬细胞; 由免疫球蛋白Fc受体和免疫复合物活化的M2b型巨噬细胞; 由IL-10、TGF- β 、GCs活化的M2c型巨噬细胞^[25]。M2型巨噬细胞甘露糖受体、C型植物血凝素1和精氨酸酶表达增加, 具有抗寄生虫感染、促进细胞生长, 促进组织修复的作用; 细胞产生IL-10, TGF- β 和前列腺素E2等细胞因子增加, 而MHC II类分子表达减低。M2型巨噬细胞在促进组织修复和抑制炎症方面发挥着重要作用^[26]。M2的激活途径受到STAT6和锌指转录因子等信号通路调控^[27]。

Th1/Th2模式对于T细胞异质性和巨噬细胞极化的研究具有重要的意义, 依据激活途径不同将巨噬细胞划分为M1型或M2型便于表述巨噬细胞的功能和表型, 因此一直被沿用至今。但这种简单的两分法并不能充分体现巨噬细胞亚群复杂的生物学特性^[28]。M1/M2分类仅考虑了体外特定细胞因子或配体对巨噬细胞表

创新盘点

本文结合最新研究进展, 对巨噬细胞、肝脏巨噬细胞的来源、分化及其在药物性、酒精性、非酒精性以及肝炎病毒感染相关的常见肝脏损伤中的作用做简要回顾。

应用要点

解析不同来源肝脏巨噬细胞在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义。

型的影响, 以及体内特定病变中与Th1/Th2型细胞反应相对应的巨噬细胞亚型; 但忽略了刺激的来源和发生的背景, 忽略了M1/M2型激活信号在组织中并非独立存在的事实, 忽略了激活的巨噬细胞可能并不形成清晰的M1或M2亚型, 其扩增也并非克隆性的。多数病理状态下, 很难明确组织巨噬细胞是经典激活型还是替代激活型, 单个巨噬细胞可同时表达M1型和M2型表面标记, 因此有必要建立更全面的巨噬细胞分类系统。

2 肝脏巨噬细胞

生理状态下, 肝脏巨噬细胞主要是固有巨噬细胞, 即枯否细胞, 发生损伤的肝脏中巨噬细胞则由外周血单核细胞来源的浸润巨噬细胞和肝脏固有巨噬细胞两部分组成。如前所述, 学者们曾普遍认为来源于骨髓的外周血单核细胞到达肝血窦后分化为固有巨噬细胞, 且骨髓来源的单核细胞参与固有巨噬细胞的更新^[29]。因此早期的相关研究往往把两者混为一谈, 缺少对浸润和固有巨噬细胞的区分。近年来研究表明肝脏损伤早期固有巨噬细胞数量减少, 之后通过自身增殖补充, 这种增殖与趋化到局部的外周血单核来源巨噬细胞无关。2014年, Zigmond等^[30]在急性肝损伤模型中, 再次证实浸润的外周血单核细胞不参与损伤过程中肝脏固有巨噬细胞的补充, 后者可自我更新; 来源于外周单核细胞的浸润巨噬细胞与固有巨噬细胞的基因表达显著差异, 提示两者是具有不同起源和不同生物学功能的细胞群体。

肝脏固有巨噬细胞位于肝血窦内, 胞体呈星形, 细胞核大而圆, 胞质丰富, 内含大量核糖体和吞噬体, 其胞浆凸起可附着于内皮细胞表面, 伸入内皮细胞间隙或窗孔至血窦外, 表达F4/80、CD11b和CD68等巨噬细胞表面标志。肝脏固有巨噬细胞占肝内细胞总数的15%, 固有巨噬细胞总数的80%-90%, 构成全身最大的固有巨噬细胞群^[1]。生理条件下, 由于接受门静脉和肝动脉的双重血供, 肝脏持续暴露于经胃肠道静脉系统吸收的高浓度食物抗原和来源于肠道共生菌群的细菌组分。因此肝脏需要高度协调的天然免疫机制来避免这些无害物质激发的炎症反应。肝脏固有巨噬细胞则是维持肝脏耐受状态的重要细胞成分, 其表面分布有高密度的清道夫受体和模式识别受体, 包括: Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和Nod样受

体, 能检测到病原体相关模式分子和危险信号分子。肠道细菌产物LPS能通过TLR4激活肝脏固有巨噬细胞, 产生包括: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12和IL-18等多种促炎因子和趋化因子^[31], 不仅能非特异地吞噬和清除血流中的细菌、异物等抗原性物质, 平衡持续不断的免疫原刺激, 抑制T细胞激活, 促进免疫耐受; 而且还具有特异性免疫应答、抗肿瘤免疫、内毒素解毒、抗感染、调节微循环及物质代谢等方面的作用^[1,2]。

药物毒物、代谢、病毒等各种原因导致的肝损伤中, 固有巨噬细胞激活, 分泌多种促炎细胞因子和趋化因子引起无菌性炎症和单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润, 进一步加重肝损伤^[32-34]。单核细胞的浸润主要受趋化因子CCL2, 又称单核细胞趋化蛋白-1及其受体趋化因子受体CC族受体2(Chemokine receptor, CCR2)的调控^[35,36]。单核细胞来源的浸润巨噬细胞在急性和慢性肝损伤中发挥着重要作用, 并参与肝脏病变的消退。尽管肝脏固有和浸润巨噬细胞有很多相似性, 仍然可以通过一些表面标志加以区分。如F4/80和CD11b可用于小鼠肝脏固有与浸润巨噬细胞的鉴别, 肝脏固有巨噬细胞表型为F4/80^{hi}CD11b^{lo}, 而浸润巨噬细胞表型为F4/80^{lo}CD11b^{hi}^[37]。

根据其从局部微环境中接受的信号, 激活的肝脏巨噬细胞可以表达M1或M2型巨噬细胞的分子标志物。M1促炎型和M2抗炎型固有巨噬细胞的动态平衡调控着肝脏内的炎症反应^[38]。但M1和M2的概念对于肝脏巨噬细胞或许过于简单。对各种损伤刺激作用下肝脏浸润巨噬细胞的转录组学研究^[39]提示活化巨噬细胞的基因表达谱分布在M1到M2这两极之间。某些巨噬细胞不能被简单归于M1或M2。部分骨髓来源的浸润巨噬细胞转变为与组织重塑有关Ly6c^{lo}亚群, 出现M1和M2之外的表型, 包括: 基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9), MMP12, 胰岛素样生长因子以及非转移性黑色素瘤糖蛋白B等表达增加^[40]。损伤肝脏中的浸润巨噬细胞甚至有可能来自腹膜腔, 这些F4/80^{hi}GATA6⁺巨噬细胞依赖CD44和ATP穿过间皮进入肝实质, 迅速增殖转化为M2型^[41]。

3 肝脏巨噬细胞与肝损伤

机体的固有免疫系统既可通过识别保守的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular

patterns, PAMP)对病原微生物的感染作出应答,也可通过识别组织损伤过程中释放的损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),引发非感染性炎症^[42]. 坏死肝细胞释放的高迁移率族蛋白1和热休克蛋白70等DAMP分子可激活包括肝脏固有巨噬细胞在内的免疫细胞,引起非感染性炎症. 最近的多项研究^[43,44]发现损伤肝细胞释放的胞外囊泡中携带有特定miRNA以及TRAIL, CXCL10等细胞因子,也具有激活或趋化巨噬细胞的作用.

3.1 药物和毒物性肝损伤 对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP),即扑热息痛,是目前应用最广的解热镇痛药,也是引起急性肝损伤的重要原因^[45]. 高剂量的对乙酰氨基酚可使细胞色素P450 2E1活性增强,产生大量毒性物质(NAPQI、亲电子基、氧自由基),引起肝细胞严重损伤,释放DAMP^[42]. 在欧美国家,每年约有45%的急性肝衰竭患者由过量使用APAP引起. 动物肝损伤模型常用的CCL4对肝脏的损伤机制与APAP类似,其代谢产物三氯甲基自由基(CCL3)等具有极强的氧化能力,可导致细胞质膜或亚细胞结构的膜脂质过氧化,肝实质细胞损伤. 药物毒物导致的肝损伤急性期,肝脏固有巨噬细胞数量显著减少,恢复期通过自身的增殖补充,不依赖于Ly6c^{hi}循环单核细胞. 坏死炎症期, Ly6c^{hi}循环单核细胞通过依赖CCR2和M-CSF介导的信号通路被募集,大量涌入肝脏,导致肝脏巨噬细胞总数急剧增加^[35]. 这些Ly6c^{hi}浸润巨噬细胞在消散期转化为Ly6c^{lo}巨噬细胞. 阻断这些细胞的浸润,会影响损伤修复^[46]. 基因表达谱显示,稳定状态和损伤恢复期的固有巨噬细胞具有高度的相似性;而恢复期固有和浸润巨噬细胞的表达谱完全不同^[30]. 恢复期,浸润巨噬细胞表达促血管生成、抑制中性粒细胞激活浸润、促进中性粒细胞清除的多种介质和因子,获得了促进组织修复的表型^[30,46].

3.2 酒精和非酒精性肝损伤 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝损伤的重要原因,最终发展为酒精性肝炎或非酒精性脂性肝炎、肝纤维化、硬化^[47]. 两者均以肝细胞内游离脂肪酸的聚集,脂变为主要病理改变. 美国48%肝硬化相关的死亡与ALD有关,我国ALD发生率也呈逐年上升趋势. ALD是肝脏损伤的原因较为复杂. 乙

醇及其代谢产物乙醛不仅通过细胞毒性和氧化应激直接损伤肝细胞释放DAMP,还增加了肠道对于肠道菌群产生的内毒素-脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, 一种细菌性的PAMP)通透性, LPS随血流进入肝脏,结合并激活肝脏巨噬细胞^[33,48]. NAFLD是西方国家最常见的慢性肝病,在全世界范围的发病率也逐年增加. “肠-肝轴”学说在NAFLD的发生、发展过程中起重要的作用. NAFLD患者肠道菌群失调、通透性增加,导致通过门脉系统进入肝脏的LPS增加,激活的肝脏固有巨噬细胞^[49]. 而肝脏固有巨噬细胞表达的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 可能具有抑制NAFLD炎症反应和纤维化的作用^[50].

ALD和NAFLD中激活的固有巨噬细胞产生IL-1 β , TNF和IL-6等促炎因子加重肝脏的损伤,并趋化单核细胞进入肝脏转化为浸润巨噬细胞,浸润巨噬细胞在ALD和NAFLD肝脏炎症损伤和组织修复中均发挥着关键作用^[37]. 同样根据Ly6c表达水平,浸润巨噬细胞可以被区分为Ly6c^{hi}和Ly6c^{lo}两群细胞,两者可同时存在,但具有不同表达谱和功能. Ly6c^{hi}巨噬细胞可能在吞噬凋亡肝细胞后转化为Ly6c^{lo}巨噬细胞. F4/80^{lo} CD11b^{hi} Ly6c^{lo}巨噬细胞表达典型的M2型基因,如: Arg1, Mrc1, Fizz1, 以及能中和IL-1 α 及IL-1 β 促炎作用的诱饵受体IL-1R2,具有抗炎和组织保护作用;而F4/80^{lo} CD11b^{hi} Ly6c^{hi}巨噬细胞表达典型的M1型基因,如: iNOS, CD86, CITA, 以及炎症因子、趋化因子和受体,如: TNF- α , IL-12p40, IL-1 β , CCL2, CXCL-10和CCR2等,具有促炎和加重肝损伤的作用; Ly6c^{hi}和Ly6c^{lo}的比值增加可加重肝损伤^[37,40].

3.3 肝炎病毒感染 全球乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染者超过3.5亿,慢性HBV感染可引起严重的肝脏病变,可发展为肝纤维化,甚至肝癌^[51]. 受到细胞和动物模型限制,肝脏巨噬细胞在肝炎病毒感染中作用的相关研究较少,且多集中在HBV感染. 最初被HBV感染的肝细胞释放IFN- α/β 募集抗原递呈细胞,包括肝脏固有巨噬细胞. 肝脏固有巨噬细胞产生IL-18和CCL3等细胞因子和趋化因子,激活NK和NKT细胞,参与对抗HBV的早期免疫. 肝脏固有巨噬细胞还参与提呈HBV特异抗原到CD4⁺和CD8⁺T细胞,形成HBV特异性T细胞,而后者是清除HBV的主要效应细胞. 肝脏

同行评价

深入揭示巨噬细胞与肝损伤相关的分子机制,对于推进炎症损伤的机制研究和抗炎保肝治疗的疗效提高具有重要的科学意义和临床价值.

固有巨噬细胞还可产生IL-12和TNF- α 等细胞因子, 促进CD8⁺T细胞增殖并产生IFN- γ , IL-12还能诱导CD4⁺T细胞向促炎型Th1分化^[34]. 因此肝脏巨噬细胞在HBV感染相关的天然免疫和获得性免疫中均发挥着重要作用, 另一方面, 肝脏巨噬细胞也参与了HBV诱导免疫抑制. 2014年, Bility等^[52]采用免疫缺陷小鼠建立了一种含有人肝细胞和免疫系统的人源化小鼠(A2/NSG/Fas-hu HSC/Hep mice), 其易发生慢性HBV感染, 可用于模拟人类对HBV感染发生的免疫反应以及肝脏的免疫损伤. 研究者观察到在HBV感染上述小鼠引起的肝脏病变中出现了大量M2型分化的巨噬细胞, 而慢性乙肝患者也可以见到类似M2型巨噬细胞在肝脏的聚集; M2型巨噬细胞的数量还与HBV急性感染肝功能衰竭患者出现更严重的肝细胞坏死有关; 进一步研究证实HBV可促进巨噬细胞向M2型分化. 2013年, Wang等在人单核细胞株THP-1体外培养实验中也有类似的发现^[53]. HBsAg可抑制TLR2配体激活单核/巨噬细胞表达IL-12p40和IL-12等炎症因子, 但IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10以及TNF- α 的表达不受影响. 因此HBV促进巨噬细胞向M2型分化可能是HBV诱导免疫抑制、逃逸免疫监控并持续感染的重要机制^[53].

本文中我们主要引用了基于小鼠动物模型的研究, 虽然人类单核巨噬细胞的表面标志不尽相同, 但也存在相对应的细胞表型^[6], 如: CD14^{hi}CD16⁻CCR2⁺/CX3CR1^{lo}单核巨噬细胞对应小鼠的CD11b⁺Ly6C^{hi}CCR2⁺CX3CR1⁻单核巨噬细胞; CD14^{dim}CD16⁺CCR2⁻CX3CR1^{hi}单核巨噬细胞对应小鼠的CD11b⁺Ly6C^{lo}CCR2⁻CX3CR1⁺单核巨噬细胞, 且具有类似的功能.

4 结论

肝脏巨噬细胞参与肝损伤的各个阶段, 在各类肝脏疾病的病理过程中发挥着关键作用. 基于目前的研究报道和前期的实验结果, 我们推测肝脏固有巨噬细胞本身就由来源卵黄囊和骨髓的两组细胞构成, 但这两组细胞在表型和功能上有什么差别? 肝损伤后, 大量外周血单核细胞浸润到肝血窦, 分化为巨噬细胞, 这一群巨噬细胞和肝脏固有巨噬细胞有什么异同? 不同原因引起的肝脏损伤微环境对巨噬细胞的分化有什么影响? 解析不同来源肝脏巨噬细胞

在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义.

5 参考文献

- 1 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186 [PMID: 17105582 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x]
- 2 Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, Kohlhepp M, Ergen C, Niemietz P, Martin C, van Rooijen N, Ochando JC, Randolph GJ, Luedde T, Ginhoux F, Kurts C, Trautwein C, Tacke F. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology* 2015; 62: 279-291 [PMID: 25810240 DOI: 10.1002/hep.27793]
- 3 Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol* 2008; 9: 705-712 [PMID: 18563076 DOI: 10.1038/ni0708-705]
- 4 Gordon S. The role of the macrophage in immune regulation. *Res Immunol* 1998; 149: 685-688 [PMID: 9851524 DOI: 10.1016/S0923-2494(99)80039-X]
- 5 Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol* 2014; 5: 491 [PMID: 25339958 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491]
- 6 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-964 [PMID: 16322748 DOI: 10.1038/nri1733]
- 7 Perry VH, Hume DA, Gordon S. Immunohistochemical localization of macrophages and microglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience* 1985; 15: 313-326 [PMID: 3895031 DOI: 10.1016/0306-4522(85)90215-5]
- 8 van Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1968; 128: 415-435 [PMID: 5666958 DOI: 10.1084/jem.128.3.415]
- 9 van Furth R. Monocyte origin of Kupffer cells. *Blood Cells* 1980; 6: 87-92
- 10 Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 117: 145-152 [PMID: 10567732 DOI: 10.1016/S0165-3806(99)00113-3]
- 11 Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, Garner H, Trouillet C, de Bruijn MF, Geissmann F, Rodewald HR. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015; 518: 547-551 [PMID: 25470051 DOI: 10.1038/nature13989]
- 12 Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010; 330: 841-845 [PMID: 20966214 DOI: 10.1126/

- science.1194637]
- 13 Hoeffel G, Wang Y, Greter M, See P, Teo P, Malleret B, Leboeuf M, Low D, Oller G, Almeida F, Choy SH, Grisotto M, Renia L, Conway SJ, Stanley ER, Chan JK, Ng LG, Samokhvalov IM, Merad M, Ginhoux F. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages. *J Exp Med* 2012; 209: 1167-1181 [PMID: 22565823 DOI: 10.1084/jem.20120340]
 - 14 Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, Wang XN, Dickinson R, McGovern N, Jardine L, Pagan S, Dimmick I, Chua I, Wallis J, Lordan J, Morgan C, Kumararatne DS, Doffinger R, van der Burg M, van Dongen J, Cant A, Dick JE, Hambleton S, Collin M. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med* 2011; 208: 227-234 [PMID: 21242295 DOI: 10.1084/jem.20101459]
 - 15 Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guillems M, Misharin A, Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013; 38: 79-91 [PMID: 23273845 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.001]
 - 16 Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, Prinz M, Wu B, Jacobsen SE, Pollard JW, Frampton J, Liu KJ, Geissmann F. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 2012; 336: 86-90 [PMID: 22442384 DOI: 10.1126/science.1219179]
 - 17 Scott CL, Zheng F, De Baetselier P, Martens L, Saeys Y, De Prijck S, Lippens S, Abels C, Schoonooghe S, Raes G, Devoogdt N, Lambrecht BN, Beschin A, Guillems M. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat Commun* 2016; 7: 10321 [PMID: 26813785 DOI: 10.1038/ncomms10321]
 - 18 Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992; 176: 287-292 [PMID: 1613462 DOI: 10.1084/jem.176.1.287]
 - 19 Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000; 164: 6166-6173 [PMID: 10843666 DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6166]
 - 20 Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787-795 [PMID: 22378047 DOI: 10.1172/jci59643]
 - 21 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]
 - 22 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-737 [PMID: 21997792 DOI: 10.1038/nri3073]
 - 23 Kovarik P, Stoiber D, Novy M, Decker T. Stat1 combines signals derived from IFN-gamma and LPS receptors during macrophage activation. *EMBO J* 1998; 17: 3660-3668 [PMID: 9649436 DOI: 10.1093/emboj/17.13.3660]
 - 24 Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 280-288 [PMID: 15145317 DOI: 10.1016/j.it.2004.03.008]
 - 25 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
 - 26 Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 23-35 [PMID: 12511873 DOI: 10.1038/nri978]
 - 27 Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, Barta E, Dezso B, Pap A, Szeles L, Poliska S, Oros M, Evans RM, Barak Y, Schwabe J, Nagy L. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity* 2010; 33: 699-712 [PMID: 21093321 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.009]
 - 28 Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 13 [PMID: 24669294 DOI: 10.12703/p6-13]
 - 29 Gale RP, Sparkes RS, Golde DW. Bone marrow origin of hepatic macrophages (Kupffer cells) in humans. *Science* 1978; 201: 937-938 [PMID: 356266 DOI: 10.1126/science.356266]
 - 30 Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M, Brazowski E, Shibolet O, Halpern Z, Varol C. Infiltrating monocyte-derived macrophages and resident kupffer cells display different ontogeny and functions in acute liver injury. *J Immunol* 2014; 193: 344-353 [PMID: 24890723 DOI: 10.4049/jimmunol.1400574]
 - 31 Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245-261 [PMID: 2170121 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19222.x]
 - 32 Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 331-343 [PMID: 25568858 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01]
 - 33 Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, Thurman RG. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998; 115: 443-451 [PMID: 9679050 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70211-2]
 - 34 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195 [PMID: 12391236 DOI: 10.4049/jimmunol.169.9.5188]
 - 35 Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, Merad M, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1⁺ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 261-274 [PMID: 19554540 DOI: 10.1002/hep.22950]
 - 36 Seki E, de Minicis S, Inokuchi S, Taura K, Miyai K,

- van Rooijen N, Schwabe RF, Brenner DA. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009; 50: 185-197 [PMID: 19441102 DOI: 10.1002/hep.22952]
- 37 Wang M, You Q, Lor K, Chen F, Gao B, Ju C. Chronic alcohol ingestion modulates hepatic macrophage populations and functions in mice. *J Leukoc Biol* 2014; 96: 657-665 [PMID: 25030420 DOI: 10.1189/jlb.6A0114-004RR]
- 38 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]
- 39 Xue J, Schmidt SV, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, De Nardo D, Gohel TD, Emde M, Schmidleithner L, Ganesan H, Nino-Castro A, Mallmann MR, Labzin L, Theis H, Kraut M, Beyer M, Latz E, Freeman TC, Ulas T, Schultze JL. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity* 2014; 40: 274-288 [PMID: 24530056 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006]
- 40 Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowden VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186-E3195 [PMID: 23100531 DOI: 10.1073/pnas.1119964109]
- 41 Wang J, Kubes P. A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair. *Cell* 2016; 165: 668-678 [PMID: 27062926 DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.009]
- 42 Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol Lett* 2010; 192: 387-394 [PMID: 19931603 DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.016]
- 43 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, Goodfellow VS, Malhi H, Gores GJ. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63: 731-744 [PMID: 26406121 DOI: 10.1002/hep.28252]
- 44 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]
- 45 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372 [PMID: 16317692 DOI: 10.1002/hep.20948]
- 46 Holt MP, Cheng L, Ju C. Identification and characterization of infiltrating macrophages in acetaminophen-induced liver injury. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1410-1421 [PMID: 18713872 DOI: 10.1189/jlb.0308173]
- 47 Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8393-8406 [PMID: 25024597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8393]
- 48 Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001; 34: 101-108 [PMID: 11431739 DOI: 10.1053/jhep.2001.25350]
- 49 Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2557-2562 [PMID: 9122234 DOI: 10.1073/pnas.94.6.2557]
- 50 Odegaard JL, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447: 1116-1120 [PMID: 17515919 DOI: 10.1038/nature05894]
- 51 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241 [PMID: 11732013 DOI: 10.1053/jhep.2001.29401]
- 52 Bility MT, Cheng L, Zhang Z, Luan Y, Li F, Chi L, Zhang L, Tu Z, Gao Y, Fu Y, Niu J, Wang F, Su L. Hepatitis B virus infection and immunopathogenesis in a humanized mouse model: induction of human-specific liver fibrosis and M2-like macrophages. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004032 [PMID: 24651854 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004032]
- 53 Wang S, Chen Z, Hu C, Qian F, Cheng Y, Wu M, Shi B, Chen J, Hu Y, Yuan Z. Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *J Immunol* 2013; 190: 5142-5151 [PMID: 23585678 DOI: 10.4049/jimmunol.1201625]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展

戴滋瀛, 关泉林

戴滋瀛, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 兰州大学第一医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 教授, 主任医师, 主要从事头颈部肿瘤、乳腺肿瘤、胃肠道肿瘤、肝胆胰腺肿瘤、体表及软组织肿瘤的临床治疗、教学及科学研究工作。

作者贡献分布: 本文由戴滋瀛与关泉林共同完成。

通讯作者: 关泉林, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路11号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. guanquanlin@163.com

收稿日期: 2017-02-27

修回日期: 2017-03-29

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors

Zi-Ying Dai, Quan-Lin Guan

Zi-Ying Dai, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Quan-Lin Guan, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Quan-Lin Guan, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, 11 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Received: 2017-02-27

Revised: 2017-03-29

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

Abstract

Immunotherapy has become a hotspot in

tumor therapy research because tumor immunotherapy has a remarkable curative effect. Programmed cell death-1 (PD-1) has two ligands, PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC). Upon binding to T-cell surface receptor PD-1, these ligands play an important negatively regulatory role in the immune response. Since PD-1 can restrain T cell activation and proliferation and even induce apoptosis of T cells, it can make tumor cells avoid the immune surveillance and lead to immune escape. Tumor cells can continue to express PD-L1 and reduce the body's immune response. Blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway can reactivate the exhausted T cells, enhance the immune response, and thus strengthen the control of tumors. It has been reported that suppression of multiple immune sites has better effects than single PD-1 or PD-L1 antibody immune therapy. This article will give an overview of the PD-1/PD-L1 signaling pathway and discuss the role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors.

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

Key Words: Cancer; PD-1/PD-L1; Exhausted T cells; Combined therapy

Dai ZY, Guan QL. Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1231-1239 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1231>

摘要

免疫治疗因其显著的疗效, 已成为肿瘤

背景资料

程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)通过与其相应的受体结合, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡, 使肿瘤细胞免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象, 阻断PD-1/PD-L1信号通路成为免疫治疗肿瘤的关键。

同行评议者

李晓武, 教授, 主任医师, 第三军医大学西南医院肝胆外科研究所

■ 研发前沿

阻断PD-1/PD-L1信号通路是免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞, 改善T细胞增殖能力, 应作为研究的重点. PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗代表了癌症治疗的新方向.

治疗领域的研究热点. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)存在两个配体, PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)可与T细胞表面受体PD-1结合, 在免疫应答反应中起重要的负调节作用. 由于PD-1与其配体结合可导致T细胞的活化、增殖被抑制, 甚至诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞躲避免疫监视, 发生免疫逃逸现象. 肿瘤细胞能够持续高表达PD-L1, 降低机体免疫应答能力. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活衰竭T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 抑制多种免疫位点的疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗. 本文将从PD-1/PD-L1信号通路出发, 陈述其机制, 研究进展以及在肿瘤免疫联合治疗现状等方面进行综述.

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

关键词: 肿瘤; PD-1/PD-L1; 衰竭T细胞; 联合治疗

核心提要: 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)与其配体结合诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞发生免疫逃逸现象. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 同时抑制多种免疫位点的多重阻断疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗.

戴滋瀛, 关泉林. PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1231-1239 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1231>

0 引言

免疫治疗已成为肿瘤治疗中发展最为迅速、最具前景的研究领域之一. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)最初来源于T细胞的杂交瘤细胞, 受体位于T细胞和初级B细胞表面, 对免疫细胞的分化和凋亡具有重要作用. PD-1有两个配体, 分别是PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC), 属于B7家族蛋白. PD-L1在众多人类肿瘤组织中均有表达, 通过与其相应的受体结合, 可有效抑制T细胞的活化、增殖以及相关细胞因子的分泌, 阻碍免疫应答反应, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡^[1,2]. 由于肿瘤细胞可持续高表达PD-L1, 能够使其免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象^[1]. 总之, 阻断PD-1/PD-L1信

号通路成为免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞、改善T细胞增殖能力以及增加细胞因子的分泌、正性调节免疫应答反应成为研究的重点^[3]. 最近提出的以PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗, 如PD-1与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)两种细胞毒性T细胞免疫检测点的联合使用^[4], 抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂、抗CD4联合使用均可以有效地诱导、激活和扩增肿瘤特异性细胞毒性T细胞, 产生持久的临床反应. 对于几种难治性肿瘤能够诱导出显著的抗肿瘤效应, 促进有效的机体肿瘤免疫力的生成及可控的自身免疫毒性, 代表了癌症治疗的新方向^[5-7].

1 PD-1/PD-L1信号通路机制研究

通过临床研究发现, 阻断PD-1/PD-L1信号通路在抑制某些肿瘤(例如黑色素瘤等)具有显著的疗效, 且部分已投入临床治疗中. 但大多数患者并没有形成持久的免疫应答, 出现癌症的进展及恶化^[5-7], 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和总生存期(overall survival, OS)并没有显著改善.

在癌症进展期, 由于抗原持续性的刺激, 可导致T细胞进入效应功能受损状态, 转化为衰竭T细胞(exhausted T cells, T_{EX}), 其表现为抑制性受体高度表达, 其中程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1或CD279)作用最为明显^[1,8]. PD-1受体通过与其配体PD-L1结合可抑制T细胞的活化增殖和细胞因子的分泌, 负性调控免疫应答, 最终诱导T细胞的凋亡, 进而影响了效应T细胞(effector T cells, T_{EFF})对肿瘤的最优控制. 阻断PD-1/PD-L1信号通路可以重新激活肿瘤患者体内的T_{EX}, 改善T_{EX}的效应功能, 增强对肿瘤的控制和杀伤^[1]. 研究^[9-11]发现经过阻断PD-1/PD-L1信号通路重新激活的T_{EX}细胞中1080个基因表达上调, 1686个基因表达下调, 其中就包括一些与新陈代谢相关基因在转录途径和细胞层面的改变. 许多与T细胞效应功能相关基因在经过PD-L1处理后表达同样出现上调, 其他相关基因包括趋化因子Cxc19, 白介素2受体(interleukin receptor, IL-2R)和IL-7R表达上调; 肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor superfamily, Tnfrsf9)和Cd200r2表达下调. 在抗PD-L1处理的T_{EX}中鉴

定出两个重组质粒: 一个参与白细胞活化另一个对应细胞周期活动^[12-14]。经PD-L1抗体治疗后, T_{EX} 显示出一些与 T_{EFF} 相似的功能效应, 但与记忆T细胞(memory T cells, T_{MEM})相似度很低, 说明只有少量的细胞拥有记忆发育的能力, 而绝大多数重新激活的 T_{EX} 在机体内抗原处于长期的高表达状态下很快会再次失活, 失去对肿瘤的控制和杀伤能力, 出现癌症的进展及恶化^[8], 并且即使抗原被清除, 这些重新激活的 T_{EX} 也不能转化为 T_{MEM} 。 T_{EX} 拥有不同于 T_{EFF} 和 T_{MEM} 细胞的表现遗传图谱, 阻断PD-1/PD-L1信号通路并不能重塑这种表现遗传特性, 将 T_{EX} 转变为 T_{EFF} 或 T_{MEM} , 但可以重新排布和衔接 T_{EX} 表现遗传图谱中与效应功能相关通路的转录, 允许 T_{EX} 更有效地转录表现遗传图谱中包含的效应基因的模块, 使 T_{EX} 获得类似 T_{EFF} 的生物学特性, 以此提高 T_{EX} 的效应功能。由此可见, 表现遗传学特性的稳定性是目前限制肿瘤免疫治疗的关键因素之一^[3]。

经过阻断PD-1/PD-L1信号通路后的 T_{EX} 较未经处理的 T_{EX} 在小鼠体内存活时间有明显改善^[15]。阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可改变T细胞内某些转录和代谢相关信号通路^[9,10], 编码衰竭特异性增强子可以产生比删除基因编码区更多“可调节”的, 具有特异性效应功能的T细胞的方法^[16]。白介素7(interleukin-7, IL-7)作为一种在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用的物质, 其IL-7R信号传导与转录在阻断PD-1/PD-L1信号通路后显著增加^[3]。接受PD-1/PD-L1抗体治疗组对IL-7反应敏感, 而未接受PD-1/PD-L1抗体治疗组无明显变化^[17,18]。用IL-7和PD-1/PD-L1抗体联合治疗可以增强更多的抗原特异性 $CD8^+$ T细胞的活性, 并且促进 γ -干扰素(interferon γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α 的产生^[3], 在T细胞效应期开始时用IL-7治疗可以减缓效应T细胞衰竭的进展速度^[19,20]。因此, 未来可能利用 T_{EX} 细胞特异性表现遗传图谱的基因工程修饰^[8], IL-7、PD-1/PD-L1抗体联合治疗以改善机体免疫活性, 加强抗肿瘤的效果^[3]。

2 PD-1/PD-L1抗体在肿瘤免疫治疗中的现状

在动物肿瘤模型中应用PD-1/PD-L1抗体已经取得了较好的效果, 现该类抗体已被逐渐应用

于多种实体瘤如细胞黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、膀胱上皮细胞癌、肾细胞癌、前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胆管癌、肝细胞癌、胃及食道癌、乳腺癌、小细胞肺癌等疾病的临床研究也取得了一定的客观疗效。

2.1 黑色素瘤 根据美国癌症研究协会的两项随机, 开放的主动对照临床试验的结果, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准Pembrolizumab用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤的患者。在试验PN006中, 给834例患有早期转移性黑色素瘤的患者随机分组, 一组接受Pembrolizumab 10 mg/kg, 直到疾病进展, 另一组每3 wk接受1次Ipilimumab 3 mg/kg, 最多4个疗程。在试验PN002中, 540名患有Ipilimumab耐药性转移性黑色素瘤的患者被随机分组, 一组每3 wk接受1次Pembrolizumab 2或10 mg/kg静脉注射, 另一组接受普通化疗方案。在两个试验中, 接受Pembrolizumab的患者在无进展生存期(progression-free survival, PFS)中显示出具有统计学意义的显著改善^[21]。另一项来自法国皮肤病研究协会的III期临床试验纳入了418例初治的、BRAF野生型的、不可手术切除治疗的黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗。经过1年治疗后, Nivolumab组患者获得73%的总生存率, 而联合化疗治疗的患者总生存率为42%, 结果有统计学意义^[22]。来自美国康奈尔大学威尔医学院的一项III期临床试验纳入了405例晚期转移性黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗, Nivolumab组ORR达32%, 是对照组的3倍^[23]。这些数据证明无论先前使用何种治疗方案, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗晚期黑色素瘤疗效依旧明显。

2.2 非小细胞肺癌 来自德国肺癌研究中心的一项非盲、III期实验随机化将305例未经治疗的晚期NSCLC患者按1:1的比例分组, 接受Pembrolizumab(200 mg/3 wk固定剂量)或基于铂类的化疗。结果显示, 与传统化疗组相比, Pembrolizumab组PFS延长4 mo, 为10.3 mo。两组患者6 mo时无疾病进展的百分比分别为62.1%和50.3%。前6 mo总生存率(overall survival, OS), 前者为80.2%, 后者为72.4%; Pembrolizumab组的ORR也优于传统化疗组

■ 相关报道

近年来许多治疗性抗体得到批准应用, 这些治疗性抗体阻断了黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌中的PD-1和CTLA-4以及其他临床靶向治疗的免疫检查点, 关于这些检查点途径抑制剂药物的最佳治疗方案仍然存在许多问题。定义能够预测治疗效果和不良反应事件的生物标志物是最近批准的两项PD-L1实验研究所强调的关键任务。

■ 创新盘点

本文系统阐述了PD-1/PD-L1信号通路发生发展机制, 研究进展以及PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗的最新成果。

(44.8% vs 27.8%)。数据表明在晚期NSCLC突变患者的一线治疗中, PD-L1过表达($\geq 50\%$ 的肿瘤细胞)并且无表皮生长因子受体或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因的患者, Pembrolizumab治疗可以达到比标准化疗更长的PFS和OS, 客观反应率更高, 缓解时间更长, 不良反应相对较少^[24]。

关于Pembrolizumab的另一项来自加州大学洛杉矶分校大卫格芬医学院的临床试验招募了495例新诊断和复发的NSCLC患者, 接受Pembrolizumab治疗后, ORR为19.4%(复发患者ORR 18.0%, 初诊患者24.8%), 中位PFS为6.3 mo(复发的患者6.1 mo, 初诊患者12.5 mo)^[25]。

2.3 胃癌 一项关于PD-L1表达的研究^[26]结果显示, 102例胃腺癌组织中PD-L1表达阳性率为42.2%, 而在正常对照组的胃组织中未检测到。而另一项涉及美国以色列等13个癌症研究中心进行的多中心, 非盲的1B期试验研究, 招募39例患有PD-L1阳性复发或转移性胃腺癌或胃食管交界癌的患者。结果显示在晚期胃腺癌中PD-L1表达比例为40%, 患者每2 wk静脉注射一次10 mg/kg Pembrolizumab, 至24 mo或直到癌症进展或不可接受的不良反应发生并每8 wk评估一次疗效。通过调查评估, 13例(33%)患者获得了整体反应, 32例患者中有17例(53%)与其目标病变治疗前大小相比有所减少, 中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为40 wk。中位PFS为19 mo, 6 mo PFS的患者数占总数的26%, 中位生存期为11.4 mo^[27]。在一项名为KEYNOTE-012的研究中, 共筛选出65例晚期胃癌PD-L1表达阳性患者, 其中39例纳入试验, 并用Pembrolizumab治疗。66.7%的患者(16/39)接受了一次以上的治疗, 总体反应率为22%, 中位随访8.8 mo后, 6 mo PFS为24%, 6 mo的总体生存率为69%。中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为24 wk^[28]。

2.4 结肠癌 一项来自约翰霍普金斯大学的II期临床试验, 用以评估Pembrolizumab的临床活性。研究人员纳入了41例有或无错配修复缺陷的进行性转移性结肠癌患者。在患有错配修复缺陷型结肠直肠癌的患者, 不符合修复性大肠癌的患者和不结直肠癌的错配修复缺陷型癌症患者中以静脉内注射Pembrolizumab剂量为10 mg每千克体重, 每14 d给药1次。主要终点是免疫相关客观反应率和20 wk免疫相关无进

展生存率。试验结果表明, 在41例晚期癌症患者中有10例直肠癌患者有可检测的基因错配修复缺陷。40%的患者经Pembrolizumab治疗使肿瘤缩小, 包括胃癌, 小肠癌和卵巢癌等具有错配修复缺陷的患者的反应率高达71%。相比之下, Pembrolizumab对具有错配修复功能的患者的反应率为0。由于II-III期结肠直肠癌错配修复功能缺陷发生率约10%-15%, IV期<5%, 因此PD-1抗体免疫治疗在错配修复功能缺陷的结肠癌中得到良好的疗效^[29]。

2.5 转移性肾细胞癌 一项纽约癌症研究中心的I期实验在转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)中测试PD-1抑制剂的疗效, 将先前接受过靶向血管内皮生长因子途径的药物治疗的患者随机分配(盲法比1:1:1), 并分别静脉注射Nivolumab 0.3、2.0或10.0 mg/kg, 每3 wk一次。主要目标是评估通过PFS测量的剂量与应答的关系, 次要终点包括ORR, OS和安全性。181例患者(70%)接受了至少一个疗程以上的全身性治疗, 3个组中位PFS分别为2.7、4.0和4.2 mo; ORR分别为20%、22%和20%; 中位OS为18.2 mo(80%CI, 16.2-24.0 mo)、25.5 mo(80%CI, 19.8-28.8 mo)和24.7 mo(80%CI, 15.3-26.0 mo)^[15]。该临床试验已开展II期和III期临床试验^[30,31], 获得了25 mo OS的疗效, FDA基于这些临床试验结果的批准Nivolumab用于抗血管新生疗法后进展期的RCC患者。另一项由约翰霍普金斯大学医学院主持的多中心I期临床试验中, 将BMS936559(PD-L1抑制剂)用于转移性肾细胞癌的治疗中, ORR为12%、41%的患者病情稳定, 24 wk PFS的患者占53%, 5%的患者发生3级以上不良反应, 诱导持久的肿瘤消退^[32]。

3 PD-1/PD-L1和其他治疗方案的联合治疗

研究^[33]发现, 长时间持续性的抗PD-1或抗PD-L1治疗对肿瘤治疗并不能达到期望的生存率, 主要可能是因为肿瘤免疫治疗涵盖多个信号通路, 存在复杂的相互作用。单一使用PD-1抗体、PD-L1抗体治疗肿瘤未必会收到预期的疗效, 因此联合治疗成为肿瘤免疫治疗的新思路。越来越多的实验表明, 免疫联合治疗对T细胞介导肿瘤清除的能力有显著增强, 并且在一些情况下较好地控制肿瘤的生长^[34]。

3.1 PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体之间的协

同作用 CTLA-4又名CD152, 与其配体B7分子结合后诱导T细胞无效应性, 参与免疫反应的负调节^[35]。

Wolchok的团队研究发现, 用Nivolumab和Ipilimumab联合治疗53例晚期黑色素瘤的患者, 该方案组所有患者的ORR为40%。在65%的患者中观察到临床活动证据。在可接受不良反应水平相关的最大剂量下(nivolumab 1 mg/kg与ipilimumab 3 mg/kg), 客观反应率为53%, 肿瘤体积减少80%以上。由此证明, PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体联合治疗在相当比例的患者中可以观察到迅速而深入的肿瘤消退, 必将成为一种可行的易于控制的安全性较高的更快和更深入的肿瘤治疗方案^[36], 恢复和增强针对化疗难治性肿瘤的细胞毒性T细胞应答, 产生持久和具有可耐受的免疫反应, 延长总生存率^[15,36-40]。来自亚利桑那州立大学Lussier等^[41]研究发现, 以转移性骨肉瘤为例, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗使PD-1与PD-L1表达下调, 但是CTLA-4和CD80/CD86表达增加。同时, 研究人员发现使用PD-1/PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体联合治疗方法(Ipilimumab与Opdivo-IO方案), PFS转移性骨肉瘤小鼠大约为60%。这与单独用PD-L1抗体治疗的小鼠的0%的PFS产生鲜明的对比。此外, 与未处理的小鼠相比, 单独的抗CTLA-4治疗没有显示出有益于减缓转移性骨肉瘤的进展的疗效, 这表明抗体阻断策略的组合之间具有协同效应。与单独抗CTLA4或单独使用PD-L1抗体或对照处理的小鼠相比, 在联合治疗的小鼠中, 第25天时肿瘤浸润型淋巴细胞功能得到增强, 对肿瘤的控制产生较好的疗效^[41]。

3.2 PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂协同作用 4-1BB(CD137)属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体家族, 可被淋巴细胞, 包括T细胞和自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞活化诱导, 是最近较为热门的免疫位点协同刺激因子^[42], 4-1BB的刺激性配体(4-1BBL)在抗原呈递细胞上表达, 包括树突细胞(dendritic cells, DC), B细胞和巨噬细胞^[43], 当T细胞或NK细胞识别癌细胞时, 4-1BB出现在其表面, 其作用类似一个“小油门踏板”。在免疫系统激活后, 添加4-1BB激动剂, 锁定4-1BB蛋白, 加强免疫系统对癌细胞的攻击^[44]。

研究发现4-1BB激动剂PD-1抗体联合使

用在ID8小鼠卵巢癌模型和免疫原性较差的B16F10小鼠黑色素瘤细胞高转移模型中表现出了较强的抗肿瘤活性, 影响生存率。在BRAV600E基因驱动黑色素瘤小鼠实验中发现, PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂联合治疗方案有效改善了抗肿瘤的免疫应答, 对肿瘤的控制明显^[33,45-48]。4-1BB激动剂和抗PD-1联合治疗的有效性取决于IFN- γ 和CD8⁺ T细胞的数量, 增加了可用性CD8⁺ T细胞上的靶向治疗性抗体分子。抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂联合治疗引起效应T细胞与记忆T细胞的分化, 其中一个原因是4-1BB激活可以诱导表达一种与T细胞效应/记忆分化有关的转录因子(eomesodermin, Eomes)。肿瘤微环境中, 通过增加的CD8⁺调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)比率和IFN- γ 和Eomes的基因富集表达可以有效地产生抗原特异性CTL应答, 促进抗肿瘤效果, 表现出持久的系统性抗肿瘤反应。此外, 在C57BL/6小鼠中的联合治疗显示除单独使用的4-1BB激动剂发现的已知不良反应外没有产生新的不良反应。4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗足以在侵袭性肿瘤小鼠模型中引发强大的抗肿瘤效应/记忆T细胞应答, 诱导的效应T细胞和记忆T细胞的分化。由此可见4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗或将成为抗肿瘤的新方向之一^[45,49,50]。

3.3 PD-1/PD-L1抗体和CD4抗体之间的协同作用 CD4⁺CD25⁺ Tregs可能被肿瘤表达的自身抗原所诱导, 与肿瘤免疫耐受的维持和抗肿瘤应答的低下有关, 是公认的免疫治疗失败的主要原因之一, 抑制该细胞亚群可起到增强细胞毒性T淋巴细胞的应答效果^[51-54]。日本东京大学Ueha等^[55]研究表明, 用抗PD-1和抗CD4单克隆抗体联合治疗比单一使用抗PD-L1治疗, 对B16F10黑色素瘤模型中肿瘤的生长有显著地协同抑制, 生存率有所延长且在其他肿瘤类型和小鼠品系均有理想的疗效。动物实验证明单独用PD-1/PD-L1抗体单克隆抗体治疗结肠癌不能抑制肿瘤生长, 而用CD4抗体和PD-1/PD-L1单克隆抗体联合治疗可产生较强的协同抑制作用, 减少CD4⁺细胞数量可以促进淋巴结中的肿瘤特异性CD8⁺ T细胞的增殖和并且可以PD-1⁺CD8⁺ T细胞向肿瘤的浸润^[55]。

对整个肿瘤组织进行RT-PCR分析证明使用PD-1/PD-L1抗体和抗CD4的联合治疗组

应用要点

本文在信号通路相互作用的机制、信号通路抑制剂机制和临床研究、临床肿瘤免疫诊治的规范化、多种治疗手段联合的个体化、规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面均有一定的应用价值。

■名词解释

颗粒酶B: 是细胞毒性淋巴细胞, 自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞颗粒中最常见的丝氨酸蛋白酶, 与穿孔素一起分泌以介导靶细胞的凋亡;
4-1BB: 即CD137, 属肿瘤坏死因子受体超家族成员(TNFRSF9), 主要表达于活化的T细胞, 是T细胞协同刺激分子, 其配体为4-1BBL, 二者结合可刺激T细胞(和B细胞)活化和增殖。

与对照组的肿瘤基因的表达水平相比增强了抗肿瘤细胞因子基因 $IFN-\gamma$ 、 TNF , $IFN-\gamma$ 诱导型基因 $Cxcl10$, 促凋亡分子, 穿孔素, 颗粒酶B的表达和编码^[55-57]。用抗CD4和抗PD-1单克隆抗体的联合治疗降低了 $CD8^+$ T细胞中 $CD44^{hi}$ PD-1⁺群体的频率, 并降低了 $CD44^{hi}$ PD-1⁺群体中细胞上PD-1的表达水平。然而, 与单独接受PD-1单克隆抗体的小鼠相比, 接受抗CD4和PD-1单克隆抗体的组合的小鼠中 $CD44^{hi}$ CD137⁺肿瘤反应性T细胞群的数量更多, 这表明抗PD-1单克隆抗体处理实际上不减少血液中肿瘤反应性 $CD8^+$ T细胞的数量, 而是降低这些细胞上PD-1表达的水平, 研究表明抗CD4单克隆抗体与免疫检查点单克隆抗体联合治疗, 尤其是和PD-1/PD-L1单克隆抗体联合治疗方案, 在抗肿瘤方面获得更大的临床疗效, 必将成为肿瘤免疫治疗研究热点之一。^[55]

4 总结

随着对肿瘤机制和信号调控机制研究的重大突破, 尤其包括PD-1/PD-L1抗体、CTLA-4抗体、4-1BB激动剂、CD4抗体等免疫位点调节剂的应用, 在临床控制肿瘤尤其是在实体瘤的治疗中占据了主导地位, PD1/PD-L1抗体与其他多种免疫抗体联合治疗肿瘤的方法逐渐成为主流, 在生存获益及安全性方面都有显著提高。虽然, 免疫抗体联合治疗已经初有成效, 但仍存在很多问题尚待解决。例如信号通路相互作用的机制, 信号通路抑制剂机制和临床研究, 临床肿瘤免疫诊治的规范化, 探讨多种治疗手段联合的个体化, 规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面。PD-1/PD-L1抗体与其他多种免疫位点抑制剂联合方案目前研究的范围还比较局限, 关于这些信号通路及其相关的免疫反应仍有许多需要进一步研究之处, 这些研究结果也将为未来发现新的临床治疗途径提供依据, 使肿瘤患者得到更加安全、有效的治疗。

5 参考文献

- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486-499 [PMID: 26205583 DOI: 10.1038/nri3862]
- McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013; 2: 662-673 [PMID: 24403232 DOI: 10.1002/cam4.106]
- Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM,

- Manne S, Godec J, Khan O, Drake AM, Chen Z, Sen DR, Kurachi M, Barnitz RA, Bartman C, Bengsch B, Huang AC, Schenkel JM, Vahedi G, Haining WN, Berger SL, Wherry EJ. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016; 354: 1160-1165 [PMID: 27789795 DOI: 10.1126/science.aaf2807]
- Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med* 2014; 65: 185-202 [PMID: 24188664 DOI: 10.1146/annurev-med-092012-112807]
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23-35 [PMID: 25621841 DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006]
- Sen DR, Kaminski J, Barnitz RA, Kurachi M, Gerdemann U, Yates KB, Tsao HW, Godec J, LaFleur MW, Brown FM, Tonnerre P, Chung RT, Tully DC, Allen TM, Frahm N, Lauer GM, Wherry EJ, Yosef N, Haining WN. The epigenetic landscape of T cell exhaustion. *Science* 2016; 354: 1165-1169 [PMID: 27789799 DOI: 10.1126/science.aae0491]
- Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, Ivanova Y, Hundal J, Arthur CD, Krebber WJ, Mulder GE, Toebes M, Vesely MD, Lam SS, Korman AJ, Allison JP, Freeman GJ, Sharpe AH, Pearce EL, Schumacher TN, Aebersold R, Rammensee HG, Melief CJ, Mardis ER, Gillanders WE, Artyomov MN, Schreiber RD. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 2014; 515: 577-581 [PMID: 25428507 DOI: 10.1038/nature13988]
- Bengsch B, Johnson AL, Kurachi M, Odorizzi PM, Pauken KE, Attanasio J, Stelekati E, McLane LM, Paley MA, Delgoffe GM, Wherry EJ. Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of $CD8^+$ T Cell Exhaustion. *Immunity* 2016; 45: 358-373 [PMID: 27496729 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.07.008]
- Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral $CD8^+$ T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted $CD8^+$ T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687 [PMID: 16382236 DOI: 10.1038/nature04444]
- Patsoukis N, Brown J, Petkova V, Liu F, Li L,

- Boussiotis VA. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. *Sci Signal* 2012; 5: ra46 [PMID: 22740686 DOI: 10.1126/scisignal.2002796]
- 14 Godec J, Tan Y, Liberzon A, Tamayo P, Bhattacharya S, Butte AJ, Mesirov JP, Haining WN. Compendium of Immune Signatures Identifies Conserved and Species-Specific Biology in Response to Inflammation. *Immunity* 2016; 44: 194-206 [PMID: 26795250 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.006]
 - 15 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
 - 16 Canver MC, Smith EC, Sher F, Pinello L, Sanjana NE, Shalem O, Chen DD, Schupp PG, Vinjamur DS, Garcia SP, Luc S, Kurita R, Nakamura Y, Fujiwara Y, Maeda T, Yuan GC, Zhang F, Orkin SH, Bauer DE. BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. *Nature* 2015; 527: 192-197 [PMID: 26375006 DOI: 10.1038/nature15521]
 - 17 Shin H, Blackburn SD, Blattman JN, Wherry EJ. Viral antigen and extensive division maintain virus-specific CD8 T cells during chronic infection. *J Exp Med* 2007; 204: 941-949 [PMID: 17420267 DOI: 10.1084/jem.20061937]
 - 18 Wherry EJ, Barber DL, Kaech SM, Blattman JN, Ahmed R. Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16004-16009 [PMID: 15505208 DOI: 10.1073/pnas.0407192101]
 - 19 Nanjappa SG, Kim EH, Suresh M. Immunotherapeutic effects of IL-7 during a chronic viral infection in mice. *Blood* 2011; 117: 5123-5132 [PMID: 21436066 DOI: 10.1182/blood-2010-12-323154]
 - 20 Youngblood B, Oestreich KJ, Ha SJ, Duraiswamy J, Akondy RS, West EE, Wei Z, Lu P, Austin JW, Riley JL, Boss JM, Ahmed R. Chronic virus infection enforces demethylation of the locus that encodes PD-1 in antigen-specific CD8(+) T cells. *Immunity* 2011; 35: 400-412 [PMID: 21943489 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.06.015]
 - 21 Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, Sridhara R, Subramaniam S, Pfuma E, Wang Y, Li H, Zhao H, Fourie Zirkelbach J, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017 Feb 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28179454 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0664]
 - 22 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330 [PMID: 25399552 DOI: 10.1056/NEJMoa1412082]
 - 23 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-384 [PMID: 25795410 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8]
 - 24 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833 [PMID: 27718847 DOI: 10.1056/NEJMoa1606774]
 - 25 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luncford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028 [PMID: 25891174 DOI: 10.1056/NEJMoa1501824]
 - 26 Sun J, Xu K, Wu C, Wang Y, Hu Y, Zhu Y, Chen Y, Shi Q, Yu G, Zhang X. PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies. *Tissue Antigens* 2007; 69: 19-27 [PMID: 17212704 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00701.x]
 - 27 Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtneess B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Luncford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717-726 [PMID: 27157491 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3]
 - 28 Bilgin B, Sendur MA, Bülent Akıncı M, Şener Dede D, Yalçın B. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 749-759 [PMID: 28055269 DOI: 10.1080/03007995.2017.1279132]
 - 29 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Hübner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos

同行评价

本文研究内容十分新颖, 对于了解PD-1/PD-L1在肿瘤免疫逃逸方面的相关机制及其在肿瘤临床免疫治疗中的应用情况具有十分重要的指导价值。

- N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 30 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-1437 [PMID: 25452452 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703]
 - 31 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
 - 32 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
 - 33 Homet Moreno B, Mok S, Comin-Anduix B, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Combined treatment with dabrafenib and trametinib with immunostimulating antibodies for BRAF mutant melanoma. *Oncimmunology* 2016; 5: e1052212 [PMID: 27622011 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1052212]
 - 34 Ma YF, Chen C, Li D, Liu M, Lv ZW, Ji Y, Xu J. Targeting of interleukin (IL)-17A inhibits PDL1 expression in tumor cells and induces anticancer immunity in an estrogen receptor-negative murine model of breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 7614-7624 [PMID: 27935862 DOI: 10.18632/oncotarget.13819]
 - 35 Loo K, Daud AI. Inhibitors of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 and Programmed Death 1/Programmed Death 1 Ligand for Metastatic Melanoma, Dual Versus Monotherapy-Summary of Advances and Future Directions for Studying These Drugs. *Cancer J* 2017; 23: 3-9 [PMID: 28114249 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000238]
 - 36 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133 [PMID: 23724867 DOI: 10.1056/NEJMoa1302369]
 - 37 Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4828-4836 [PMID: 22042955 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899]
 - 38 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
 - 39 Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144 [PMID: 23724846 DOI: 10.1056/NEJMoa1305133]
 - 40 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 207-212 [PMID: 22236695 DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009]
 - 41 Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, Blattman JN. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 21 [PMID: 25992292 DOI: 10.1186/s40425-015-0067-z]
 - 42 Wang C, Lin GH, McPherson AJ, Watts TH. Immune regulation by 4-1BB and 4-1BBL: complexities and challenges. *Immunol Rev* 2009; 229: 192-215 [PMID: 19426223 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00765.x]
 - 43 Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy of cancer with 4-1BB. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1062-1070 [PMID: 22532596 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0677]
 - 44 Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, Smith JP, Walker AJ, Kohler ME, Venkateshwara VR, Kaplan RN, Patterson GH, Fry TJ, Orentas RJ, Mackall CL. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* 2015; 21: 581-590 [PMID: 25939063 DOI: 10.1038/nm.3838]
 - 45 Chen S, Lee LF, Fisher TS, Jessen B, Elliott M, Evering W, Logronio K, Tu GH, Tsaparikos K, Li X, Wang H, Ying C, Xiong M, VanArsdale T, Lin JC. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 149-160 [PMID: 25387892 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0118]
 - 46 Dai M, Wei H, Yip YY, Feng Q, He K, Popov V, Hellstrom I, Hellstrom KE. Long-lasting complete regression of established mouse tumors by counteracting Th2 inflammation. *J Immunother* 2013; 36: 248-257 [PMID: 23603859 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182943549]
 - 47 Wei H, Zhao L, Li W, Fan K, Qian W, Hou S, Wang H, Dai M, Hellstrom I, Hellstrom KE, Guo Y. Combinatorial PD-1 blockade and CD137 activation has therapeutic efficacy in murine cancer models and synergizes with cisplatin. *PLoS One* 2013; 8: e84927 [PMID: 24367702 DOI: 10.1371/journal.pone.0084927]
 - 48 Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G.

- Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 6900-6912 [PMID: 23975756 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1550]
- 49 Curran MA, Geiger TL, Montalvo W, Kim M, Reiner SL, Al-Shamkhani A, Sun JC, Allison JP. Systemic 4-1BB activation induces a novel T cell phenotype driven by high expression of Eomesodermin. *J Exp Med* 2013; 210: 743-755 [PMID: 23547098 DOI: 10.1084/jem.20121190]
 - 50 Iborra S, Ramos M, Arana DM, Lázaro S, Aguilar F, Santos E, López D, Fernández-Malavé E, Del Val M. N-ras couples antigen receptor signaling to Eomesodermin and to functional CD8⁺ T cell memory but not to effector differentiation. *J Exp Med* 2013; 210: 1463-1479 [PMID: 23776078 DOI: 10.1084/jem.20112495]
 - 51 Whiteside TL. Disarming suppressor cells to improve immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 283-288 [PMID: 22146892 DOI: 10.1007/s00262-011-1171-7]
 - 52 Alizadeh D, Larmonier N. Chemotherapeutic targeting of cancer-induced immunosuppressive cells. *Cancer Res* 2014; 74: 2663-2668 [PMID: 24778417 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0301]
 - 53 Camisaschi C, De Filippo A, Beretta V, Vergani B, Villa A, Vergani E, Santinami M, Cabras AD, Arienti F, Triebel F, Rodolfo M, Rivoltini L, Castelli C. Alternative activation of human plasmacytoid DCs in vitro and in melanoma lesions: involvement of LAG-3. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1893-1902 [PMID: 24441096 DOI: 10.1038/jid.2014.29]
 - 54 Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2667-2676 [PMID: 20821731 DOI: 10.1002/eji.201040839]
 - 55 Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. Robust Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 631-640 [PMID: 25711759 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0190]
 - 56 Furuta J, Inozume T, Harada K, Shimada S. CD271 on melanoma cell is an IFN- γ -inducible immunosuppressive factor that mediates downregulation of melanoma antigens. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1369-1377 [PMID: 24226422 DOI: 10.1038/jid.2013.490]
 - 57 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800 [PMID: 12091876 DOI: 10.1038/nm730]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英

■背景资料

溶酶体相关4次跨膜蛋白β(lysosome associated protein transmembrane-4β, *LAPTM4B*)基因-35蛋白在多种恶性肿瘤组织中的表达显著高于正常组织, 其过表达与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在多种肿瘤组织中表达, 但在不同的肿瘤中对侵袭转移及预后判断的作用存在争议。

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英, 滨州医学院病理学教研室 山东省烟台市 264003

陈会, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的分子病理研究。

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2011HM073; 滨州医学院大学生科技创新活动基金资助项目, Nos. BY2015DKCX020, BY2016DKCX008。

作者贡献分布: 此课题由刘鲁英设计; 研究过程由陈会、周升飞、辛瑞、刘钰及王凯旋操作完成; 数据分析与论文写作由陈会与刘鲁英完成。

通讯作者: 刘鲁英, 副教授, 264003, 山东省烟台市莱山区观海路346号, 滨州医学院病理学教研室。lilixq@126.com
电话: 0535-6913215

收稿日期: 2017-03-11
修回日期: 2017-03-30
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-18

Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Hui Chen, Sheng-Fei Zhou, Rui Xin, Yu Liu, Kai-Xuan Wang, Lu-Ying Liu

Hui Chen, Sheng-Fei Zhou, Rui Xin, Yu Liu, Kai-Xuan Wang, Lu-Ying Liu, Department of Pathology, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2011HM073; Innovation Foundation for Students of Binzhou Medical University, No. BY2015DKCX020 and No. BY2016DKCX008.

Correspondence to: Lu-Ying Liu, Associate Professor, Department of Pathology, Binzhou Medical University, 346 Guanhai Road, Laishan District, Yantai 264003, Shandong Province, China. lilixq@126.com

Received: 2017-03-11

Revised: 2017-03-30

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To detect the expression of lysosome-associated protein transmembrane-4β (*LAPTM4B*) and connective tissue growth factor (CTGF) in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG), and to analyze their clinical significance.

METHODS

Immunohistochemistry and Western blot methods were used to detect the expression of *LAPTM4B*-35 and CTGF in 137 cases of AEG tissue samples. The correlation between the expression of *LAPTM4B*-35, CTGF and clinicopathologic parameters was analyzed. We also analyzed the value of *LAPTM4B*-35 and CTGF protein expression in predicting the prognosis of AEG patients.

RESULTS

High expression of *LAPTM4B*-35 was detected in 89.1% of AEG tissues. High expression of *LAPTM4B*-35 was more frequently detected in cases with distant metastasis ($P = 0.011$) and in stage III or IV cases ($P = 0.026$). High expression of CTGF was detected in 51.1% of cases. Patients with high CTGF expression showed a higher incidence of distant metastasis ($P = 0.033$), and the tumor diameter in this group was much bigger than that in cases with low CTGF expression ($P = 0.021$).

■同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学肝胆外科研究所; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

The expression of LAPTM4B-35 was correlated with that of CTGF in AEG tissues ($r = 0.218$; $P = 0.010$). Patients with high LAPTM4B-35 or CTGF expression had the worst outcome in terms of overall survival compared with the low expression group ($P < 0.001$). Cox regression analysis of 137 patients showed that high LAPTM4B-35 expression ($P < 0.001$), distant metastasis ($P < 0.001$), lymph nodes metastasis ($P = 0.007$), intravascular cancer emboli ($P = 0.022$), and sex ($P < 0.001$) were independent prognostic factors.

CONCLUSION

The expression of LAPTM4B-35 and CTGF in AEG is closely correlated with tumor progression and metastasis. LAPTM4B-35 has significant value in predicting the prognosis of AEG patients.

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

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Lysosome-associated protein transmembrane-4 β ; Connective tissue growth factor; Metastasis

Chen H, Zhou SF, Xin R, Liu Y, Wang KX, Liu LY. Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1240-1247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1240.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1240>

摘要

目的

探讨溶酶体相关4次跨膜蛋白 β (lysosome-associated protein transmembrane-4 β , LAPTM4B)基因-35及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)蛋白在食管胃交界部腺癌组织中的表达及其意义。

方法

采用免疫组织化学染色及蛋白印迹分析检测137例食管胃交界部腺癌组织中LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达情况, 分析蛋白表达与患者临床病理参数的关系及对患者预后的影响。

结果

LAPTM4B-35蛋白在89.1%的食管胃交界部腺癌组织中呈高表达状态, LAPTM4B-35高表达组癌细胞发生远处转移($P = 0.011$)、

肿瘤进展至TNM III/IV期($P = 0.026$)显著多于低表达组。CTGF蛋白在51.1%的癌组织中呈高表达状态, CTGF高表达组发生远处转移($P = 0.033$)、肿瘤直径 >5 cm($P = 0.021$)均多于低表达组。癌组织中LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达之间呈正相关关系($r = 0.218$, $P = 0.010$)。单因素生存分析显示LAPTM4B-35、CTGF蛋白高表达的患者其术后生存时间分别显著低于LAPTM4B-35、CTGF蛋白低表达的患者(双侧log-rank检验, $P < 0.001$)。LAPTM4B-35蛋白表达($P < 0.001$)、发生远处转移($P < 0.001$)、淋巴结转移($P = 0.007$)、查见脉管癌栓($P = 0.022$)及患者性别($P < 0.001$)是影响食管胃交界部腺癌患者的独立预后因子。

结论

LAPTM4B-35及CTGF蛋白的高表达与肿瘤的侵袭转移及不良预后密切相关。

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

关键词: 食管胃交界部腺癌; 溶酶体相关4次跨膜蛋白 β 基因-35; 结缔组织生长因子; 肿瘤转移

核心提要: 食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)对人类健康的危害越来越受到重视。本研究发现溶酶体相关四次跨膜蛋白 β (lysosome-associated protein transmembrane-4 β , LAPTM4B)-35及结缔组织生长因子蛋白在AEG组织中的高表达与肿瘤的侵袭转移密切相关, 同时LAPTM4B基因-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因素, 这有助于揭示AEG的发生发展机制, 为探讨AEG治疗新途径提供依据。

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英. LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1240-1247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1240.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1240>

0 引言

近年来胃癌(gastric carcinoma, GC)的发病率和死亡率在世界范围内明显下降^[1,2], 但是食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)作为一种独立的临床病理类型, 其发病率和死亡率反而有明显上升的趋势^[3,4]。大多数AEG确诊时已进

■ 研究前沿

LAPTM4B基因参与多种恶性肿瘤的发生与发展过程, 但是在食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)中, LAPTM4B是否参与其侵袭转移过程尚不清楚。

■ 相关报道

LAPTM4B基因可能通过激活*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*等原癌基因表达, 上调cyclin D1和cyclin E等细胞周期, 调节蛋白表达, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进PI3K/AKT、表皮生长因子受体信号通路活化等机制增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力。

展至晚期, 因此其五年生存率常低于30%。肿瘤细胞的浸润和转移是导致患者预后不良的重要原因^[5], 因此研究与肿瘤侵袭、转移相关的分子机制并寻找相应的靶向治疗途径, 是目前研究的重要内容。溶酶体相关四次跨膜蛋白 β (lysosome-associated protein transmembrane-4 β , LAPTM4B)基因是近年来发现的癌基因, LAPTM4B-35蛋白在多种实体肿瘤组织中表达上调, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡, 诱导肿瘤细胞自噬等, 与多种肿瘤的预后不良相关^[6]。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是CCN家族的成员之一, 研究^[7,8]发现CTGF高表达与结肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤的浸润和转移相关。因此, 本研究通过免疫组织化学染色、蛋白印迹分析研究AEG组织中LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达及其与肿瘤侵袭、转移的关系, 为揭示AEG侵袭、转移的机制, 寻找新的治疗靶点等提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集滨州医学院附属医院存档的AEG病例137例, 其中男性105例, 女性32例, 平均年龄58.1岁(31-78岁), 肿瘤的直径、分化程度、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及食管内癌栓等临床病理参数如表1。患者术前均未接受放疗、化疗及生物治疗。本研究经过医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。手术切除的AEG标本均经4%中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μ m切片备用。10例-80 $^{\circ}$ C冻存的肿瘤标本进行蛋白印迹分析, 验证免疫组织化学染色结果。

1.2 方法

1.2.1 二步法免疫组织化学染色: 4 μ m的石蜡切片经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 3%的H₂O₂封闭内源性过氧化物酶后进行抗原修复(高压锅热修复, EDTA, pH 8.0, 3 min)。滴加一抗(兔抗人LAPTM4B-35多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司, 工作浓度为1:100; 鼠抗人CTGF单克隆抗体购自R&D公司, 工作浓度为1:100)。辣根过氧化物酶标记的通用型二抗(PV-9000, 购自北京中杉金桥有限公司)检测一抗, DAB显色。用已证实的LAPTM4B-35及CTGF染色阳性、阴性的组织为对照, 用PBS代替一抗为空白对照。

1.2.2 免疫组织化学染色结果判定: LAPTM4B-35

蛋白染色定位于胞浆和胞膜, CTGF蛋白染色定位于胞浆, 最终染色结果分为低表达与高表达。首先判断染色强度并评分如下: 0 = 阴性表达, 1 = 弱表达(浅棕色), 2 = 强表达(棕色至深棕色); 判断染色范围并评分如下: 0 = 无阳性染色细胞或阳性染色细胞比例 \leq 10%, 1 = 11%-50%的细胞染色为阳性, 2 \geq 50%的细胞染色为阳性。染色强度与染色范围评分相加, 根据评分之和将染色结果分为低表达与高表达: 低表达 = 评分之和为0、1, 高表达 = 评分之和为2、3、4。

1.2.3 蛋白免疫印迹实验: -80 $^{\circ}$ C冰箱中保存的AEG组织及癌旁组织各50 mg, 加入预冷的裂解液, 提取蛋白质, 测定蛋白质浓度后, 每孔加入50 μ g蛋白样品进行电泳, PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭后加入一抗(兔抗人LAPTM4B-35多克隆抗体, 工作浓度为1:300; 鼠抗人CTGF单克隆抗体, 工作浓度为1:1000), 4 $^{\circ}$ C过夜, 加二抗, 室温孵育1 h, ECL显影, β -actin为内参对照。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析。卡方检验 χ^2 分析LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达与临床病理参数之间的关系, 蛋白表达对生存率的影响采用Log-rank检验并做Kaplan-Meier生存曲线进行单因素生存分析。建立多因素Cox回归模型分析影响生存的独立预后因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白的表达情况 免疫组织化学染色结果显示LAPTM4B-35蛋白染色定位于癌细胞胞浆(图1A), 137例AEG中, 癌细胞LAPTM4B-35蛋白高表达122例(122/137, 89.1%), 低表达15例(15/137, 10.9%)。CTGF蛋白染色定位于癌细胞胞浆(图1B), 137例AEG中, 癌细胞中CTGF蛋白高表达70例(70/137, 51.1%), 低表达67例(67/137, 48.9%)。癌旁组织中LAPTM4B-35及CTGF在胃黏膜腺体中均呈不表达或低表达(图1C, 1D)。蛋白免疫印迹实验证实了LAPTM4B-35蛋白及CTGF蛋白在AEG组织内表达, AEG组织与癌旁组织相比LAPTM4B-35蛋白及CTGF蛋白的表达差异有统计学意义($P<0.001$, 图2)。

2.2 LAPTM4B-35蛋白在AEG组织中的表达与患者临床病理参数的关系 LAPTM4B-35蛋白呈高表达的患者中有38例发生远处转移(38/122, 31.1%), LAPTM4B-35蛋白呈低表达

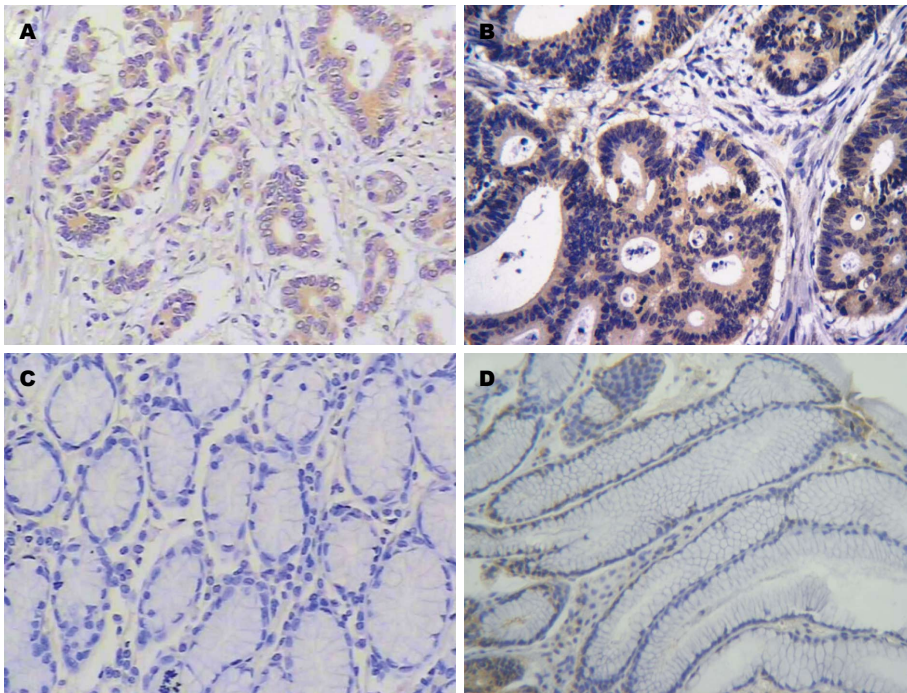


图 1 免疫组织化学染色结果(×200). A: LAPTM4B-35蛋白在AEG组织中的表达; B: CTGF蛋白在AEG组织中的表达; C: LAPTM4B-35蛋白表达在癌旁组织中呈阴性; D: CTGF蛋白表达在癌旁组织中呈阴性. AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

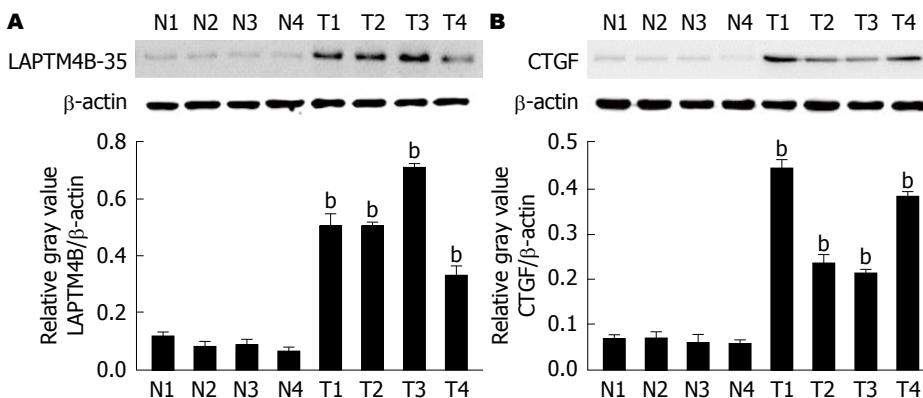


图 2 蛋白免疫印迹实验结果. A: LAPTM4B-35蛋白在AEG组织及癌旁组织中表达, 分子量约35-kD; B: CTGF蛋白在AEG组织及癌旁组织中表达, 分子量约38-kD. ^b $P < 0.0001$, AEG组织vs癌旁组织. β -actin为内参对照. AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

的患者中0例发生远处转移, 二者之间存在显著差异($P = 0.011$); LAPTM4B-35蛋白呈高表达的患者中有104例TNM分期为III/IV期(104/122, 85.2%), LAPTM4B-35蛋白呈低表达的患者中有9例TNM分期为III/IV期(9/15, 60%), 二者之间存在显著差异($P = 0.026$). 但是患者的年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、是否查见脉管癌栓及是否发生淋巴结转移在LAPTM4B-35蛋白高表达与低表达患者之间的差异无统计学意义(表1).

2.3 CTGF蛋白在AEG组织中的表达与患者临

床病理参数的关系 CTGF蛋白高表达的患者与低表达的患者相比较, 发生远处转移更常见(35.7% vs 19.4%), 二者之间存在显著差异($P = 0.033$); CTGF蛋白呈高表达的患者中有48例肿瘤直径超过5 cm(48/70, 68.6%), CTGF蛋白呈低表达的患者中有33例肿瘤直径超过5 cm(33/67, 49.3%), 二者之间差异具有显著性($P = 0.021$); 在中高分化的肿瘤组织中CTGF蛋白表达水平更高(60.3% vs 43.2%), 其差异具有统计学意义($P = 0.046$). 但是患者的年龄、性别、TNM分期、是否查见脉管癌栓及是否发

创新点

本研究提示LAPTM4B-35蛋白的异常高表达参与了AEG的发生发展过程, LAPTM4B-35蛋白高表达的患者术后生存时间显著少于该蛋白低表达的患者, LAPTM4B-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因子.

应用要点

本研究有助于揭示AEG这一特殊肿瘤类型的发生发展机制,为探讨AEG新的有效的治疗途径提供理论依据。

表 1 LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达与患者临床病理特征之间的关系

	<i>n</i>	LAPTM4B-35		<i>P</i> 值	CTGF		<i>P</i> 值
		低	高		低	高	
年龄(岁)				0.371 ¹			0.359
≤55	40	6	34		22	18	
>55	97	9	88		45	52	
性别				1.000 ¹			0.887
男	105	12	93		51	54	
女	32	3	29		16	16	
肿瘤直径(cm)				0.110			0.021
<5	56	9	47		34	22	
≥5	81	6	75		33	48	
分化				0.622			0.046
中高分化	63	6	57		25	38	
低分化	74	9	65		42	32	
淋巴结转移				0.418 ¹			0.106
阴性	18	3	15		12	6	
阳性	119	12	107		55	64	
远处转移				0.011 ¹			0.033
阴性	99	15	84		54	45	
阳性	38	0	38		13	25	
脉管癌栓				0.759 ¹			0.463
阴性	37	3	34		20	17	
阳性	100	12	88		47	53	
TNM分期				0.026 ¹			0.142
I + II	24	6	18		15	9	
IV+III	113	9	104		52	61	

¹Fisher's精确概率法. LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

表 2 AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达的相关关系

	<i>n</i>	LAPTM4B-35		<i>P</i> 值	<i>r</i> 值
		低	高		
CTGF				0.010	0.218
低	67	12	55		
高	70	3	67		

AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

生淋巴结转移在CTGF蛋白高表达与低表达患者之间的差异无统计学意义(表1).

2.4 AEG组织中LAPTM4B-35与CTGF蛋白表达的相关性分析 免疫组织化学染色结果显示, LAPTM4B-35蛋白呈低表达的15例AEG组织中, 其中12例CTGF蛋白表达也呈低表达(12/15, 80%), LAPTM4B-35蛋白高表达的122例胃癌组织中, 其中67例CTGF蛋白呈高表达(67/122,

54.9%), LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达之间呈正相关关系($r = 0.218, P = 0.010$, 表2).

2.5 AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达的单因素生存分析 单因素生存分析结果显示: AEG组织中LAPTM4B-35蛋白高表达、CTGF蛋白高表达的患者其术后生存时间分别显著低于LAPTM4B-35蛋白低表达、CTGF蛋白低表达的患者(双侧Log-rank检验, $P < 0.001$, 图3).

表 3 AEG患者COX比例风险模型预后多因素分析

变量	B	SE	RR(95%CI)	P值
LAPTM4B-35表达				
高vs低	2.344	0.604	10.427(3.191-34.072)	<0.001
远处转移				
阳性vs阴性	0.935	0.239	2.547(1.594-4.071)	<0.001
淋巴结转移				
阳性vs阴性	1.358	0.506	3.890(1.444-10.477)	0.007
脉管癌栓				
阳性vs阴性	0.668	0.291	1.950(1.103-3.449)	0.022
性别				
男vs女	1.165	0.261	3.207(1.922-5.350)	<0.001

■ 名词解释

食管胃交界部腺癌是指累及食管-胃交界处的腺癌。

AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白 β 基因。

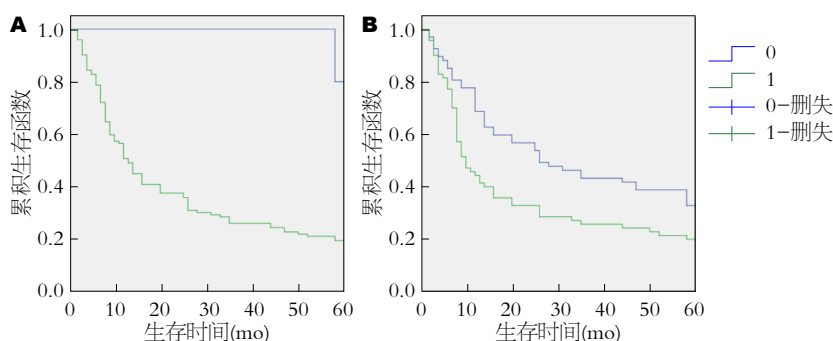


图 3 单因素生存分析生存曲线。A: AEG组织中LAPTM4B-35蛋白低表达的患者其术后生存时间显著长于高表达的患者, Log-rank值为18.739, $P < 0.001$; B: AEG组织中CTGF蛋白低表达的患者其术后生存时间显著长于高表达的患者, Log-rank值为6.315, $P = 0.012$ 。AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白 β 基因; CTGF: 结缔组织生长因子。

2.6 AEG患者预后影响因子的多因素分析 建立Cox比例风险模型进行预后多因素分析, 结果发现LAPTM4B-35蛋白表达($P < 0.001$)、发生远处转移($P < 0.001$)、淋巴结转移($P = 0.007$)、查见脉管癌栓($P = 0.022$)及患者性别($P < 0.001$)是影响AEG患者的独立预后因子(表3)。而CTGF蛋白表达、患者年龄、肿瘤直径、分化程度、TNM分期等因素未进入方程。

3 讨论

2000年世界卫生组织出版的《Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System》中将食管胃交界部腺癌作为一种独立的肿瘤类型将其与食管癌和胃癌区分开。研究^[3]发现虽然在世界范围内食管癌和胃癌的发病率呈下降趋势, 但是食管胃交界部腺癌的发病率上升较快, 其发病机制和生物学特征均表现出与远端胃癌及食管癌之间存在明显差异, 因此将其作为一

种独立的肿瘤类型进行研究是非常必要的。

LAPTM4B基因是由北京大学医学部刘军建、邵根泽等通过荧光差异显示技术筛选出来的一条在成人正常肝组织中表达很低而在大多数肝癌组织中表达高度上调的cDNA片段^[9]。该基因定位于8q22.1, 包含7个外显子, 6个内含子, 编码分子量为35-kD(317aa)和24-kD(226aa)的2个溶酶体4次跨膜蛋白。目前大量的研究结果发现LAPTM4B-35蛋白在多种恶性肿瘤组织中, 如肝癌^[10,11]、肺癌^[12]、乳腺癌^[13]、胰腺癌^[14]、结肠癌^[15]、卵巢癌^[16]、宫颈癌^[17]等表达显著高于正常组织, 其过表达与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关。我们前期研究也发现LAPTM4B-35蛋白在胃癌组织中表达显著升高, 并与患者预后不良密切相关^[18], 这与Cheng等^[19]研究结果是一致的。在本研究中, LAPTM4B-35蛋白在89.1%的AEG组织中呈高表达状态, 肿瘤细胞LAPTM4B-35

同行评价

食管胃交界部腺癌作为一种独立的临床病理类型, 对其进行研究, 具有重要的临床意义. LAPTM4B在食道-胃交界处恶性肿瘤的细胞中有异常表达, 与肿瘤的转移、分期及预后存在密切相关, 并与CTGF的表达存在一定相关性. 本研究结合临床热点, 对临床具有一定指导价值.

蛋白高表达与低表达相比更多患者肿瘤发生远处转移, 进展至TNM III/IV期的病例更多. *LAPTM4B*基因可能通过激活*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*等原癌基因表达, 上调cyclin D1和cyclin E等细胞周期调节蛋白表达^[20,21], 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进PI3K/AKT^[22]、表皮生长因子受体信号通路活化^[23,24]等机制增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力. 因此本研究结果提示LAPTM4B-35蛋白的异常高表达参与了AEG的发生发展过程, 同时还发现LAPTM4B-35蛋白高表达的患者术后生存时间显著少于该蛋白低表达的患者, LAPTM4B-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因子.

CTGF是CCN家族的成员之一, 广泛表达于人类多种组织中, 参与创伤愈合、血管生成等生命活动, 还可调节细胞与细胞外基质的相互作用. 近年来发现CTGF在多种肿瘤组织中表达, 但在不同的肿瘤中对侵袭转移及预后判断的作用存在争议. 我们前期的研究报道CTGF的高表达与胃癌的侵袭转移密切相关^[25], 这与乳腺癌^[26]、结肠癌^[7]中CTGF的研究结果一致, 但也有部分研究^[27]认为CTGF低表达促进肿瘤的侵袭转移. 本研究中发现CTGF高表达的患者与低表达的患者相比, 更多发生远处转移, 肿瘤的体积更大. CTGF是转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)的重要靶基因^[28]. TGF- β 在肿瘤中起双向调节作用, 在肿瘤发生的早期TGF- β 是肿瘤抑制基因, 但是随着肿瘤进展, 其肿瘤抑制作用消失, 转而促进肿瘤转移^[29,30]. AEG患者由于其症状不典型, 患者确诊时往往已经是进展至晚期, 因此可能通过TGF- β 上调CTGF的表达, 从而促进肿瘤的侵袭转移. 研究还发现CTGF蛋白过表达能活化Wnt/ β -catenin信号通路, 上调cyclin D1等. CTGF在AEG中发挥促进作用的确切机制尚需更深入的实验证实.

本研究还发现LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达呈正相关关系. 在我们前期的研究中发现LAPTM4B-35蛋白过表达可能降低细胞与细胞之间的黏附, 促进上皮细胞向间质细胞转化(结果尚未发表). 而CTGF是TGF- β 的重要靶基因, TGF- β 能诱导细胞发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 与肿瘤的侵袭密切相关. 因此LAPTM4B-35与CTGF在AEG的侵袭转移中, 二者之间作用的

关系及其机制尚需进一步研究.

总之, 本研究首次在AEG这一独立的肿瘤类型中研究LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达, 发现LAPTM4B-35及CTGF蛋白的高表达与肿瘤的侵袭转移密切相关, 高表达的患者术后生存时间明显比低表达患者短, 同时LAPTM4B-35蛋白表达还是影响AEG患者的独立预后因素. 在接下来的研究中, 尚需对LAPTM4B-35及CTGF促进肿瘤侵袭转移的机制进行探讨, LAPTM4B-35及CTGF之间的关系及其内在机制也需要进行深入研究, 这将有助于揭示AEG的发生发展机制, 为探讨AEG新的、有效的治疗途径提供理论依据.

参考文献

- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-673 [PMID: 19382179 DOI: 10.1002/ijc.24290]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- He YT, Hou J, Chen ZF, Qiao CY, Song GH, Meng FS, Jin HX, Chen C. Trends in incidence of esophageal and gastric cardia cancer in high-risk areas in China. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 71-76 [PMID: 18287862 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3282b6fd97]
- 施贵冬, 罗志林, 付茂勇, 田东, 张霖, 张科平. 国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会第7版食管癌和胃癌TNM分期系统在预测食管胃交界腺癌Siewert II型患者预后中的价值. *中华肿瘤杂志* 2014; 36: 916-921
- 马海波, 王爽, 魏克飞, 孙小梁. 胃癌根治术后生存状态的5年随访. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2920-2924
- Meng Y, Wang L, Chen D, Chang Y, Zhang M, Xu JJ, Zhou R, Zhang QY. LAPTM4B: an oncogene in various solid tumors and its functions. *Oncogene* 2016; 35: 6359-6365 [PMID: 27212036 DOI: 10.1038/onc.2016.189]
- Ubink I, Verhaar ER, Kranenburg O, Goldschmeding R. A potential role for CCN2/CTGF in aggressive colorectal cancer. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 223-227 [PMID: 27613407 DOI: 10.1007/s12079-016-0347-5]
- Cheng TY, Wu MS, Hua KT, Kuo ML, Lin MT. Cyr61/CTGF/Nov family proteins in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1694-1700 [PMID: 24587648 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1694]
- Shao GZ, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Liu JJ, Rui JA, Wei X, Ye DX. Molecular cloning and characterization of LAPTM4B, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5060-5069 [PMID: 12902989 DOI: 10.1038/sj.onc.1206832]
- Peng C, Zhou RL, Shao GZ, Rui JA, Wang SB, Lin

- M, Zhang S, Gao ZF. Expression of lysosome-associated protein transmembrane 4B-35 in cancer and its correlation with the differentiation status of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2704-2708 [PMID: 15884107 DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2704]
- 11 Liu XR, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Jin YY, Lin M, Rui JA, Ye DX. Structure analysis and expressions of a novel tetratransmembrane protein, lysosoma-associated protein transmembrane 4 beta associated with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1555-1559 [PMID: 15162524 DOI: 10.3748/wjg.v10.i11.1555]
 - 12 Kong F, Gao F, Chen J, Sun Y, Zhang Y, Liu H, Li X, Yang P, Zheng R, Liu G, Jia Y. Overexpressed LAPTM4B-35 is a risk factor for cancer recurrence and poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 56193-56199 [PMID: 27486880 DOI: 10.18632/oncotarget.10907]
 - 13 Xiao M, Jia S, Wang H, Wang J, Huang Y, Li Z. Overexpression of LAPTM4B: an independent prognostic marker in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 661-667 [PMID: 23292099 DOI: 10.1007/s00432-012-1368-y]
 - 14 Zhang G, Liang Y, Huang Y, Chen Y, Zhou R. Elevated lysosome-associated protein transmembrane-4 β -35 is an independent prognostic marker in pancreatic carcinoma. *J Int Med Res* 2012; 40: 1275-1283 [PMID: 22971479 DOI: 10.1177/147323001204000406]
 - 15 Kang Y, Yin M, Jiang W, Zhang H, Xia B, Xue Y, Huang Y. Overexpression of LAPTM4B-35 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2012; 204: 677-683 [PMID: 22578410 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.003]
 - 16 Yin M, Li C, Li X, Lou G, Miao B, Liu X, Meng F, Zhang H, Chen X, Sun M, Ling Q, Zhou R. Overexpression of LAPTM4B is associated with poor prognosis and chemotherapy resistance in stages III and IV epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 29-36 [PMID: 21416470 DOI: 10.1002/jso.21912]
 - 17 Meng F, Tan S, Liu T, Song H, Lou G. Predictive significance of combined LAPTM4B and VEGF expression in patients with cervical cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 4849-4855 [PMID: 26526574 DOI: 10.1007/s13277-015-4319-9]
 - 18 Liu L, Xu X, Jing L, Zhou G, Cao Z, Han Y, Zhou R. Lysosomal-associated protein transmembrane 4 Beta-35 overexpression is a novel independent prognostic marker for gastric carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0118026 [PMID: 25689860 DOI: 10.1371/journal.pone.0118026]
 - 19 Cheng X, Zheng Z, Bu Z, Wu X, Zhang L, Xing X, Wang X, Hu Y, Du H, Li L, Li S, Zhou R, Wen XZ, Ji JF. LAPTM4B-35, a cancer-related gene, is associated with poor prognosis in TNM stages I-III gastric cancer patients. *PLoS One* 2015; 10: e0121559 [PMID: 25849595 DOI: 10.1371/journal.pone.0121559]
 - 20 Liu X, Xiong F, Wei X, Yang H, Zhou R. LAPTM4B-35, a novel tetratransmembrane protein and its PPRP motif play critical roles in proliferation and metastatic potential of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2009; 100: 2335-2340 [PMID: 19843073 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01346.x]
 - 21 Zhou L, He XD, Yu JC, Zhou RL, Yang H, Qu Q, Rui JA. Overexpression of LAPTM4B promotes growth of gallbladder carcinoma cells in vitro. *Am J Surg* 2010; 199: 515-521 [PMID: 19954766 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.03.031]
 - 22 Yang H, Xiong F, Wei X, Yang Y, McNutt MA, Zhou R. Overexpression of LAPTM4B-35 promotes growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2010; 294: 236-244 [PMID: 20202745 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.02.006]
 - 23 Tan X, Sun Y, Thapa N, Liao Y, Hedman AC, Anderson RA. LAPTM4B is a PtdIns(4,5)P₂ effector that regulates EGFR signaling, lysosomal sorting, and degradation. *EMBO J* 2015; 34: 475-490 [PMID: 25588945 DOI: 10.15252/embj.201489425]
 - 24 Tan X, Thapa N, Sun Y, Anderson RA. A kinase-independent role for EGF receptor in autophagy initiation. *Cell* 2015; 160: 145-160 [PMID: 25594178 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.006]
 - 25 Liu L, Li Z, Feng G, You W, Li J. Expression of connective tissue growth factor is in agreement with the expression of VEGF, VEGF-C, -D and associated with shorter survival in gastric cancer. *Pathol Int* 2007; 57: 712-718 [PMID: 17922682 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02162.x]
 - 26 Chien W, O'Kelly J, Lu D, Leiter A, Sohn J, Yin D, Karlan B, Vadgama J, Lyons KM, Koeffler HP. Expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in breast cancer cells is associated with increased migration and angiogenesis. *Int J Oncol* 2011; 38: 1741-1747 [PMID: 21455569 DOI: 10.3892/ijo.2011.985]
 - 27 Jiang WG, Watkins G, Fodstad O, Douglas-Jones A, Mokbel K, Mansel RE. Differential expression of the CCN family members Cyr61, CTGF and Nov in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 781-791 [PMID: 15613452 DOI: 10.1677/erc.1.00825]
 - 28 Mason RM. Connective tissue growth factor(CCN2), a pathogenic factor in diabetic nephropathy. What does it do? How does it do it? *J Cell Commun Signal* 2009; 3: 95-104 [PMID: 19214781 DOI: 10.1007/s12079-009-0038-6]
 - 29 Weeks BH, He W, Olson KL, Wang XJ. Inducible expression of transforming growth factor beta1 in papillomas causes rapid metastasis. *Cancer Res* 2001; 61: 7435-7443 [PMID: 11606377]
 - 30 Muraoka RS, Dumont N, Ritter CA, Dugger TC, Brantley DM, Chen J, Easterly E, Roebuck LR, Ryan S, Gotwals PJ, Koteliansky V, Arteaga CL. Blockade of TGF-beta inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases. *J Clin Invest* 2002; 109: 1551-1559 [PMID: 12070302 DOI: 10.1172/JCI15234]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制

张婉君, 陈阳, 张娜

■背景资料

胃癌的发病率位居全球第4位, 全球每年约有73800人死于胃癌, 传统的治疗方式往往具有较大的不良反应, 治疗费用高, 给患者及家庭带来了沉重的负担。有研究发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株、肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用。

张婉君, 陈阳, 张娜, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

张婉君, 药师, 主要从事临床药学方面的研究。

作者贡献分布: 张婉君进行课题设计、数据分析及论文写作; 陈阳与张娜负责数据收集; 张婉君负责论文撰写。

通讯作者: 张婉君, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科。
wanjun147@163.com
电话: 0576-82518301

收稿日期: 2017-03-23
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-24
在线出版日期: 2017-05-18

Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901

Wan-Jun Zhang, Yang Chen, Na Zhang

Wan-Jun Zhang, Yang Chen, Na Zhang, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wan-Jun Zhang, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. wanjun147@163.com

Received: 2017-03-23
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-04-24
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of nitidine chloride on

cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901, and to explore the underlying mechanisms.

METHODS

After SGC7901 cells were treated with different concentrations of nitidine chloride (0, 5, 10, 20 or 40 $\mu\text{mol/L}$), cell survival was determined by MTT assay, cell morphology was observed by Hoechst staining, cell apoptosis was measured by Annexin V-FITC/PI double staining, and mitochondrial membrane potential was examined by JC-1 staining. Furthermore, the expression of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9, cleaved PARP and their respective un-cleaved protein was detected by Western blot.

RESULTS

Nitidine chloride decreased SGC7901 cell survival in a dose- and time-dependent manner. Hoechst and Annexin V-FITC/PI double staining showed increased apoptotic cells after nitidine chloride treatment. In addition, nitidine chloride treatment significantly increased the protein expression of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9 and cleaved PARP, while the expression their respective un-cleaved protein was reduced.

CONCLUSION

Nitidine chloride can decrease SGC7901 cell survival and increase cell apoptosis possibly via inhibition of mitochondrial-dependent pathways.

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

■同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院

Key Words: Nitidine chloride; SGC7901 cells; Apoptosis; Mitochondria

Zhang WJ, Chen Y, Zhang N. Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1248-1254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.2017.25.14.1248>

摘要

目的

探讨氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响, 并研究其可能的初步机制。

方法

MTT法检测不同浓度氯化两面针碱(0、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$)对胃癌细胞株SGC7901存活率的影响; Hoechst染色观察SGC7901细胞的形态学; Annexin V-FITC/PI双染法检测SGC7901细胞的凋亡; JC-1单标法检测细胞内线粒体膜电位变化; 免疫印迹法检测caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体与其各自未激活体的蛋白表达变化。

结果

SGC7901的存活率随着氯化两面针碱浓度的增加而逐渐下降, 并与时间呈正相关; Hoechst染色与Annexin V-FITC/PI双染法结果分别显示氯化两面针碱干预后SGC7901细胞的凋亡特征更显著, 细胞凋亡率明显增多; 经过氯化两面针碱处理后, SGC7901细胞线粒体膜电位显著下降, caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体蛋白表达水平显著上升, 其未激活体蛋白表达明显下降。

结论

氯化两面针碱呈浓度依赖性抑制SGC7901细胞的存活率, 增加细胞凋亡率, 可能是通过激活内源性线粒体通路有关。

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

关键词: 氯化两面针碱; 胃癌细胞株SGC7901; 凋亡; 线粒体

核心提要: 氯化两面针碱呈浓度依赖性抑制SGC7901细胞的存活率, 增加细胞凋亡率, 可能是通过激活内源性线粒体通路, 降低线粒体膜电位, 增加caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体蛋白表达水平而发挥作用。

张婉君, 陈阳, 张娜. 氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1248-1254 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.2017.25.14.1248>

0 引言

胃癌是全世界范围内发病率最高的恶性肿瘤之一, 其发病率位居全球第4位, 全球每年约有73800人死于胃癌, 约占全球癌症死亡总数的9.7%, 死亡率仅次于肺癌, 位居第2位^[1-3]。早期胃癌不出现典型的临床表现, 所以大多数患者确诊后已经是中晚期, 恶性程度高, 复发率与转移率高, 预后不良, 5年后生存率仅为20%-30%^[4-7]。主要的临床治疗手段是手术、手术结合放疗以及分子生物学如靶向治疗等, 但这些治疗方式往往具有较大的不良反应, 治疗费用高, 给患者及家庭带来了沉重的负担^[8,9]。我国中医药及其有效成分具有安全可靠, 价格低廉, 来源广泛等优势, 越来越得到国内学者的广泛关注。两面针是我国芸香科植物, 氯化两面针碱是其提取物中主要的有效成分, 属于苯腈菲啶类生物碱^[10], 其结果是如图1所示。研究^[11]表明氯化两面针碱的抗肿瘤作用机制可能与其结构有关, 亲核基团与芳环对DNA碱基对的嵌入作用以及分子中正电荷与生物大分子上负电荷的静电作用。另有学者研究^[12,13]发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株, 肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 细胞培养: 将冻存在液氮中的SGC7901细胞取出置于37 °C水浴中, 融化后离心, 1500 r/min, 3 min, 弃去上清液, 接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 50 mL/L CO₂、37 °C饱和湿度的培养箱中孵育。

1.2 方法

1.2.1 MTT实验: 将处于对数生长期的SGC7901细胞用0.25%胰酶消化, 以 1×10^4 个/孔接种于96孔板中, 待细胞贴壁后, 采用无血清培养基孵育过夜, 分别加入氯化两面针碱溶液0、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$, 分别培养24、36与48 h, 每个浓度设3个复孔, 分别加入5 mg/mL的MTT试剂20 μL , 37 °C继续孵育4 h, 吸去孔内培养基, 每孔加入150 μL 二甲基亚砜, 于酶标仪测定490 nm波长处的吸收值(OD)。存活率 = 给药

■ 研究前沿

本文的研究重点是对氯化两面针碱对SGC7901细胞增殖率与凋亡率的影响, 逐步探讨针对氯化两面针碱抑制胃癌细胞增殖与促进凋亡的作用机制, 以便发现作用靶点, 在临床上应用。

■ 相关报道

现代研究证明两面针具有抗肿瘤、抗炎镇痛等作用。氯化两面针碱是两面针的主要有效成分, 近年来研究发现两面针碱的抗肿瘤活性较强, 在抗肿瘤治疗方面具有比较广泛的开发利用价值和应用前景, 已有文献报道, 对LEWIS肺癌、人体鼻咽癌、肝癌、慢性粒细胞白血病均有抑制作用, 对小鼠艾氏水癌、肝癌腹水也有效。

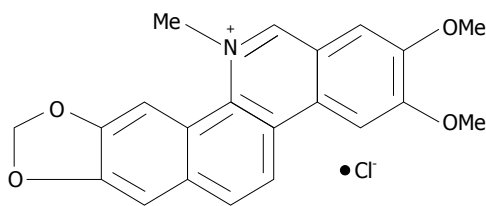


图1 氯化两面针碱结构式。

组OD平均值/对照组OD平均值 $\times 100\%$ 。

1.2.2 Hoechst染色: 将处于对数生长期的SGC7901细胞以 5×10^4 个/孔接种于24孔板中, 分别加入5 mg/mL的MTT试剂20 μ L, 37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO_2 饱和湿度的培养箱中孵育36 h, 离心5 min, 1500 r/min, 弃去上清, 加入细胞固定液, 4 $^{\circ}$ C固定10 min, PBS清洗2遍, 离心5 min, 1500 r/min, 吸去上清液, 加入5 μ g/mL Hoechst33258染料, 室温下染色10 min。于356 nm波长处, 荧光显微镜下观察细胞并拍照。

1.2.3 细胞凋亡测定: 将处于对数生长期的SGC7901细胞以 5×10^4 个/孔接种于24孔板中, 贴壁培养过夜, 采用氯化两面针碱处理后, 把细胞培养液吸去至离心管, 加入0.25%胰酶消化, 37 $^{\circ}$ C孵育5 min, 终止消化, 吹打细胞, 离心3 min, 1500 r/min, 收集细胞, 用PBS重悬并计数, 使浓度为 1×10^6 的细胞悬液; 取100 μ L细胞悬液依次加入5 μ L Annexin V-FITC与5 μ L PI, 轻轻混匀后室温下避光孵育15 min, 加入200 μ L的上样缓冲液, 设置流式细胞仪激发光波长为488 nm, 发射波长为530 nm, 用荧光显微镜检测, 将细胞混合液离心, 取细胞沉淀涂片, 再进行观察。

1.2.4 线粒体膜电位检测: 采用JC-1单标法, 将处于对数生长期的SGC7901细胞以 1×10^6 个/孔接种于24孔板中, 加入相应浓度的氯化两面针碱处理后, 离心5 min, 1500 r/min, 弃上清, 加入5 μ g/mL的JC-1, 37 $^{\circ}$ C避光孵育20 min, 吸去上清液, 洗涤, 加入细胞培养液, 至于荧光显微镜下观察。

1.2.5 免疫印迹法: 离心收集经相应处理的各组细胞, 用无菌PBS缓冲液清洗, 吸去缓冲液后置于冰上, 加入预冷的裂解液, 静置30 min, 4 $^{\circ}$ C离心10 min, 12000 r/min, 提取总蛋白并测定蛋白浓度, 每道加入50 μ g蛋白进行SDS-PAGE电泳, 电转至PVDF膜上, 将PVDF膜放置与5%脱脂奶粉封闭液中封闭1 h, TBST洗膜, 加入预先配制好的一抗稀释液, 4 $^{\circ}$ C孵育

过夜, TBST洗膜, 再加入二抗稀释液, 室温孵育1 h, 化学发光法显色, 成像扫描分析系统保存图像, 分析条带光密度值, 计算目的和内参条带的光密度值。

统计学处理 采用SPSS16.0软件对实验数据进行处理, 数据结果采用mean \pm SD表示, 方差分析采用单因素方差分析(ANOVA), 两组间均数比较采用独立样本的 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

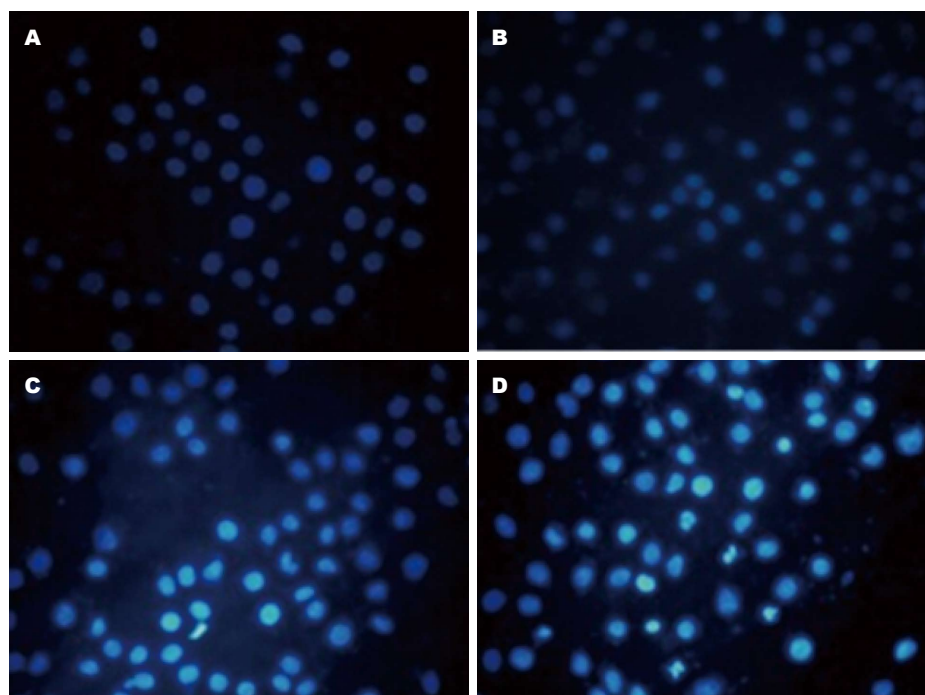
2.1 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901存活率的影响 MTT法检测结果显示, 随着氯化两面针碱浓度增大, 对SGC7901X细胞存活抑制作用越明显, 存活率越低($P < 0.05$)。氯化两面针碱0 μ mol/L、DMSO、5 μ mol/L、10 μ mol/L、20 μ mol/L和40 μ mol/L培养SGC7901X细胞24 h后, SGC7901细胞存活率分别为100%、98.37% \pm 3.57%、92.57% \pm 4.67%、83.67% \pm 4.67%、65.87% \pm 3.15%和51.27% \pm 2.67%。其中, 20 μ mol/L与40 μ mol/L氯化两面针碱对SGC7901细胞存活率的抑制作用比较显著, 因此, 后续实验采用20 μ mol/L与40 μ mol/L浓度进行。

2.2 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901形态学的影响 Hoechst染色结果显示, 空白对照组的SGC7901细胞的荧光均匀, 采用氯化两面针碱干预后的SGC7901细胞可见核染色质浓缩, 出现凋亡小体, 均为细胞凋亡的特征(图2)。

2.3 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901凋亡的影响 采用氯化两面针碱干预后, SGC7901细胞的凋亡率显著高于空白对照组, 由图3可以看出, 随着氯化两面针碱的浓度增大, 细胞凋亡率逐渐增大, 凋亡率的下降主要是因为早期和晚期的凋亡细胞均增多造成的。

2.4 氯化两面针碱对线粒体膜电位的影响 采用JC-1染色, 空白对照组的SGC7901细胞红色荧光很强, 绿色荧光极弱, 随着氯化两面针碱浓度的增加, SGC7901细胞的红色荧光逐渐减弱, 绿色荧光逐渐加强(图4)。

2.5 cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达的变化 与空白对照组相比, 给予氯化两面针碱干预的SGC7901细胞cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达明显上调, Caspase-3、Caspase-9和PARP蛋白表达下调(图5)。



创新点
已有研究发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株, 肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用, 但本文首次针对氯化两面针碱对胃癌细胞的增殖与凋亡的作用, 并探讨其可能的作用机制。

图 2 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901形态学的影响($\times 200$). A: 对照组; B: DMSO; C: 20 $\mu\text{mol/L}$; D: 40 $\mu\text{mol/L}$.

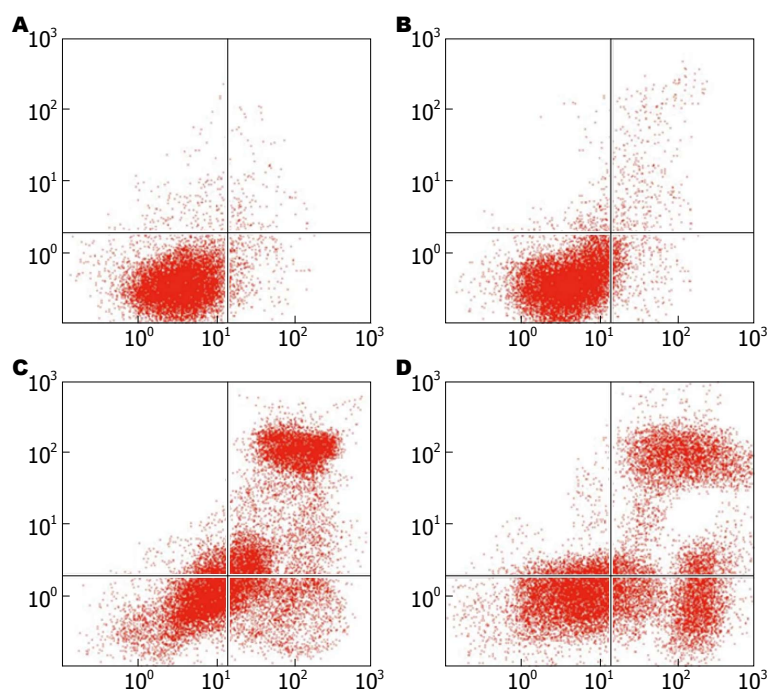


图 3 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901凋亡的影响. A: 对照组; B: DMSO; C: 20 $\mu\text{mol/L}$; D: 40 $\mu\text{mol/L}$.

3 讨论

细胞的增殖异常与永生性, 是恶性肿瘤细胞的最显著的生物学特点^[14,15], 因此, 对于治疗恶性肿瘤的药物设计, 本实验主要从抑制胃癌细胞增殖与诱导细胞凋亡两个方面开展. 在肿瘤的综合治疗中, 中药以及其主要成分单体逐渐受到国内外科学家的重视, 氯化两面针碱是

从常见天然中药提取的生物碱, 已有研究^[16]表明, 氯化两面针碱对前列腺癌细胞的增殖与侵袭具有抑制作用, 但氯化两面针碱对胃癌细胞增殖与侵袭作用及其分子生物学通路尚未明确.

通过MTT实验发现, 随着氯化两面针碱浓度的增加, 胃癌细胞的存活率逐渐降低, 并与

应用要点

本文通过研究氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901的增殖与凋亡的作用机制, 为后续在体外实验氯化两面针碱对胃癌细胞可能的作用靶点提供临床实验依据。

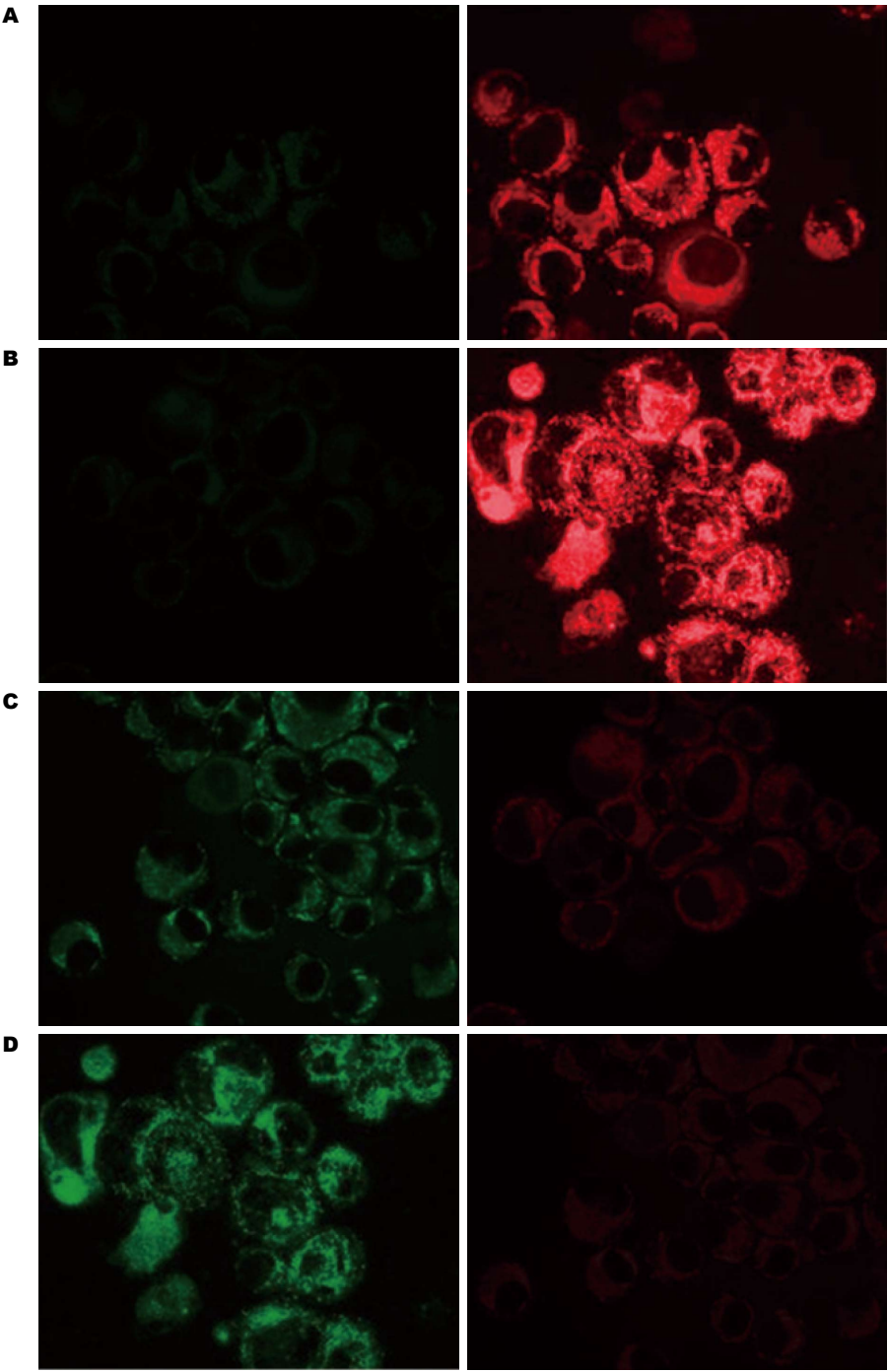


图 4 氯化两面针碱对线粒体膜电位的影响. A: 对照组; B: DMSO; C: 20 $\mu\text{mol/L}$; D: 40 $\mu\text{mol/L}$.

时间呈正相关, 提示氯化两面针碱能够明显抑制胃癌细胞的异常增殖. Hoechst染色结果显示随着氯化两面针碱浓度的升高, 细胞的凋亡特征形态出现的比例增多, Annexin V-FITC/PI 双染法检测结果发现胃癌细胞的凋亡随着氯化两面针碱浓度的增加而逐步增高, 进一步证实了氯化两面针碱对胃癌细胞存活率的抑制作用.

细胞凋亡时, 线粒体膜的完整性遭受破坏,

通透性发生变化, 破坏线粒体跨膜电位^[17-20], JC-1染色结果显示胃癌细胞随氯化两面针碱浓度增加, 线粒体膜电位逐步丧失, 提示氯化两面针碱可能是通过线粒体介导的细胞凋亡途径诱导胃癌细胞的凋亡. 进一步通过免疫印迹法显示, 采用氯化两面针碱干预后, 胃癌细胞的caspase-3剪切体与caspase-9剪切体成高表达, 同时PARP剪切体也呈高表达, 具有正相关性, 未被激活的caspase-3、caspase-9与PARP的

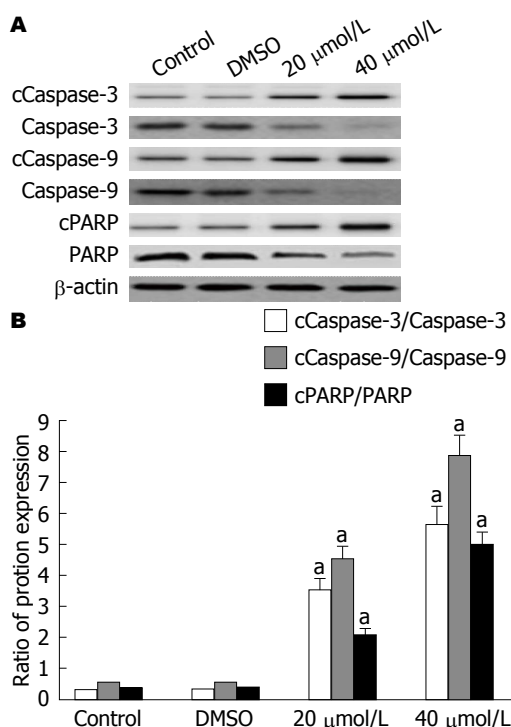


图 5 cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达的变化($n = 6$, mean \pm SD). A: cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白Western blot图; B: cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白统计学数据。* $P < 0.05$ vs 对照组。

表达显著减少。Caspase-3是抗凋亡蛋白Bcl-2的下游调控蛋白, 同时作为引起凋亡的始发因子^[21-23], 近年研究^[24-30]表明, PARP是Caspase-3的底物, Caspase-3激活后, 改变构象, 然后与活化子结合而被激活形剪切体cleaved-caspase-3, 同时剪切PARP, 使总PARP减少, cleaved-PARP增加, 导致其失去正常功能, 最终使得核小体间DNA降解, 细胞发生凋亡性死亡。由本实验推测氯化两面针碱可能通过激活内源性线粒体通路, 加速胃癌细胞SGC7901的凋亡, 对此, 本实验可能为临床上辅助治疗胃癌提供了实验依据。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 郑朝旭, 郑荣寿, 陈万青. 中国2009年胃癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 327-332
- 3 邹文斌, 吴浩, 蔡全才, 李兆申. 胃癌危险因素研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 415-420
- 4 Mello BS, Lucena Ade F, Echer IC, Luzia Mde F. [Patients with gastric cancer submitted to gastrectomy: an integrative review]. *Rev Gaucha Enferm* 2010; 31: 803-811 [PMID: 21805893 DOI: 10.1590/S1983-14472010000400026]

- 5 张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 373-380
- 6 田洪鹏, 王继见. 新辅助化疗对胃癌5年生存率影响的Meta分析. *重庆医学* 2012; 41: 142-144 147
- 7 马沛. 比较腹腔镜下胃癌根治术与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌患者的预后与生存率. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 350-352.
- 8 苗儒林, 李子禹, 季加孚. 早期胃癌的规范化治疗. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 16-20
- 9 李涛, 梁美霞, 冯道夫, 李婷, 陈凛. 进展期胃癌综合治疗分析. *首都医药* 2014; (6): 25-27
- 10 刘丽敏, 刘华钢. 氯化两面针碱的研究近况. *时珍国医国药* 2007; 18: 60-62
- 11 杨洪勤, 万维勤, 周耘. 抗肿瘤剂氯化两面针碱在碱溶液中的反应. *第二军医大学学报* 2000; 21: 756-758
- 12 秦三海, 刘华钢, 王博龙, 杨斌. 氯化两面针碱体外诱导肺癌SPC-A-1、Tea8113两种肿瘤细胞株凋亡的而研究. *中国药理学通报* 2007; 23: 279-280
- 13 刘华钢, 秦三海, 王博龙, 杨斌. 氯化两面针碱体外诱导两种鼻咽癌株的细胞凋亡. *华西药学杂志* 2007; 22: 514-516
- 14 铁军. shRNA慢病毒载体介导Med19基因沉默对骨肉瘤细胞恶性增殖的影响. 长春: 吉林大学, 2012
- 15 孟燕, 魏娟, 曹凤军. ERK通路激动剂EGF及抑制剂U0126对HepG2肝癌细胞迁移和侵袭能力的影响. *解剖学研究* 2016; 38: 452-455
- 16 程翔宇. 氯化两面针碱对前列腺癌细胞抑制增殖、侵袭与诱发凋亡的而研究. 济南: 山东大学, 2015
- 17 张秀娟, 包钰涵, 贾绍华, 季宇彬. 白藜芦醇对人胃癌SGC-7901细胞形态、线粒体膜电位、活性氧及钙离子浓度的影响. *药物评价研究* 2012; 35: 161-164
- 18 石静, 卿晨. 线粒体膜电位改变与细胞凋亡. *中国民族民间医药* 2011; 20: 20-21
- 19 陈慧莉, 李建华, 王树庆. 线粒体跨膜电位和细胞凋亡相关性的研究. *医学综述* 2007; 13: 1041-1043
- 20 杨绍杰, 孟金萍, 屈祎, 刘云波. 细胞凋亡信号传导通路的研究进展. *中国比较医学杂志* 2007; 17: 297-301
- 21 冯骁, 田聆, 黄倩. Caspase-3基因表达调控研究进展. *生命科学* 2014; 26: 936-942
- 22 Fan W, Dai Y, Xu H, Zhu X, Cai P, Wang L, Sun C, Hu C, Zheng P, Zhao BQ. Caspase-3 modulates regenerative response after stroke. *Stem Cells* 2014; 32: 473-486 [PMID: 23939807 DOI: 10.1002/stem.1503]
- 23 阎潇. Caspase-3在应力介导的成肌细胞凋亡中的作用及其机制. 青岛: 青岛大学, 2012
- 24 陈洪雷, 高俊, 梁素美, 刁路明, 邹祖玉. 人肺癌组织中caspase 3及其底物PARP蛋白的表达和意义. *武汉大学学报* 2005; 26: 726-729
- 25 Banerjee SK, Weston AP, Zoubine MN, Campbell DR, Cherian R. Expression of cdc2 and cyclin B1 in Helicobacter pylori-associated gastric MALT and MALT lymphoma: relationship to cell death, proliferation, and transformation. *Am J Pathol* 2000; 156: 217-225 [PMID: 10623670 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64722-0]
- 26 Ferri KF, Jacotot E, Leduc P, Geuskens M, Ingber DE, Kroemer G. Apoptosis of syncytia induced by the HIV-1-envelope glycoprotein complex: influence of cell shape and size. *Exp Cell Res* 2000; 261: 119-126 [PMID: 11082282 DOI: 10.1006/excr.2000.5062]

■名词解释

线粒体: 动物细胞生成ATP的主要地点, 是促进细胞能量转换、参与细胞凋亡的重要细胞器。

■同行评价

本文内容比较新颖, 文稿思路清晰, 表述清楚.

- 27 邓婷. 依达拉奉对大鼠脑出血后神经细胞凋亡及Caspase-3、PARP-1表达影响的实验研究. 成都: 四川医科大学, 2015
- 28 夏海苗, 隋汝波, 张磊, 刘丹丹. 血管性痴呆大鼠小脑顶核形态学变化及活化型Caspase-3、PARP-1的表达. 山东大学学报(医学版) 2014; 52: 34-38
- 29 李凡, 廖志钢. PARP的结构、功能及其与DNA损伤的关系. 河南科技大学学报(医学版) 2005; 23: 312-314
- 30 吴亚丽, 吕芳, 郭立达. 姜黄素对大肠癌细胞Caspase-3和PARP表达的影响. 食品与生物技术学报 2015; 34: 751-755

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

幽门螺杆菌感染与心血管疾病

赵丽梅, 冯志杰

赵丽梅, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

赵丽梅, 主管检验师, 主要从事消化系统疾病的临床诊治。

作者贡献分布: 赵丽梅负责撰写文章; 冯志杰审校。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。
zhijiefeng2005@163.com
电话: 0311-66002832

收稿日期: 2017-03-10

修回日期: 2017-03-25

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Helicobacter pylori infection and cardiovascular disease

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

Received: 2017-03-10

Revised: 2017-03-25

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

Abstract

With the development of social economy and the change in life style, the incidence of cardiovascular disease has obviously risen. Related risk factors include age, smoking, obesity, diabetes, hypertension and

dyslipidemia. However, the etiology of certain cardiovascular diseases is largely unknown. In recent years, it has been found that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is closely related to the occurrence and development of a variety of extra-gastrointestinal diseases. Many studies have explored the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease and suggested that *H. pylori* infection rate in patients with cardiovascular disease increases significantly. In addition, *H. pylori* eradication treatment is beneficial to the prevention of cardiovascular disease. However, there are still inconsistent results. In this paper, we will discuss the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease, highlighting the impact of *H. pylori* eradication on cardiovascular disease and the mechanism for *H. pylori* infection to induce cardiovascular disease.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Cardiovascular disease; CagA; Mechanism

Zhao LM, Feng ZJ. *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1255-1264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1255>

摘要

随着社会经济的发展与生活方式的改变, 心血管疾病的发生率明显上升, 相关的危险因素包括年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常等, 但仍有一部分心血管疾病

背景资料

随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关。心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点。尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然不是十分明确, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色还需要进行更深入的探讨。

同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

■ 研发前沿

近年来国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与各种心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致。

尚未发现确切病因。近年来, 随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关。目前国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致。本文就心血管疾病中*H. pylori*感染的研究现状, 根除*H. pylori*对心血管疾病的影响以及*H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制等方面的相关研究作一综述。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 心血管疾病; 细胞毒素相关蛋白; 机制

核心提要: 心血管疾病患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗可显有有益于心血管疾病的防治。*H. pylori*感染影响心血管疾病的机制可能与炎症介质、血脂异常、血小板损伤、高同型半胱氨酸血症、内皮功能障碍、细菌毒素等因素有关。

赵丽梅, 冯志杰. 幽门螺杆菌感染与心血管疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1255-1264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1255>

0 引言

自从1983年Marshall和Warren首次分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 人们逐渐认识到其感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤密切相关, 从而引发了胃十二指肠疾病防治上的巨大变化。随着社会经济的发展和生活方式的改变, 心血管疾病的发病率逐年上升, 已经成为严重威胁人类健康的头号杀手, 排除年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等经典的危险因素, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点^[1]。本文就*H. pylori*感染对心血管疾病的发生发展是否起作用、其可能的机制, 以及根除*H. pylori*治疗可否减少心血管疾病的风险或改善其预后等相关问题的研究进展进行综述。

1 心血管疾病与*H. pylori*感染的研究现状

早在1994年Mendall首次提出了*H. pylori*与冠心病(coronary heart disease, CHD)相关的假说, 认为儿童时期的*H. pylori*感染可能导致成年后CHD的发生^[2]。最近的临床研究^[3,4]同样发现CHD患者的*H. pylori*感染率显著高于正常人群, 排除常见的高血压、糖尿病、吸烟、嗜酒等危险因素后, *H. pylori*对CHD的影响并没有减弱, 因此提出*H. pylori*感染可能是引起CHD发生及发展的独立危险因素, 并且得到了大样本流行病学调查结果的支持。Lai等^[5]的临床病例研究在校正了年龄、性别与并发症等因素后, *H. pylori*感染者发生CHD的风险是非感染者的1.48倍。Vafaeimanesh等^[6]则通过对120例疑患CHD患者进行冠状动脉造影及血清*H. pylori*抗体检测, 以评估*H. pylori*感染与CHD的因果关系, 结果发现在CHD患者中*H. pylori*感染率较高, 并且冠状动脉狭窄越严重, *H. pylori*感染率越高, 单支血管病变者感染率为70%, 而双血管病变者的感染率则达到76.3%。一项在非洲中部的研究^[7]表明*H. pylori*感染与增加CHD风险之间存在显著相关性(OR = 2.3, 95%CI: 1.2-7.2, $P = 0.10$), 在调整CHD的经典危险因素之后, 认为*H. pylori*感染是预测颈动脉斑块及CHD发病率的唯一的独立危险因素。Rogha等^[8]在伊朗进行的临床研究对*H. pylori*感染与CHD之间的关系进行探讨, 检测了112名患者空腹血液中C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6及*H. pylori*-IgG含量, 并进行血管造影检查以验证有无CHD, 经过多变量逻辑回归检测发现*H. pylori*与CHD之间有显著相关性(OR = 3.18, 95%CI: 1.08-9.40)。国内的研究得出相同的结论, 王成等^[9]的临床研究发现CHD患者*H. pylori*阳性率为61.33%, 而非CHD者仅为29.3%, 同时应用放射免疫法测定CHD患者血浆中内皮素-1和高敏C反应蛋白, 发现两者均有显著升高, 因此认为*H. pylori*感染与CHD发病呈显著相关性, 推测*H. pylori*感染通过促进体内炎症反应参与了CHD的发生、发展。2016年最新的研究报道^[10]*H. pylori*感染能增加CHD事件的风险, 尤其在患病早期(RR = 1.11, 95%CI: 1.01-1.22), 但这种关联随着随访时间的延长(≥ 10 年)逐渐减弱(RR = 1.04, 95%CI: 0.87-1.24)。

Liu等^[11]对涉及20000多名参与者的26项

研究进行Meta分析, 研究*H. pylori*感染与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的关系, 结果显示: *H. pylori*感染和增加AMI的风险之间存在相关性(OR = 2.10, 95%CI: 1.75-2.53), 同时还发现其致病性不受年龄和种族的影响. Shrikhande等^[12]的临床研究检测了265例AMI患者血清中*H. pylori*感染率与CRP的含量, 发现与对照组相比均有显著的升高, 表明*H. pylori*感染在AMI的发病中起到了一定的作用. 国内的研究者通过对比观察的方法分析*H. pylori*感染对老年心脑血管疾病的影响分析, 结果^[13]表明: AMI组患者的*H. pylori*-IgM、*H. pylori*-IgA以及*H. pylori*-IgG阳性率均明显高于对照组($P < 0.05$), 因此推测*H. pylori*感染是与AMI的发生密切相关的. 而Teawtrakul等^[14]的研究则得出了相反的结论, 认为*H. pylori*感染与AMI及脑卒中风险无明显关系.

对于*H. pylori*感染与高血压之间的关系, 国内外的多项临床研究均显示两者之间存在一定相关性, Constantinescu等^[15]所做的病例对照研究, 通过与国际流行病学研究进行的纵向观察比较, 发现高血压可作为*H. pylori*感染的保护因素. 伊朗学者^[16]对1754例参与者进行相关病原抗体检测, 研究发现*H. pylori*感染和高血压呈正相关(OR = 1.37, $P = 0.02$). 一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究^[17]发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率($R = 3.05$, $P < 0.001$), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后. 来自韩国的研究^[18]显示, 与正常人群相比, *H. pylori*抗体阳性率在冠状动脉钙化患者中更高, 并且在早期冠状动脉粥样硬化患者差异更明显. 然而, Laek等^[19]有关冠状动脉钙化人群与*H. pylori*感染的前瞻性研究并不支持*H. pylori*与冠状动脉钙化发生与发展存在相关性. Chen等^[20]所做的一项包括了9895名人群的大样本的调查研究则显示, *H. pylori*感染对人体的健康有危害, 但与心血管疾病无明显相关性.

2 细胞毒素相关蛋白阳性与心血管疾病

近些年来研究者更多的关注细胞毒素相关蛋

白(acute-phase reactant protein, CagA)表达阳性的*H. pylori*在心血管疾病中的作用. CagA是*H. pylori*的一个标志性毒力因子, 具有很强的毒性, 虽然含量甚微, 却能引起强烈的免疫应答. Figura等^[21]的横向研究发发现, 急性CHD患者血液循环中CagA蛋白表达水平显著提高, 且与脑钠肽、IL-6水平呈正相关, 因此推测患者的粥样硬化过程起源于慢性细菌感染引发的炎症事件. 一项来自日本的包括了29876名人群的大样本的前瞻性病例对照研究^[22]发现, 在日本中年人群(40-69岁)中*H. pylori*感染与AMI、脑卒中无显著相关性, 但CagA阳性率趋向于与AMI呈正相关(OR = 1.72, 95%CI: 0.91-3.26, $P = 0.10$). 还有研究^[23]报道*H. pylori*表达的CagA致病因子在其慢性感染的过程中对冠状动脉微循环病变的发病中可能起到举足轻重的作用, 并在其发病时发挥触发作用. 一项包括4041名患者涉及13项研究的Meta分析^[24]显示, *H. pylori*-IgG抗体、CagA-IgG抗体与¹³C-尿素呼气试验与增加缺血性疾病的风险均有显著相关性, 其中CagA-IgG抗体阳性对于预测缺血性发作的风险最为有效(OR = 1.60, 95%CI: 1.21-2.11, $P = 0.001$), 尤其是对于动脉粥样硬化与小动脉的疾病引发的缺血性疾病.

Shmueli等^[25]进行的一项前瞻性研究通过心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)诊断来探讨*H. pylori*与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和AMI的关系, 300名受试者均进行MPI及血清*H. pylori*与CagA蛋白的IgG抗体检测, 结果显示有冠状动脉病变患者*H. pylori*感染率明显高于阴性受试者(MPI正常, 心电图正常, 无CAD病史), 两者之间有显著正相关(OR = 1.95, 95%CI: 1.2-23.1, $P = 0.005$), 从而推测*H. pylori*感染是CAD的独立危险因素, 进一步深入分析发现*H. pylori*与CAD和MI阳性率之间均存在相关性(OR = 1.83, 95%CI: 1.06-3.17, $P = 0.031$)、(OR = 3.36, 95%CI: 1.44-7.84, $P = 0.05$), 而CagA在CAD阳性组与阴性组之间的检出率差别无统计学意义(40% vs 48.3%, $P = 0.294$), 两者之间的相关性并没有被发现. 同样有研究者提出否定的观点, Rogha等^[26]对112名接受冠状动脉造影的患者进行的多变量的逻辑回归分析发现CagA阳性的*H. pylori*感染与CHD之间并无显著相关性(OR = 1.05, 95%CI: 0.33-3.39). Yu等^[27]所

■ 相关报道

一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率($RR = 3.05$, $P < 0.001$), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后.

■ 创新盘点

本文通过综述国内外文献中大量的随机对照研究、流行病学调查以及Meta分析等全面系统地论述了*H. pylori*感染与心血管疾病的关系, 包括心血管疾病患者*H. pylori*感染的研究现状、CagA阳性与心血管疾病的关系、根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响并探讨了*H. pylori*感染诱发心血管疾病的机制研究。

做的包括10个研究的前瞻性观察的荟萃分析显示, *H. pylori*感染包括CagA抗体阳性与冠状动脉疾病无显著相关性。

3 根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响

Schöttker等^[28]的小鼠模型实验证实, *H. pylori*感染通过引起血管内皮功能障碍促进体内炎症反应和动脉粥样硬化参与了CHD的发生、发展, 有效根除*H. pylori*能减缓动脉粥样硬化的进程。Huang等^[29]所做的一项以全国的人群为基础的回溯性队列研究发现, *H. pylori*慢性感染与增加缺血性疾病的危险显著相关, 而抗*H. pylori*治疗对预防缺血性疾病有益。Zuin等^[30]的最新研究发现, 根除*H. pylori*治疗能减轻CHD患者冠状动脉腔血管成形术后管腔再狭窄的形成, 因此建议把根除*H. pylori*治疗作为心血管疾病防治的策略。国内学者也做了多方面的研究, 刘卓钦^[31]的研究在常规治疗基础上联合抗*H. pylori*治疗可有效提高CHD患者临床疗效, 降低其短期复发率, 改善其炎症反应严重程度、血脂紊乱及血液高凝状态。张莉等^[32]的研究提示, *H. pylori*感染的持续性炎症状态可能与CHD事件的发生密切相关, 而根除*H. pylori*治疗可有效缓解血管壁的炎症反应, 促使冠状动脉斑块稳定, 从而减少CHD事件的发生。袁君等^[33]所做的健康体验人群*H. pylori*感染与血脂关系的探讨认为, *H. pylori*感染影响血脂代谢, 积极根治*H. pylori*感染, 有利于减少血脂异常的发生, 从而防止心血管疾病的发生。然而Sharma等^[34]所做的临床荟萃分析认为, 对于根除*H. pylori*治疗有利于延缓心血管疾病的进展并无确凿的证据, 还需要多中心随机大型人群的风险研究才能给出明确的回答。

4 *H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制

4.1 炎症介质 本世纪初就有学者提出, 冠状动脉病变部位的炎症反应可能先于心血管事件的发生, *H. pylori*感染可能是启动CHD患者动脉粥样硬化过程的首发因素^[35]。Rezaee-Zavareh等^[36]的回溯性文献研究发现, *H. pylori*感染会导致动脉粥样硬化, 甚至能加速其发展的过程, 在进行了多个数据库的文献检索后提出, 与CHD风险关系最为密切的感染因素主要包括*H. pylori*、肺炎衣原体和巨细胞病毒等, 并认为控制这些感染因素, 尤其是对有动脉粥样

样硬化传统风险的人群, 能减少CHD及动脉粥样硬化的发生。Campbell等^[37]的研究则认为, 动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症性疾病, 多种数据表明*H. pylori*在血管疾病与动脉粥样硬化中起到重要作用, 他一方面其可以直接导致血管的炎症, 另一方面可引发多种细胞因子的分泌, 这两种形式的*H. pylori*感染可能参与动脉粥样硬化的发病机制, 通过激活一个全身或局部的炎症宿主反应和诱导斑块的进展和/或不稳定, 从而导致ACS。国外的最新研究^[38]发现, *H. pylori*感染可能通过炎症细胞的浸润分泌多种炎症因子和脂质过氧化物, 诱导内皮细胞大量分泌基质金属蛋白酶-9, 它能够降解内皮细胞基底膜, 加速低密度脂蛋白渗透, 促使脂质条纹的形成, 从而加速动脉粥样硬化斑块的形成和发展。

随着临床研究^[39]的深入, 发现机体在感染*H. pylori*后可出现机体氧化应激及炎症反应增强, 诱导血管内皮细胞发生损害, 因此认为感染因素也是影响CHD发生的危险因素。Koenig等^[40]研究证实, 炎症反应作为一种代偿反应, 最初是一种具有防御意义的保护性反应, 当反应过度并逐渐演变为慢性状态则可导致冠状动脉粥样硬化斑块的形成, *H. pylori*感染可刺激各种促炎因子IL-6、IL-8、IL-10及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等释放、趋化, 招募炎症细胞, 增强局部炎症反应, 使粥样斑块病变逐渐趋于复杂化, 促进动脉粥样硬化和CHD的发生与演进。还有学者研究^[41]发现, *H. pylori*感染诱发动脉粥样硬化, 导致心脑血管事件的发生及发展, 其机制可能为*H. pylori*通过和内皮细胞结合, 刺激内皮细胞上调黏附分子的表达, 增强局部免疫反应对动脉粥样硬化发生发展产生一定影响; 活化的T淋巴细胞能诱导巨噬细胞、平滑肌细胞和细胞外的基质增殖, 还可刺激金属蛋白酶产生, 导致斑块破裂、ACS的发生^[42]。*H. pylori*感染升高血浆CRP水平, 而CRP是一种急性时相反应蛋白, 是应激状态下由IL-6刺激肝细胞合成的非抗体性蛋白质, 目前认为CRP是炎症反应最重要、最敏感的标志物之一。CRP可通过诱导内皮细胞表达黏附因子而引发炎症反应, 导致粥样硬化斑块破裂或形成局部血栓是心血管疾病发生的一个独立因素^[43]。研究^[44]表明血浆CRP的水平与动脉硬化、ACS呈明显正相关, 稳定型心绞痛、不

稳定型心绞痛、AMI患者血清CRP水平依次增高。局部炎症宿主反应和诱导动脉粥样硬化斑块的进展和/或不稳定的结果主要来自动脉粥样硬化斑块的微生物定植^[45]。

Slomiany等^[46-48]的系列研究探讨了*H. pylori*介导炎症的分子机制, 认为*H. pylori*细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)触发受体, 能激活各种次级通道如有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶、c-Jun氨基末端激酶和p38激酶等, 从而增加了一氧化氮合酶和COX-2基因的表达, COX-2的表达又可以导致前列腺素和一氧化氮的产生增加, 另外LPS诱导的MAPK级联激活也反向的激活了调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡的关键蛋白-表皮生长因子受体, 从而诱导了机体炎症级联反应, 多种细胞因子的释放, 最终导致心血管疾病的发生。

4.2 血脂异常 Shmueli等^[25]研究发现慢性*H. pylori*感染可以导致机体低密度胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度胆固醇及总胆固醇(total cholesterol, TC)代谢的异常, 这些脂质代谢的改变能导致动脉粥样硬化, 从而诱发CHD。Chen等^[49]的临床研究同样证实*H. pylori*感染可能会通过影响脂质代谢诱发动脉粥样硬化, 进而增加发生CHD的危险。陈晶等^[50]的研究发现CHD患者存在*H. pylori*感染时超敏C反应蛋白、尿酸、血浆纤维蛋白原、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)和血脂水平发生率明显升高, 重度感染者表现更为明显, 因此推测*H. pylori*感染促进了炎症反应的同时, 加重了患者脂质代谢紊乱, 可能促使动脉斑块的形成, 并会引起稳定斑块向不稳定斑块进展, 从而促进了动脉硬化的发生及发展。有推测^[51]其可能的机制为*H. pylori*感染引起的慢性炎症反应通过上调CRP、TNF、IL-6等的表达, 激活一系列激酶, 抑制脂蛋白脂肪酶活性, 脂蛋白脂肪酶活性的下降导致含高浓度脂肪的极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)的降解减少及TC、三酰甘油增加, 最终导致血脂代谢紊乱。也有推测*H. pylori*通过诱导胃上皮细胞及巨噬细胞分泌的IL-6、IL-8和TNF- α 刺激肝脏分泌VLDL-C及LDL-C从而引起血脂升高, 从而增加了CHD

的发病风险。

4.3 免疫反应 近年来有学者对于免疫反应在*H. pylori*与心血管疾病的关系进行了一些探索。Füst等^[52]研究发现*H. pylori*存在与人体内的可溶性热休克蛋白(heat shock protein, HSP)相似的抗原, *H. pylori*可以通过免疫模拟诱导宿主产生自身抗体, 诱发免疫失衡, 介导冠状动脉内膜的损害及斑块的不稳定性, 从而在CHD的疾病进展中发挥作用。同样国外的研究^[53]发现*H. pylori*感染产生的细菌热休克蛋白能通过免疫交叉启动机体对自身抗原的免疫应答, 从而导致血管的炎症及动脉粥样硬化的发生, 因此认为*H. pylori*感染可能通过激发自身免疫应答来参与CHD的发生和发展。Matusiak等^[54]的临床研究发现CHD患者的*H. pylori*感染率及脂多糖结合蛋白(LBP)水平均显著升高, 而且与疾病的严重程度有关, 推测原因为*H. pylori*感染导致抗*H. pylori*热休克蛋白与LBP过度分泌, 与人类热休克蛋白60交叉抗原引发自身免疫反应, 通过原位免疫复合物的形成导致血管壁的损伤, 从而促进CHD血管病理的进展。同样有学者研究^[55]发现*H. pylori*的组织结构有利于其的定植和影响宿主的免疫反应, 他能影响自身适应T淋巴细胞反应, 从而促进慢性感染的发展, 其抗原可能会影响血管内皮细胞, 通过直接与内皮细胞的相互作用, 间接地与白细胞或低密度脂蛋白形成复合物成为CHD的危险因素。Chalubinski等^[56]的研究显示免疫反应在动脉粥样硬化形成中起到了特殊的作用, 主要是由T细胞亚群介导的适应性免疫反应, Th1/Th2平衡和Th1细胞能驱动的血管壁组织和免疫细胞的反应, 导致无效的组织再生, 血管壁的重塑发生, *H. pylori*感染引发的炎症反应为其启动因子, 机体的免疫反应可能会损害血管壁抗病菌抗体以及宿主血管的自身免疫交叉反应过程, 从而导致血管壁的炎症过程的非特异性激活。

4.4 血小板损伤 近年来研究发现,*H. pylori*感染除了激活炎症通路, 还可以通过引起血小板的损伤从而引发冠状动脉疾病的发生。有学者^[57]认为*H. pylori*感染刺激产生的细胞因子, 能促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 使血小板聚集功能加强, 导致血栓形成持续时间和数量增加, 这时一旦血管内皮受损, 就能促进动脉血栓形成, 进而加重冠状动脉栓塞。动物模拟实验显

应用要点

我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为冠心病(coronary heart disease, CHD)的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担。另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因素, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径。

■名词解释

高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症:是指血浆或血清中游离及与蛋白结合的Hcy和混硫化物含量增高,由甲硫氨酸代谢障碍引起。Hcy是心血管疾病发病的一个重要危险因素。血液中增高的Hcy因为刺激血管壁引起动脉血管的损伤,导致炎症和管壁的斑块形成,最终引起心脏血流受阻,因此高Hcy血症是冠心病一个独立、重要的危险因素。

示^[3]。 *H. pylori*释放的内毒素菌体LPS可以促进结合自身抗体的血小板与单核-巨噬细胞表面Fc受体的结合,进而使血小板更易被吞噬破坏,从而引起血小板的聚合和激活。研究^[58]发现*H. pylori*感染还可以引起血小板反应性增强,其原因是*H. pylori*感染能刺激血管性假血友病因子的结合和P-选择素的活化,导致机体的血脂紊乱、氧化应激反应与胰岛素抵抗增加,从而促进心血管疾病的发生与发展。Chmiela等^[4]的研究也证实*H. pylori*感染能通过调节P-选择素表达、Ca²⁺信号传导途径引起血小板活化、脱颗粒,*H. pylori*菌体还可以结合血友病因子,引起血小板凝集,最终导致冠脉血栓的形成。

4.5 高同型半胱氨酸血症 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸循环过程中的正常代谢产物,当机体出现高Hcy时他可与低密度脂蛋白形成复合体,随后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,从而加速动脉粥样硬化的过程;Hcy还可作用于内皮细胞引起氧自由基的产生和一氧化氮的降解,从而诱发并加重心血管事件发生^[42]。研究^[59]证实*H. pylori*感染通常是在童年时期获得的,患者感染持续的时间较长,在其相关性胃病中,维生素B₆、维生素B₁₂、四氢叶酸的吸收减少,他们是甲硫氨酸代谢过程中的重要辅助因子,这些因子的缺乏可能导致甲基化衰竭和高Hcy,高Hcy血症可损伤血管内皮,导致血栓形成,可直接或间接地启动及加速动脉粥样硬化的发展过程,促进CHD的发生、演变。沈云峰等^[60]应用多元Logistic回归分析危险因素对CHD的影响发现,*H. pylori*感染可能通过影响Hcy水平而在CHD的发生、发展中起着一定的作用。同样的临床对照研究^[61]发现*H. pylori*感染阳性的CHD患者血清Hcy表达水平明显高于*H. pylori*感染阴性患者($P<0.05$),显示CHD中患者血清Hcy表达水平的升高可能与*H. pylori*感染有关,推测*H. pylori*感染可能通过影响机体吸收维生素B12和叶酸等,从而影响体内Hcy浓度,因此认为血清Hcy表达水平可能是预测CHD患者病情及预后的一个有用指标。

4.6 内皮功能障碍 在生理条件下内皮细胞通过旁分泌作用的内皮源性血管收缩因子和内皮源性血管舒张因子之间的平衡使血管张力保持正常,保证器官血液灌流,他不仅起一种机械的屏障作用,还参与多种调节机制。*H. pylori*

慢性感染触发炎症释放引发E-选择素(内皮细胞)、P选择素(血小板)和L选择素(白细胞)表达的增加以及细胞间黏附分子-1、血管间黏附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1的升高,从而导致血管张力增加,血管壁重塑,血管炎症,内皮功能障碍,这些过程有助于动脉粥样硬化或斑块的不稳定性^[5]。另外*H. pylori*本身的某些成分和释放的毒力因子可通过对单核-巨噬细胞的趋化作用使其向血管内皮迁移,并诱导其异常分泌氧化代谢产物oxLDL和超氧化离子,进而损伤内皮细胞,激活的巨噬细胞还可以通过促进TGF- β 等多种内皮生长调控因子的产生,并在其协同作用下促进平滑肌细胞以及成纤维细胞的迁移与增生,他们可以在吞噬大量脂质后转变为泡沫细胞,从而促进动脉粥样硬化的形成^[42]。马杰等^[62]的研究认为*H. pylori*感染可诱发全身性的炎症反应和免疫反应,导致血管内皮受损或功能障碍,促进动脉粥样硬化的发生和进展。也有研究者^[57]认为*H. pylori*感染可通过改变自主神经系统功能,增加交感-迷走神经紧张,使心率增高,导致内皮功能紊乱。国外学者^[44]利用形态学、免疫他技术和高度敏感的PCR技术在动脉粥样硬化的标本中发现*H. pylori*,表明*H. pylori*感染可直接作用于动脉壁,引起局部炎症导致内皮功能障碍,影响动脉粥样斑块的稳定性,增加发生斑块破裂的风险,从而影响血脂、血糖的代谢,增加心血管事件的风险。

4.7 细菌毒素 *H. pylori*感染后,毒力型CagA阳性菌株产生抗CagA抗体能与血管平滑肌细胞及内皮细胞相关抗原蛋白发生交叉免疫反应,导致血管内皮细胞受损和功能障碍,从而启动动脉粥样硬化的病理演变过程,还能进一步与粥样硬化斑块内的内皮细胞、成纤维细胞等发生交叉免疫反应,激活斑块内炎症细胞,影响斑块稳定性,使斑块易于脱落,从而导致心血管疾病的发生。CagA阳性*H. pylori*释放的外膜泡携带CagA蛋白,突破胃黏膜上皮细胞屏障入血,在循环中稳定存在,被血管内皮细胞内吞后引起受体细胞一系列炎症及细胞因子的变化,导致内皮损伤和功能变化等,促进动脉粥样硬化的形成^[63]。周发英等^[64]探讨了*H. pylori*外膜泡对人脐静脉内皮细胞的作用及机制,他们通过免疫印迹法检测发现CagA阳性*H. pylori*菌体及外膜泡中均有CagA蛋白高表达,

*H. pylori*外膜泡能够抑制血管内皮细胞的增殖并促进其凋亡, 其凋亡的发生可能与天冬氨酸蛋白水解酶3的激活及Bcl-2家族的Bcl-2/Bax表达比例失衡有关. 这些研究提示, *H. pylori*感染后通过释放外膜泡不仅可能引起受体细胞增殖、凋亡等功能变化, 还能够参与免疫炎症反应, 这为*H. pylori*外膜泡引起动脉粥样硬化形成提供了新的依据. 国外的研究^[65,66]同样发现了*H. pylori*外膜泡与细胞外囊泡的生成、释放、大小及结构相似, 是革兰阴性杆菌释放毒素的一种重要载体和主要途径, 细胞外囊泡可以携带蛋白质、微小RNA、DNA等生物大分子转移至受体细胞, 并且调节受体细胞相关蛋白表达, 进而影响受体细胞的生物学功能, 在动脉粥样硬化及其导致的心血管疾病中扮演了重要角色.

5 结论

心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因. 尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然是不确定的, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色, 这些都需要进行大样本随机对照研究及前瞻性研究验证两者的相关性. 我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为CHD的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担. 另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因素, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径.

6 参考文献

- Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1379-1401 [PMID: 24587617 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379]
- Sofia S, Melone A, Manzoli L, De Ciantis P, Varrato E, Di Filippo R, Vittorini P, Balsano C. Cardiovascular and cerebrovascular events pre- and post-earthquake of 6 April 2009: the Abruzzo's experience. *Am J Hypertens* 2012; 25: 556-560 [PMID: 22318513 DOI: 10.1038/ajh.2012.4]
- Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. Helicobacter pylori and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3731-3741 [PMID: 26502864]
- Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]
- Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 69-74 [PMID: 25063740 DOI: 10.1007/s10096-014-2207-7]
- Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor? *ScientificWorldJ* 2014; 2014: 516354 [PMID: 24574896 DOI: 10.1155/2014/516354]
- Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 6: 455-461 [PMID: 22923995 DOI: 10.2147/VHRM.s28680]
- Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirmeshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler* 2012; 8: 5-8 [PMID: 23056092]
- 王成, 刘艳宾, 韩明磊. 幽门螺杆菌感染与冠心病发病的相关性研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3526-3527
- Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 11-23 [PMID: 25997465 DOI: 10.1111/hel.12234]
- Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter* 2015; 20: 176-183 [PMID: 25382293 DOI: 10.1111/hel.12188]
- Shrikhande SN, Zodepy SP, Negandhi H. A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction. *Indian J Public Health* 2014; 58: 106-109 [PMID: 24820983 DOI: 10.4103/0019-557X.132285]
- 韩文杰, 刘恒亮, 耿国英. 幽门螺杆菌感染对老年心脑血管疾病的影响分析. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3521-3523
- Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with Helicobacter pylori-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2014; 25: 548-551 [PMID: 24176049 DOI: 10.3109/09537104.2013.841883]
- Constantinescu CA, Constantinescu EM. Is There A Difference In The Incidence Of Helicobacter Pylori Infection In Patients With Some Chronic Diseases? *Roum Arch Microbiol Immunol* 2014; 73: 65-68 [PMID: 26201120]
- Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkhair A, Assadi M, Farrokhnia M, Nabipour I. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1140-1147 [PMID: 23744497 DOI: 10.1093/ajh/hpt083]

同行评价

本综述对*H. pylori*感染与心血管疾病关系及可能机制进行了详细阐述, 文字流畅, 逻辑性强, 对临床有一定的指导价值.

- 17 Eskandarian R, Ghorbani R, Shiyasi M, Momeni B, Hajifathalian K, Madani M. Prognostic role of *Helicobacter pylori* infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 131-135 [PMID: 22555636 DOI: 10.5830/CVJA-2011-016]
- 18 Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, Yoon DH, Lim SH, Kim YS, Yim JY, Kim JS, Jung HC. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver* 2011; 5: 321-327 [PMID: 21927661 DOI: 10.5009/qln.2011.5.3.321]
- 19 Laek B, Szklo M, McClelland RL, Ding J, Tsai MY, Bluemke DA, Tracy R, Matsushita K. The prospective association of *Chlamydia pneumoniae* and four other pathogens with development of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2013; 230: 268-274 [PMID: 24075755 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.053]
- 20 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262-1269 [PMID: 23303440 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303018]
- 21 Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, Giordano N, Clemente S, Nuti R, Ponzetto A. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014; 67: 251-257 [PMID: 24334757 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201743]
- 22 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013; 230: 67-72 [PMID: 23958254 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.013]
- 23 Rasmi Y, Raeisi S, Seyyed Mohammadzad MH. Association of inflammation and cytotoxin-associated gene a positive strains of *helicobacter pylori* in cardiac syndrome x. *Helicobacter* 2012; 17: 116-120 [PMID: 22404441 DOI: 10.1111/i.1523-5378.2011.00923.x]
- 24 Wang ZW, Li Y, Huang LY, Guan QK, Xu DW, Zhou WK, Zhang XZ. *Helicobacter pylori* infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol* 2012; 259: 2527-2537 [PMID: 22688569 DOI: 10.1007/s00415-012-6558-7]
- 25 Shmueli H, Wattad M, Solodky A, Yahav J, Samra Z, Zafrir N. Association of *Helicobacter pylori* with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 341-346 [PMID: 25058994]
- 26 Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Nikvarz M, Pourmoghaddas M. Association of *helicobacter pylori* infection with severity of coronary heart disease. *ARYA Atheroscler* 2012; 7: 138-141 [PMID: 23205045]
- 27 Yu M, Zhang Y, Yang Z, Ding J, Xie C, Lu N. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2233-2239 [PMID: 25263434 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020]
- 28 Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2012; 220: 569-574 [PMID: 22189198 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.029]
- 29 Huang WS, Tseng CH, Lin CL, Tsai CH, Kao CH. *Helicobacter pylori* infection increases subsequent ischemic stroke risk: a nationwide population-based retrospective cohort study. *QJM* 2014; 107: 969-975 [PMID: 24890556 DOI: 10.1093/qjmed/hcu117]
- 30 Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, Picariello C, Meggiato T, Conte L, Faggian G, Zuliani G, Roncon L. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol* 2016; 223: 711-712 [PMID: 27573593 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.320]
- 31 刘卓钦. 抗幽门螺杆菌治疗对CHD治疗效果的影响研究. *实用心脑血管病杂志* 2014; 22: 47-48
- 32 张莉, 王聪恋, 殷芳. 根除幽门螺杆菌治疗对急性冠状动脉综合征患者炎症介质及预后的影响. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 128
- 33 袁君君, 钱明, 刘增香, 李振东. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与血脂关系的探讨. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 545-546
- 34 Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]
- 35 Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, Mehta JL. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1841-1845 [PMID: 25438910 DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.020]
- 36 Rezaee-Zavareh MS, Tohidi M, Sabouri A, Ramezani-Binabaj M, Sadeghi-Ghahrodi M, Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA Atheroscler* 2016; 12: 41-49 [PMID: 27114736]
- 37 Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and Atherosclerosis Development. *Arch Med Res* 2015; 46: 339-350 [PMID: 26004263 DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006]
- 38 Slomiany BL, Slomiany A. *Helicobacter pylori*-induced changes in microtubule dynamics conferred by α -tubulin phosphorylation on Ser/Tyr mediate gastric mucosal secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its modulation by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 197-205 [PMID: 27613723 DOI: 10.1007/s10787-016-0278-z]
- 39 Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* 2015; 20: 125-132 [PMID: 25382033 DOI: 10.1111/hel.12182]
- 40 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*

- 2013; 168: 5126-5134 [PMID: 23978367 DOI: 10.1016/j.jcard.2013.07.113]
- 41 Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 10 [PMID: 23302697 DOI: 10.1186/1475-2840-12-10]
 - 42 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
 - 43 Gruppen EG, Riphagen IJ, Connelly MA, Otvos JD, Bakker SJ, Dullaart RP. GlycA, a Pro-Inflammatory Glycoprotein Biomarker, and Incident Cardiovascular Disease: Relationship with C-Reactive Protein and Renal Function. *PLoS One* 2015; 10: e0139057 [PMID: 26398105 DOI: 10.1371/journal.pone.0139057]
 - 44 Ock SY, Cho KI, Kim HJ, Lee NY, Kim EJ, Kim NK, Lee WH, Yeo GE, Heo JJ, Han YJ, Cha TJ. The impacts of C-reactive protein and atrial fibrillation on carotid atherosclerosis and ischemic stroke in patients with suspected ischemic cerebrovascular disease: a single-center retrospective observational cohort study. *Korean Circ J* 2013; 43: 796-803 [PMID: 24385990 DOI: 10.4070/kcj.2013.43.12.796]
 - 45 Budzyński J, Wiśniewska J, Ciecierski M, Kędzia A. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review. *Int J Angiol* 2016; 25: 3-13 [PMID: 26900306 DOI: 10.1055/s-0035-1547385]
 - 46 Slomiany BL, Slomiany A. Involvement of p38 MAPK-dependent activator protein (AP-1) activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 67-78 [PMID: 22669511 DOI: 10.1007/s10787-012-0141-9]
 - 47 Slomiany BL, Slomiany A. Induction in gastric mucosal prostaglandin and nitric oxide by Helicobacter pylori is dependent on MAPK/ERK-mediated activation of IKK- β and cPLA2: modulatory effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 241-251 [PMID: 23563696 DOI: 10.1007/s10787-013-0169-5]
 - 48 Slomiany BL, Slomiany A. Helicobacter pylori-induced gastric mucosal TGF- α ectodomain shedding and EGFR transactivation involves Rac1/p38 MAPK-dependent TACE activation. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 23-31 [PMID: 26658844 DOI: 10.1007/s10787-015-0254-z]
 - 49 Chen BF, Xu X, Deng Y, Ma SC, Tang LQ, Zhang SB, Chen ZF. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis. *Helicobacter* 2013; 18: 124-128 [PMID: 23121308 DOI: 10.1111/hel.12014]
 - 50 陈晶, 付娟, 刘娜, 刘军利, 碗方艳. 幽门螺杆菌感染对CHD患者相关指标及颈动脉硬化的影响. *中华医院感染医学杂志* 2016; 26: 2972-2974
 - 51 程丹丹, 何丛, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与代谢综合征的研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 68-70
 - 52 Füst G, Uray K, Bene L, Hudecz F, Karádi I, Prohászka Z. Comparison of epitope specificity of anti-heat shock protein 60/65 IgG type antibodies in the sera of healthy subjects, patients with coronary heart disease and inflammatory bowel disease. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 215-227 [PMID: 22038196 DOI: 10.1007/s12192-011-0301-7]
 - 53 Sun C, Ji H, Yu J, Wang J. Effect of HSP65 on the expression of adhesion molecules in mice heart endothelial cells. *Inflammation* 2012; 35: 1049-1057 [PMID: 22160869 DOI: 10.1007/s10753-011-9410-9]
 - 54 Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, Rechciński T, Rudnicka K, Miszczyk E, Walencka M, Strapagiel D, Gajewski A, Chmiela M. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016; 12: 45-54 [PMID: 26925118 DOI: 10.5114/aoms.2015.50772]
 - 55 Izadi M, Fazel M, Sharubandi SH, Saadat SH, Farahani MM, Nasser MH, Dabiri H, SafiAryan R, Esfahani AA, Ahmadi A, Jonaidi Jafari N, Ranjbar R, Jamali-Moghaddam SR, Kazemi-Saleh D, Kalantar-Motamed MH, Taheri S. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 307-311 [PMID: 22104005 DOI: 10.1016/j.carpath.2011.09.011]
 - 56 Chalubinski M, Wojdan K, Dorantowicz R, Jackowska P, Gorzelak P, Broncel M. Comprehensive insight into immune regulatory mechanisms and vascular wall determinants of atherogenesis - emerging perspectives of immunomodulation. *Arch Med Sci* 2013; 9: 159-165 [PMID: 23515919 DOI: 10.5114/aoms.2013.33355]
 - 57 高仕霖, 张连峰, 时永全. 幽门螺杆菌感染相关胃外疾病研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 65-67
 - 58 Budzyński J, Koziński M, Kłopotka M, Kubica JM, Kubica J. Clinical significance of Helicobacter pylori infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 855-886 [PMID: 24817551 DOI: 10.1007/s00392-014-0720-4]
 - 59 Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12753-12766 [PMID: 25278676 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753]
 - 60 沈云峰, 胡远贵, 张洪波. 细胞毒素相关蛋白型幽门螺杆菌感染与CHD患者血清炎症因子及同型半胱氨酸水平的相关性研究. *中国循环杂志* 2015; 30: 119-122
 - 61 赵肖丽, 任应鹏, 解春琴. CHD患者幽门螺杆菌感染与胱抑素C、同型半胱氨酸、血脂关系探讨. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 272-274
 - 62 马杰, 杨明, 韩波, 赵燕, 徐源, 骆景光, 揭秉章. 幽门螺杆菌感染与CHD患者颈动脉斑块的关系. *中国医师进修杂志* 2015; 37: 4-7
 - 63 Chmiela M, Miszczyk E, Rudnicka K. Structural modifications of Helicobacter pylori lipopolysaccharide: an idea for how to live in peace. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9882-9897 [PMID: 25110419 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9882]
 - 64 周发英, 蔡晋, 陈彩宇. 幽门螺杆菌外膜泡对人脐静脉内皮细胞的促凋亡作用. *第三军医大学学报* 2014; 36: 906-909

- 65 Cai J, Han Y, Ren H, Chen C, He D, Zhou L, Eisner GM, Asico LD, Jose PA, Zeng C. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells. *J Mol Cell Biol* 2013; 5: 227-238 [PMID: 23580760 DOI: 10.1093/jmcb/mjt011]
- 66 Cai J, Wu G, Tan X, Han Y, Chen C, Li C, Wang N, Zou X, Chen X, Zhou F, He D, Zhou L, Jose PA, Zeng C. Transferred BCR/ABL DNA from K562 extracellular vesicles causes chronic myeloid leukemia in immunodeficient mice. *PLoS One* 2014; 9: e105200 [PMID: 25133686 DOI: 10.1371/journal.pone.0105200]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯, 河南科技大学临床医学院
河南科技大学第一附属医院普通外科 河南省洛阳市 471000

雷亮亮, 住院医师, 主要从事胰腺、乳腺、甲状腺肿瘤基础和
临床研究

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. U1504815.

作者贡献分布: 本文综述由雷亮亮与杨延辉完成; 刘江波与刘
德纯审核。

通讯作者: 刘江波, 主治医师, 471000, 河南省洛阳市景华路
24号, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院
普通外科. jiangboliuxing@163.com

收稿日期: 2017-03-17

修回日期: 2017-04-06

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-18

Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer

Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Jiang-Bo Liu, De-Chun Liu

Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Jiang-Bo Liu, De-Chun Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. U1504815.

Correspondence to: Jiang-Bo Liu, Attending Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, 24 Jinghua Road, Luoyang 471000, He'nan Province, China. jiangboliuxing@163.com

Received: 2017-03-17

Revised: 2017-04-06

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-18

Abstract

Perineural invasion (PNI) is the process that cancer cells invade surrounding nerve tissue and grow infiltratively along the nerve bundle or into the nerve bundle membrane. PNI is a special pathway of tumor metastasis, has a high incidence in pancreatic cancer, and is one of the most important biological characteristics of pancreatic cancer. PNI is also one of the most important causes of easy recurrence and cancer-related pain in pancreatic cancer after surgery, closely correlating with poor prognosis and low survival rate. The mechanism of PNI is very complex and involves a variety of biomolecules and signaling pathways. Neurotrophic factors and chemokines play a critical role in PNI in pancreatic cancer. A variety of neurotrophic factors and chemokines are involved in the relevant signal pathway and promote the interaction between cancer cells and nerves, resulting in PNI in pancreatic cancer. In this paper, we review the advances in the understanding of the role of neurotrophic factors and chemokines in PNI in pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Invasion and metastasis; Perineural invasion; Neurotrophic factors; Chemokines

Lei LL, Yang YH, Liu JB, Liu DC. Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1265-1271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1265.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1265>

■背景资料

头颈癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤中均易发生神经浸润(perineural invasion, PNI), 胰腺癌PNI发生率高达70%-100%, 占有发生PNI肿瘤首位, 是胰腺癌侵袭转移的重要特征。PNI是导致胰腺癌手术后高复发率主要原因之一, 进行相关研究可揭示PNI机制, 有利于降低复发转移。

■同行评议者

孙象军, 副主任医师, 临沂市人民医院; 王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院(普外科); 尉继伟, 教授, 主任医师, 大同大学附属医院胸外科

■ 研究前沿

PNI发生机制十分复杂. 肿瘤细胞与神经细胞表达的一些分子之间的相互作用对PNI的发生至关重要. 神经营养因子家族和趋化因子及其受体在胰腺癌PNI中扮演重要角色, PNI与患者低生存率显著相关, 进行研究有助于改善患者预后.

摘要

胰腺癌细胞浸润神经组织, 沿神经或进入神经束膜内沿束膜间隙浸润生长, 即发生神经浸润(perineural invasion, PNI). PNI是特殊的肿瘤转移通路, 在胰腺癌中的发生率极高, 为胰腺癌的重要生物学特性之一, 被认为是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关. PNI发生的机制十分复杂, 涉及多种生物分子和信号途径. 神经营养因子和趋化因子参与相关信号通路, 促进癌细胞神经交互作用, 导致胰腺癌PNI发生, 在胰腺癌PNI中扮演重要角色. 本文将神经营养因子家族和趋化因子与胰腺癌PNI的研究进展作一综述.

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

关键词: 胰腺肿瘤; 侵袭转移; 神经浸润; 神经营养因子; 趋化因子

核心提要: 胰腺癌神经浸润(perineural invasion, PNI)是导致胰腺癌术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 其发生机制十分复杂, 涉及多种生物分子和信号途径. 本文将与胰腺癌PNI最密切相关的神经营养因子家族和趋化因子的研究进展作一综述.

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯. 神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1265-1271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1265.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1265>

0 引言

浸润与转移是肿瘤最具特征性的生物学特性之一. 除局部浸润、血道、和淋巴道三种恶性肿瘤经典浸润与转移途径外, 肿瘤还可在神经纤维周围发生浸润并沿神经发生转移, 即神经浸润(perineural invasion, PNI)^[1]. PNI指肿瘤细胞侵犯组织周围神经, 沿神经纤维或进入神经束膜内侵袭生长的浸润转移现象, 组织学上表现为癌组织呈偏心或同心圆鞘样包绕神经或刀割样切断神经, 是导致肿瘤扩散及疼痛产生的一个过程, 是恶性肿瘤经典转移途径之外的一种转移方式^[2,3].

头颈癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌等肿瘤中均易发生PNI^[4,5]. 胰腺癌中PNI的发生

率高达70%-100%, 占有发生PNI的肿瘤首位, 是胰腺癌侵袭转移的重要特征^[1,6]. PNI被认为是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关^[1,7-10].

PNI是一个多种因子及信号通路参与的过程. 肿瘤细胞与神经细胞表达的一些分子之间的相互作用对PNI的发生至关重要^[4,8]. 神经营养因子(neurotrophic factors, NTs)家族和趋化因子及其受体在胰腺癌PNI中扮演重要角色, 是与胰腺癌PNI最密切的信号因子, 本文将相关研究进展作一综述.

1 胰腺癌PNI的解剖因素

周围神经由外膜、束膜和内膜3层膜覆盖, 肿瘤细胞浸润生长至神经膜下或神经纤维间隙中即为PNI^[1]. 研究^[2,8]认为, PNI的发生与胰腺癌细胞的嗜神经性及胰腺组织贴近神经丛等因素有关: 胰腺组织及周围的神经丛含有丰富的神经分布, 神经周围间隙中张力较低, 易于肿瘤生长, 当肿瘤发生时, 可增加癌细胞与神经的快速接触, 癌细胞即在平面最小阻力处即神经束膜的薄弱部位侵入神经, 并在神经周围间隙内连续浸润, 到达远处形成新的转移灶.

2 神经营养因子家族及其受体与PNI

NTs家族及其受体在PNI发生中的作用已得到广泛关注^[11-13]. NTs家族主要包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子(glial derived neurotrophic factor, GDNF)、神经营养因子-3、神经营养因子-4/5等成员. NT受体主要包括高亲和力的酪氨酸激酶(tropomyosin-receptor kinase, Trk)、低亲和力的神经营养因子受体p75(p75 neurotrophin receptor, p75^{NTR}), 胶质细胞源性神经营养因子家族受体(GDNF receptor)^[14,15]. 因NTs及其受体相互共表达于胰腺癌细胞和癌周围神经, 因此两者之间的信号交互可能促进了PNI发生^[12,16].

2.1 NGF信号与胰腺癌细胞生长、侵袭及PNI NGF是最早发现的神经营养因子家族成员, 可促进和维持机体特异性神经元生长、存活和分化. NGF及其受体分布在胰腺癌细胞和周围神经^[8]. NGF在胰腺癌组织中高表达, 可促进癌细胞增殖和侵袭, 与胰腺癌不良预后和癌痛相关^[17-19]. 胰腺癌组织提取物可促使胰腺癌

组织中神经突、神经生长, 而去除提取物中的NGF和Artemin后这种刺激作用消除, 提示NGF和Artemin促使胰腺癌组织中的神经病变, 导致PNI发生^[12]. 研究证实高表达NGF和TrkA的胰腺癌组织中更易发现PNI, 与高表达NGF和其受体TrkA的胰腺癌细胞增殖和侵袭能力增强有关^[18]; 此外, 胰腺癌组织中NGF表达与肌间神经丛的神经突密度密切相关也可能是PNI发生的神经病变基础或者表现^[12]. 体外研究^[16]显示, 沉默NGF和相关受体或应用TrkA抑制剂GW441756可降低胰腺癌细胞的增殖、侵袭、及向大鼠背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的迁移生长能力. 此外, 对NGF低亲和力的p75^{NTR}表达水平也与胰腺癌PNI有关^[20]. 有观点认为TrkA和p75^{NTR}表达比率决定了PNI的发生: 胰腺癌细胞TrkA和p75^{NTR}同时表达可促进NGF对肿瘤细胞的刺激生长作用, 而仅p75^{NTR}表达时, 可能产生生长抑制作用^[21].

2.2 抑制NF- κ B信号活化可阻断NGF信号介导的癌细胞-神经交互性生长 胰腺癌中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路呈持续活化状态, 可介导癌细胞增殖、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和侵袭, 对胰腺癌发生发展具有重要作用^[22,23]. 一种新的胰腺癌潜在治疗药物Minnelide, 雷公藤甲素类似物, 即是通过抑制NF- κ B信号降低EMT相关因子表达阻止癌细胞侵袭, 并降低神经营养因子(artemin、GDNF、NGF)和其受体(TrkA、TrkB、GFR α 3、p75^{NTR})表达而中断癌细胞神经信号通讯, 从而抑制NGF介导的癌细胞-DRG交互生长, 在体内外抑制胰腺癌发生侵袭转移及PNI, 而这些作用可被NF- κ B信号活化因子IKK表达质粒逆转^[24]. 这些证据证实抑制NF- κ B信号活化可阻断NGF信号介导胰腺癌PNI.

2.3 β -NGF与胰腺癌PNI β -NGF是NGF重要的功能基团, 通过自分泌、旁分泌和靶源性分泌等方式作用于神经元, 在外周和中枢神经系统的生长发育、损伤的修复等过程中发挥重要作用^[11]. 外源性 β -NGF可促使胰腺癌细胞增殖活性增加, 通过激活某些信号通路调节E-钙黏蛋白和金属基质蛋白酶-2的表达而增强胰腺癌细胞侵袭迁移能力^[25,26]. β -NGF参与胰腺癌的发生发展, 与癌细胞的嗜神经性呈正相关, 这可能与NGF通过旁分泌和神经细胞TrkA结

合, 或自分泌激活细胞内信号传导通路, 从而促进癌细胞与神经细胞间相互趋化生长而发生PNI^[27,28].

2.4 胶质细胞源性神经生长因子及其受体与PNI GDNF因子家族在胰腺癌PNI过程中起重要作用. GDNF家族主要分子包括GDNF、GDNF受体 α 1(GDNF receptor α 1, GFR α 1)/RET(c-ret促癌基因产物RET为GFR α 1共受体)、GFR α 3、GFR α 3-RET和Artemin等, 这些分子参与了胰腺癌PNI发生, 与患者预后相关^[12,29,30]. 研究^[12]证实胰腺癌细胞表达Artemin可促使胰腺癌神经病变发生, 增加神经突生长, 导致PNI. GFR α 3和Artemin的相互作用能促进胰腺癌的侵袭行为, 后者与胰腺癌细胞的嗜神经性有关^[30]. 神经细胞分泌GDNF, 通过与胰腺癌细胞表面RET结合, 增强癌细胞侵袭迁移能力, 趋化其向PNI生长^[31]. GFR α 1-RET为PNI相关的GDNF信号途径中的重要分子之一. GDNF除与癌细胞表面表达的GFR α 1结合激活一系列信号通路促进癌细胞侵袭转移发生PNI外, 神经也可以分泌可溶性GFR α 1和GDNF并结合, 激活癌细胞表面RET, 从而活化下游信号, 上调癌细胞侵袭能力, 促使PNI发生^[15,31,32]. 此外, 研究^[1,33]证实, 肿瘤微环境中, 巨噬细胞也可分泌GDNF, 通过激活胰腺癌细胞GFR α 1/RET信号及下游的胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK), 增强癌细胞的侵袭能力, 促使癌细胞与神经交互浸润生长发生PNI.

3 趋化因子及其受体与PNI

趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中的角色一直备受重视^[1,34,35]. 趋化因子可改变癌细胞的迁移行为和促进肿瘤进展; 而趋化因子受体可通过介导癌细胞归巢增强癌细胞的侵袭和转移能力^[1,3]. 如CXCL12-CXCR7轴促使胰腺癌细胞的迁移和侵袭, 其过表达可预测胰腺癌的不良预后^[36]; CCL21/CCR7通过调节EMT和ERK/NF- κ B途径促进CD133+胰腺癌细胞的增殖和转移^[35]. 胰腺癌细胞中存在多种趋化因子及其受体. 已发现多种趋化因子, 如CXCR2、CXCR4、CX3CR1、CX3CL1等与胰腺癌PNI关系密切. 这些趋化因子与受体及相关信号通路在胰腺癌PNI中扮演着重要角色.

3.1 趋化因子受体CXCR2与PNI CXCR2是人

■ 相关报道

神经营养因子(neurotrophic factors, NTs)家族及其受体在PNI发生中的作用已得到广泛关注. Bapat等学者对NTs家族和其受体进行了研究, 发现NTs及其受体相互共表达于胰腺癌细胞和癌周围神经, 两者之间的信号交互促进了PNI发生. 趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中的角色一直备受重视.

■ 创新盘点

NTs和趋化因子是与胰腺癌PNI最密切相关的信号分子。本文综述了NTs家族及趋化因子在胰腺癌PNI发生中的作用及相关的分子机制, 为掌握PNI研究动向提供理论基础。

CXC趋化因子CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5和CXCL8的G-蛋白偶联受体。CXCR2参与多种肿瘤生物学行为。如CXCR2可诱导肿瘤血管生成; 参与免疫功能, 调控中性粒细胞到达炎症部位聚集^[37]; CXCL5/CXCR2通路可通过PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail信号传导而激活促进肝细胞癌EMT和肿瘤转移^[38]。

CXCR2及其配体在胰腺癌细胞中表达上调可促使PNI, 是胰腺癌患者预后不良的标志物^[39]; 其表达缺失可调控KRAS蛋白和ERK通路水平下调, 从而抑制的胰腺癌细胞生长^[40,41]。在治疗晚期胰腺癌的小鼠模型中, 协同抑制CXCR2和PD1, 可以延长存活率^[42]。

3.2 趋化因子受体CXCR4与PNI 趋化因子受体(CXCR4)在胰腺癌发生PNI中发挥着重要作用。临床病理分析显示胰腺癌组织中CXCR4表达明显上调, 表达程度决定PNI的发生和类型, 但对发生PNI的程度影响较小^[43]。趋化因子受体CXCR4的表达与胰腺癌的进展相关, 其上调可通过非经典Hedgehog信号活化诱导胰腺癌细胞侵袭和EMT, 而阻断CXCR4信号通路可抑制胰腺癌的进展^[44,45]。

CXCL12为CXCR4的配体。CXCL12与CXCR4结合可启动相关信号通路, 与胰腺癌细胞的侵袭和转移行为密切相关。研究^[46]发现CXCL12和CXCR4均在胰腺上皮内瘤变(pancreatic Intraepithelial Neoplasia, PanIN)形成过程中表达, 并且CXCL12和CXCR4的共表达可提高PanIN进展速度。CXCL12/CXCR4轴的活化显著增强胰腺癌细胞和DRG之间的相互交互作用, 如增加胰腺癌细胞向神经侵袭, 促进DRG神经突生长^[47]。神经源性CXCL12以旁分泌方式刺激癌细胞CXCR4表达上调, 从而促使癌细胞增殖和侵袭, 而表达CXCR4的癌细胞沿着神经源性CXCL12梯度向神经迁移, 最终发生PNI及经神经途径转移扩散^[48]。体内实验反方向也验证通过基因修饰下调胰腺癌细胞株CXCR4表达, 即阻断CXCL12/CXCR4轴信号活化, 可抑制肿瘤沿坐骨神经向脊髓侵袭生长^[47]。这些证据显示, CXCL12/CXCR4通路在胰腺癌PanIN阶段即活化, 参与了整个胰腺癌PNI发生发展的调控。

3.3 趋化因子受体CX3CR1与PNI CX3CL1(也称为Fractalkine/神经营养蛋白)是一种在内皮细胞和神经元上表达的黏蛋白趋化因子。周

围神经系统大量表达CX3CL1, 可介导周围神经细胞与内皮细胞间的黏附作用^[49]。CX3CR1在胰腺癌早期即高表达, 且在PanIN和高分化胰腺癌中高表达, 而未分化胰腺癌中不表达, 可能参与了胰腺癌的发生和进展^[50]; 过表达CX3CR1的胰腺癌细胞侵袭能力也更强, 其表达程度与PNI显著正相关, 并可作为预测胰腺癌早期局部复发的独立预后因素^[51,52]。体外实验显示表达CX3CR1的胰腺癌细胞向表达CX3CL1的成神经瘤细胞迁移生长, 而这种嗜神经生长可能是CX3CR1通过G-蛋白依赖性和 β 1整合素依赖性机制介导对神经细胞的黏附, 参与介导胰腺癌细胞的神经趋向性生长; 相似, 体内研究^[51]也发现转染CX3CR1的胰腺癌细胞组裸鼠发生PNI概率明显高于对照组。根据以上证据, 可推测神经细胞表面CX3CL1与胰腺癌细胞CX3CR1相互作用组成CX3CL1-CX3CR1高亲和力信号通路在胰腺癌PNI中扮演着重要角色^[3,8,49]。此外, 胰腺癌中的缺氧微环境可通过HIF-1 α 转录因子调控CX3CR1的表达而影响CX3CL1-CX3CR1信号途径, 从而调控胰腺癌的PNI^[53]。总之, CX3CL1-CX3CR1信号通路有望成为胰腺癌PNI治疗的重要靶点之一。

4 结论

PNI与胰腺癌患者不良预后和低存活率密切相关, 进展期胰腺癌引起的PNI和疼痛是导致患者生存率降低的主要因素。胰腺癌PNI涉及多种基因、分子及信号通路的参与, 其分子机制的阐明可为胰腺癌治疗提供理论基础。NTs家族和趋化因子在胰腺癌的发生发展, 特别是与PNI密切相关。针对NTs家族和趋化因子及其信号通路与胰腺癌PNI发生进一步深入研究有望找出阻断PNI的靶点, 开发新药, 为抑制肿瘤进展, 缓解胰腺癌疼痛, 改善患者生存提供研究基础。

5 参考文献

- 1 Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 399-408 [PMID: 27150016 DOI: 10.1038/nrc.2016.38]
- 2 Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 649-659 [PMID: 26460352 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.166]
- 3 Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena

- P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 77-82 [PMID: 20060768 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.001]
- 4 Bakst RL, Wong RJ. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base* 2016; 77: 96-106 [PMID: 27123385 DOI: 10.1055/s-0036-1571835]
- 5 Saloman JL, Albers KM, Rhim AD, Davis BM. Can Stopping Nerves, Stop Cancer? *Trends Neurosci* 2016; 39: 880-889 [PMID: 27832915 DOI: 10.1016/j.tins.2016.10.002]
- 6 Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapaneatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2011; 40: 464-468 [PMID: 21289526 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31820b5d37]
- 7 Åkerberg D, Ansari D, Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6424-6433 [PMID: 27605878 DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6424]
- 8 Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 695-707 [PMID: 21941281 DOI: 10.1038/nrc3131]
- 9 Fouquet T, Germain A, Brunaud L, Bresler L, Ayav A. Is perineural invasion more accurate than other factors to predict early recurrence after pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma? *World J Surg* 2014; 38: 2132-2137 [PMID: 24715041 DOI: 10.1007/s00268-014-2465-7]
- 10 Liang D, Shi S, Xu J, Zhang B, Qin Y, Ji S, Xu W, Liu J, Liu L, Liu C, Long J, Ni Q, Yu X. New insights into perineural invasion of pancreatic cancer: More than pain. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 111-122 [PMID: 26794395 DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.01.002]
- 11 Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve growth factor: role in growth, differentiation and controlling cancer cell development. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 116 [PMID: 27439311 DOI: 10.1186/s13046-016-0395-y]
- 12 Ceyhan GO, Schäfer KH, Kersch AG, Rauch U, Demir IE, Kadihasanoglu M, Böhm C, Müller MW, Büchler MW, Giese NA, Erkan M, Friess H. Nerve growth factor and artemin are paracrine mediators of pancreatic neuropathy in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 923-931 [PMID: 20395845 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d974d4]
- 13 Guo K, Ma Q, Li J, Wang Z, Shan T, Li W, Xu Q, Xie K. Interaction of the sympathetic nerve with pancreatic cancer cells promotes perineural invasion through the activation of STAT3 signaling. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 264-273 [PMID: 23288783 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0809]
- 14 Li J, Ma Q, Liu H, Guo K, Li F, Li W, Han L, Wang F, Wu E. Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia. *PLoS One* 2011; 6: e17385 [PMID: 21386984 DOI: 10.1371/journal.pone.0017385]
- 15 Liu H, Li X, Xu Q, Lv S, Li J, Ma Q. Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in perineural invasion of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 112-120 [PMID: 22503821 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.010]
- 16 Bapat AA, Munoz RM, Von Hoff DD, Han H. Blocking Nerve Growth Factor Signaling Reduces the Neural Invasion Potential of Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0165586 [PMID: 27792755 DOI: 10.1371/journal.pone.0165586]
- 17 Hua ZM, Li Z, Lou DL. [Relation of nerve growth factor expression with perineural invasion and pain in pancreatic cancer]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2006; 26: 1251-1253 [PMID: 16939930]
- 18 党诚学, 刁冬梅. 胰腺癌神经浸润相关分子表达及作用的研究进展. *西安交通大学学报(医学版)* 2014; 35: 1-5
- 19 许建彪, 杨晓春, 郭建辉, 尚云, 邹雷, 李兆连, 陈嘉勇. 神经生长因子及其前体蛋白在晚期胰腺癌组织中的表达研究. *昆明理工大学学报(自然科学版)* 2015; 40: 79-83
- 20 Wang W, Zhao H, Zhang S, Kang E, Chen Y, Ni C, Zhang S, Zhu M. Patterns of expression and function of the p75(NGFR) protein in pancreatic cancer cells and tumours. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 826-832 [PMID: 19041213 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.013]
- 21 Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J, Büchler MW. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 105-112 [PMID: 11205897]
- 22 Liu J, Ma J, Wu Z, Li W, Zhang D, Han L, Wang F, Reindl KM, Wu E, Ma Q. Arginine deiminase augments the chemosensitivity of argininosuccinate synthetase-deficient pancreatic cancer cells to gemcitabine via inhibition of NF- κ B signaling. *BMC Cancer* 2014; 14: 686 [PMID: 25240403 DOI: 10.1186/1471-2407-14-686]
- 23 Maier HJ, Schmidt-Strassburger U, Huber MA, Wiedemann EM, Beug H, Wirth T. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 295: 214-228 [PMID: 20350779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.03.003]
- 24 Nomura A, Majumder K, Giri B, Dauer P, Dudeja V, Roy S, Banerjee S, Saluja AK. Inhibition of NF-kappa B pathway leads to deregulation of epithelial-mesenchymal transition and neural invasion in pancreatic cancer. *Lab Invest* 2016; 96: 1268-1278 [PMID: 27775688 DOI: 10.1038/labinvest.2016.109]
- 25 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 张红, 迟玉华. 神经生长因子促进MIA PaCa-2人胰腺癌细胞的增殖. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2010; 17: 88-92
- 26 孟令新, 薛英杰, 李强, 李杰, 史玉荣, 张毓青, 郝希山. β -NGF对人胰腺癌细胞系浸润与运动能力影响及其机制的初步研究. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1136-1139
- 27 郭伟, 邹声泉, 张萌, 张凤瑞, 左石, 董泾青. 检测人胰腺癌组织神经生长因子表达的临床意义初探. *中华肝胆外科杂志* 2007; 13: 56-58
- 28 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 费立升, 迟玉华, 赵智刚, 王晓芳, 郝希山. 神经生长因子及其受体在人胰腺导管癌组织中的表达. *中华内科杂志* 2009; 48: 562-565
- 29 Ito Y, Okada Y, Sato M, Sawai H, Funahashi H,

应用要点

胰腺癌PNI与患者低生存率显著相关。本文综述了NTs家族及趋化因子在胰腺癌PNI发生中的作用及相关的分子机制,为胰腺癌PNI分子机制的研究提供方向。针对NTs及趋化因子与胰腺癌PNI发生进一步深入研究有望找出阻断PNI的靶点,为降低胰腺癌转移、改善患者生存提供前期研究基础。

■名词解释

神经浸润(PNI): 胰腺癌癌细胞浸润神经组织, 沿神经或进入神经束膜内沿束膜间隙浸润生长, 即发生PNI。PNI是特殊的肿瘤转移通路, 在胰腺癌中的发生率极高, 为胰腺癌的一个重要生物学特性, 是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关。

- Murase T, Hayakawa T, Manabe T. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family members and their receptors in pancreatic cancers. *Surgery* 2005; 138: 788-794 [PMID: 16269310 DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.007]
- 30 朱栋良, 罗地来, 罗刚, 王博, 高基民. Artemin、GFR α 3在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌神经浸润转移的相关性. *南方医科大学学报* 2009; 29: 428-431
- 31 Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao SP, Carlson DL, Shah JP, Fong Y, Wong RJ. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 107-118 [PMID: 20068194 DOI: 10.1093/jnci/djp456]
- 32 He S, Chen CH, Chernichenko N, He S, Bakst RL, Barajas F, Deborde S, Allen PJ, Vakiani E, Yu Z, Wong RJ. GFR α 1 released by nerves enhances cancer cell perineural invasion through GDNF-RET signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E2008-E2017 [PMID: 24778213 DOI: 10.1073/pnas.1402944111]
- 33 Cavel O, Shomron O, Shabtay A, Vital J, Trejo-Leider L, Weizman N, Krelin Y, Fong Y, Wong RJ, Amit M, Gil Z. Endoneurial macrophages induce perineural invasion of pancreatic cancer cells by secretion of GDNF and activation of RET tyrosine kinase receptor. *Cancer Res* 2012; 72: 5733-5743 [PMID: 22971345 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0764]
- 34 Geismann C, Grohmann F, Dreher A, Häsler R, Rosenstiel P, Legler K, Hauser C, Egberts JH, Sipos B, Schreiber S, Linkermann A, Hassan Z, Schneider G, Schäfer H, Arlt A. Role of CCL20 mediated immune cell recruitment in NF- κ B mediated TRAIL resistance of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1864: 782-796 [PMID: 28188806 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.02.005]
- 35 Zhang L, Wang D, Li Y, Liu Y, Xie X, Wu Y, Zhou Y, Ren J, Zhang J, Zhu H, Su Z. CCL21/CCR7 Axis Contributed to CD133+ Pancreatic Cancer Stem-Like Cell Metastasis via EMT and Erk/NF- κ B Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0158529 [PMID: 27505247 DOI: 10.1371/journal.pone.0158529]
- 36 Guo JC, Li J, Zhou L, Yang JY, Zhang ZG, Liang ZY, Zhou WX, You L, Zhang TP, Zhao YP. CXCL12-CXCR7 axis contributes to the invasive phenotype of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 62006-62018 [PMID: 27542220 DOI: 10.18632/oncotarget.11330]
- 37 Sharif GM, Schmidt MO, Yi C, Hu Z, Haddad BR, Glasgow E, Riegel AT, Wellstein A. Cell growth density modulates cancer cell vascular invasion via Hippo pathway activity and CXCR2 signaling. *Oncogene* 2015; 34: 5879-5889 [PMID: 25772246 DOI: 10.1038/onc.2015.44]
- 38 Zhou SL, Zhou ZJ, Hu ZQ, Li X, Huang XW, Wang Z, Fan J, Dai Z, Zhou J. CXCR2/CXCL5 axis contributes to epithelial-mesenchymal transition of HCC cells through activating PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail signaling. *Cancer Lett* 2015; 358: 124-135 [PMID: 25462858 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.044]
- 39 Ijichi H. Inhibition of CXCLs/CXCR2 axis in the tumor microenvironment might be a potent therapeutics for pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2012; 1: 569-571 [PMID: 22754790]
- 40 Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, Malladi S, Kim J, Morris PG, Manova-Todorova K, Leversha M, Hogg N, Seshan VE, Norton L, Brogi E, Massagué J. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012; 150: 165-178 [PMID: 22770218 DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.042]
- 41 Purohit A, Varney M, Rachagani S, Ouellette MM, Batra SK, Singh RK. CXCR2 signaling regulates KRAS(G¹²D)-induced autocrine growth of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 7280-7296 [PMID: 26771140 DOI: 10.18632/oncotarget.6906]
- 42 Stromnes IM, Greenberg PD. Pancreatic Cancer: Planning Ahead for Metastatic Spread. *Cancer Cell* 2016; 29: 774-776 [PMID: 27300430 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.013]
- 43 Jiang YM, Li G, Sun BC, Zhao XL, Zhou ZK. Study on the relationship between CXCR4 expression and perineural invasion in pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4893-4896 [PMID: 24998559]
- 44 Li X, Ma Q, Xu Q, Liu H, Lei J, Duan W, Bhat K, Wang F, Wu E, Wang Z. SDF-1/CXCR4 signaling induces pancreatic cancer cell invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through non-canonical activation of Hedgehog pathway. *Cancer Lett* 2012; 322: 169-176 [PMID: 22450749 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.035]
- 45 Wang Z, Ma Q, Liu Q, Yu H, Zhao L, Shen S, Yao J. Blockade of SDF-1/CXCR4 signalling inhibits pancreatic cancer progression in vitro via inactivation of canonical Wnt pathway. *Br J Cancer* 2008; 99: 1695-1703 [PMID: 19002187 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604745]
- 46 Thomas RM, Kim J, Revelo-Penafiel MP, Angel R, Dawson DW, Lowy AM. The chemokine receptor CXCR4 is expressed in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gut* 2008; 57: 1555-1560 [PMID: 18664506 DOI: 10.1136/gut.2007.143941]
- 47 Xu Q, Wang Z, Chen X, Duan W, Lei J, Zong L, Li X, Sheng L, Ma J, Han L, Li W, Zhang L, Guo K, Ma Z, Wu Z, Wu E, Ma Q. Stromal-derived factor-1 α /CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 4717-4732 [PMID: 25605248 DOI: 10.18632/oncotarget.3069]
- 48 Damaskos C, Karatzas T, Kostakis ID, Nikolidakis L, Kostakis A, Kouraklis G. Nuclear receptors in pancreatic tumor cells. *Anticancer Res* 2014; 34: 6897-6911 [PMID: 25503115]
- 49 Marchesi F, Locatelli M, Solinas G, Erreni M, Allavena P, Mantovani A. Role of CX3CR1/CX3CL1 axis in primary and secondary involvement of the nervous system by cancer. *J Neuroimmunol* 2010; 224: 39-44 [PMID: 20630606 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.007]
- 50 Celesti G, Di Caro G, Bianchi P, Grizzi F, Marchesi F, Basso G, Rahal D, Delconte G, Catalano M, Cappello P, Roncalli M, Zerbi A, Montorsi M, Novelli F, Mantovani A, Allavena P, Malesci A, Laghi L. Early expression of the fractalkine receptor CX3CR1 in pancreatic carcinogenesis. *Br J Cancer* 2013; 109: 2424-2433 [PMID: 24084767 DOI: 10.1038/bjc.2013.565]
- 51 Marchesi F, Piemonti L, Fedele G, Destro A,

- Roncalli M, Albarello L, Doglioni C, Anselmo A, Doni A, Bianchi P, Laghi L, Malesci A, Cervo L, Malosio M, Reni M, Zerbi A, Di Carlo V, Mantovani A, Allavena P. The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9060-9069 [PMID: 18974152 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1810]
- 52 Xu X, Wang Y, Chen J, Ma H, Shao Z, Chen H, Jin G. High expression of CX3CL1/CX3CR1

- axis predicts a poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1493-1498 [PMID: 22639377 DOI: 10.1007/s11605-012-1921-7]
- 53 Zhao T, Gao S, Wang X, Liu J, Duan Y, Yuan Z, Sheng J, Li S, Wang F, Yu M, Ren H, Hao J. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates chemotactic migration of pancreatic ductal adenocarcinoma cells through directly transactivating the CX3CR1 gene. *PLoS One* 2012; 7: e43399 [PMID: 22952674 DOI: 10.1371/journal.pone.0043399]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



同行评价
PNI是其肿瘤生物学的显著特征之一,也是导致其预后差的主要因素。本文对神经营养因子和趋化因子与胰腺癌PNI关系的研究进展作一综述,对临床医师加深对胰腺癌发病机制的理解起到了很大的帮助,并可为研究者指出胰腺癌PNI研究方向,具有一定的学术价值。

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

显微镜结肠炎的诊疗进展

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红

■背景资料

近10年以来, 随着内镜及其他检查手段的发展, 显微镜结肠炎的发病率逐年上升, 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)因其临床症状和结肠镜下表现无特异性, 患者症状持续、复发, 严重影响生活质量, 诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查, 常因反复就医, 浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注。至今, 大家对于MC的认识还很有限, 尚未达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准。

汤辉, 田久林, 岳池县人民医院消化科病理科 四川省广安市 638300

蒋波涛, 李桂红, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科 重庆市 400711

汤辉, 主治医师, 从事消化内科与消化内镜方面的研究。

作者贡献分布: 文章由汤辉与田久林负责撰写; 李桂红负责收集资料; 蒋波涛审核。

通讯作者: 蒋波涛, 副主任医师, 400711, 重庆市北碚区将军路380号, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科。
btjcn@sina.com
电话: 023-68355114

收稿日期: 2017-02-10

修回日期: 2017-03-15

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Diagnosis and treatment of microscopic colitis

Hui Tang, Jiu-Lin Tian, Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li

Hui Tang, Jiu-lin Tian, Department of Gastrointestinal Pathology, Yuechi People's Hospital, Guang'an 638300, Sichuan Province, China

Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400711, China

Correspondence to: Bo-Tao Jiang, Associate Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 380 Jiangjun Road, Beibei District, Chongqing 400711, China. btjcn@sina.com

Received: 2017-02-10

Revised: 2017-03-15

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

Abstract

Microscopic colitis (MC) is a disorder clinically characterized by recurrent, non-hemorrhagic and secretory diarrhea. Colonoscopy often shows normal colonic mucosa, while pathological microscopy shows specific pathological and histological changes. MC includes two types: lymphocytic colitis and collagenous colitis. Over the past ten years, the incidence of MC has increased and there have been more and more studies on this condition; however, clinicians still have limited knowledge on this disease. In this paper, we will discuss the epidemiology, etiology, clinical symptoms, colonoscopic diagnosis, pathological diagnosis and treatment of MC.

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

Key Words: Microscopic colitis; Lymphocytic colitis; Collagenous colitis; Colonoscopy; Histopathology; Budesonide

Tang H, Tian JL, Jiang BT, Li GH. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1272-1278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1272>

摘要

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现, 结肠镜下结肠黏膜正常, 病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征, 其主要包括淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎两种类型。近十余年来MC的发病率有所增高, 相关研究愈来愈

■同行评议者

丁雯瑾, 主治医师, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科; 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科

多,但临床医师对其认识有限.本文就收集到的国内、外的相关研究文献,对该病的流行病学、病因、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

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

关键词: 显微镜结肠炎; 淋巴细胞结肠炎; 胶原性结肠炎; 结肠镜; 病理组织学; 布地奈德

核心提要: 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现,结肠镜下结肠黏膜正常,病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征.本病目前的病理生理机制尚难以详细定义,MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识.对MC的相关诊疗研究,探讨MC相关的临床、病理组织学诊断及治疗标准,利于规范和指导临床对MC的诊疗.

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红. 显微镜结肠炎的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1272-1278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1272>

0 引言

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现,结肠镜下结肠黏膜像正常,病理显微镜下见特异性组织学改变的一组临床、病理综合征^[1,2].临床病理组织学主要分为两种类型:淋巴细胞性结肠炎(lymphocytic colitis, LC)和胶原性结肠炎(collagenous colitis, CC).两种病理组织学类型患者的临床表现相似,主要根据结肠黏膜活检有无胶原带增生而区别.流行病学调查显示,近10年以来,随着内镜及其他检查手段的发展,显微镜结肠炎的发病率逐年上升,MC因其临床症状和结肠镜下表现无特异性,患者症状持续、复发,严重影响生活质量,诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查,常因反复就医,浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注.至今,我们对于MC的认识还很有限,本病目前的病理生理机制尚难以详细定义,可能由遗传易感性,胆汁酸吸收障碍,吸烟,药物,自身免,胶原组成、产生及降解异常,感染等多因素综合致病的疾病,尽管病因学上有一定的联系,但无明确致病证据.

目前,MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识.本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

1 流行病学

1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念^[1],但直到近年来,MC作为一个慢性腹泻的重要发病因素予以重视,MC的发病率近十年来有明显的上升趋势.MC在全球范围分布^[2-6],欧洲和北美为高发地区,近年来,非洲、亚洲、拉丁美洲和澳洲已有病例报告出现.美国、瑞典的研究显示,LC发病率为(2.1-14.0/10万),CC发病率为(2.6-10.8/10万),实际的发病率有可能更高,MC患者年龄中位数为53-69岁,MC好发于老年女性人群,不同的MC亚型在男、女性中发病率不同.近年来,MC的发病率在青年人中有逐渐增多趋势,年龄小至儿童^[6],约有四分之一的MC患者在45岁前确诊.相关文献报道,CC发病率女男比为3:1到9:1,LC发病率女男比为6:1.国内目前尚未见较大规模的流行病学调查报告,仅见较小样本的临床回顾性研究和为数不多的综述^[7-12].

2 病因学与发病机制

MC的基础研究尚处于初级阶段,MC的病因和发病机制迄今为止,尚不十分明确,下列多因素在MC的发病中可能扮演了重要的角色.

2.1 易感基因 目前,MC可能具有遗传易感性,但证据支持尚不充分,已有少量文献报道家族性的MC.人类白细胞抗原研究^[13]发现,MC与HLA-DQ2、DQ1/3之间存在一定关联证据,人类白细胞抗原HLA-DR3DQ2单体型和TNF2等位基因携带者与对照组相比,MC的发现率更高.相关研究^[14]提示,基质金属蛋白酶-9等位基因的变异与CC的发病存在一定关联,而克罗恩病相关的NOD2/CA RD15基因多态性与MC发生无确切的关联性.亦有国外研究报道^[15]MC可能与环境因素相关,但证据不足.

2.2 胆汁酸吸收障碍 学者Björnbak等^[16],运用牛磺酸胆酸检测技术标记含有硒核素的研究发现,在LC患者中有60%,CC患者中则有44%存在有胆汁酸吸收障碍,但尚未阐明胆汁酸吸收障碍与MC之间的因果关系.Ung等^[17]通过口服结合胆汁酸治疗MC的非对照研究的临床试

■ 研究前沿

探讨达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准是目前研究热点、重点.亟待研究的问题涉及病因学及其发病机制与MC糖皮质激素布地奈德结肠定位释放制剂研制及其治疗MC的随机对照试验.

■ 相关报道

1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念. 2012年欧洲MC学会提出MC的布地奈德治疗建议. Baert等于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验, 布地奈德治疗组, 结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少, 获得组织学缓解.

验显示, 可有效治疗MC, 但结合胆汁酸治疗并不能改善MC的病理组织学改变. 目前还未发现胆囊切除术和MC的关联.

2.3 吸烟 已有多项研究^[18,19]探讨吸烟与MC发病的关系. 研究结果显示, 吸烟者中CC发病率显著高于非吸烟者组, 吸烟者组中MC发病的年龄较不吸烟者组早10年, 其具体致病机制尚不十分明了.

2.4 药物 多项研究^[20-24]认为, 药物可为MC的触发或为致病因素之一, 但具体致病机制仍未明确. 非甾体消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、质子泵抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、他汀类药物均可诱发MC. 一项研究^[21]提示, 老年人应用质子泵抑制剂、NSAIDs以及选择性5-HT再摄取抑制剂等药物, 可增加腹泻发生的危险度.

2.5 自身免疫 多项研究^[24,25]认为, 自身免疫反应异常也是MC的重要发病因素之一, 但至今仍未发现诊断MC的特异性抗体. Chetty等^[24]研究发现, MC患者中存在较高比例的自身免疫性疾病, 如麸质过敏症、类风湿性关节炎、甲状腺炎、1型糖尿病等. MC与麸质过敏症人群均有较高HLA-DR3-DQ2基因阳性比, 提示MC与麸质过敏症有一定的相关性^[14,15]. Roth等^[25]研究发现, MC患者中的血清抗核抗体、抗酿酒酵母抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高为普通人群的2倍. 此外, MC与自身免疫反应异常的另一证据是, 多项随机试验表明, 糖皮质激素布地奈德对MC具有显著的缓解率.

2.6 胶原组成、产生及降解异常 学者Aigner等^[26]和Günther等^[27]的研究认为胶原基质降解异常及未成熟的间质基质沉积是引起MC的发病因素之一, 特别是CC. 有研究^[28]显示, MC还可能与肠上皮肌纤维母细胞的调节功能异常, 结肠黏膜炎性介质一氧化氮、前列腺素、转化生长因子- β 等的增加有关, 其间的因果关系未阐明.

2.7 感染因素 有研究^[29]提示, 细菌感染或感染后毒素产生可能与MC发生存在一定关联, 但目前仍没有明确的证据支持.

3 临床特征及诊断

3.1 临床表现 反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻是MC的主要临床表现, 有部分患者可伴发腹痛、夜间肠蠕动增加、恶心、疲劳、体质量减轻、关节痛等非特异性临床表

现, 极少数患者可出现较严重的脱水、黏液便、血便表现^[30]. MC通常起病隐匿, 少数病例突发, 大多数病例临床过程呈慢性反复发作, 病程大多超过3 mo, 预后良好. MC患者临床症状与肠易激综合征(非便秘型)症状相似、重叠, 常难以区分. 对于有自身免疫性疾病且伴慢性腹泻的患者应考虑MC可能, MC患者常伴乳糜泻、关节炎、桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病. 有研究^[31]显示, MC患者并发结、直肠癌或新生物的风险较低.

3.2 内镜下表现 MC在结肠镜下常为正常的黏膜像, 黏膜表面无糜烂、溃疡、穿孔、肿物, 无红斑、水肿、不规则的血管纹理等表现. 有较少量研究^[30,31]显示仅在少数LC患者中, 结肠镜下有黏膜充血和渗出性出血的表现.

3.3 病理学诊断 MC的诊断主要基于临床症状和病理组织学特征改变. 目前尚未形成统一的病理学上MC的诊断共识标准. MC主要包括LC和CC和特殊类型MC, 他们有着相似的临床表现和病理组织学特点^[32-36].

3.3.1 LC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞及(或)隐窝上皮内淋巴细胞增生、浸润, 免疫组织化学显示为CD8、CD3、CD45阳性的T淋巴细胞增多, 每100个表层上皮细胞内淋巴细胞数>20个. 固有层淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞、肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润. 上皮变扁平、缺失或分离, 表面完整性破坏. 隐窝结构轻度变形或正常, 继发的黏蛋白缺失和黏膜萎缩, 通常不累及直肠^[34].

3.3.2 CC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞增生、浸润和固有层炎性细胞浸润均与LC类似, 但每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数不一定>20个. 其特征性的表现为上皮胶原带呈弥漫性、不连续分布增厚, 上皮胶原带增厚厚度多>10 μm (正常为7.0-8.0 μm), 以近端结肠为主. 胶原带内可见炎性细胞和成纤维细胞浸润及蜷曲的毛细血管. 免疫组织化学显示上皮胶原带为VI型胶原和黏蛋白组成^[34].

3.3.3 特殊类型的MC的病理组织学特征、分型: 文献报道^[34,36]的一些特殊类型MC, 除了有常见MC的临床和病理特征外, 另有其独特的病理组织学特点. 目前对特殊类型MC的组织学特征、分型存在一定的争议. 分型有(1)肉芽肿性MC: 特点为位于黏膜表层或深层肠黏膜急性或慢性肉芽肿炎症, 常散布于隐窝周围;

(2)巨细胞性MC: 特点为上皮下出现多核巨细胞, CD68呈阳性; (3)假膜性CC: 特点为胶原性结肠炎患者结肠黏膜的上皮缺损部位出现由纤维素和中性粒细胞组成的假膜; (4)隐窝型MC: 特点为隐窝表层上皮内淋巴细胞数量明显增多, 淋巴细胞CD3、CD8阳性, 与经典LC相似; (5)少细胞型LC: 有MC相似的临床症状和内镜特征, 上皮内淋巴细胞仅轻度升高, 每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数常少于20个; (6)儿童MC: 发生于儿童, 特征为结肠黏膜固有层出现大量单核透明细胞。

3.4 MC的临床诊断问题

3.4.1 MC的诊断: MC的诊断主要基于结肠黏膜病理组织学特征性改变, 但并非诊断的“金标准”。炎症性结肠病、药物性结肠炎、乳糜泻、Brainerd腹泻患者也可出现类似MC的病理组织学表现, MC诊断需结合临床表现、内镜特点及病理组织学特征进行综合判断。结肠镜检查结肠黏膜通常完全正常或轻度异常及结肠黏膜典型的病理组织学特征性改变, 通常是诊断MC的重要的2个依据。MC的病灶可能是呈跳跃性的, 单一结肠黏膜的活检极难获得MC的100%阳性组织学特征。建议从随机全结肠各部位取2块活组织检查, 提高MC的诊断率。有研究^[36]报道, 仅从直肠取活组织检查以诊断MC的漏诊率为18%-25%。

3.4.2 LC与CC是否是同一种疾病: 有相关文献报道^[37], 淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎可以相互转化, 这种相互转化却相当少见, 尚无确切证据认为两者可能是同一疾病的不同发展阶段。目前多数学者倾向于认为两者是有联系的相对独立的疾病, 证据为淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎各自存在不同的性别比。

3.4.3 胶原性结肠炎中胶原带增厚是临床意义: 有研究结果^[38]显示, 胶原性结肠炎上皮下增厚的胶原带由VI型胶原和黏蛋白构成, MC的症状与上皮胶原的厚度无关, 却与固有层炎性细胞浸润程度相关。故有学者建议诊断“MC综合征”可能更为合理、慎重。

3.4.4 MC与炎症性肠病: MC患者中有骨密度降低, 骨重吸收增加表现, 机制尚不明, 与克罗恩病相似, 少数MC(多数为CC)有可能进展至炎症性肠病, 故有学者认为MC可能是炎症性肠病的一个成员或是发展的过程、或进展之一, 但尚存争论^[39]。

3.4.5 MC与肠易激综合征: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病中的之一, IBS的诊断有明确共识的罗马标准。有研究^[40]表明, 基于功能性胃肠疾病罗马III临床症状诊断标准, 诊断的IBS患者中不能特异性排除MC, 多项研究^[40]提示两者之间存在着高达50%以上的重叠。因此, 建议诊断的IBS患者应在结肠镜检查时, 随机从结肠各肠段部位取2块活组织检查, 除外MC可能。

3.4.6 MC与乳糜泻: 有研究^[41]提示MC发病机制可能与乳糜泻类似, 证据为MC患者中Th1细胞因子IFN γ 上调、iNOS和IFN γ 相关连接蛋白下调。但尚未在MC患者中寻找与MC相关的肠腔抗原或上皮抗原证据支持, 二者应为各自独立疾病。

4 治疗

MC治疗的主要目的是获得临床缓解, 提高患者生活质量。目前有少量针对MC的止泻剂、次水杨酸铋、美沙拉嗪、洛哌丁胺、地芬诺酯等证据质量不高的非随机对照试验的对症治疗报告。Olesen等^[2]的研究发现止泻剂是安全有效的, 不能维持临床缓解。Narla等^[42]的研究发现, 使用次水杨酸铋治疗儿童MC, 有部分病例获得完全缓解。Calabrese等^[43]对41例LC和23例CC患者随机给予美沙拉嗪或考来烯胺联合美沙拉嗪进行治疗研究结果表明, 6 mo后, LC的缓解率无显著性改变, 美沙拉嗪联合考来烯胺治疗CC有效。

基于MC与自身免疫有着密切关系, 多项高质量的随机对照研究^[44-51]显示糖皮质激素布地奈德对MC有效, 但停用布地奈德后复发率较高。Baert等^[44]于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验, 结果提示, 布地奈德治疗组, 结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少, 获得组织学缓解。另有2项随机空白对照试验^[46,47]结果证实, 布地奈德治疗MC患者可获得临床缓解。Miehlke等^[48]比较了布地奈德组、美沙拉嗪组和空白对照组治疗CC患者8 wk后的临床缓解率, 结果显示布地奈德较美沙拉嗪8 wk后的临床缓解率具有显著性, 短期治疗效果更佳, 是MC短期治疗安全有效的药物。两项随机对照研究^[47,49]显示, CC患者服用布地奈德持续6 mo可达维持缓解, 缓解应答率为83%, 病理证实可获得组织学缓解,

■创新盘点

目前尚未有达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准, 本文做了比较完善的概括与分析。

应用要点

本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展做了比较完善的概括与分析. 探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 对规范和指导临床对MC的诊疗具有重要意义.

布地奈德停药后复发率高达60%-80%, 多数患者需再次药物治疗^[47]. 美国一项队列研究^[51], 中长效糖皮质激素亦可有效治疗MC, 研究结果认为, 布地奈德组与泼尼松组相比, 完全缓解率更高(82.5% vs 52.9%), 复发率低, 不良反应小. 国外的布地奈德治疗MC对照研究涉及布地奈德吸入剂、结肠灌肠剂和口服结肠定位释放制剂等不同的给药方式. 一定程度上揭示布地奈德口服胶囊结肠定位释放剂治疗MC疗效好, 不良反应小. 2012年欧洲MC学会提出了MC的布地奈德治疗建议^[52].

目前, 尚未见有国内机构关于布地奈德胶囊制剂治疗MC的随机对照试验报告. 国家食药监局尚未批准布地奈德结肠定位释放制剂上市, 已有少量相关研究报告出现^[53].

部分学者尝试免疫抑制剂, 抗肿瘤坏死因子, 益生菌等, 对布地奈德治疗无效的, 难治性MC, 均取得一定的临床缓解率^[54-58]. 外科手术干预是对任何药物治疗都无效的MC患者的最后治疗选择^[59].

5 总结与展望

MC是目前病因及发病机制尚未明确、可能由多因素综合致病的疾病, 逐年升高的MC发病率引发关注. MC的基础研究尚处于初级阶段, 临床诊断标准尚未达成统一共识, 临床治疗上的多中心、前瞻性、随机对照临床试验等高质量证据报告不多, 对MC的认识不够充分与深入. 因此, 应重视对MC的相关诊疗研究, 除加强基础研究外, 应探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 达成诊疗共识, 规范和指导临床对MC的诊疗.

6 参考文献

- 1 Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89 [PMID: 934705]
- 2 Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-350 [PMID: 14960513 DOI: 10.1136/gut.2003.014431]
- 3 Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA. Microscopic colitis-a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* 2010; 39: 162-168 [PMID: 20065357 DOI: 10.1093/ageing/afp243]
- 4 Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study.

- Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387-2393 [PMID: 23945183 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8cd]
- 5 Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Kammer PP, Pardi DS. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838-842 [PMID: 24120840 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.066]
- 6 Liu X, Xiao SY, Plesec TP, Jiang W, Goldblum JR, Lazenby AJ. Collagenous colitis in children and adolescents: study of 7 cases and literature review. *Mod Pathol* 2013; 26: 881-887 [PMID: 23348901 DOI: 10.1038/modpathol.2012.227]
- 7 Gu HX, Zhi FC, Huang Y, Li AM, Bai Y, Jiang B, Zhang YL. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1167-1173 [PMID: 22430889 DOI: 10.1007/s00384-012-1449-z]
- 8 伦伟建, 梁晓燕, 贾柳萍, 黄鹤. 显微镜下肠炎的研究进展. *现代消化及介入诊疗* 2013; 18: 257-259
- 9 吕丽媛, 刘懿. 显微镜下结肠炎的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 28-30
- 10 陈一铭, 葛文松, 范建高. 显微镜下结肠炎研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 605-608
- 11 徐晓敏, 黄光明. 显微镜下结肠炎的治疗进展. *胃肠病学* 2015; 20: 45-48
- 12 马许辉, 索智敏, 康玉华. 显微镜结肠炎21例临床分析. *临床研究* 2013; 20: 25-26
- 13 Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974-1982 [PMID: 10950045 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02255.x]
- 14 Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casals J, Espinós J, Forné M, Viver JM. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1333-1338 [PMID: 16292086 DOI: 10.1097/00042737-200512000-00011]
- 15 LaSala PR, Chodosh AB, Vecchio JA, Schned LM, Blaszyk H. Seasonal pattern of onset in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 891-893 [PMID: 16208113 DOI: 10.1097/01.mcg.0000180634.84689.c2]
- 16 Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225-1234 [PMID: 21967618 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04865.x]
- 17 Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 601-609 [PMID: 11424318 DOI: 10.1080/003655201750163033]
- 18 Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, Larsson L, Ström M, Hjortswang H. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334-1339 [PMID: 21854096 DOI: 10.3109/00365521.2011.610005]

- 19 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1470-1476 [PMID: 23552765 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f3cc]
- 20 Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LG, Masclee AA. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1124-1128 [PMID: 21039674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04453.x]
- 21 Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 324-330 [PMID: 17100977 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00902.x]
- 22 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411-417 [PMID: 23344243 DOI: 10.1002/ibd.23009]
- 23 Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, Di Mario F, Seripa D, Rengo F. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2816-2823 [PMID: 18721240 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02107.x]
- 24 Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209-218 [PMID: 22349169 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.16]
- 25 Roth B, Gustafsson RJ, Ohlsson B. Auto-antibodies and their association with clinical findings in women diagnosed with microscopic colitis. *PLoS One* 2013; 8: e66088 [PMID: 23776613 DOI: 10.1371/journal.pone.0066088]
- 26 Aigner T, Neureiter D, Müller S, Küspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-143 [PMID: 9207271 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70088-X]
- 27 Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, Riecken EO, Herbst H. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493-503 [PMID: 10433942 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65145-0]
- 28 Yen EF, Pardi DS. Review of the microscopic colitides. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 458-464 [PMID: 21773709 DOI: 10.1007/s11894-011-0207-7]
- 29 Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155-1165 [PMID: 21303675 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.003]
- 30 Schiller LR. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S27-S30 [PMID: 15115926 DOI: 10.1097/01.mcg.0000123990.55626.ee]
- 31 Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, de Nucci G, Cavallaro F, Marconi S, Neurath MF, Neumann H, Tacconi M, Vecchi M. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882-891 [PMID: 24681653 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000030]
- 32 Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999; 30: 451-457 [PMID: 10208468 DOI: 10.1016/S0046-8177(99)90122-3]
- 33 Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 318-326 [PMID: 10699778 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70362-2]
- 34 顾红祥, 张亚历. 显微镜结肠炎临床病理诊断进展及相关问题. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 55-58
- 35 Temmerman F, Baert F. Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis* 2009; 27 Suppl 1: 137-145 [PMID: 20203510 DOI: 10.1159/000268134]
- 36 Fraser AG, Warren BF, Chandrapala R, Jewell DP. Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1241-1245 [PMID: 12465719 DOI: 10.1080/003655202761020489]
- 37 Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79-90 [PMID: 22670660 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05166.x]
- 38 Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Microscopic colitis: a common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 181-186 [PMID: 18395161 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.01.001]
- 39 Calabrese C, Fabbri A, di Febo G. Colitis evolving into ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1347-1348 [PMID: 16099809 DOI: 10.1136/gut.2005.065763]
- 40 Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenston JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 859-865 [PMID: 20179696 DOI: 10.1038/ajg.2010.55]
- 41 Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007; 60: 382-387 [PMID: 16775121 DOI: 10.1136/jcp.2005.036376]
- 42 Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 557-561 [PMID: 23820404 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a1df59]
- 43 Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809-814 [PMID: 17565633 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04511.x]
- 44 Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F,

■名词解释

布地奈德属新型糖皮质激素: 有多种不同剂型, 其吸入剂常用于呼吸道疾病治疗。国外已有布地奈德胶囊制剂上市。

同行评价

本文介绍了MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展,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。

- Louis E, Cabooter M, De Vos M, Fontaine F, Naegels S, Schurmans P, Stals H, Geboes K, Rutgeerts P. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-25 [PMID: 11781276 DOI: 10.1053/gast.2002.30295]
- 45 Miehke S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlisch E, Bethke B, Stolte M. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119 [PMID: 16305725 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02688.x]
- 46 Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, Wilhelms G, Lehn N, Dorta G, DeLarive J, Tromm A, Bayerdörffer E, Stolte M. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-984 [PMID: 12360457 DOI: 10.1053/gast.2002.36042]
- 47 Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68-72 [PMID: 18669576 DOI: 10.1136/gut.2008.156513]
- 48 Drug VL, Antoniu SA. Efficacy of budesonide in collagenous colitis Evaluation of: Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 15: 1222-1230 e1222. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2277-2279 [PMID: 25164577 DOI: 10.1517/14656566.2014.955468]
- 49 Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, Vogel G, Andersen M, Meier E, Baretton G, Stolte M. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-1516 [PMID: 18926826 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.081]
- 50 Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 606-610 [PMID: 12825868 DOI: 10.1080/00365520310002210]
- 51 Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV, Pardi DS. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 256-259 [PMID: 23295275 DOI: 10.1038/ajg.2012.416]
- 52 Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932-945 [PMID: 22704658 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014]
- 53 刘云, 张钧寿, 胡林森. 布地奈德结肠定位微丸的制备及释药特性研究. *中国药科大学学报* 2003; 34: 33-36
- 54 Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1589-1593 [PMID: 17845686 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05128.x]
- 55 Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795-798 [PMID: 23432370 DOI: 10.1111/apt.12261]
- 56 Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612-618 [PMID: 22115383 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.001]
- 57 Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 59-63 [PMID: 22149977 DOI: 10.3109/00365521.2011.639079]
- 58 Tromm A, Niewerth U, Khoury M, Baestlein E, Wilhelms G, Schulze J, Stolte M. The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 365-369 [PMID: 15136935 DOI: 10.1055/s-2004-812709]
- 59 Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-455 [PMID: 7615194 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90332-1]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



肠道杯状细胞及其功能研究进展

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东, 首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

刘玥宏, 在读本科生, 主要从事消化生理学与临床医学方面的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017.

作者贡献分布: 本文综述由刘玥宏、丁悦及徐敬东完成; 徐敬东审核。

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系。
xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-03-11

修回日期: 2017-03-28

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-18

Goblet cells and their functions

Yue-Hong Liu, Yue Ding, Jing-Dong Xu

Yue-Hong Liu, Yue Ding, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173 and No. 81673671; Beijing National Science Foundation, No. 7122017.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2017-03-11

Revised: 2017-03-28

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-18

Abstract

Intestinal goblet cells originate from intestinal

basal stem cells, and they acquired their name for their typical goblet-like appearance. A goblet cell contains numerous mucus vesicles, which are composed of mucins. MUC2 is a kind of important mucin with a special net-like structure. Goblet cells secrete mucus to fill intercellular spaces. The mucus layer makes goblet cells play an important role in resisting the invasion of internal and external pathogens into the intestinal mucosa, especially separating the epithelium from intestinal bacteria so that commensal bacteria can friendly coexist with the host. In addition, goblet cells can participate in immune regulation. What's more, the defect of goblet cells and mucin secretion is closely related to many kinds of intestinal diseases.

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

Key Words: Goblet cell; Mucus secretion; Immune regulation; Function; Intestinal disease

Liu YH, Ding Y, Xu JD. Goblet cells and their functions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1279-1286
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1279.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1279>

摘要

杯状细胞(goblet cell, GC)由肠黏膜基底干细胞分化而来, 形似高脚杯, 内含黏液颗粒, 黏液颗粒的组成成分主要为黏蛋白. MUC2是一种重要的拥有特殊网状结构的黏蛋白. GC分泌黏液到肠上皮细胞形成黏液层填补细胞间隙. 黏液层使得GC能在肠黏膜抵御内外源侵袭时发挥重要作用, 尤其是将上皮

背景资料

杯状细胞(goblet cell, GC)作为一种单分泌腺分布于人体呼吸道、消化道、生殖道等部位, 肠GC由肠上皮基底多能干细胞分化而来, 分泌高度加工的黏蛋白至细胞外与水和其他物质结合形成黏液, 黏液在肠道黏膜上皮表面形成黏液屏障, 起着润滑和保护上皮的作用. GC无疑是机体的“保护者”, 其结构、功能以及与炎症肠病等多种肠道疾患的关系一直以来都是众多生命科学工作者的探索方向。

同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科

■ 研究前沿

大量研究证实肠道黏液层是防止肠道细菌入侵的第一道防线, 这一发现很大程度上改变了人们对于肠道黏液层生物学作用的认识, 开创了一个全新的研究领域。此后有关黏液的生成、分泌、破坏等各个过程的研究, 深化了生命科学研究者们对于肠道菌群与机体互动机制的认识, 而这些过程的异常变化与炎症性肠病的相关性成为目前的研究热点, 其中的细节问题包括分子机制, 及其能为炎症性肠病尤其是溃疡性结肠炎的发病机制和治疗方法带来的突破性思路还亟待研究。

与肠道菌分离, 从而能维持肠道微生态平衡。除此之外, GC还能接受和参与免疫调节。更重要的是GC及其分泌黏蛋白的缺陷与肠道多种疾病密切相关。总之, GC对肠道健康的作用不容小视。

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

关键词: 杯状细胞; 功能; 黏液分泌; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肠杯状细胞(goblet cell, GC)是散分布于肠黏膜上皮中的黏液分泌细胞, 其主要功能是分泌黏蛋白, 在肠道的固有屏障中发挥重要作用。黏蛋白的分泌受到多种因素、多途径调节。除了黏液分泌之外, GC还以多种方式参与机体的免疫调节, GC数量、结构、功能的缺陷及其分泌的黏蛋白的缺陷都会对肠道微生态及免疫的平衡产生不利影响, 与机体多种疾病发病机制相关。于机体而言, GC扮演了一个强有力的“保护者”角色。

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东. 肠道杯状细胞及其功能研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1279-1286 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1279.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1279>

0 引言

杯状细胞(goblet cell, GC)作为单细胞腺在人体扮演了重要的保护者的角色。肠GC分泌黏蛋白, 建立肠黏膜上皮屏障, 分离肠道菌与黏膜上皮细胞, 使数以亿计的肠道共生菌能与正常宿主互利共生, 在肠道微生态平衡中发挥了不可替代的作用, 除此之外, GC还调节肠道免疫。本文基于近年对GC结构和功能的研究进展, 对GC的角色重要性予以综述。

1 GC的分化和形态学研究

迄今为止发现肠上皮基底多能干细胞可分化为吸收细胞, GC, 潘氏细胞, 肠内分泌细胞和丛细胞, 并且每3-7天更新一次。GC出现得最早(可在人类9-10 wk妊娠的胎儿小肠中发现^[1,2])。有研究^[1,3]表明结肠GC的分化与转录因子Hath1、KLF4等及Notch、Wnt/ β -catenin、成骨蛋白、PI3-激酶/Akt信号肽介导的信号转导通路的相互作用有关, 尤其重要的是Notch通路, 其激活了Hath1基因转录因子。Notch通路的抑制

导致肠上皮细胞向分泌细胞族系的细胞快速而完全的转化如GC、潘氏细胞、肠内分泌细胞, 并伴随Math1的活化(人类为Hath1)。除此之外, Klf4和Elf3与GC的终末分化相关(KLF4突变的小鼠其结肠GC的数目较正常小鼠减少约90%)。但遗憾的是这些具体的分化机制尚未在人体得到充分明确的证明^[4]。

肠道GC散在分布于吸收细胞之间, 形似高脚杯(小鼠GC因缺少MUC2基因而缺乏典型GC形态)。GC从十二指肠至回肠末端逐渐增多, 结肠近端数目少于远端^[5], 而肠道内的细菌数量在不同部位为: 十二指肠约为 10^2 cfu/mL, 空肠约为 10^2 cfu/mL, 近端回肠约为 10^3 cfu/mL, 远端回肠约为 10^7 - 10^8 cfu/mL, 结肠约为 10^{11} - 10^{12} cfu/mL^[6], 可见GC的数量分布与肠道菌保持一致。GC顶部膨大, 胞质底部细窄, 位于基膜上, 核较小, 位基底, 呈三角形或扁圆形, 着色较深。电镜观察GC游离面有少量微绒毛, 基部含有丰富的粗面内质网和游离核糖体。GC为单分泌腺, 分泌高度加工的黏蛋白至细胞外与水结合成黏液, 作为肠道黏膜上皮屏障, 在上皮细胞表面起着润滑和保护上皮的作用^[7]。

2 肠GC分泌的黏蛋白

GC的特征性结构为细胞顶部的黏蛋白颗粒。黏蛋白由黏蛋白基因转录翻译而来, 在GC内质网和高尔基体进行聚合, 修饰, 糖基化和折叠, 再分泌到细胞外, 与水及肠腔内一些物质混合形成黏液凝胶。迄今共发现21种黏蛋白基因, 以发现的先后顺序予以命名^[8], 而根据黏蛋白的结构和定位将黏蛋白分为两类: 分泌型和膜结合型, 形成黏液凝胶的分泌型黏蛋白由5种寡聚体黏蛋白(MUC2、MUC5AC、MUC5B^[9]、MUC6、MUC19)及一种非寡聚体黏蛋白(MUC7)组成^[4,10]。膜结合性蛋白主要包括: MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC12、MUC13、MUC16、MUC17、MUC20^[4]。除黏蛋白之外, GC分泌颗粒内还包括其他黏液组分^[11]。

MUC2黏蛋白为高度糖基化的蛋白, 蛋白骨架与多种O-型寡糖侧链结合。MUC2单体主要由两个PTS区域和一些vwD区域(von Willebrand D domain)组成。单体形成之后, 在内质网通过C-末端远端的CK区域的分子内二硫键两两连接形成二聚体^[12-15]。在内质网加

工完成的蛋白产物抵达高尔基体进行糖基化。定位于高尔基体内的半乳糖胺类调控着O-型糖基化蛋白生物合成, PTS区域与O-型寡糖侧链结合, 高尔基体内多肽 α -N-乙酰半乳糖胺转移酶家族转移尿苷二磷酸半乳糖胺(UDP-GalNAc)中 α -GalNAc至丝氨酸、苏氨酸残基多肽受体合成半乳糖胺 α 1-O-型丝氨酸/苏氨酸(GalNAc α 1-O-Ser/Thr)^[4,16]。此后, 在GC的分泌囊泡中, 可视化电镜显示MUC2黏蛋白二聚体进一步形成三聚体, 并自发的以延长的蛋白结构域形成较链般的环状结构, 通过C-末端尾对尾的连接其他MUC2蛋白分子。近期, 对MUC2黏蛋白N-末端D3结构域的研究^[17]表明: 每秒MUC2蛋白环旋转180度使环状结构的N-末端得以相遇, 从而形成复杂网状结构^[11]。在GC的分泌颗粒中, 由于低pH环境和高钙离子浓度^[18], MUC2黏蛋白被包装的相当紧密, 当黏蛋白从分泌颗粒中排出后, 迅速展开空间骨架, 体积可扩大千倍^[11,19]。

3 肠GC功能

3.1 黏液分泌

3.1.1 黏液分泌过程: 在GC在临近分泌之时, 被紧密包装的黏蛋白扩展千倍以上, 成为一张“巨网”。一种蛋白质水解酶——氨基脂 β (mepirin β)使MUC2分开, 助MUC2黏蛋白从GC顶端释放^[20], 这个过程依赖pH的上升和N-末端移动来联结游离钙离子^[18]。黏液的分泌需要高碳酸氢盐的转运^[21], 实验表明IL-4能提高钙离子和cAMP活化的氯化物或碳酸氢盐的分泌, 使碳酸氢盐浓度提高并升高上皮表面pH, 这一机制在对气道GC的研究中较为清晰^[22]。理论上黏蛋白扩展的过程快速而有序, 但GC黏蛋白包装模型表示: 这一过程缺乏秩序, 并且该模型发现钙离子的作用犹如一个盾牌, 以抵抗大多数黏蛋白所带负电荷糖基的静电排斥。这一模型并未观察到上述迅速而高度有序的黏蛋白伸展过程^[11]。

GC分泌时, 胞内高钙离子浓度和钙离子动员媒介如乙酰胆碱和新斯的明等能触发GC黏蛋白分泌, 乙酰胆碱被证明为鼠、兔的小肠和大肠及人类结肠^[23]黏蛋白的促分泌剂, 实验表明乙酰胆碱、卡巴胆碱等胆碱能物质能提高黏蛋白分泌率, 但分泌率会在30 min内回到基线水平。小肠较结肠对卡巴胆碱更为敏感。

乙酰胆碱的作用靶点在小肠隐窝的GC, 但小肠绒毛和结肠表面GC对胆碱能促分泌剂反应不佳^[24]。研究^[25]表明前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2)也能促进鼠小肠和兔结肠的黏蛋白分泌, 但在人类结肠只能促进液体分泌, 这种不同物种对 PGE_2 反应的差异可能取决于在依赖环磷酸腺苷和钙离子的信号通路中不同受体的表达。

黏蛋白的分泌至少有两种方式: 普通的囊泡分泌和复合胞吐。普通囊泡分泌过程与气道黏膜的GC分泌机制相似^[26]。典型囊泡胞吐相关蛋白如突触融合蛋白(Syntaxins)、Munc18蛋白、突触小泡缔合性膜蛋白和突触小体相关蛋白介导的膜融合。还有一些研究表明GC黏蛋白颗粒的胞吐与内吞、自噬、活性氧的产生及免疫祖细胞的聚集和活化有关。而复合胞吐迄今没有清晰地分子学研究, 但形态学研究发现了细胞在复合胞吐时的“爆炸”, 从而推测复合胞吐应该是GC的更为剧烈的内容物排空过程^[11], 并且Grootjans等^[27]研究表明结肠隐窝GC复合胞吐的触发在肠道黏膜屏障维持中非常重要。

3.1.2 内黏液层的结构、性质和功能: 在胃肠上皮细胞表面覆盖有板层状的黏液层, 小肠只有一层黏液层^[24], 而胃和结肠黏液层分内外两层, 结肠GC分泌的MUC2黏蛋白网状结构展开, 与水和其他GC产物如小肠三叶因子、抵抗素样分子 β ^[28,29]、Fc γ 免疫球蛋白IgG结合蛋白抗体、抗菌肽以及分泌性IgA等混合, 如胶冻般平铺在肠黏膜上皮细胞表面, 形成内黏液层。GC持续分泌黏液, 在体研究^[1,15]显示: 大鼠结肠末端的黏液层每1-2个小时更新一次, 随着黏液持续分泌, 内黏液层向外黏液层移动, 形成板层状结构。大鼠结肠末端内黏液层厚约50 μ m, 人类的约厚200 μ m^[11,25], 并且胃、回肠和结肠的黏液层厚于空肠^[30], 这可能与各部位肠道抵御肠道中外源刺激, 尤其是抵御肠道细菌侵袭的能力相关。

MUC2黏蛋白的网状结构赋予其选择透过的性质, 其以分子大小作为选择透过的机制^[25], 像大分子的细菌和细菌产物便无法透过结构完整的内黏液层从而接触肠黏膜上皮细胞。而外黏液层由于蛋白微孔的扩大, 可使一些细菌及其产物轻易透过, 由于有这样的性质, 内黏液层成为肠黏膜上皮的“护盾”, 除此之外,

■ 相关报道

肠道的GC分泌的黏液形成的黏液层在维持肠道上皮的完整性具有不可替代的作用。当黏液减少时, 出现黏膜受损、细菌感染, 诱发肠道炎症反应。由此可见GC在肠道保护和免疫调节中扮演重要的角色。一旦有细菌穿过黏液层, 这种类型的GC便会立即感知并通知周围的GC, 使其迅速“喷”出大量的黏液, 将细菌冲出黏液层。这一重要发现发表于2017年的*Gut Microbes*期刊上, 这些研究揭示了GC与肠道细菌易位后诱发疾病的机制, 从而有望为这些疾病的研究和治疗带来新的思路。

■ 创新盘点

本文从GC分化、功能及对某些肠道疾病的影响等方面作出逻辑上较为完整的叙述; 配图并重点阐述了GC作为单分泌腺的黏液分泌功能; 对该领域上最新进的研究结果包括肠道黏膜上皮GC上的TLR感知肠道微生物的刺激, 并激活相应信号转导通路, 募集邻近的GC共同分泌大量黏液, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔的过程, 以及GC参与机体免疫调节的研究进展进行了总结。

还为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”, 在受到肠道菌的刺激之后, 可激活相应信号转导通路, 募集邻近的GC并触发MUC2黏蛋白的共同分泌, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔^[31], 并且结构和功能完整的内黏液层将上皮与细菌分离^[11,15,32,33], 从而不至于引起肠道过度免疫反应, 实现宿主与肠道共生菌的和平共处。

3.2 GC参与肠道免疫

3.2.1 GC的抗原呈递功能: 研究^[34]表明GC另一个重要功能是能将小肠腔的抗原呈递给小肠固有层CD103⁺的树突状细胞。在常规喂养的鼠中, 只在小肠观察到自发的抗原呈递, 结肠却没有发现, 但将该鼠置于无菌环境中并且经口饲喂抗生素后, 便在结肠中发现了抗原呈递过程。这表明, 结肠的抗原呈递可能被结肠共生菌群所抑制。而与黏液分泌类似, 小肠GC抗原呈递也能被胆碱能激动剂诱发, 其抗原呈递性在小肠比大肠敏感, 其固有的和激动剂诱导的抗原呈递都能被毒蕈碱样受体4(muscarinic receptor 4, MR4)介导。肠GC能捕获肠腔内抗原的能力与MR4等受体表达程度相关^[35,36], MR4在小肠的表达高于结肠, 并且抗生素能上调受体表达, 这或许就能进一步解释在常规喂养的鼠结肠中没有发现抗原呈递过程的原因。

3.2.2 GC参与免疫调节: 研究^[37,38]表明, 多种免疫调节因子能促进GC的分化和成熟以及黏蛋白的分泌。IL-13能促进GC的增殖^[39-41]。外源促IL-9和IL-25过表达能诱导GC的增殖并通过IL-13依赖的通路提高黏蛋白的表达^[11]。SPDEF(SAM pointed domain ETS factor)与气道及小肠GC的成熟相关, 其能调节GC的增殖^[42-44]。Th17和IL-22一样在GC分化成熟和黏蛋白表达中起到重要作用, IL-22缺陷的小鼠出现MUC2异常表达, GC增殖度降低, 从而比野生型小鼠更易感染巴西钩虫和鼠鞭虫^[45]。IL-33被证实能在鼻黏膜促进GC增殖^[46]。

3.3 肠GC参与肠损伤表面重建 在失血性休克达一定程度时, 肠道黏膜遭受较重损害, 但仍然能够在短期内大部分恢复其黏膜细胞的连续性。形态学观察表明: 损伤后的肠黏膜表面GC数量增多, 在休克复苏后3 h就非常明显, 12 h时发现因为部分绒毛脱落形成的缺损面上几乎完全由GC所替代, 实验表明GC的强黏附力和黏蛋白分泌的增加在肠黏膜损伤重建中起着关键作用^[47]。

4 GC与肠道疾病

4.1 炎症性肠病中黏蛋白缺陷与免疫调节 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种原因不明的累及肠道的慢性炎症性疾病。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是IBD的一种, 病理特点为结肠黏膜炎症, 直肠大多受累, 炎症以不同程度连续性向近端扩展(无跳跃区域); 组织学特征包括上皮损害、炎症、隐窝脓肿、GC减少或消失和异形增生^[48], UC患者隐窝上1/3减少最为明显^[49], GC的减少消失与[50]。而同样属于IBD的克罗恩病(Crohn's disease, CD)却有所不同^[51], 相同水平的炎症促进CD患者肠GC的分化, 这可能与CD的炎症诱导Hath1及KLF4表达有关^[52]。在对MUC2黏蛋白缺陷^[53]的小鼠的研究^[19,54]中发现, 这些小鼠表现出类似UC的便血、体质量下降、脱肛等症状, 由GC分泌的黏蛋白MUC2结构和功能的缺陷与UC发病密切相关: MUC2黏蛋白糖基和网状结构的破坏会导致肠黏膜上皮在细菌环境下的广泛暴露, 长期如此便会触发机体强烈的免疫反应而致病。MUC2的折叠与其分子伴侣ERN2(又称IRE1b)密切相关, ERN2是MUC2黏蛋白折叠的专用蛋白^[55]。几个错误折叠的蛋白能触发一个非折叠蛋白(unfolded protein response, UPR), 反过来与炎症相关联。MUC2基因的单一突变可以导致内质网积聚, 从而触发UPR反应, 使免疫调节因子水平上调。当大量细菌侵袭上皮, MUC2的需求量大大增加, 将会进一步对内质网的折加工系统形成挑战, 触发UPR反应而加重炎症^[55-57]。然而研究^[58]发现IL-22和IL-10能够限制这种对机体有害的过程。除此之外, 一些膜结合蛋白(如MUC1、MUC13、MUC17)的表达异常也会增加IBD的易感性^[4]。

另有研究^[59]表明炎性体作为一种潜在的因子调控GC的分泌。炎性体是细胞内的一类多蛋白复合物, 由一种NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)^[60]家族成员通过与一种受体蛋白ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)相互作用联结半胱天冬酶, 能在感受刺激信号后激活半胱天冬酶-1, 活化的半胱天冬酶-1能调控IL-1 β 、IL-18、IL-33的加工分泌。NLRPs被认为是多种内源性损伤和病原相关分子以及各种危险信号的感受器, NLRPs对维持肠道微生态的平衡作用明显,

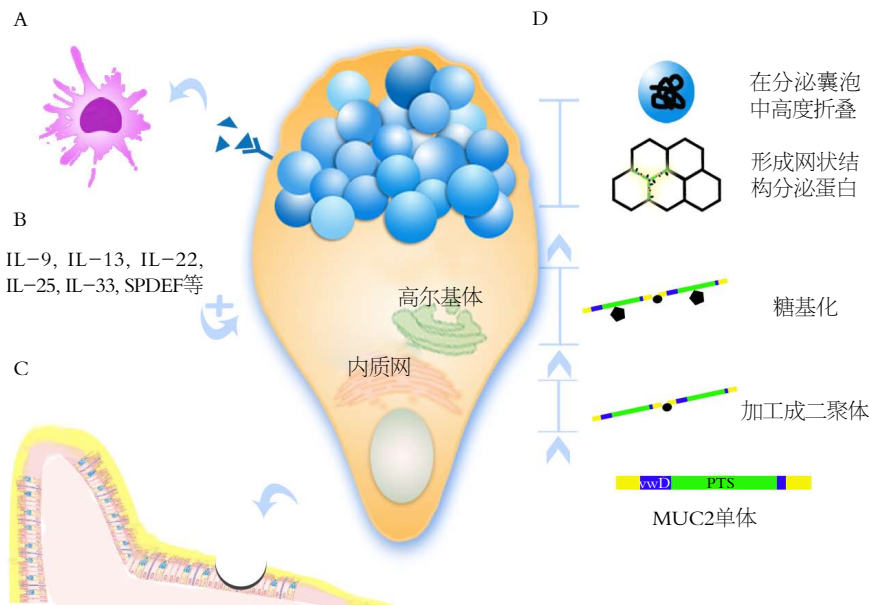


图1 杯状细胞功能示意图. A: 杯状细胞将捕获的抗原呈递给CD103⁺的树突状细胞; B: 杯状细胞参与免疫调节, 多种细胞因子促进杯状细胞的成熟和增殖; C: 杯状细胞增殖填补肠损伤缺损面; D: MUC2黏蛋白在杯状细胞的合成和加工过程.

应用要点

肠道共生的细菌易位归因于“泄漏”, 或肠道上皮细胞的屏障破坏, 允许活细菌渗透入肠黏膜屏障. 大量研究显示GC通过抗原呈递的作用将信息传递给树突状细胞, 引发肠道固有免疫和获得性免疫反应. 肠道共生的细菌的易位导致轻度炎症反应, 以应对并发的上皮损伤和黏膜损害. 结肠黏液在结肠共生细菌的生长和相关疾病的发生中越来越引起科学家的关注, 同时也有望成为肠道疾病的研究和治疗新靶点.

NLRP6^[31,61]缺乏的小鼠对葡萄糖硫酸盐和柠檬酸杆菌属^[19]诱导的结肠炎易感性增加^[62].

4.2 黏蛋白与结肠癌 新近研究表明异常表达的黏蛋白与机体多种肠道癌症相关. MUC系列黏蛋白影响肿瘤细胞的黏附力、免疫识别、转移和预后. MUC2黏蛋白异常表达的小鼠极易发展为结肠腺癌, 特别是MUC2缺陷的小鼠可自发发展为结肠炎、结肠腺癌甚至是侵袭性腺癌, MUC2分子表面的Sialyl-Lewsx和Sialyl-Lewsa是黏附分子选择素的配体, 故可参与细胞与血管内皮的黏附还参与癌细胞的转移^[52]; IL-6和膜结合蛋白MUC1的表达促进癌细胞转移; MUC1的过度表达可致小鼠肠道IBD样炎症恶化, 甚至导致结肠炎相关结肠癌; 膜结合蛋白MUC3A和MUC4异常表达与癌组织中, 可提示预后不良^[4].

4.3 GC与肠道寄生虫感染 肠道寄生虫感染是一个全球性的卫生问题. 宿主通过2型免疫应答^[63]诱导IL-4、IL-13等细胞因子促进GC的增殖和黏液产生^[39], 对感染的寄生虫作出防御. 近期Gerbe等^[64]对如何诱发2型免疫应答的研究提示: 在肠道黏膜上皮基底部分有一种由隐窝基底干细胞分化而来的特殊细胞-丛细胞. 丛细胞有Th2相关基因的表达标记, 并且该基因在寄生虫感染时会发生IL-4R α 依赖的重复广泛扩增. 该研究还发现Pou2f3基因对丛细胞功能至关重要: Pou2f3基因缺陷的鼠缺乏肠丛

细胞并且在肠黏膜2型免疫应答中有缺陷.

5 结论

总之, GC并不是一个简单的单分泌腺, 其分泌多种黏蛋白, 尤其是拥有特殊网状结构的分泌蛋白MUC2, 在肠黏膜上皮细胞表面凭借其“分子筛”样的作用使细菌与上皮分离, 加上GC的免疫调节机制, 通过多种免疫调节因子如IL-13、IL-22、SPDEF、IL-10等与其他免疫机制协同将机体的肠道免疫功能调整得恰到好处^[65], 使机体能够与数以亿计的肠道共生菌和平共处, 当遇到有害物质侵袭时, 正常结构和功能的GC的作用也不容小觑(图1). 反之, GC数量、结构、功能的缺陷及其分泌的黏蛋白的缺陷都会对肠道微生态及免疫的平衡产生不利影响^[66]. 由此可见, GC为人体肠道名副其实的有力“保护者”. 然而, GC分泌黏蛋白的过程尤其是黏蛋白的伸展过程及免疫调节功能当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨.

6 参考文献

- Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]
- Agawa S, Muto T, Sawada T, Saito Y, Adachi M, Kubota Y, Sugihara K, Konishi F, Kamiya J, Morioka Y. [A histochemical study of goblet cell

■名词解释

杯状细胞: 分散在黏膜中孤立的细胞, 但具有显著的分泌机能, 所以也把这种细胞称为单细胞腺。胞质内充满粗大的嗜碱性颗粒, 颗粒中含有黏蛋白, 黏蛋白分泌入肠腔后, 与水及多种物质结合形成黏液, 润滑肠腔和参与肠道免疫。

- mucin in ulcerative colitis with special reference to time sequence]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1985; 82: 58-64 [PMID: 2581006]
- 3 Clevers H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment. *Cell* 2013; 154: 274-284 [PMID: 23870119 DOI: 10.1016/j.cell.2013.07.004]
- 4 胡艳艳, 刘小伟. 肠道杯状细胞结构和功能的研究进展. *国际病理科学与临床杂志* 2013; 33: 424-430
- 5 郎尉雅, 贾琴, 张敏, 崔梦卿, 李良平, 张琳. 胚胎时期小鼠小肠的组织发生. *中国临床解剖学杂志* 2013; 31: 275-277
- 6 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 7 高英茂, 李和. 组织学与胚胎学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 192-201
- 8 Dekker J, Rossen JW, Büller HA, Einerhand AW. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 126-131 [PMID: 11893509 DOI: 10.1016/S0968-0004(01)02052-7]
- 9 Ridley C, Kouvatso N, Raynal BD, Howard M, Collins RF, Desseyn JL, Jowitt TA, Baldock C, Davis CW, Hardingham TE, Thornton DJ. Assembly of the respiratory mucin MUC5B: a new model for a gel-forming mucin. *J Biol Chem* 2014; 289: 16409-16420 [PMID: 24778189 DOI: 10.1074/jbc.M114.566679]
- 10 马卉, 董蕾, 赵平. 杯状细胞在溃疡性结肠炎中的研究进展. *世界核心医学期刊文摘·胃肠病学* 2005; 1: 1-5
- 11 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
- 12 Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16209-16214 [PMID: 17911254 DOI: 10.1073/pnas.0705984104]
- 13 Godt K, Johansson ME, Lidell ME, Mörgelin M, Karlsson H, Olson FJ, Gum JR, Kim YS, Hansson GC. The N terminus of the MUC2 mucin forms trimers that are held together within a trypsin-resistant core fragment. *J Biol Chem* 2002; 277: 47248-47256 [PMID: 12374796 DOI: 10.1074/jbc.M208483200]
- 14 Hansson GC, Johansson ME. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Gut Microbes* 2010; 1: 51-54 [PMID: 21327117 DOI: 10.4161/gmic.1.1.10470]
- 15 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
- 16 Bennett EP, Mandel U, Clausen H, Gerken TA, Fritz TA, Tabak LA. Control of mucin-type O-glycosylation: a classification of the polypeptide GalNAc-transferase gene family. *Glycobiology* 2012; 22: 736-756 [PMID: 22183981 DOI: 10.1093/glycob/cwr182]
- 17 Nilsson HE, Ambort D, Bäckström M, Thomsson E, Koeck PJ, Hansson GC, Hebert H. Intestinal MUC2 mucin supramolecular topology by packing and release resting on D3 domain assembly. *J Mol Biol* 2014; 426: 2567-2579 [PMID: 24816392 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.04.027]
- 18 Ambort D, Johansson ME, Gustafsson JK, Nilsson HE, Ermund A, Johansson BR, Koeck PJ, Hebert H, Hansson GC. Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 5645-5650 [PMID: 22451922 DOI: 10.1073/pnas.1120269109]
- 19 Johansson ME, Hansson GC. Mucus and the goblet cell. *Dig Dis* 2013; 31: 305-309 [PMID: 24246979 DOI: 10.1159/000354683]
- 20 Schütte A, Ermund A, Becker-Paul C, Johansson ME, Rodriguez-Pineiro AM, Bäckhed F, Müller S, Lottaz D, Bond JS, Hansson GC. Microbial-induced meprin β cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12396-12401 [PMID: 25114233 DOI: 10.1073/pnas.1407597111]
- 21 Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, Schiavon M, Tomati V, Sirici F, Napolitano F, Carrella D, Gianotti A, Musante I, Favia M, Casavola V, Guerra L, Rea F, Ravazzolo R, Di Bernardo D, Galletta LJ. Goblet Cell Hyperplasia Requires High Bicarbonate Transport To Support Mucin Release. *Sci Rep* 2016; 6: 36016 [PMID: 27786259 DOI: 10.1038/srep36016]
- 22 Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D, Johansson ME, Nilsson HE, Thorell K, Hebert H, Sjövall H, Hansson GC. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J Exp Med* 2012; 209: 1263-1272 [PMID: 22711878 DOI: 10.1084/jem.20120562]
- 23 Ermund A, Gustafsson JK, Hansson GC, Keita AV. Mucus properties and goblet cell quantification in mouse, rat and human ileal Peyer's patches. *PLoS One* 2013; 8: e83688 [PMID: 24358305 DOI: 10.1371/journal.pone.0083688]
- 24 Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]
- 25 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]
- 26 Adler KB, Tuvim MJ, Dickey BF. Regulated mucin secretion from airway epithelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 129 [PMID: 24065956 DOI: 10.3389/fendo.2013.00129]
- 27 Grootjans J, Hundscheid IH, Lenaerts K, Boonen B, Renes IB, Verheyen FK, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Beets GL, Buurman WA. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut* 2013; 62: 250-258 [PMID:

- 22637697 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301956]
- 28 Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, Bhinder G, Lau J, Yang H, Ma C, Huang T, Ryz N, Sham HP, Zarepour M, Zaph C, Artis D, Nair M, Vallance BA. Goblet Cell Derived RELM- β Recruits CD4⁺ T Cells during Infectious Colitis to Promote Protective Intestinal Epithelial Cell Proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005108 [PMID: 26285214 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005108]
 - 29 Busch RA, Heneghan AF, Pierre JF, Neuman JC, Reimer CA, Wang X, Kimple ME, Kudsk KA. Bombesin Preserves Goblet Cell Resistin-Like Molecule β During Parenteral Nutrition but Not Other Goblet Cell Products. *JPEN J Parenter Enterol Nutr* 2016; 40: 1042-1049 [PMID: 25934045 DOI: 10.1177/0148607115585353]
 - 30 Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929 [PMID: 11292601]
 - 31 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]
 - 32 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerster KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rim C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
 - 33 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
 - 34 McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, Newberry RD, Miller MJ. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103⁺ dendritic cells in the small intestine. *Nature* 2012; 483: 345-349 [PMID: 22422267 DOI: 10.1038/nature10863]
 - 35 Howe SE, Lickteig DJ, Plunkett KN, Ryerse JS, Konjufca V. The uptake of soluble and particulate antigens by epithelial cells in the mouse small intestine. *PLoS One* 2014; 9: e86656 [PMID: 24475164 DOI: 10.1371/journal.pone.0086656]
 - 36 Knoop KA, McDonald KG, McCrate S, McDole JR, Newberry RD. Microbial sensing by goblet cells controls immune surveillance of luminal antigens in the colon. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 198-210 [PMID: 25005358 DOI: 10.1038/mi.2014.58]
 - 37 Xia W, Bai J, Wu X, Wei Y, Feng S, Li L, Zhang J, Xiong G, Fan Y, Shi J, Li H. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the Act1-mediated pathway. *PLoS One* 2014; 9: e98915 [PMID: 24892823 DOI: 10.1371/journal.pone.0098915]
 - 38 Lan A, Andriamihaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, Davila AM, Walker F, Tomé D, Blachier F. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 91-98 [PMID: 25459886 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.007]
 - 39 Marillier RG, Michels C, Smith EM, Fick LC, Leeto M, Dewals B, Horsnell WG, Brombacher F. IL-4/IL-13 independent goblet cell hyperplasia in experimental helminth infections. *BMC Immunol* 2008; 9: 11 [PMID: 18373844 DOI: 10.1186/1471-2172-9-11]
 - 40 Oeser K, Schwartz C, Voehringer D. Conditional IL-4/IL-13-deficient mice reveal a critical role of innate immune cells for protective immunity against gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 672-682 [PMID: 25336167 DOI: 10.1038/mi.2014.101]
 - 41 Lee JJ, Kim D, Pyo KH, Kim MK, Kim HJ, Chai JY, Shin EH. STAT6 expression and IL-13 production in association with goblet cell hyperplasia and worm expulsion of *Gymnophalloides seoi* from C57BL/6 mice. *Korean J Parasitol* 2013; 51: 589-594 [PMID: 24327788 DOI: 10.3347/kjp.2013.51.5.589]
 - 42 Park KS, Korfhagen TR, Bruno MD, Kitzmiller JA, Wan H, Wert SE, Khurana Hershey GK, Chen G, Whitsett JA. SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium. *J Clin Invest* 2007; 117: 978-988 [PMID: 17347682 DOI: 10.1172/JCI29176]
 - 43 McCauley HA, Liu CY, Attia AC, Wikenheiser-Brokamp KA, Zhang Y, Whitsett JA, Guasch G. TGF β signaling inhibits goblet cell differentiation via SPDEF in conjunctival epithelium. *Development* 2014; 141: 4628-4639 [PMID: 25377551 DOI: 10.1242/dev.117804]
 - 44 Liu Z, Chen X, Wu Q, Song J, Wang L, Li G. miR-125b inhibits goblet cell differentiation in allergic airway inflammation by targeting SPDEF. *Eur J Pharmacol* 2016; 782: 14-20 [PMID: 27112664 DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.044]
 - 45 Turner JE, Stockinger B, Helmby H. IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003698 [PMID: 24130494 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003698]
 - 46 Ishinaga H, Kitano M, Toda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Gabazza EC, Shah SA, Takeuchi K. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells. *Cytokine* 2017; 90: 60-65 [PMID: 27776277 DOI: 10.1016/j.cyt.2016.10.010]
 - 47 常建星, 陈双, 蒋龙元, 马丽萍, 常瑞明, 黄子通. 小

同行评价

本文作者阅读大量文献复习回顾了肠GC形态及其功能研究进展,具有一定的创新性,语言流畅.

- 肠杯状细胞在大鼠休克后肠黏膜重建中的作用. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 510-512
- 48 Harrison TR, Longo DL. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013: 1003-1004
- 49 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
- 50 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.21611]
- 51 Gerseemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
- 52 董文涛, 曹海龙, 王邦茂. 杯状细胞在肠道疾病发病中作用的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 244-269
- 53 Boland CR, Lance P, Levin B, Riddell RH, Kim YS. Abnormal goblet cell glycoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study. *Gut* 1984; 25: 1364-1371 [PMID: 6510769 DOI: 10.1136/gut.25.12.1364]
- 54 Vaiphei K, Saha M, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Goblet cell status in idiopathic ulcerative colitis--implication in surveillance program. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 16-21 [PMID: 15471116]
- 55 Martino MB, Jones L, Brighton B, Ehre C, Abdulah L, Davis CW, Ron D, O'Neal WK, Ribeiro CM. The ER stress transducer IRE1 β is required for airway epithelial mucin production. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 639-654 [PMID: 23168839 DOI: 10.1038/mi.2012.105]
- 56 Eri RD, Adams RJ, Tran TV, Tong H, Das I, Roche DK, Oancea I, Png CW, Jeffery PL, Radford-Smith GL, Cook MC, Florin TH, McGuckin MA. An intestinal epithelial defect conferring ER stress results in inflammation involving both innate and adaptive immunity. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 354-364 [PMID: 21107311 DOI: 10.1038/mi.2010.74]
- 57 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102 [PMID: 22251901 DOI: 10.1038/nrm3270]
- 58 Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, Goulet O, Morali A, Canioni D, Hugot JP, Daussy C, Verkarre V, Pigneur B, Fischer A, Klein C, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1544-1555 [PMID: 21519361 DOI: 10.1038/ajg.2011.112]
- 59 Johansson ME, Hansson GC. Is the intestinal goblet cell a major immune cell? *Cell Host Microbe* 2014; 15: 251-252 [PMID: 24629330 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.014]
- 60 Wang H, Kim JJ, Denou E, Gallagher A, Thornton DJ, Shajib MS, Xia L, Schertzer JD, Grecis RK, Philpott DJ, Khan WI. New Role of Nod Proteins in Regulation of Intestinal Goblet Cell Response in the Context of Innate Host Defense in an Enteric Parasite Infection. *Infect Immun* 2015; 84: 275-285 [PMID: 26527214 DOI: 10.1128/IAI.01187-15]
- 61 Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014; 156: 1045-1059 [PMID: 24581500 DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026]
- 62 Chen GY, Liu M, Wang F, Bertin J, Núñez G. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *J Immunol* 2011; 186: 7187-7194 [PMID: 21543645 DOI: 10.4049/jimmunol.1100412]
- 63 Grainger JR, Wohlfert EA, Fuss IJ, Bouladoux N, Askenase MH, Legrand F, Koo LY, Brenchley JM, Fraser ID, Belkaid Y. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat Med* 2013; 19: 713-721 [PMID: 23708291 DOI: 10.1038/nm.3189]
- 64 Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, Cesses P, Garnier L, Pouzolles M, Brulin B, Bruschi M, Harcus Y, Zimmermann VS, Taylor N, Maizels RM, Jay P. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature* 2016; 529: 226-230 [PMID: 26762460 DOI: 10.1038/nature16527]
- 65 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; [Epub ahead of print] [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
- 66 刘玥宏, 徐敬东. 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 77-83

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测

王帅, 张威, 张帆, 钱珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨松

王帅, 张威, 张帆, 王黎锋, 任乐杰, 杨松, 河南科技大学第三附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

钱珍, 河南科技大学第一附属医院 河南省洛阳市 471003

王帅, 在读硕士, 主要从事肝病的临床和基础研究.

基金项目: 2016年洛阳市科技计划基金资助项目, No. 1603003A-6; 河南省中青年卫生科技创新人才基金资助项目.

作者贡献分布: 王帅与张帆对此文所作贡献均等; 课题设计与论文写作由王帅、张威及张帆完成; 研究过程由王帅、张威、钱珍、任乐杰及杨松操作完成; 研究所用分析工具由王黎锋提供; 数据分析由王帅、钱珍及王黎锋完成.

通讯作者: 张帆, 教授, 主任医师, 471003, 河南省洛阳市涧西区西苑路36号, 河南科技大学第三附属医院消化内科.

zf77361@aliyun.com

电话: 0379-64960155

收稿日期: 2017-03-05

修回日期: 2017-04-05

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-18

Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Shuai Wang, Wei Zhang, Fan Zhang, Zhen Qian, Li-Feng Wang, Le-Jie Ren, Song Yang

Shuai Wang, Wei Zhang, Fan Zhang, Li-Feng Wang, Le-Jie Ren, Song Yang, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Zhen Qian, the First Affiliated Hospital of He'nan

University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: 2016 Luoyang City Science and Technology Project, No. 1603003A-6; He'nan Young and Middle-aged Health Science and Technology Innovation Talent Fund.

Correspondence to: Fan Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 36 Xiyuan Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. zf77361@aliyun.com

Received: 2017-03-05

Revised: 2017-04-05

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To investigate the value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI), alone or in combination, in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis.

METHODS

Two hundred and ten patients with posthepatic cirrhosis were divided into a non-bleeding group ($n = 153$) and a bleeding group ($n = 57$) according to the presence of esophagogastric variceal bleeding or not. FibroScan values (LSM values) and APRI values were obtained within a week and compared between the two groups using t -tests. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the accuracy of LSM alone, APRI alone, and LSM + APRI in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding.

背景资料

病毒性肝炎肝硬化最常见的并发症是食管胃底静脉曲张, 其一旦破裂出血, 出血量大, 死亡率高, 而诊断食管胃底静脉曲张的金标准是胃镜, 但胃镜属于有创的检查, 随访率低, 因此急需寻找一种无创的方法来部分代替有创的胃镜检查.

同行评议者

汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科; 颜学兵, 教授, 主任医师, 徐州医学院附属医院感染性疾病科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病学科

研究背景

天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)对肝硬化、肝纤维都有明显辅助诊断和预测作用, FibroScan根据目前研究对肝纤维有明显的诊断和预测价值, 二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险的报道未检索到。

RESULTS

The LSM values of the patients with and without bleeding were $28.49 \text{ kPa} \pm 9.46 \text{ kPa}$ and $22.87 \text{ kPa} \pm 6.95 \text{ kPa}$, respectively, and the APRI values were 2.99 ± 1.11 and 2.13 ± 1.01 , respectively, both of which showed a significant difference between the two groups. The AUCs of LSM alone, APRI alone, and LSM + APRI in predicting the risk of bleeding were 0.669, 0.727 and 0.722, respectively, suggesting that APRI alone and LSM + APRI had good diagnostic value in esophagogastric variceal bleeding.

CONCLUSION

APRI alone and FibroScan combined with APRI have good predictive value for the risk of esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Esophagogastric variceal bleeding; Liver cirrhosis; Viral hepatitis; FibroScan; APRI

Wang S, Zhang W, Zhang F, Qian Z, Wang LF, Ren LJ, Yang S. Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1287-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1287.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1287>

摘要

目的

探讨瞬时弹性成像技术(FibroScan)、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)及其二者联合检测肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血风险的相关性和诊断预测价值。

方法

将210例病毒性肝炎肝硬化患者根据2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》分为无、有出血组, 分别为153、57例; 搜集患者在1 wk内的FibroScan值[肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)]和APRI值。组间比较采用 t 检验, 利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析LSM、APRI、LSM+APRI对肝硬化患者出血风险的预测价值, 并比较LSM、APRI及LSM+APRI的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)。

相关报道

王例琮等研究显示, 随着静脉曲张程度的加重, APRI数值也在不断增大, 差异具有统计学意义, 表明该模型对预测食管静脉曲张破裂出血具有重要的临床价值, 本研究的结论同该文一致且进行了进一步的研究。

结果

有、无出血组的LSM值分别是 $28.49 \text{ kPa} \pm 9.46 \text{ kPa}$, $22.87 \text{ kPa} \pm 6.95 \text{ kPa}$, APRI值分别是 2.99 ± 1.11 , 2.13 ± 1.01 , 有明显的统计学意义。有无出血风险的LSM、APRI、LSM+APRI的AUC分别是0.669、0.727、0.722, 表明APRI、LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血具有良好的诊断效果。

结论

APRI及FibroScan联合APRI对肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血风险存在有效的预测价值。

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

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 病毒性肝炎; 肝硬化; FibroScan; APRI

核心提要: 病毒性肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 当FibroScan值 $\geq 20 \text{ kPa}$ 且天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) ≥ 2 时, 往往提示存在出血风险, 在资源有限的情况下, 当APRI ≥ 2.5 时, 也往往提示存在出血风险, 临床医生应高度警惕, 积极采取有效的预防措施及内镜下治疗, 防止破裂出血。

王帅, 张威, 张帆, 钱珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨松. FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1287-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1287.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1287>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化最常见的并发症^[1], 也是首位死亡原因^[2]. 在临床上, 肝硬化食管胃底静脉曲张患者出血风险高, 在食管胃底静脉曲张破裂出血前能及早预测, 积极采取干预性治疗是降低死亡率的重要手段^[3].

1 材料和方法

1.1 材料 选取河南科技大学第三附属医院于2013-01/2015-10行胃镜检查的病毒性肝炎肝硬化后肝硬化患者210例, 其中男性104例, 女性106例, 年龄31-82岁, 平均年龄为 55.14 ± 12.87 岁. 将210例患者根据2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准, 分为无出血组和有出血组. 其中无

出血组153例, 男性75例, 女性78例, 年龄 56.05 ± 13.52 岁; 有出血组57例, 男性29例, 女性28例, 年龄 52.72 ± 10.64 岁。两组之间性别及年龄差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1) 210例病毒性肝炎肝硬化患者, 均符合2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准, 即存在慢性病毒性肝炎病史, 已发展至肝硬化阶段, 同时出现肝功能失代偿的生化指标的异常: 胆红素升高; 门静脉高压的表现; 肝功能减退; 凝血酶原时间延长; 血清白蛋白下降等。在彩超或CT提示肝硬化或电子胃镜提示食管胃底静脉曲张, 肝组织活检见假小叶形成是诊断的金标准; (2) 患者在行胃镜检查同一时期内(1 wk内)也进行过FibroScan、肝功能、血常规的检查。

1.2.2 排除标准: (1) 存在孤立性胃底静脉曲张瘤及其出血的患者; 肝癌及合并其他恶性肿瘤患者; 引起血小板异常的其他非肝病的患者; 行肝脏或者脾脏介入术的患者; 行门体分流术或者经颈静脉肝内门体静脉分流术的患者; 消化性溃疡出血等非肝硬化引起的食管胃底静脉曲张破裂出血; (2) 1 wk内进行过血液透析、腹膜透析、输血或应用血制品, 收集肝功能、血常规1 wk内使用过影响机体凝血机制、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血小板(blood platelet, PLT)的药物等。

1.2.3 肝脏硬度检查收集标准: 收集采用由法国Echosens公司生产的型号为FibroScan 502瞬时弹性扫描仪, 进行肝脏硬度检测, 检测方法参照FibroScan用户手册, 操作医师均受过专业培训, 均有同一操作医师完成, FibroScan值[肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)]最终结果是十次测量数据的中位数, 单位为kPa, 当 $LSM > 17.5$ kPa有肝硬化可能。

1.2.4 血液学检查收集标准: 由河南科技大学第三附属医院检验科使用西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪进行肝功能检测, 血常规由西门子ADVIA 2120全自动五分类血细胞分析仪进行检测, 肝功能、血常规均有同一操作技师完成。并根据公式计算出天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)评分值:

APRI评分 = $AST/ULN/PLT \times 100$ (ULN为AST的正常值上限, AST: 0-50 U/L, PLT: 100-300 $10^9/L$)

1.2.5 电子胃镜检查收集标准: 收集采用Olympus 260电子胃镜检查的, 观察有无食管胃底静脉曲张, 对于有出血组符合2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 两组定量资料的比较使用 t 检验, 相关性分析采用Spearman相关分析; 以胃镜检查诊断为金标准绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 选取最佳阈值即灵敏度和特异度之和最大值所对应的值, 根据ROC曲线下的面积(area under curve, AUC)评价其诊断结果的准确性: 一般认为: $AUC > 0.9$ 时表明有较高的诊断效果, AUC 在0.7-0.9时表明有良好的诊断效果, AUC 在0.5-0.7时表明诊断效果较差, 当 $AUC = 0.5$ 时即为诊断方法完全对样本不起任何作用, 说明该诊断方法无诊断价值; 当 $AUC < 0.5$ 时不符合真实情况, 在实际情况中极少出现。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Fibroscan、APRI的分析与比较 与食管静脉曲张无出血患者相比较, 有出血组患者的LSM明显高于, 无出血组患者($28.49 \text{ kPa} \pm 9.46 \text{ kPa}$ vs $22.87 \text{ kPa} \pm 6.95 \text{ kPa}$), 有出血组患者的APRI值明显高于无出血组患者(2.99 ± 1.11 vs 2.13 ± 1.01), 且有明显的统计学意义($P < 0.01$, 表1)。从此数据中能推出食管胃底静脉曲张破裂出血风险的LSM和APRI的临界值, 来指导临床。

2.2 各指标对出血风险的预测性能 从ROC曲线的AUC、阈值、灵敏度、特异度、95%可信区间分别评估LSM、APRI、LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血风险诊断和预测的效果(表2)。并根据LSM、APRI、LSM+APRI的ROC曲线的AUC分别是0.669、0.727、0.722, 绘制出血风险的LSM、APRI、LSM+APRI的ROC曲线图, 从图1中并根据其统计学意义可以看出, APRI及LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血有良好的诊断效果。

3 讨论

在肝硬化门脉高压中食管胃底静脉曲张破裂出血是严重的并发症, 起病迅猛, 病死率高^[4,5]。早期预测食管胃底静脉曲张破裂出血风险的高低对于一级预防极其重要。胃镜检查可明确

■ 创新盘点

FibroScan联合APRI对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险的报道, 经查阅相关数据库, 未检索到相关文章; FibroScan、APRI对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险已有少数报道, 本文在既往的基础上, 进行了二者联合的研究, 能更好地指导临床。

■ 应用要点

本研究为临床微创预测出血风险方法的应用提供科学依据, 对避免肝硬化患者接受不必要的有创内镜检查和肝硬化患者出血的防治具有重要的临床意义, 可以有效地减轻患者的痛苦, 提高随访率, 降低死亡率, 同时也减轻患者家庭和社区的负担, 节约大量的医疗资源和费用。

■ 名词解释

受试者工作特征曲线(ROC): 是根据一系列不同的二分类方式(分界值或决定阈), 以真阳性率(灵敏度)为纵坐标, 假阳性率(1-特异度)为横坐标绘制的曲线。其评价方法可以把试验结果划分为多个有序分类, 适用范围广泛。

表 1 无出血组、有出血组的Fibroscan、APRI的分析与比较 (mean ± SD)

分组	n	LSM值(kPa)	APRI值
无出血组	153	22.87 ± 6.95	2.13 ± 1.01
有出血组	57	28.49 ± 9.46 ^b	2.99 ± 1.11 ^b
t值		4.707	5.309
P值		<0.01	<0.01

^bP<0.01 vs 无出血组. LSM: 肝脏硬度值; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数。

表 2 各指标对食管胃底静脉曲张破裂出血的预测性能

指标	AUC	阈值	灵敏度	特异度	95%CI
LSM	0.669	37.70	0.298	0.013	0.584–0.754
APRI	0.727	1.605	0.491	0.105	0.648–0.806
LSM + APRI	0.722		0.596	0.190	0.640–0.803

AUC: 曲线下面积; LSM: 肝脏硬度值; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数。

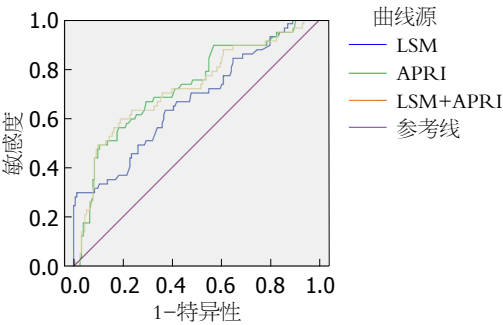


图 1 有无出血风险的LSM、APRI、LSM + APRI的ROC曲线图. APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数; LSM: 肝脏硬度值; ROC: 受试者工作特征曲线。

食管静脉曲张状态^[6], 但胃镜属侵入性检查, 部分患者不能接受, 依从性差, 不能定期复查, 继而延误了诊疗, 因此迫切需要寻找一种无创性方法来及早的预测肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血的风险。

本研究的依据主要基于世界卫生组织乙型肝炎防治指南围绕肝纤维化的无创检查给出了推荐建议: 在资源有限的情况下, 推荐使用AST/PLT比率指数作为无创肝纤维化评估的首选检测; 在设备且经济条件允许的情况下, 则推荐FibroScan作为无创肝纤维化评估的首选检测^[7]。疾病的发展往往是一个从轻到重的过程, 对每个环节进行合理控制均会干预疾病的发展。大量研究^[8]已经证实, 疾病的早期干预可有效地延缓甚至阻断疾病的进展。有研究显示FibroScan在预测肝纤维方面优于APRI^[9], 从

本研究来看APRI在预测肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血的风险优于FibroScan(图1), 因为肝硬化患者出现腹水、黄疸、肝功能异常等并发症时, 对FibroScan的检测结果干扰较大。

FibroScan测得的LSM与门静脉高压(以肝静脉压力梯度为金标准)显著相关^[10-12], 可辅助诊断门静脉高压及判断静脉曲张破裂出血的风险^[13,14]。有关研究^[15]报道LSM值越高, 食管静脉曲张发生的风险就越大。本研究所得的食管胃底静脉曲张破裂出血的LSM临界值大概在28 kPa左右(表1)。APRI是近年来国外用于肝硬化/肝纤维化的无创诊断模型, 具有较高灵敏度与特异性^[16]。有关研究^[17]报道, 随着静脉曲张程度的加重, APRI数值也在不断增大, 差异具有统计学意义, 表明该模型对预测食管静脉曲张破裂出血具有重要的临床价值。

本研究是在既往研究的基础上, 进一步了解应用FibroScan、APRI及其二者联合对病毒性肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张出血风险的诊断和预测价值。回顾性研究210例病毒性肝炎肝硬化患者的电子胃镜、血常规、肝功能、进行FibroScan检查测量的肝脏硬度度结果, 有无出血组的统计分析比较总结: 病毒性肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 当FibroScan值≥20 kPa且APRI≥2时, 往往提示存在出血风险, 在资源有限的情况下, 当APRI≥2.5时, 也往往提示存在出血风险, 临床医生应高度警惕, 积极采取有效的预防措施及内镜

下治疗, 防止破裂出血。

总之, APRI及FibroScan联合APRI作为一种无创性检查指标, 对于食管胃底静脉曲张破裂出血的诊断有一定的预测价值, 诊断效率可, 有助于早期识别需行一级预防的肝硬化患者, 以提高预后效果^[18]。

4 参考文献

- Biecker E. Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. *ISRN Hepatol* 2013; 2013: 541836 [PMID: 27335828 DOI: 10.1155/2013/541836]
- Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med* 2016; 64: 745-751 [PMID: 26912006 DOI: 10.1136/jim-2015-000047]
- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S54-S68 [PMID: 12591186 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00430-0]
- 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 456-461
- Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 467-475 [PMID: 26804426 DOI: 10.1185/03007995.2015.1124846]
- Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
- Castera L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis* 2015; 33: 498-503 [PMID: 26159265 DOI: 10.1159/000374097]
- Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 85-91 [PMID: 23451000 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0085]
- Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, Asselineau J, Dabis F, Degos F, Salmon D. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfectd patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014; 15: 30-39 [PMID: 24007567 DOI: 10.1111/hiv.12082]
- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Schwabl P, Stift J, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography - a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 395-402 [PMID: 22699260 DOI: 10.1007/s00508-012-0190-5]
- Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón JM, Rincón D, Ramírez M, Gutiérrez I, Ripoll C, López JC, Cosín J, Clemente G, Lo Iacono O, Bañares R, Berenguer J. Use of transient elastography (FibroScan®) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfectd patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: 685-691 [PMID: 21914085 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01371.x]
- Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991 DOI: 10.1111/liv.12003]
- Hu Z, Li Y, Li C, Huang C, Ou Z, Guo J, Luo H, Tang X. Using Ultrasonic Transient Elastometry (FibroScan) to Predict Esophageal Varices in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1530-1537 [PMID: 25817781 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.02.005]
- Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14: 44-50 [PMID: 23820499 DOI: 10.1016/j.ajg.2013.05.002]
- Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, Couzigou P, de Ledinghen V. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68 [PMID: 19013661 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.018]
- Snyder N, Gajula L, Xiao SY, Grady J, Luxon B, Lau DT, Soloway R, Petersen J. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 535-542 [PMID: 16825937 DOI: 10.1097/00004836-200607000-00013]
- 王俐琼, 张玮. APRI与肝硬化食管静脉曲张相关性研究. *肝脏* 2010; 15: 323-325
- Chang CJ, Hou MC, Lin HC, Lee HS, Liao WC, Su CW, Lee SD. The safety and probable therapeutic effect of routine use of antibiotics and simultaneously treating bleeding gastric varices by using endoscopic cyanoacrylate injection and concomitant esophageal varices with banding ligation: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1141-1149 [PMID: 20362285 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.010]

同行评价

本文逻辑性较强, 论据充分, 结果合理, 研究内容有一定新颖性, 且有重要的临床实用价值, 结论详实可靠, 有利于基层医生对FibroScan和APRI的认识, 特别是提高大家对出血提前预防的意识有一定的帮助。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素

陈 乔, 杨聪玲

背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床较为常见的恶性危急重症, 由于病发率及病死率逐年升高, 引起医学界的广泛关注。由于AP的病因多样, 且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等, 因此严重影响患者的预后, 在临床中及时寻找到AP并发肝功能异常的影响因素对于预防及治疗AP并发肝功能异常的意义重大。

陈乔, 杨聪玲, 镇海区中医医院消化内科 浙江省宁波市 330211

陈乔, 主治医师, 主要从事肝功能异常方面的研究。

作者贡献分布: 陈乔主要负责课题的设计、管理工作、研究过程的组织及试剂的提供; 杨聪玲主要负责论文的写作与数据的处理。

通讯作者: 陈乔, 主治医师, 330211, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道环城西路51号, 镇海区中医医院消化内科。
chenwei123qwe@126.com
电话: 0574-86274337

收稿日期: 2017-03-06

修回日期: 2017-04-01

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis

Qiao Chen, Cong-Ling Yang

Qiao Chen, Cong-Ling Yang, Department of Gastroenterology, Zhenhai Traditional Chinese Medicine Hospital, Ningbo 330211, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qiao Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhenhai Traditional Chinese Medicine Hospital, 51 Huancheng West Road, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 330211, Zhejiang Province, China. chenwei123qwe@126.com

Received: 2017-03-06

Revised: 2017-04-01

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

同行评议者

黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科

Abstract

AIM

To identify the factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and twenty-six patients with AP admitted to our hospital were selected from March 2014 to March 2015 and divided into three groups according to the severity of liver dysfunction: a mild group, a moderate group, and a liver failure group. Clinical data of patients, including disease etiology, CT examination results, and biochemical indexes, were collected to calculate the modified computed tomography severity index (MCTSI) score, Ranson score and bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score, which were then compared among the three groups.

RESULTS

The percentages of patients with severe AP, moderately severe AP, and mild AP differed significantly among the three groups ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed a positive correlation between the severity of AP and that of liver dysfunction ($r = 0.271$, $P = 0.017$). Ranson, BISAP, and MCTSI scores differed significantly among the three groups ($P < 0.05$). Biliary AP was the most common etiology, followed by alcoholic AP. There was no significant difference in the distribution of biliary AP, alcoholic AP, and hypertriglyceridemia among the three groups.

CONCLUSION

Liver dysfunction in AP patients is caused by many factors, and the severity of AP is positively related to the degree of abnormal liver function. BISAP scoring system can accurately predict the occurrence of liver dysfunction in patients with AP.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Liver dysfunction; Influencing factors

Chen Q, Yang CL. Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1292-1296 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1292.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1292>

摘要

目的

探究急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发肝功能异常的影响因素。

方法

选取2014-03/2015-03在镇海区中医医院收治的AP患者126例,按照患者肝功能异常情况的不同,将患者分为轻度异常组,中度异常组、肝衰竭组;收集3组患者的一般资料,主要包括患者患病病因,腹部增强CT检查结果、实验室生化指标等,对3组患者的数据分别进行改良CT严重指数(modified computed tomography severity index, MCTSI)评分、Ranson评分和急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分。

结果

3组患者在重症AP、中度重症AP、轻症AP的数据比较中,3组患者的数据差异具有统计学意义($P < 0.05$);采用Spearman进行相关性分析,结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关($r = 0.271, P = 0.017$);轻度异常组,中度异常组及肝衰竭组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异较为显著,3组数据相比差异具有统计学意义($P < 0.05$);胆源性AP为最常见的病因,其次为酒精性AP,3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中,差异不具有统计学意义。

结论

AP并发肝功能异常为多种因素所致,AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关;BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害,还需更进一步的探究。

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

关键词: 急性胰腺炎; 肝功能异常; 影响因素

核心提要: 本文探究急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发肝功能异常的影响因素,结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关,胆源性AP为最常见的病因,其次为酒精性AP,AP并发肝功能异常为多种因素所致,AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关,急性胰腺炎严重程度床边指数评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害,还需更进一步的探究。

陈乔, 杨聪玲. 急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1292-1296 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1292.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1292>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床较为常见的恶性危急重症,由于病发率及病死率逐年升高,引起医学界的广泛关注。由于AP的病因多样,且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等,因此严重影响患者的预后^[1,2]。血胰酶增高能够引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死,因此极易累及AP患者的肝脏器官,肝脏器官的异常病理生理改变,增加患者的病死率^[3]。因此在临床中及时寻找到AP并发肝功能异常的影响因素对于预防及治疗AP并发肝功能异常的意义重大。本文探究AP并发肝功能异常的影响因素,取得相应的成果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2015-03在镇海区中医医院收治的AP患者126例,其中男77例,女49例,年龄分布为22-76岁,平均年龄为51.35岁±5.76岁。按照李飞等^[4]研究报道的肝功能异常的评估标准,将患者分为肝功能正常或轻度异常组(I组),中度异常组(II组)、肝衰竭组(III组)。轻度异常组:共67例,其中男38例,女29例,年龄分布为23-75岁,平均年龄为51.45岁±5.52岁;中度异常组:共40例,其中男27例,女13例,年龄分布为22-75岁,平均年龄为51.64岁±5.74岁;肝衰竭组:共19例,其中男12例,女7例,年龄分布为24-76岁,平均年龄为50.85岁±5.84岁。

1.2 方法

1.2.1 收集资料: 收集患者的一般资料,主要包括患者患病病因,腹部增强CT检查结果、实验室生化指标等,对3组患者的数据分别进行改

■ 研究前沿

AP的病因多样,且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等,因此严重影响患者的预后。血胰酶增高能够引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死,因此极易累及AP患者的肝脏器官,肝脏器官的异常病理生理改变,增加患者的病死率,临床中主要以急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)、Ranson评分、改良CT严重指数评分体系进行预测AP严重程度及住院患者风险病死率。

■ 相关报道

郑吉敏等相关研究表明,BISAP评分、急性生理和慢性健康评估评分、Ranson's评分和Balthazar CT严重指数均可应用于各种病因AP的分级及预测预后,BISAP评分方法简便,容易获得。周慧慧、林连捷等相关学者研究表明,BISAP是临床判断AP轻重程度的简单有效的指标,将BISAP与D-dimer联合应用使得对AP严重程度的评估更为准确。

应用要点

AP是常见的消化系统急性病症之一, 病程较长, 病死率较高, 严重影响患者的预后, 临床中AP的治疗不及时能够导致患者的多种器官衰竭及全身的炎症反应, 肝功能异常为AP的并发症之一, 本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 旨在为临床治疗及预防AP并发肝功能异常提供相应的经验。

表 1 I 组、II 组及III组AP严重程度比较及相关性分析 *n*(%)

分组	<i>n</i>	SAP	MASP	MAP
I 组	67	6(8.96)	13(19.40)	48(71.64)
II 组	40	5(12.50)	10(25.00)	25(62.50)
III 组	19	6(31.58)	8(42.11)	5(26.32)
χ^2 值		8.954	7.549	7.297
<i>P</i> 值		0.024	0.028	0.032

AP: 急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MASP: 中度重症急性胰腺炎; MAP: 轻症急性胰腺炎。

良CT严重指数(modified computed tomography severity index, MCTSI)评分、Ranson评分和急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)被宁波市镇海区中医医院按照《中国急性胰腺炎诊治指南(2013版)》^[5]确诊为AP并发肝功能异常患者; (2)患者自愿参加本次调查研究, 并签署同意书, 经宁波市镇海区中医医院伦理委员会批准通过。排除标准: (1)患者在交流、沟通方面有明显的障碍; (2)肾功能严重不健全的患者。

1.2.3 观察指标: (1)BISAP评分系统^[6]: AP的严重程度通过BISAP评分得以体现。主要包括尿素氮>25 mg/dL(11.67 mmol/L); 意识障碍(格拉斯哥昏迷量表评分<15分); 全身炎症反应综合征; 年龄>60岁; 影像学检查显示存在胸膜渗出。以上5项, 24 h内出现1项记1分, 分数越高患者的病情越严重; (2)Ranson评分系统^[7]: 采用Ranson评分系统评估AP严重程度, 按照病因分为胆源性和酒精性不同评分, 非胆源性亦非酒精性或2种病因并存者采用酒精性病因评分标准; (3)MCTSI评分系统: MCTSI评分系统主要包括胰腺炎反应分级、胰腺坏死分级及胰腺外并发症3个项目, 评分≥4分可诊断为中重度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MASP)或重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者; 评分<4分轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 采用Spearman进行相关性分析, AP严重程度Ranson、BISAP、MCTSI评分、AP病因等数据采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 I 组、II 组及III组的AP严重程度比较及相

关性分析 数据显示, 3组患者在SAP、MASP、MAP的数据比较中, 3组患者的数据差异具有统计学意义($P<0.05$); 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关($r=0.271, P=0.017$, 表1)。

2.2 I 组、II 组及III组的Ranson、BISAP、MCTSI评分比较 实验结果显示, I 组、II 组及III组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异较为显著, 3组数据相比差异具有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 I 组、II 组及III组的AP病因比较 实验结果表明, 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, 3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中, 差异无统计学意义(表3)。

3 讨论

AP是常见的消化系统急性病症之一, 病程较长, 病死率较高, 严重影响患者的预后^[8,9]。临床中AP的治疗不及时能够导致患者的多种器官衰竭及全身的炎症反应, 肝功能异常为AP的并发症之一, 且20%-30%患者极易发展为SAP, 严重提高了患者的病死率^[10]。因此本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 旨在为临床治疗及预防AP并发肝功能异常提供相应的经验。

在本次实验中, 3组患者的SAP、MASP、MAP的数据差异具有统计学意义($P<0.05$); 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关, 实验结果表明, AP程度越严重, 肝功能异常程度将会随之增加, 进一步说明, AP可严重累及患者的肝功能。原因可能是: (1)肝脏距胰腺较近, 胰腺局部所产生其他炎症介质进入肝脏, 肝脏具有巨大的固定巨噬细胞群, 极易导致AP释放的细胞因子和其他炎症介质在肝脏部位逗留, 累及患者的肝脏^[11]; (2)当AP发生时能够导致患者的胰

表 2 I 组、II 组及III组的Ranson、BISAP、MCTSI评分比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	BISAP		MCTSI		Ranson	
		<3分	≥3分	<3分	≥3分	<3分	≥3分
I 组	67	50(74.63)	17(25.37)	47(70.15)	20(29.85)	48(71.64)	19(28.36)
II 组	40	23(57.50)	17(42.50)	21(52.50)	19(47.50)	25(62.50)	15(37.50)
III组	19	4(21.05)	15(78.95)	5(26.32)	14(73.68)	5(26.32)	14(73.68)
χ^2 值		9.654		10.022		8.245	
<i>P</i> 值		0.024		0.014		0.026	

BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; MCTSI: 改良CT严重指数.

表 3 I 组、II 组及III组的AP病因比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	胆源性	酒精性	高三酰甘油血症性	其他	合计
I 组	67	25(37.31)	26(68.81)	13(19.40)	3(4.48)	67(100.00)
II 组	40	23(57.50)	10(25.00)	5(12.50)	2(5.00)	40(100.00)
III组	19	8(42.11)	6(31.58)	3(15.79)	2(10.53)	19(100.00)
合计	126	56(44.44)	42(33.33)	21(16.67)	7(5.56)	126(100.00)
χ^2 值		2.319	2.269	2.167	2.016	—
<i>P</i> 值		0.156	0.106	0.098	0.876	—

AP: 急性胰腺炎.

腺发生水肿, 其对患者的胆道有堵塞作用, 可直接损伤患者的肝脏系统.

在本次实验中, I 组、II 组及III组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异具有统计学意义, 实验结果与相关学者研究相似^[12]. 在本次研究中, 宁波市镇海区中医医院采取了Ranson、BISAP及MCTSI的3种评分系统, 不同的评分系统检测的结果相比差异不显著, 进一步得出Ranson、BISAP及MCTSI的3种评分系统与AP患者发生肝功能异常具有相关性. BISAP、Ranson、MCTSI评评分体系是一种能够预测AP严重程度及住院患者风险病死率的准确、便捷的评分体系^[13-15]. 相关学者研究表明, BISAP评分体系在对AP患者病情严重度及预后评估中, 具有重要价值. 但临床实验中, BISAP评分体系用于AP患者合并肝功能异常的研究尚少, 因此BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

在本次研究中, 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, 3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中, 差异无统计学意义. 实验结果表明胆源性AP患者、酒精性AP患者、高三酰甘油血症性AP患者极易

发生肝功能异常的状况, 因此在临床中应着重预防胆源性AP、酒精性AP、高三酰甘油血症性AP的发生.

总之, AP并发肝功能异常为多种因素所致, AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关; BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

4 参考文献

- 1 郝晨钧, 薛东波, 张伟辉. 急性胰腺炎胰酶激活机制的研究进展. 哈尔滨医科大学学报 2012; 46: 192-194
- 2 郭树彬. 急性胰腺炎的诊断、分型及评估. 中华消化杂志 2012; 32: 579-582
- 3 李世刚. 急性胰腺炎的发病机制研究与针对性综合治疗. 中国实用医药 2012; 7: 243-245
- 4 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估及临床意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1543-1546
- 5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- 6 Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971 [PMID: 19293787 DOI: 10.1038/ajg.2009.28]

■名词解释

急性胰腺炎(AP): 是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应.

■同行评价

本文探究AP并发肝功能异常的影响因素,具有一定的新颖性,数据处理方法得当,表述明确,具备较好的科学性,结论具有一定的指导意义。

- 7 Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633-638 [PMID: 7051819]
- 8 于清霞, 夏永宏, 王静. 急性胰腺炎严重程度和预后与降钙素原、C反应蛋白、高迁移率族蛋白B1的关系. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 2036-2038
- 9 黄玲, 徐萍, 史先芳. 三种评分标准对急性胰腺炎病情和预后的评估作用. *中华消化杂志* 2012; 32: 400-403
- 10 吴东, 芦波, 杨红. 重症急性胰腺炎三分类的单中心探索研究. *中华内科杂志* 2014; 53: 937-940
- 11 于洪海, 冯志杰. 急性胰腺炎肝损伤的发病机制和治
- 12 付丹. 急性胰腺炎伴肝功能异常的危险因素分析. *华西医学* 2016; 31: 1329-1333
- 13 周慧慧, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 张立伟. BISAP联合凝血指标对急性胰腺炎严重程度评估的意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1638-1643
- 14 郑吉敏, 高俊茶, 赵红伟, 王玉珍. 四种评分系统对急性胰腺炎预后评估价值的比较. *天津医药* 2015; 43: 217-220
- 15 张嘉, 赵涛, 曹荣格, 陈东, 卢华东, 高传书. BISAP、APACHE II 和Ranson评分在预测急性胰腺炎严重程度比较. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 1176-1181

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析

杨 婷, 王冠华, 张 瑞, 杨 明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君

杨婷, 张瑞, 张宏飞, 杨静文, 杨文君, 宁夏医科大学大学生育力保持教育部重点实验室 总医院肿瘤研究所 宁夏回族自治区银川市 750004

杨婷, 杨静文, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002

杨明, 山东大学山东肿瘤研究所肿瘤中心 山东省济南市 250117

王宁菊, 宁夏医科大学总医院肿瘤内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨少奇, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨婷, 在读硕士, 主要从事肿瘤与营养的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160249, 81460434.

作者贡献分布: 此课题由杨文君设计; 数据收集由王冠华、张宏飞、张瑞、杨静文及杨婷完成; 数据处理由杨婷与张瑞完成; 意见建议由杨明、王宁菊、杨少奇、阮继刚及杨文君完成; 本论文写作由杨婷与杨文君完成.

通讯作者: 杨文君, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街1160号, 宁夏医科大学大学生育力保持教育部重点实验室, 总医院肿瘤研究所. yw001@nxmu.edu.cn
电话: 0951-6980092

收稿日期: 2017-02-28

修回日期: 2017-03-21

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients

Ting Yang, Guan-Hua Wang, Rui Zhang, Ming Yang, Ning-Ju Wang, Hong-Fei Zhang, Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang

Ting Yang, Rui Zhang, Hong-Fei Zhang, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Cancer Institute of the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ting Yang, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang, College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ming Yang, Cancer Center, Shandong Cancer Institute, Shandong University, Ji'nan 250117, Shandong Province, China

Ning-Ju Wang, Department of Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160249 and No. 81460434.

Correspondence to: Wen-Jun Yang, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Cancer Institute of the General Hospital of Ningxia Medical University, 1160 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yw001@nxmu.edu.cn

Received: 2017-02-28

Revised: 2017-03-21

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

■背景资料

宁夏地处我国西北, 是我国回族聚居区, 回族人口占宁夏总人口的34.77%, 同时宁夏也是我国胃癌的高发区, 在全国三次死因调查报告中, 宁夏胃癌、食管癌的标化死亡率均高于或接近全国同期水平, 但是目前关于宁夏地区回汉族上消化道肿瘤发病及分布特征的流行病学报道还很缺乏, 特别是回族患者的发病特点的流行病学资料非常有限.

■同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

■ 研究前沿

近些年来, 恶性肿瘤无论在农村还是城市地区都是居民死亡原因的首位, 我国在世界范围内新增癌症病例高居, 我国是胃癌高发区, 同时宁夏也是我国胃癌的高发区之一。但是目前针对回、汉族上消化道肿瘤患者发病及分布特征的研究报道较少。本研究将针对5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访进行分析, 以探讨回汉族上消化道肿瘤患者发病及预后特点, 为上消化道肿瘤患者开展防治工作提供参考依据。

Abstract

AIM

To retrospectively analyze the epidemiological characteristics and survival of Chinese Hui and Han patients with three types of upper gastrointestinal cancer in Ningxia.

METHODS

A total of 5616 hospitalized Hui and Han patients with upper gastrointestinal cancer (esophageal cancer, cardia cancer or gastric cancer) treated at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 1, 2003 to December 31, 2012 were included in this study. The date of diagnosis was set as a starting point for observation and the date of death due to upper gastrointestinal cancer was set as the end of the observation, with a calculated survival time as of January 26, 2016. All patients who underwent surgery for upper gastrointestinal cancer (3634 cases) were followed by telephone, and a final successful follow-up was achieved in 1454 patients. A database was created to analyze the clinical characteristics including patients' age, sex, ethnicity, hospitalization time, outcome variables, and survival time by descriptive statistical method. The 1-, 3-, and 5-year survival rates were calculated using the life-table method. The median survival time was calculated by Kaplan-Meier method. Survival rates were compared using the Log-rank test.

RESULTS

Of the 5616 hospitalized patients included, 4695 (83.5%) were Han Chinese, and 921 (16.5%) were Hui Chinese. The ratio of Han to Hui patients was 5.10:1. There were 4325 male patients (77.0%) and 1291 female patients (23.0%). The ratio of male to female patients was 3.35:1. There were 1563 (27.8%) cases of esophageal cancer, 1478 (26.3%) cases of cardia cancer, and 2575 (45.9%) cases of gastric cancer. Esophageal cancer and cardiac cancer were mainly seen in patients aged ≥ 60 years (67.7% and 63.9%, respectively). Gastric cancer was mainly seen in patients aged 40-60 years (45.9%) and ≥ 60 years (45.1%). Of 3634 patients who underwent surgery for upper gastrointestinal cancer, 794 had esophageal cancer, in which the median survival time of Hui and Han patients was 29 mo *vs* 38 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 72.3% *vs* 74.7%, 46.8% *vs* 50.9%, and 23.4% *vs* 30.9%, respectively; 734 had cardia cancer, in which the median

survival time of Hui and Han patients was 62 mo *vs* 33 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 73.9% *vs* 76.3%, 58.7% *vs* 48.0%, and 54.3% *vs* 39.9%, respectively; 2106 had gastric cancer, in which the median survival time of Hui and Han patients was 98 mo *vs* 81 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 77.3% *vs* 77.0%, 50.7% *vs* 48.1%, and 24.7% *vs* 22.7%, respectively. There was no significant difference in the 1, 3, 5-year survival rates between Hui and Han patients with esophageal cancer, cardia cancer or gastric cancer ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The distribution of sex and age in patients with the three types of upper gastrointestinal cancer in Ningxia is similar to that in other regions of China. The number of patients with gastric cancer and cardia cancer had an increasing trend during the past years. The 5-year survival rate of patients with gastric cancer in the northern regions including Ningxia is lower than that of the southern population.

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

Key Words: Upper gastrointestinal cancer; Ethnic group; Distribution characteristics

Yang T, Wang GH, Zhang R, Yang M, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang JW, Yang WJ. Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1297-1305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1297.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1297>

摘要

目的

回顾性分析宁夏地区回、汉族三种上消化道肿瘤患者的流行特征, 为更好地开展肿瘤防治工作提供参考依据。

方法

收集整理2003-01-01/2012-12-31十年间在宁夏医科大学总医院住院治疗的5616例回、汉族上消化道肿瘤(食管癌、贲门癌、胃癌)患者临床资料。以患者确诊日期作为观察起点, 以因上消化道肿瘤死亡的日期作为观察终点, 对上消化道肿瘤手术患者(3634例)进

行电话随访, 随访成功1454例患者, 生存时间的计算截止到2016-01-26. 建立数据库, 采用描述性统计方法分析患者年龄、性别、民族、入院时间、结局变量、生存时间等指标的分布特征, 用寿命表法分时期和民族求出1年、3年和5年的生存率. 用Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存率比较用Log-rank检验.

结果

共有5616例患者资料纳入分析, 其中汉族患者4695例(83.5%), 回族921例(16.5%), 汉族 vs 回族比例为5.10 vs 1; 男性患者共计4325例(77.0%), 女性患者1291例(23.0%), 男性 vs 女性比例为3.35 vs 1; 食管癌患者1563例(27.8%), 贲门癌患者1478例(26.3%), 胃癌患者2575例(45.9%); 食管癌与贲门癌均以 ≥ 60 岁组(67.7% vs 63.9%)患者为主, 胃癌以40-60岁组(45.9%)及 ≥ 60 岁组(45.1%)患者为主. 上消化道肿瘤手术患者3634例, 其中食管癌手术患者794例, 回、汉族中位生存时间分别为29 mo vs 38 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为72.3% vs 74.7%、46.8% vs 50.9%、23.4% vs 30.9%. 贲门癌手术患者734例, 回、汉族中位生存时间分别为62 mo vs 33 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为73.9% vs 76.3%、58.7% vs 48.0%、54.3% vs 39.9%. 胃癌手术患者2106例, 回、汉族中位生存时间分别为98 mo vs 81 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为77.3% vs 77.0%、50.7% vs 48.1%、24.7% vs 22.7%, 食管癌、贲门癌、胃癌患者回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义($P>0.05$).

结论

宁夏地区三种上消化道肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似; 宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势; 包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群.

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

关键词: 上消化道肿瘤; 民族; 分布特征

核心提要: 回顾性分析宁夏5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访. 具有一定的地域及民族特点. 为更好的开展肿瘤防治工作提供依据.

杨婷, 王冠华, 张瑞, 杨明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君. 5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1297-1305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1297.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1297>

0 引言

恶性肿瘤自上世纪70年代以来, 一直是严重威胁我国居民健康的慢性疾病^[1-4]. 据《2010年中国卫生统计年鉴》报道, 无论在我国城市还是农村地区, 恶性肿瘤均位居居民死因首位^[5,6]. 其中, 胃癌与食管癌的死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第3、第4位^[6-8]. 宁夏地处我国西北, 是我国回族聚居区, 回族人口占宁夏总人口的34.77%^[7], 但是目前关于宁夏地区回汉族上消化道肿瘤发病及分布特征的流行病学报道还很缺乏. 宁夏医科大学总医院是宁夏最大的综合型三级甲等医院, 全年开放床位3233张. 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2003-2012年经胃镜或病理证实的所有回汉族食管癌、贲门癌、胃癌患者的分布特征进行分析, 以初步明确宁夏地区上消化道肿瘤的流行特征, 为宁夏地区上消化道肿瘤的防治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择于2003-01-01/2012-12-31十年间在宁夏医科大学总医院住院治疗的5616例回汉族上消化道肿瘤患者为研究对象, 进行回顾性描述分析. 纳入标准: 所有患者均为经胃镜或病理证实的上消化道肿瘤住院患者, 对于混合肿瘤(例如胃癌合并食管癌), 以其原始病发灶为分类标准, 按照肿瘤生长位置的解剖结构分类. 排除标准: 排除其他肿瘤转移至上消化道的肿瘤患者, 排除可疑、误诊、复诊及重复的患者.

1.1.2 诊断依据: 上消化道肿瘤(食管癌、贲门癌、胃癌)诊断标准以胃镜加病理组织学检查为依据. 从宁夏医科大学总医院病案室数据库中抽取国际疾病分类-10编码为C15-C16.9的食管癌、贲门癌、胃癌患者数据纳入分析.

1.2 方法 以患者确诊日期作为观察起点, 以因上消化道肿瘤死亡的日期作为观察终点, 对所有上消化道肿瘤手术患者(3634例)进行电话随访, 随访成功1454例患者, 生存时间的计算截止

■ 相关报道

邹文斌等对全国及不同地区胃癌发病及死亡情况进行研究分析发现宁夏是我国胃癌高发区之一, 陶可胜等关于食管癌的流行病学和控制策略发现哈萨克族食管癌的发病率最高, 但是目前针对回、汉族上消化道肿瘤患者发病及预后特点还鲜有报道.

■ 创新盘点

宁夏地区三种上消化道肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似;宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势;包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群。

到2016-01-26, 在该时间段内死于其他原因患者的均视为删失值, 生存率的计算以年为单位。

统计学处理 收集整理包括年龄、性别、民族、入院时间、结局变量、生存时间等指标, 输入Excel表格, 建立数据库。采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行描述性统计方法分析, 用寿命表法分时期和民族求出1年、3年和5年的生存率。用Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存率比较用Log-rank检验。

2 结果

2.1 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者病例数分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者共计5616例, 其中食管癌1563例(27.8%), 贲门癌1478例(26.3%), 胃癌2575例(45.9%)(表1)。

2.2 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者民族分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者汉族4695例(83.5%), 回族921例(16.5%), 汉族: 回族为5.10: 1。食管癌汉族患者为1332例(85.2%), 回族患者为231例(14.8%), 汉族: 回族为5.77: 1; 贲门癌汉族患者为1214例(82.1%), 回族患者为264例(17.9%), 汉族: 回族为4.60: 1; 胃癌汉族患者为2149例(83.5%), 回族患者为426例(16.5%), 汉族: 回族为5.04: 1(表2)。

2.3 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者性别分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者男性4325例(77.0%), 女性1291例(23.0%), 男女比例为3.35: 1。三种肿瘤总体汉族患者男性3631例(64.7%), 女性1064例(18.8%), 男女比例为3.41: 1; 三种肿瘤总体回族患者男性694例(12.3%), 女性227例(4.2%), 男女比例为3.06: 1。食管癌患者男性1173例(75.0%), 女性390例(25.0%), 男女比例为3.01: 1; 贲门癌患者男性1283例(86.8%), 女性195例(13.2%), 男女比例为6.58: 1; 胃癌患者男性1869例(72.6%), 女性706例(27.4%), 男女比例为2.65: 1(表3)。

2.4 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者年龄分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者≤40岁组294例(5.2%), 40-60岁组2156例(38.4%), ≥60岁组3166例(56.4%)。食管癌患者≤40岁组25例(1.6%), 40-60岁组480例(30.7%), ≥60岁

组1058例(67.7%); 贲门癌患者≤40岁组38例(2.6%), 40-60岁组495例(33.5%), ≥60岁组945例(63.9%); 胃癌患者≤40岁组231例(9.0%), 40-60岁组1181例(45.9%), ≥60岁组1163例(45.1%)(表4)。

2.5 回、汉族三种上消化道肿瘤住院手术患者生存情况 上消化道肿瘤手术患者3634例, 手术率为64.7%(3634/5616), 电话回访到1454例, 占40.0%(1454/3634), 其中回族289例, 汉族1165例, 死亡例数分别为回族137例(66.0%), 汉族599例(60.0%)。食管癌手术患者794例, 手术率为50.8%(794/1563), 电话回访到316例, 占39.8%(316/794), 其中回族47例, 汉族269例, 死亡例数分别为回族31例(66.0%), 汉族162例(60.0%), 回、汉族中位生存时间分别为29 mo vs 38 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为72.3% vs 74.7%、46.8% vs 50.9%、23.4% vs 30.9%, 回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.0119, P = 0.730$; $\chi^2 = 0.272, P = 0.602$; $\chi^2 = 1.063, P = 0.303$)。贲门癌手术患者734例, 手术率为49.7%(734/1478), 电话回访到265例, 占36.1%(265/734), 其中回族92例, 汉族173例, 死亡例数分别为回族42例(45.7%), 汉族104例(60.1%), 回、汉族中位生存时间分别为62 mo vs 33 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为73.9% vs 76.3%、58.7% vs 48.0%、54.3% vs 39.9%, 回、汉族间1、3年生存率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.185, P = 0.667$; $\chi^2 = 2.763, P = 0.096$); 回、汉族间5年生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 5.078, P = 0.024$)。胃癌手术患者2106例, 手术率81.8%(2106/2575), 电话回访到873例, 占41.5%(873/2106), 其中回族150例, 汉族723例, 死亡例数分别为回族64例(42.7%)、汉族333例(46.1%), 回、汉族中位生存时间分别为98 mo vs 81 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为77.3% vs 77.0%、50.7% vs 48.1%、24.7% vs 22.7%, 回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.006, P = 0.938$; $\chi^2 = 0.319, P = 0.572$; $\chi^2 = 0.276, P = 0.600$)(表5)。

3 讨论

2012年全国肿瘤登记资料显示, 我国胃癌、食管癌的发病率分别位居恶性肿瘤的第2和第5位^[8]。我国胃癌发病率存在明显的地区差异, 从西北黄土高原向东至东北辽东半岛, 沿海南下

表 1 5616例回、汉族上消化道肿瘤患者病例数分布 $n(\%)$

疾病种类	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计	总计
食管癌	113(7.2)	132(8.4)	118(7.6)	127(8.1)	155(9.9)	164(10.5)	189(12.1)	207(13.2)	160(10.3)	198(12.7)	1563(100.0)	1563(27.8)
贲门癌	81(5.5)	117(7.9)	119(8.0)	138(9.4)	152(10.3)	160(10.8)	161(10.9)	161(10.9)	179(12.1)	210(14.2)	1478(100.0)	1478(26.3)
胃癌	172(6.6)	175(6.8)	156(6.1)	180(7.0)	225(8.7)	246(9.6)	298(11.6)	337(13.1)	344(13.3)	442(17.2)	2575(100.0)	2575(45.9)
合计 ¹	366(6.5)	424(7.5)	393(7.0)	445(7.9)	532(9.5)	570(10.2)	648(11.5)	705(12.6)	683(12.2)	850(15.1)	—	5616(100.0)
合计 ²	2601(14.1)	2987(14.2)	3022(13.0)	3350(13.3)	3800(14.0)	4339(13.1)	4680(13.8)	5568(12.7)	5609(12.2)	6271(13.6)	—	42227(13.3)

¹表示食管癌、贲门癌、胃癌总计; ²表示所有恶性肿瘤总计, 包括肝癌、肺癌、胃癌、贲门癌、食管癌、乳腺癌、宫颈癌等。

表 2 5616例回、汉族上消化道肿瘤患者民族分布 $n(\%)$

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤											
汉族	311(5.5)	377(6.8)	349(6.2)	377(6.7)	436(7.7)	477(8.5)	540(9.6)	572(10.2)	553(9.8)	703(12.5)	4695(83.5)
回族	55(1.0)	47(0.8)	44(0.8)	68(1.3)	96(1.8)	93(1.7)	108(1.9)	133(2.3)	130(2.3)	147(2.6)	921(16.5)
食管癌											
汉族	96(6.1)	127(8.1)	110(7.0)	106(6.7)	123(7.9)	129(8.3)	159(10.2)	180(11.5)	133(8.6)	169(10.8)	1332(85.2)
回族	17(1.1)	5(0.3)	8(0.6)	21(1.4)	32(2.0)	35(2.2)	30(1.9)	27(1.7)	27(1.7)	29(1.9)	231(14.8)
贲门癌											
汉族	70(4.8)	93(6.3)	101(6.8)	122(8.4)	128(8.7)	138(9.3)	132(8.9)	118(8.0)	144(9.7)	168(11.4)	1214(82.1)
回族	11(0.7)	24(1.6)	18(1.2)	16(1.0)	24(1.6)	22(1.5)	29(2.0)	43(2.9)	35(2.4)	42(2.8)	264(17.9)
胃癌											
汉族	145(5.6)	157(6.1)	138(5.4)	149(5.8)	185(7.2)	210(8.2)	249(9.7)	274(10.6)	276(10.7)	366(14.2)	2149(83.5)
回族	27(1.0)	18(0.7)	18(0.7)	31(1.2)	40(1.5)	36(1.4)	49(1.9)	63(2.5)	68(2.6)	76(3.0)	426(16.5)

应用要点

本研究将5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访进行对比分析, 为更好地开展肿瘤防治工作提供参考。

同行评价

文章回顾性分析宁夏地区回、汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访,具有一定的地域及民族特点.

表 3 5616例回、汉族上消化道肿瘤患者性别分布 n(%)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤											
男性	281(5.0)	318(5.7)	309(5.5)	346(6.2)	425(7.6)	448(8.0)	489(8.7)	553(9.8)	514(9.1)	642(11.4)	4325(77.0)
女性	85(1.5)	106(1.9)	84(1.5)	99(1.8)	107(1.9)	122(2.2)	159(2.8)	152(2.7)	169(3.0)	208(3.7)	1291(23.0)
汉族											
男性	243(5.2)	282(6.0)	274(5.8)	298(6.3)	349(7.5)	380(8.1)	403(8.6)	448(9.5)	424(9.0)	530(11.3)	3631(77.3)
女性	68(1.4)	95(2.0)	75(1.6)	79(1.7)	87(1.9)	97(2.1)	137(3.0)	124(2.6)	129(2.7)	173(3.7)	1064(22.7)
回族											
男性	38(4.1)	36(3.9)	35(3.8)	48(5.2)	76(8.3)	68(7.4)	86(9.3)	105(11.4)	90(9.8)	112(12.2)	694(75.4)
女性	17(1.8)	11(1.2)	9(1.0)	20(2.2)	20(2.2)	25(2.7)	22(2.4)	28(3.0)	40(4.3)	35(3.8)	227(24.6)
食管癌											
男性	83(5.3)	94(6.0)	86(5.5)	88(5.6)	124(7.9)	128(8.2)	130(8.3)	170(10.8)	116(7.5)	154(9.9)	1173(75.0)
女性	30(1.9)	38(2.4)	32(2.1)	39(2.5)	31(2.0)	36(2.3)	59(3.8)	37(2.4)	44(2.8)	44(2.8)	390(25.0)
贲门癌											
男性	71(4.8)	99(6.7)	106(7.1)	121(8.2)	128(8.7)	137(9.3)	140(9.5)	142(9.6)	154(10.4)	185(12.5)	1283(86.8)
女性	10(0.7)	18(1.2)	13(0.9)	17(1.2)	24(1.6)	23(1.5)	21(1.4)	19(1.3)	25(1.7)	25(1.7)	195(13.2)
胃癌											
男性	127(4.9)	125(4.9)	117(4.6)	137(5.3)	173(6.7)	183(7.1)	219(8.5)	241(9.4)	244(9.4)	303(11.8)	1869(72.6)
女性	45(1.7)	50(1.9)	39(1.5)	43(1.7)	52(2.0)	63(2.5)	79(3.1)	96(3.7)	100(3.9)	139(5.4)	706(27.4)

胶东半岛至江、浙、闽地区为高发区,而广东、广西等省份的发病率很低^[9,10].少数民族中回族、藏族人群的胃癌发病率显著高于汉族人群^[9,11,12].在我国西北的甘肃、新疆和宁夏地区,胃癌均居恶性肿瘤死亡原因首位^[10,13].我国食管癌的高发地区为河北、河南、福建和重庆,其次为新疆、江苏、山西、甘肃和安徽^[9].少数民族中,食管癌的发病率以哈萨克族最高(33.90/10万),苗族最低(1.09/10万)^[9,14].在我国西北,新疆地区的食管癌死亡率居恶性肿瘤中位居第5^[15],宁夏地区居民食管癌在1994-2000年间位居恶性肿瘤死因的第3位^[13],源自宁夏2002-2014年恶性肿瘤住院患者的病种分布及变化趋势分析数据显示,胃癌与食管癌分别位居该地区恶性肿瘤构成的第1和第7位^[16].

本研究资料仅来源于宁夏医科大学总医院,虽然不能代表整个宁夏地区恶性肿瘤住院患者的分布情况,但该医院作为宁夏最大的综合型三级甲等医院,同时还建立了全区唯一的一所肿瘤专科医院,收治来自宁夏各地区的患者,在肿瘤诊疗领域有着独特的专业优势,具有一定的权威性和代表性,因此可以在一定程度上反映

表 4 5616例回、汉族上消化道肿瘤患者年龄分布 $n(\%)$

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤不同年龄组											
≤40	190(3)	30(0.5)	30(0.5)	20(0.4)	20(0.4)	28(0.5)	40(0.7)	35(0.6)	25(0.4)	47(0.8)	294(5.2)
40-60	151(2.7)	157(2.8)	136(2.4)	169(3.0)	224(4.0)	226(4.0)	235(4.2)	266(4.7)	273(4.9)	319(5.7)	2156(38.4)
≥60	196(3.5)	237(4.2)	227(4.0)	256(4.6)	288(5.1)	316(5.6)	373(6.6)	404(7.2)	385(6.9)	484(8.6)	3166(56.4)
食管癌不同年龄组											
≤40	3(0.2)	5(0.3)	3(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	5(0.3)	2(0.1)	—	1(0.1)	25(1.6)
40-60	42(2.6)	36(2.3)	34(2.2)	41(2.6)	58(3.7)	54(3.5)	60(3.8)	59(3.8)	48(3.1)	48(3.1)	480(30.7)
≥60	68(4.4)	91(5.8)	81(5.2)	83(5.3)	96(6.1)	108(6.9)	124(8.0)	146(9.3)	112(7.2)	149(9.5)	1058(67.7)
贲门癌不同年龄组											
≤40	—	6(0.4)	3(0.2)	3(0.2)	4(0.3)	4(0.3)	5(0.4)	3(0.2)	6(0.4)	4(0.3)	38(2.6)
40-60	27(1.8)	40(2.7)	42(2.8)	47(3.2)	54(3.7)	50(3.4)	50(3.4)	49(3.3)	65(4.4)	71(4.8)	495(33.5)
≥60	54(3.7)	71(4.8)	74(5.0)	88(6.0)	94(6.4)	106(7.1)	106(7.1)	109(7.4)	108(7.3)	135(9.1)	945(63.9)
胃癌不同年龄组											
≤40	16(0.6)	19(0.7)	24(1.0)	14(0.5)	15(0.6)	22(0.9)	30(1.2)	30(1.2)	19(0.7)	42(1.6)	231(9.0)
40-60	82(3.2)	81(3.2)	60(2.4)	81(3.2)	112(4.3)	122(4.7)	125(4.8)	158(6.1)	160(6.2)	200(7.8)	1181(45.9)
≥60	74(2.8)	75(2.9)	72(2.7)	85(3.3)	98(3.8)	102(4.0)	143(5.6)	149(5.8)	165(6.4)	200(7.8)	1163(45.1)

出宁夏地区恶性肿瘤住院患者的分布特征。

本研究数据显示,宁夏医科大学总医院2003-2012年十年间回、汉族食管癌、贲门癌、胃癌住院患者共计5616例,占同期总医院全部恶性肿瘤患者的13.3%;其中胃癌患者人数占主导,占三种肿瘤总体患者的45.9%。三种肿瘤患者病例数均逐年增加,胃癌患者、贲门癌患者病例数增长幅度较快;食管癌患者病例数增长幅度较为平缓,呈现波动式增长。多年来,许多学者把贲门癌归于食管癌或者胃癌的范畴内,但是,贲门癌因其独特的解剖学结构,近年来越来越多的学者把他作为一种独立疾病进行研究^[17]。本研究将贲门癌独立进行研究,数据显示,贲门癌与胃癌的发病年龄不同,胃癌患者以40岁以上患者为主,40-60岁组与≥60岁组患者病例数之比为1:1;贲门癌、食管癌患者60岁以上(包括60岁)患者为主,是≤40岁组与40-60岁组患者病例数之和的2倍,以上统计与来自西北的陕西、甘肃、青海地区的报道结果一致^[18,19]。本研究还显示:三种肿瘤患者男女性别构成比为3.35:1,与来自我国其他区域或民族的报道一致^[8,9,18,23]。此外,据第6次全国人口普查数据表明,2010年宁夏回族人口约占全区人口的1/3^[7],我们的数据显示回族患者约是汉族患者的1/5,由于回族人口大部分聚居在南部山区,这些地区经济相对落后,回族居民,特别是经济条件差的居民,往往选择就近就诊治疗;另外,由于回族信仰伊斯兰教,有些回族患者不愿切除身体的器官,所以放弃住院手术治疗。因此,本研究

表 5 1454例回、汉族上消化道肿瘤手术患者生存情况

	<i>n</i>	中位生存时间(mo)	1年生存率(%)	χ^2_1/P	3年生存率(%)	χ^2_2/P	5年生存率(%)	χ^2_3/P
食管癌								
回族	47	29	72.3	0.119/0.730	46.8	0.272/0.602	23.4	1.063/0.303
汉族	269	38	74.7		50.9		30.9	
贲门癌								
回族	92	62	73.9	0.185/0.667	58.7	2.763/0.096	54.3	5.078/0.024
汉族	173	33	76.3		48.0		39.9	
胃癌								
回族	150	98	77.3	0.006/0.938	50.7	0.319/0.572	24.7	0.276/0.600
汉族	723	81	77.0		48.1		22.7	

χ^2_1 :代表回、汉族1年生存率比较; χ^2_2 :代表回、汉族3年生存率比较; χ^2_3 :代表回、汉族5年生存率比较.

并未能全面的反应回族患者住院治疗情况.

来自我国南北方几个不同区域的数据显示: 我国汉族食管癌1年生存率波动于74.7%-78.0%, 3年生存率波动于47.0%-50.9%, 5年生存率波动于24.87%-38.0%^[24-27], 其中北方人群(山西、新疆、宁夏)的5年生存率(29.7%-38.0%)略高于南方人群(浙江)(27.08%); 与之对比, 我国汉族胃癌人群1年生存率波动于77.0%-83.0%, 3年生存率波动于43.8%-58.29%, 5年生存率波动于9.8%-50.29%^[25,26,28,29], 其中北方人群(河南、新疆、宁夏)的5年生存率(9.8%-23.02%)明显低于南方人群(浙江、上海)(39.03%-50.29%), 特别是来自新疆的数据显示: 该地区汉族胃癌人群5年生存率最低(9.8%). 少数民族中, 宁夏回族食管癌和胃癌患者1、3、5年生存率分别与北方汉族食管癌和胃癌患者接近; 新疆维吾尔族胃癌患者1年生存率也与北方汉族以及宁夏回族胃癌患者近似, 但是5年生存率为0%, 是所有报道数据中最低值.

由于我们的研究数据中关于化疗方案的记录不全, 故本研究未将放化疗情况进行统计研究, 可能会高估了手术治疗对上消化道肿瘤患者生存的影响, 但是, 手术治疗仍是提高上消化道肿瘤患者生存时间的有效手段.

总之, 基于我们十年的统计数据显示: 宁夏地区三种肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似, 但是该地区由于回族人群聚集, 具有民族特性. 另外, 宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势, 包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群, 该现象

及其深层的原因值得我们关注.

4 参考文献

1 中华人民共和国卫生部. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 16-18

2 金海英, 全贞玉, 韩春姬. 12年恶性肿瘤住院患者的疾病构成特征及变化趋势分析. 中国卫生统计 2013; 30: 393-394

3 屈若祎, 周宝森. 2004-2010年中国肺癌死亡分布及趋势分析. 中国卫生统计 2014; 31: 932-935

4 柴玉英, 张向阳, 李勇. 我国人口主要疾病死因构成变化的影响因素. 中国全科医学 2010; 13: 1025-1027

5 国家卫生和计划生育委员会. 2010中国卫生统计年鉴. 2014-07-30. Available from: URL: <http://www.moh.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html>

6 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化. 科技导报 2014; 32: 65-71

7 杨文笔. 西海固回族穆斯林朝觐实践的调查与研究. 北方民族大学学报 2014; 1: 115-122

8 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8

9 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431

10 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415

11 姬发祥, 赵久达, 沈国双, 曹成珠, 贺菊香, 马新福, 王丽娟, 李进章, 耿排力, 藏、回、汉族胃癌患者发病特征分析1165例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1993-1995

12 葛云叶, 杨晓辉, 蔡慧珍, 葛箭. 回、汉族饮食习惯与胃癌关系的对比研究. 中国老年保健医学 2011; 9: 13-15

13 刘贺荣, 宋辉, 赵建华, 芦晓红, 刘秀英. 宁夏居民主要恶性肿瘤潜在寿命损失分析. 宁夏医学杂志 2003; 25: 596-598

14 陶可胜, 黄蕾. 食管癌的流行病学和控制策略. 中国社区医师 2012; (9): 5

15 张国强, 蒋海华, 杜峥, 刘倩倩, 敬文, 李述刚, 李凡卡. 2008-2012年新疆生产建设兵团居民恶性肿瘤死亡分析. 现代预防医学 2015; 42: 1247-1250

16 杨霞, 王学伟, 李吴萍. 宁夏2002年-2014年恶性肿瘤住院患者的病种分布及变化趋势分析. 中国病案 2016; 17: 62-66

- 17 刘巍, 郝希山, 陈勇, 李海欣, 王士杰, 王培忠, 范倩, 晋颖, 关丽云, 宋丽楠, 平育敏, 孟宪利, 王瑞, 刘俊峰, 王小玲. 1526例胸段食管癌及贲门癌淋巴结转移状况分析. 中国肿瘤临床 2008; 35: 601-605
- 18 赵丽珍, 张军, 高君, 范力宏. 西安地区12年间胃镜检出上消化道癌症分析. 西安交通大学学报(医学版) 2005; 26: 498-501
- 19 张蓉, 张军, 高麦仓, 沈强, 杨力, 周永宁, 王学红. 近10年来西北地区四所医院上消化道肿瘤住院患者人口学特征分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 220-222
- 20 赵琳, 王侠, 杨妍, 于波. 1998-2007年沈阳城区居民恶性肿瘤死亡趋势分析. 中国卫生统计 2008; 25: 527-529
- 21 阿丽亚·阿不都卡德尔, 古丽娜尔, 刘超, 穆振诺, 玛依努尔·艾力. 4928例维吾尔族恶性肿瘤住院患者的疾病构成分析. 现代肿瘤医学 2015; 23: 1456-1460
- 22 夏依木拉提·夏依马尔旦, 夏力哈尔·阿勒塔依, 阿依恒·曲库尔汗. 新疆阿勒泰地区2055例哈萨克族、汉族恶性肿瘤构成特点分析. 新疆医科大学学报 2015; 38: 158-165
- 23 袁建青, 李兰英, 赵明臻. 青海地区近十年胃癌构成分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1763-1765
- 24 李国栋. 1510例食管癌患者术后生存率及预后影响因素分析. 太原: 山西医科大学, 2016
- 25 马雅婷. 河南省林州市人群食管癌、胃癌现时生存率分析. 郑州: 郑州大学, 2009
- 26 罗胜兰. 浙江省常见恶性肿瘤生存分析. 宁波: 宁波大学, 2014
- 27 再依奴尔·阿不都外力, 赵婷, 刘志云, 米热古丽·哈密提, 阿布都沙拉木·依米提. 2010-2014年新疆医科大学附属肿瘤医院住院病例主要恶性肿瘤生存分析. 中华肿瘤防治杂志 2016; 23: 699-703
- 28 韩雪, 赵佳, 黄晨曦, 谢梦, 丁一波, 马立业, 张宏伟, 曹广文. 2002-2012年上海市杨浦区原发性胃癌发病及生存情况分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 8169-8175
- 29 马玉花. 164例胃癌术后患者预后因素分析. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所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.

16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值

许燕塔, 姜聪明, 施武

■背景资料

新技术的发展与应用, 对计算机断层扫描(computed tomography, CT)在消化系统器官的疾病诊断方面有了很大的提高。消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏, 多层螺旋CT在消化器官的检测方面已经很成熟了, 但16层螺旋CT来讲目前尚无一致性的意见。

许燕塔, 姜聪明, 施武, 厦门大学附属第一医院放射科福建省厦门市 361022

许燕塔, 副主任技师, 主要从事CT在消化系统的应用研究。

作者贡献分布: 此文由许燕塔设计; 研究过程由许燕塔、姜聪明及施武操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由许燕塔提供; 数据分析由许燕塔与姜聪明完成; 本论文写作由许燕塔完成。

通讯作者: 许燕塔, 副主任技师, 361022, 福建省厦门市集美区杏林街道洪埭路11号, 厦门大学附属第一医院放射科。jyyeah33@163.com

收稿日期: 2017-03-03

修回日期: 2017-04-05

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system

Yan-Ta Xu, Cong-Ming Jiang, Wu Shi

Yan-Ta Xu, Cong-Ming Jiang, Wu Shi, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, Fujian Province, China

Correspondence to: Yan-Ta Xu, Associate Chief Technician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, 11 Hongdai Road, Xinglin Street, Jimei District, Xiamen 361022, Fujian Province, China. jyyeah33@163.com

Received: 2017-03-03

Revised: 2017-04-05

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

■同行评议者

宁守斌, 主任医师, 空军总医院消化内科; 方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

Abstract

AIM

To assess the diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography (CT) in detecting lesions in parenchymal organs of the digestive system.

METHODS

One hundred and five patients with liver lesions, 111 patients with pancreatic disease, and 84 patients with splenic lesions treated at our hospital from January 2012 to January 2017 were enrolled in this study. All patients underwent 16-slice spiral CT examinations. Patients with liver or splenic lesions underwent both plain and contrast-enhanced CT examinations, and patients with pancreatic disease underwent perfusion scans. The CT features of different lesions were analyzed.

RESULTS

Liver and spleen lesions were multiple or single and showed low density on plain CT, and the boundaries could be blurred or clear. On contrast-enhanced CT, the lesions may be enhanced or not. Q_b and V_b in pancreatic cancer patients were significantly lower than those in normal controls ($P < 0.05$), while t_{mt} and K_{ps} were significantly higher than those in normal controls ($P < 0.05$). Q_b , V_b , and K_{ps} differed significantly between patients with pancreatitis and normal controls ($P < 0.05$), while t_{mt} showed no significant difference. Q_b , V_b , and t_{mt} differed significantly between patients with pancreatic cancer and those with pancreatitis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

16-slice spiral CT has high diagnostic value for hepatic, pancreatic, and splenic lesions.

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

Key Words: 16-slice spiral CT; Diagnosis; Liver disease; Pancreatic lesions; Splenic lesions

Xu YT, Jiang CM, Shi W. Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1306-1310 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1306>

摘要

目的

研究16层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值。

方法

回顾性分析2012-01/2017-01在厦门大学附属第一医院接受治疗的肝脏肿瘤和肿瘤的病变患者105例, 胰腺病变患者84例, 脾脏病变患者111例; 使用16层螺旋CT对肝脏和脾脏病变患者进行平扫加增强, 对胰腺患者进行灌注扫描, 分析患者的病变特征。

结果

CT上肝脏和脾脏病变的表征是多发或单发的低密度的病灶, 边界可模糊也可清晰, 增强后可不强化也可强化; 胰腺癌患者 Q_b 、 V_b 低于正常者, t_{ml} 、 K_{ps} 高于正常者, 两组间 t_{ml} 、 K_{ps} 、 Q_b 、 V_b 对比差异均有统计学意义($P<0.05$); 胰腺炎患者的 Q_b 、 V_b 、 K_{ps} 与正常者对比差异有统计学意义($P<0.05$), t_{ml} 与正常者对比差异无统计学意义($P>0.05$); 胰腺癌患者的 Q_b 、 V_b 、 t_{ml} 和胰腺炎患者对比差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论

16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广。

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

关键词: 16层螺旋CT; 诊断; 肝脏病变; 胰腺病变; 脾脏病变

核心提要: 通过研究16层螺旋计算机断层扫描在消化系统实质器官检查技术(多期增强扫描、图像重组、灌注成像)和对不同病变(肝脏病变、胰腺病变、脾脏病变)的诊断, 为临床患者的诊疗提供一些新的思路。

许燕塔, 姜聪明, 施武. 16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1306-1310 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1306>

0 引言

近些年来计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术得到了迅猛的发展, 从1988年单排探测器的螺旋CT面世到1998年多排探测器和多层的螺旋CT在临床上的应用, 螺旋CT的检测技术有了质的飞跃。多排探测器的优点是伴随有较快移床的速度、较宽X线束和窄准直器^[1,2]。他比螺旋CT有更大容积、更快的速度、更薄准直器和更好稳定性, 所以动态和多期的扫描取代了常规增强性的扫描, 能够进行CT的血管成像。16层螺旋的CT可以达到各个层面向同性特征, 能够从三个断面上获取较为清晰容积的图像, 从而进行模拟内镜、曲面的重建、三维重建、多平面的重建、最小和最高密度的投影, 同时还实现了功能性CT的灌注检测^[3]。以上这些新技术的发展与应用, 对CT在消化系统器官的疾病诊断方面有了很大的提高。消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏, 多层螺旋CT在消化器官的检测方面已经很成熟了, 但16层螺旋CT来讲目前尚无一致性的意见, 本文通过研究16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术和对不同病变的诊断, 为临床患者的诊疗提供一些新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 回顾性随机选取2012-01/2017-01在厦门大学附属第一医院接受治疗的肝脏肿瘤和肿瘤的病变患者105例, 其中男性患者57例, 女性患者48例, 平均年龄为46.3岁±12.8岁; 患者的疾病类型包含: 局灶结节性的增生6例, 肝内胆管细胞癌45例, 肝囊肿18例, 肝转移癌30例和肝血管瘤6例。

脾脏病变患者111例, 其中男性患者63例,

■ 研究前沿

16层螺旋的CT可以达到各个层面向同性特征, 能够从三个断面上获取较为清晰容积的图像, 从而进行模拟内镜、曲面的重建、三维重建、多平面的重建、最小和最高密度的投影, 同时还实现了功能性CT的灌注检测。

■ 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16层螺旋CT在消化系统器官病变的诊断中发挥的重要作用, 16层螺旋CT应该广泛地应用于患者的诊断当中。

■ 创新亮点

本文选取了肝脏、胰腺和脾脏不同病变患者, 通过不同的技术手段, 如增强多期扫描、图像重组和灌注成像等充分研究16层螺旋CT对不用器官不同病变类型患者的诊断。

表 1 胰腺癌患者、胰腺炎患者、和正常胰腺者CT灌注的血流参数情况对比

分组	K _{ps} (mL/100 mg/min)	Q _b (mL/100 mg/min)	t _{mt} (s)	V _b (mL/100 mg)
正常胰腺者(n = 30)	13.82 ± 7.51	187.34 ± 70.25	6.39 ± 3.61	16.02 ± 5.07
胰腺癌患者(n = 54)	26.38 ± 10.05 ^a	63.11 ± 38.10 ^{ac}	12.27 ± 6.49 ^{ac}	7.02 ± 2.97 ^{ac}
胰腺炎患者(n = 30)	23.97 ± 9.86 ^a	112.61 ± 46.52 ^a	8.50 ± 3.03	11.05 ± 3.58 ^a

^aP<0.05 vs 正常胰腺者; ^cP<0.05 vs 胰腺炎患者。

女性患者48例, 平均年龄为51.6岁±6.7岁; 其中脾血管瘤的患者12例, 脾结核的患者9例, 脾梗塞的患者18例, 脾转移瘤的患者30例, 脾囊性的淋巴管癌9例和脾囊肿的患者33例, 以上患者均经过手术证实。

胰腺病变患者84例, 其中男性患者45例, 女性患者39例, 平均年龄为48.2岁±5.5岁, 进行灌注扫描, 其中手术的病理诊断为胰腺癌患者54例, 急性水肿性的胰腺炎患者30例, 同时选取30例正常胰腺患者为对照。

1.1.2 仪器: 16层螺旋CT(型号: Brilliance 16, 由荷兰飞利浦公司生产), 扫描模式为高质量扫描, 具体参数: 管电流200 mA, 层厚为5.0 mm, 电压为120 kV, 通过拆分为1.30 mm, 螺距为0.938。

1.2 方法 肝脏病变和脾脏病变患者检测^[4]: 患者在检测前4 h内禁止饮食, 扫描前3 min患者口服600 mL的清水, 扫描的层厚是5.0 mm, 如果在患者体内发现小病灶, 则进行3 mm薄层的扫描, 患者均进行平扫加增强, 增强使用三期的扫描, 用药后30 s进行动脉期的扫描, 70 s开始静脉期的扫描, 用药结束后的8 min开始延时扫描, 对比剂是320 mg/mL碘佛醇, 患者总的剂量依据体质量进行, 每千克为1.5 mL。

对胰腺病变患者进行灌注扫描^[5], 先进行常规的CT扫描, 520×520的矩阵, 层厚为3 mm, 在确认灌注层后的病灶进行3 mm的灌注扫描, 采用非离子型的对比剂60 mL(规格为320 mg/mL), 对肘正中的静脉进行高压的注射器注射, 速度为3.0 mL/s, 延迟为5.0 s, 扫描的总时间是50 s。

1.3 灌注分析 使用Perfusion 3的灌注软件进行分析^[6], 灌注的动脉是腹主动脉。依据去卷积的模型法计算胰腺癌和正常胰腺患者的表面的通透性(permeability surface, PS)K_{ps}、血流量(blood flow, BF)Q_b、平均的通过时间(mean transit time, MTT)t_{mt}和血容量(blood volume, BV)V_b。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料使用mean±SD表示, 使用独立样本t检验, P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏病变患者CT检测情况 肝脏肿瘤和肿瘤样的病变患者一般是多发的低密度病灶或者是单发病灶, 其主要CT表征是: (1)原发性的肝癌: 一般是单发, 病变的形状主要是类圆形形状或者圆形, 较少患者表征是不规则图形或分叶形状。以膨胀性的生长方式为主, 能够产生假包膜, CT的扫描表征是透亮圈, 一般是低密度, 在对其进行增强扫描时能发现斑片状或结节状的强化; (2)肝的转移癌: 一般是多发性病灶, 病变的形状以椭圆形状或圆形为主, 较少患者表征是不规则图形或分叶形状, 一般是低密度且内部不均匀, 对其进行增强扫描时发现边缘有不规则的强化出现; (3)肝内胆管细胞癌: 一般是单发性的病变, CT的平扫显示是边缘不清晰低密度的病变, 部分病变内部可发现斑片形状的钙化或不规则的点状行, 对其进行增强扫描时中晚期的患者内可发现不均匀的强化出现; (4)肝局灶性的结节增生: 一般是单发性病变, 形状为圆形, CT平扫显示是密度比较均匀肿块, 对其进行增强扫描时一般是高密度, 病灶的边缘不清楚(图1)。

2.2 胰腺癌患者、胰腺炎患者、和正常胰腺者CT灌注的血流参数情况 胰腺癌患者Q_b、V_b低于正常者, t_{mt}、K_{ps}高于正常者, 两组间t_{mt}、K_{ps}、Q_b、V_b对比差异均有统计学意义(P<0.05); 胰腺炎患者的Q_b、V_b、K_{ps}与正常者对比差异有统计学意义(P<0.05), t_{mt}与正常者对比差异无统计学意义(P>0.05); 胰腺癌患者的Q_b、V_b、t_{mt}和胰腺炎患者对比差异均有统计学意义(P<0.05, 表1)。

2.3 脾脏病变患者CT检测情况 脾结核患者的CT表征: 患者脾内有部分不规则低密度的区

■ 应用要点

16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广。

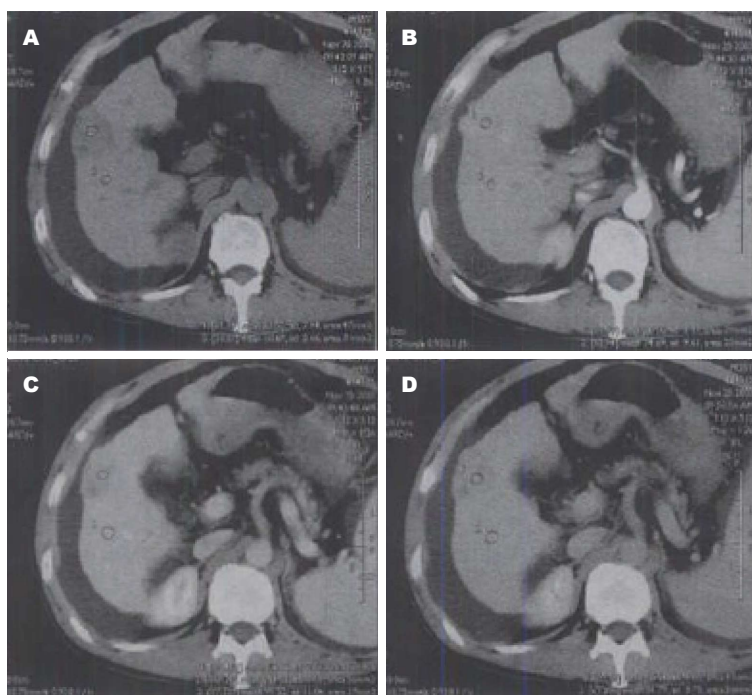


图 1 原发性肝癌的16层螺旋CT. A: 平扫肝脏右叶低密度病灶; B: 动脉期出现强化; C: 门静脉期消退; D: 延迟扫描是低密度.

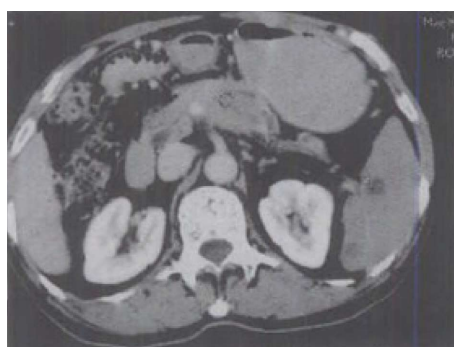


图 2 胰头癌伴有脾脏转移图片. 脾脏内有两个低密度的转移灶, 门静脉可看到胰体部位的肿块.

域, 有部分产生钙化, 增强扫描后没有显著的强化; 脾转移瘤患者的CT表征: 体内其他的部分伴有原发性的癌, 扫描结果为脾内有多个增大的低密度的病灶, 边界部分清晰, 部分不太清晰; 脾囊肿患者CT表征: 一把是单发的类圆形或者圆形状低密度影, 边缘比较清晰, 伴有钙化现象, 增强扫描后无显著的强化; 脾梗塞患者CT表征: 一般是圆形状或者楔形状低密度影, 增强扫描后无显著的强化. 如图2.

3 讨论

人体肝脏血流的动力学较为复杂, 肝门静脉提供了肝脏75%以上的血供, 剩余的则来自于肝动脉^[7]. 在团注造影剂后, 首先是肝动脉的流入

■名词解释

消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏. 从1988年单排探测器的螺旋CT面世到1998年多排探测器和多层的螺旋CT在临床上的应用, 螺旋CT的检测技术有了质的飞跃. 多排探测器的优点是伴随有较快移床的速度、较宽X线束和窄准直器. 他比螺旋CT有更大容积、更快的速度、更薄准直器和更好稳定性, 所以动态和多期的扫描取代了常规增强性的扫描, 能够进行CT的血管成像.

所引起的强化, 即单纯的动脉期通常持续8-10 s; 随后出现动脉晚期/门静脉流入期的强化, 此期主要反映动脉流入及伴随很少的脾静脉向门静脉和肝实质流入的强化; 而门静脉期主要反映门静脉流入后的肝脏实质的强化. 肝脏的恶性肿瘤包含转移瘤、肝管的细胞癌和肝癌等, 良性的肿瘤包含肝腺瘤、局灶性的结节增生和肝脏的血管瘤等. 肝癌的主要特征是增强的快升快降, 直接反应出造影剂快速进入和出来, 而螺旋CT能够有效地显示出肝癌强化的特征^[8-10]. 而16层螺旋CT高时间的分辨率可以能好显现增强, 使用双动脉期来收集患者图像, 患者敏感性得到显著提升, 对于<2 cm的肝癌患者效果更佳; 其分辨率的密度较大, 能够更容易地发觉患者体内的小病灶, 还可以经过多平面的重建来反应患者病灶的结节和内部的结构及胆管、血管与病灶的联系等^[11-13].

胰腺患者的恶性肿瘤一般是胰腺癌, 胰腺影像学的主要挑战是能够准确地发现和分期. 目前来看, CT是胰腺患者最精准的确诊工具, 螺旋CT可以发现胰腺癌患者的间接与直接表征. 胰腺患者实质一般在增强的前期就会出现明显的强化, 他比肝脏的实质提前25 s出现峰值, 而且胰腺癌患者一般缺乏血供, 所以胰腺癌患者的动脉期扫描具有很大诊断的价值. CT

■ 同行评价

本研究具有一定的实际指导价值。

胰胆管造影能够显示胰头癌侵犯胆总管、胰管的形态学改变和梗阻具体的部位, 可以为鉴别梗阻性质提供帮助。胰头癌长出现特征性的胆道梗阻表现, 如胆总管下段不规则等, 曲面重建能够很好地显示胰管的扩张。16层螺旋CT多平面和曲面的重建技术, 可以帮助患者得到多断面且分辨率较高的图片, 更好地展现患者体内淋巴结的转移、胰腺肿瘤的范围、血管的侵犯和局灶的转移等^[14,15]。脾脏的形状与大小容易受到周围器官影响, 所以会有较大改变, 16层螺旋CT多平面的重建可以精准地判断脾脏形状与大小。患者腹部中闭合性的损伤较为常见的是脾脏的受损, 其血供一般比较丰富, 所以脾脏受损会致使严重出血情况的发生。而CT可以准确地评价脾脏受损程度和血源的出处。有外伤的患者一般使用门静脉期扫描, 脾脏实质低密度的影块则是脾脏包膜下的血肿表征, 血肿如果有分增而且密度也不一样则说明有新鲜出血发生, 脾脏受损是实质内低密度的受损, 实质内部的血肿表征在增强以后会更显著, 而血清、新鲜的、溶血或血凝块则影响血肿密度。

总之, 16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广。

4 参考文献

- 1 阎杨杨, 任克, 谢召勇. 正常肝脏、胰腺、脾脏双源CT碘含量测量的初探. 放射学实践 2015; 35: 308-312
- 2 李传俊. 应用多层螺旋CT与X线片诊断胸腹闭合性

- 3 损伤的对比分析. 当代医药论丛 2014; 124: 40-41
- 4 赵宇红, 胡军, 冀一帆. 急性胰腺炎继发性肝脏损害的多层螺旋CT表现. 实用医学影像杂志 2014; 43: 255-257
- 5 金广湖. B超在肝胆脾胰疾病检查中的诊断分析. 大家健康旬刊 2015; 16: 46-47
- 6 吴德红, 陈少波, 魏万清. 自身免疫性胰腺炎胰腺外病变的CT表现. 医学影像学杂志 2016; 26: 468-472
- 7 董孙根, 张汉良. 16层螺旋CT兼容性血管成像对胰腺癌胰周主要血管侵犯的诊断价值. 医学影像学杂志 2015; 10: 358-361
- 8 方权, 吴俊沛, 韩太林. 多排螺旋CT诊断胰腺实性假乳头状瘤的价值. 中国乡村医药 2015; 75: 65-67
- 9 王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰. 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4304-4310
- 10 李瑞雄, 蒋仕伍, 王俊. 多层螺旋CT动脉成像对肝硬化脾功能亢进介入治疗的价值. 中国临床研究 2016; 29: 1399-1401
- 11 彭霞, 李伟, 王杰. 发热伴血小板减少综合征的腹部多层螺旋CT表现及临床诊断价值. 现代医用影像学 2016; 25: 744-745
- 12 Xie C, Qiu XT, Guo SH. Application of 64-detector CT-enhanced Scan in the Diagnosis of lesions of Pancreatic Tail and Splenic Hilum. Gannan Yike Daxue Xuebao 2016; 25: 1-6
- 13 Zhang XA, Radiology DO, Hospital GG. Clinical Evaluation of Accuracy Rate of Multi-slice Spiral CT Enhanced Scan in Diagnosis of Focal Liver Lesions. Zhongwai Yiliao 2016; 38: 364-369
- 14 Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach. AJR Am J Roentgenol 2014; 203: 1192-1204 [PMID: 25415696 DOI: 10.2214/AJR.13.12386]
- 15 Su X, Ge Y, Liang B, Wu M, Guo Y, Ma B. The Diagnosis Of Enhanced Multi Slice Spiral CT Virtual Endoscopy For Small Intestinal Space Occupying Lesions. Congress: ECR 2011; Poster No.: C-0141
- 16 Wen Z, Liu J, Zhang Z. Assessment of lesion in hepatic dome or inferior margin using curved planar reformations in 320-slice CT hepatic perfusion. Congress: ECR 2010; Poster No.: B-619

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响

周方文, 周伟元, 朱 琴

周方文, 周伟元, 朱琴, 安吉县人民医院 浙江省湖州市 313300

周方文, 副主任护师, 主要从事妇产科护理、妇幼保健、健康教育等方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由周方文设计; 研究过程由周方文、周伟元及朱琴操作完成; 本文写作由周方文完成。

通讯作者: 周方文, 副主任护师, 313300, 浙江省湖州市安吉县递铺镇天目路699号, 安吉县人民医院. wyhf093@126.com

收稿日期: 2017-03-30

修回日期: 2017-04-19

接受日期: 2017-04-24

在线出版日期: 2017-05-18

Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus

Fang-Wen Zhou, Wei-Yuan Zhou, Qin Zhu

Fang-Wen Zhou, Wei-Yuan Zhou, Qin Zhu, Anji County People's Hospital, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang-Wen Zhou, Associate Chief Nurse, Anji County People's Hospital, 699 Tianmu Road, Dipu Town, Anji County, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. wyhf093@126.com

Received: 2017-03-30

Revised: 2017-04-19

Accepted: 2017-04-24

Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To study the effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes

in patients with gestational diabetes mellitus (GDM).

METHODS

From January 2015 to January 2016, 112 GDM patients were included and randomly divided into two groups: a study group ($n = 56$) and a control group ($n = 56$). The study group received systematic diet guidance, and the control group received routine diet guidance. BMI, SBP, DBP, TG, TC, HDL-C, LDL-C, FPG, 2 h PG, nPG, compliance score, and maternal-infant outcomes were compared between the two groups.

RESULTS

The compliance score was significantly higher in the study group than in the control group (9.1 ± 1.4 vs 6.2 ± 1.8 , $t = 5.254$, $P < 0.05$). After intervention, FPG, 2 hPG, nPG, HbA1c, TC and LDL-C decreased significantly ($P < 0.05$), and BMI increased significantly ($P < 0.05$) in both groups, and the improvements of these indexes were more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The birth weight of newborns was significantly lower in the study group than in the control group (3154 ± 327 g vs 3741 ± 478 g, $t = 4.984$, $P < 0.05$). The rates of polyhydramnios and cesarean section differed significantly between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Systematic diet guidance can help improve compliance and maternal-infant outcomes in patients with GDM.

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

背景资料

随着生活水平的提高, 妊娠期糖尿病(gestational diabetes, GDM)的发生率也同时提高, GDM是一种常见的妊娠期合并症之一, 其主要是指孕妇在妊娠期见首次诊断的不同程度的葡萄糖不耐受情况, 我国GDM的发生率超过6%。多数GDM患者经过生活方式、饮食及运动等干预后血糖控制良好, 但是部分患者血糖控制不佳, 严重威胁母婴健康。既往研究发现, GDM患者的依从性在血糖控制中发挥重要作用。

同行评议者

江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部; 金爽, 主任护师, 福建省立医院护理部

■ 研发前沿

妊娠期孕妇除生理变化外, 还出现一定的心理变化, 孕妇及家属对饮食控制存在诸多误区, 主要担心营养不足影响胎儿生长发育; 患者对血糖监测存在抵触, 不愿配合, 上述因素导致单纯的饮食运动控制不能达到良好的效果。

Key Words: Systematic diet guidance; Gestational diabetes mellitus; Compliance; Maternal-infant outcomes

Zhou FW, Zhou WY, Zhu Q. Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1311-1315 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1311.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1311>

摘要

目的

观察系统饮食指导对妊娠期糖尿病(gestational diabetes, GDM)患者依从性及母婴结局的影响。

方法

选取2015-01/2016-01在安吉县人民医院分娩的112例GDM患者作为研究对象, 所有患者随机分为观察组和对照组。观察组接受系统饮食指导, 对照组接受常规饮食指导。比较2组患者干预前后的体质指数(body mass index, BMI)、血压、血脂代谢水平、血糖控制情况(空腹血糖、餐后2 h血糖及夜间血糖)、依从性评分及母婴不良反应的发生率。

结果

观察组患者依从性评分 9.1 ± 1.4 , 对照组 6.2 ± 1.8 , 差异具有统计学意义($t = 5.254$, $P < 0.05$)。与干预前相比, 2组患者干预后的空腹血糖、餐后2 h血糖、夜间血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇显著降低($P < 0.05$), BMI上升($P < 0.05$), 2组患者干预后上述指标的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者羊水过多及剖宫产发生率的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组新生儿体重 $3154 \text{ g} \pm 327 \text{ g}$, 对照组 $3741 \text{ g} \pm 478 \text{ g}$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

系统饮食指导对GDM患者的依从性及母婴结局具有明显的改善作用。

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

关键词: 系统饮食指导; 妊娠期糖尿病; 依从; 母婴结局

核心提要: 本次研究中, 观察组患者羊水过多及

剖宫产的发生率显著低于对照组, 2组新生儿体质量的差异具有统计学意义, 观察组巨大儿发生率显著低于对照组。

周方文, 周伟元, 朱琴. 系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(14): 1311-1315 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1311.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1311>

0 引言

随着生活水平的提高, 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生率提高, GDM史一种常见的妊娠期合并症之一, 其主要是指孕妇在妊娠期见首次诊断的不同程度的葡萄糖不耐受情况, 我国GDM的发生率超过6%^[1]。多数GDM患者经过生活方式、饮食及运动等干预后血糖控制良好, 但是部分患者血糖控制不佳, 严重威胁母婴健康。既往研究^[2,3]发现, GDM患者的依从性在血糖控制中发挥重要作用。本次研究旨在观察系统饮食指导对GDM患者依从性及母婴结局的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-01在安吉县人民医院妇产科分娩的112例GDM患者作为研究对象, 其中初次妊娠75例, 再次妊娠37例; 患者年龄23-37岁, 平均年龄为 $29.4 \text{岁} \pm 6.1 \text{岁}$; 孕龄14-27 wk, 平均孕龄为 $21.9 \text{wk} \pm 5.2 \text{wk}$ 。将所有患者随机分为2组, 其中观察组56例, 对照组56例, 2组患者年龄、妊娠情况及孕龄的差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性如表1。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 观察组所有孕妇均符合以下标准: (1)所有产妇均符合2011年世界卫生组织的GDM诊断标准^[4]; (2)所有患者均初次诊断为GDM; (3)所有患者既往无精神神经系统疾病, 可以自主配合检查。排除标准: (1)排除胎儿发育异常和多胎妊娠的孕妇; (2)排除合并有妊娠期高血压及严重心、脑、肝、肾及其他严重原发性疾病的患者。所有患者均签署知情同意协议, 符合医学伦理学原则。

1.2.2 干预: 所有患者均接受GDM教育及饮食控制, 每日总热量 = 理想体质量 $\times 159 \text{ kJ/kg}$, 其中碳水化合物40%-50%, 蛋白质30%-40%, 脂肪20%-30%, 尽量供应优质蛋白及脂肪, 并注意膳食纤维及微量元素的补充。提倡患者少

■ 相关报道

大部分GDM患者可以通过饮食运动干预将血糖控制至理想水平, 但是部分患者的疗效不佳, 多数患者对饮食控制的依从性不佳。既往研究发现, 患者的依从性主要与患者本人文化水平、家人的重视程度、对糖尿病的了解程度等多种因素有关。

表 1 2组患者的基线资料比较 ($n = 56$)

分组	初次妊娠/再次妊娠	年龄(岁)	孕龄(wk)
观察组	38/18	29.1 ± 4.7	22.0 ± 4.5
对照组	37/19	29.5 ± 4.8	21.7 ± 4.6
χ^2/t 值	0.774	0.865	1.094

量多餐, 保持合理的运动量. 如经过饮食控制后血糖仍不理想, 空腹血糖持续高于6.6 mmol/L者加用胰岛素.

观察组患者在上述护理基础上接受系统系统指导: (1)患者建立保健档案, 由专人负责建立微信公众号并进行管理, 定期推送文章介绍GDM的发生、发展、转归及饮食调节的重要性; (2)了解孕妇孕前的身高体质量及孕期的体质量增长情况, 并询问饮食习惯、餐次及分配比例, 评价孕妇的营养状态; (3)指导患者学习食物交换份法, 帮助孕妇选择合理的事物及准确的量, 并根据孕周、血糖水平、体质量增长及胎儿发育情况合理调整饮食结构及能量摄入.

1.2.3 观察指标: (1)于营养干预前后记录患者体征的变化. 分别测量2组的身高、体质量, 连续测量3次, 取平均值并计算体质量指数(body mass index, BMI). 连续3 d清晨静息状态, 专人每天测量右臂血压, 记录患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP); (2)患者治疗前后均进行于清晨抽取空腹血进行血生化检查(7170A全自动生化检测仪), 记录患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density cholesterol, HDL-C)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平. 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)及夜间血糖(night plasma glucose, nPG)检测通过指尖血采集进行(强生血糖仪); (3)依从性评价: 根据患者是否能接受妊娠教育、是否能够严格控制饮食、是否能够坚持运动、是否能够自行检测血糖及是否能在血糖控制不佳及时就医六方面评价患者的依从性. 做不到评分为0、偶尔评分为1、能够坚持评分为2, 计算总分. 评分 ≤ 6 分为依从性不佳; (4)母婴结局:

孕期并发症包括妊娠高血压、羊水过多、早产、胎膜早破、破宫产及产后出血; 比较2组新生儿的出生体质量, 比较巨大儿、新生儿窒息、新生儿高胆红素血症等的发生率. 对患者妊娠不良预后的相关因素进行分析.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 两两比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 患者不良预后的危险因素分析采用Logistic分析, $P < 0.05$ (95CI%不包含1)表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的依从性及血糖控制情况比较 观察组患者依从性评分 9.1 ± 1.4 , 对照组为 6.2 ± 1.8 , 差异具有统计学意义($t = 5.254$, $P < 0.05$). 与干预前相比, 2组患者干预后的FPG、2 h PG、nPG、HbA1c、TC及LDL-C显著降低($P < 0.05$), BMI上升($P < 0.05$), 2组患者干预后上述指标的差异具有统计学意义($P < 0.05$). 患者干预后SBP、DBP、TG及HDL-C无明显变化($P > 0.05$, 表2).

2.2 2组患者的孕期并发症及分娩结局比较 2组患者羊水过多及剖宫产发生率的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 妊娠期高血压、早产、胎膜早破及产后出血发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3).

2.3 2组新生儿结局比较 观察组新生儿体质量 $3154 \text{ g} \pm 327 \text{ g}$, 对照组 $3741 \text{ g} \pm 478 \text{ g}$, 差异具有统计学意义($t = 4.984$, $P < 0.05$). 2组新生儿发生率的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 新生儿窒息及高胆红素血症发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表4).

3 讨论

GDM是妊娠期间发病率较高的并发症, 目前国际上的GDM发生率为1%-14%, 我国报道的GDM发生率为1%-5%, 近些年来发病率具有明显的上升趋势^[5,6]. GDM的发生机制较为复

■ 创新亮点

本次研究对观察组患者进行系统化的、全面的饮食指导, 除指导患者摄入合理的能量及成分外, 还对患者的营养情况、妊娠状态变化等进行评估, 从而提供个体化的方案; 同时, 微信的应用有利于患者及家属与义务工作者保持联系, 增强信任; 同时, 患者之间的沟通与交流也有助于GDM饮食管理知识学习及不良情绪的改善.

■ 应用要点

本文系统饮食指导对GDM患者依从性及母婴结局的影响, 具有一定的临床指导意义.

■名词解释

妊娠期糖尿病 (GDM): GDM的发生机制较为复杂, 主要与妊娠期妇女的生理特征相关: 妊娠中早期, 随着孕龄的增加, 胎儿对营养物质及能量的需求显著增加, 而来自母体的葡萄糖是胎儿的主要能量来源, 故这一阶段的孕妇血糖呈现逐渐降低的趋势; 妊娠中后期, 孕妇体内胰岛素的拮抗激素水平升高, 周围组织对胰岛素的敏感度下降, 孕妇出现胰岛素抵抗, 当机体不能分泌足量的胰岛素对上述机制进行代偿时, 孕妇出现GDM。

表 2 2组患者干预前后的依从性、体征指标及血生化检查结果比较 (n = 56, mean ± SD)

分组	观察组		对照组	
	干预前	干预后	干预前	干预后
BMI(kg/m ²)	23.9 ± 1.4	25.8 ± 0.5 ^{ac}	23.8 ± 1.5	26.6 ± 0.7 ^a
SBP(mmHg)	127.2 ± 15.8	120.6 ± 14.7	127.3 ± 17.5	124.2 ± 15.3
DBP(mmHg)	81.9 ± 12.7	82.2 ± 11.5	81.7 ± 13.5	82.5 ± 11.7
FPG	7.3 ± 1.0	5.5 ± 0.6 ^{ac}	7.4 ± 1.0	6.3 ± 0.7 ^a
2 h PG	12.3 ± 1.6	7.0 ± 0.8 ^{ac}	12.2 ± 1.7	8.7 ± 1.1 ^a
nPG	9.5 ± 0.9	6.5 ± 0.6 ^{ac}	9.4 ± 0.8	7.5 ± 0.8 ^a
HbA1c(%)	7.5 ± 0.5	6.1 ± 0.4 ^{ac}	7.5 ± 0.6	6.7 ± 0.4 ^a
TG(mmol/L)	4.25 ± 1.12	3.84 ± 1.45	4.27 ± 1.31	4.00 ± 1.82
TC(mmol/L)	3.90 ± 1.15	1.84 ± 0.87 ^{ac}	3.94 ± 1.20	2.59 ± 1.15 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.23	1.14 ± 0.18	1.12 ± 0.25	1.11 ± 0.22
HbA1c(%)	7.5 ± 0.5	6.1 ± 0.4 ^{ac}	7.5 ± 0.6	6.7 ± 0.4 ^a
TG(mmol/L)	4.25 ± 1.12	3.84 ± 1.45	4.27 ± 1.31	4.00 ± 1.82
TC(mmol/L)	3.90 ± 1.15	1.84 ± 0.87 ^{ac}	3.94 ± 1.20	2.59 ± 1.15 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.23	1.14 ± 0.18	1.12 ± 0.25	1.11 ± 0.22
LDL-C(mmol/L)	3.21 ± 0.42	1.87 ± 0.15 ^{ac}	3.27 ± 0.45	2.24 ± 0.38 ^a

^aP<0.05 vs 干预前; ^cP<0.05 vs 对照组。BMI: 体质质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后2 h血糖; nPG: 夜间血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

表 3 2组患者的孕期并发症及分娩结局比较 (n = 56, n(%))

分组	妊娠期高血压	羊水过多	早产	胎膜早破	剖宫产	产后出血
观察组	1(1.78)	2(3.57)	1(1.78)	0(0.00)	21(37.50)	1(1.78)
对照组	5(8.93)	11(19.64)	4(7.14)	1(1.78)	37(66.08)	2(3.57)
χ ² 值	1.765	7.245	1.276	0.984	8.046	0.563
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 4 2组新生儿的结局比较 (n = 56, n(%))

分组	巨大儿	新生儿窒息	高胆红素血症
观察组	4(7.14)	1(1.78)	3(5.36)
对照组	15(26.79)	2(3.57)	5(8.93)
χ ² 值	6.341	0.563	0.134
P值	<0.05	>0.05	>0.05

杂, 主要与妊娠期妇女的生理特征相关: 妊娠中早期, 随着孕龄的增加, 胎儿对营养物质及能量的需求显著增加, 而来自母体的葡萄糖是胎儿的主要能量来源, 故这一阶段的孕妇血糖呈现逐渐降低的趋势; 妊娠中后期, 孕妇体内胰岛素的拮抗激素水平升高, 周围组织对胰岛素的敏感度下降, 孕妇出现胰岛素抵抗, 当机体不能分泌足量的胰岛素对上述机制进行代偿时, 孕妇出现GDM^[7,8]。GDM的发生对母婴的

负面影响较大, 其严重程度主要取决于血糖的控制水平。GDM患者围产期并发症及妊娠期并发症(包括高血压疾病、羊水过多、胎儿宫内窘迫等)的发生率显著升高, 主要原因高血糖导致胎盘对胎儿的血氧供应不佳, 胎儿耗氧量增加等因素增加妊娠期高血压的发生风险, 同时, 胎膜内的渗透压增加导致羊水增多; 宫内高血糖环境刺激胎儿胰岛细胞的增殖及胰岛素的分泌, 胎儿体质量增加; 巨大儿的发生提

高剖宫产率^[9-11].

随着产前检查流程的完善, GDM的知晓率明显上升, 为临床干预提供条件. 大部分GDM患者可以通过饮食运动干预将血糖控制至理想水平, 但是部分患者的疗效不佳, 多数患者对饮食控制的依从性不佳. 既往研究^[12,13]发现, 患者的依从性主要与患者本人文化水平、家人的重视程度、对糖尿病的了解程度等多种因素有关. 同时, 妊娠期孕妇除生理变化外, 还出现一定的心理变化, 孕妇及家属对饮食控制存在诸多误区, 主要担心营养不足影响胎儿生长发育; 患者对血糖监测存在抵触, 不愿意配合, 上述因素导致单纯的饮食运动控制不能达到良好的效果^[14,15].

本次研究对观察组的患者进行系统化的、全面的饮食指导, 除指导患者摄入合理的能量及成分外, 还对患者的营养情况、妊娠状态变化等进行评估, 从而提供个体化的方案; 同时, 微信的应用有利于患者及家属与义务工作者保持联系, 增强信任; 同时, 患者之间的沟通及交流也有助于GDM饮食管理知识学习及不良情绪的改善. 研究中, 与对照组相比, 观察组依从性评分明显提高; 治疗后血糖控制情况改善, 说明系统饮食指导可以通过提高患者的依从性改善GDM患者的血糖控制情况. 血糖控制良好可以降低母婴并发症的发生风险: 本次研究中, 观察组患者羊水过多及剖宫产的发生率显著低于对照组, 2组新生儿体质量的差异具有统计学意义, 观察组巨大儿发生率显著低于对照组.

总之, 系统饮食指导对GDM患者的依从性及母婴结局具有明显的改善作用.

4 参考文献

- 1 周晓莹, 郑尧华, 黄瑞玉, 周才, 赖有行. 高风险初产妇产前妊娠期糖尿病的筛查对新生儿的影响. 中国妇幼保健 2015; 30: 2925-2927

- 2 郭美英, 李玉梅, 刘冬菊, 张礼, 张礼婕, 张薇. 个体化营养干预依从性对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响. 医学临床研究 2015; (10): 1917-1920.
- 3 侯凌云, 顾成敏, 付玉, 张洁, 刘聪周, 福清. 妊娠期糖尿病患者治疗依从性分析及对妊娠结局的影响. 河北医药 2012; 34: 3421-3423
- 4 李畅, 史琳涛, 李广琦, 周玲, 宋晓菲, 李翔, 杜建新, 刘彦君. WHO与IADPSG诊断标准关于妊娠期糖尿病诊断率的比较. 中华糖尿病杂志 2014; 22: 385-388
- 5 黄和明, 马炜峰, 吴寿荣, 邢园园, 周秀兰, 阳红梅. 早期个体化综合干预在妊娠糖尿病患者中的效果评价. 中国健康教育 2016; 32: 424-426, 431
- 6 李艳华, 陈小梅, 陈水仙, 吴江南, 卓秀云, 郑巧玲, 危秀青, 张蓉华, 黄惠卿, 郑翠贤, 林娟. 孕前体重和孕期增重对新生儿出生结局及孕产妇围产结局的影响. 中华流行病学杂志 2014; 35: 635-640
- 7 曹琳, 刘超. 妊娠糖尿病诊疗的争议与共识. 国际内分泌代谢杂志 2016; 36: 176-179
- 8 Stanley JL, Cheung CC, Rueda-Clausen CF, Sankaralingam S, Baker PN, Davidge ST. Effect of gestational diabetes on maternal artery function. *Reprod Sci* 2011; 18: 342-352 [PMID: 21266665 DOI: 10.1177/1933719110393029]
- 9 Fazel-Sarjoui Z, Khodayari Namin A, Kamali M, Khodayari Namin N, Tajik A. Complications in neonates of mothers with gestational diabetes mellitus receiving insulin therapy versus dietary regimen. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14: 275-278 [PMID: 27351030]
- 10 Chamberlain C, Fredericks B, Davis B, Mein J, Smith C, Eades S, Oldenburg B. Postpartum care for Aboriginal and non-Aboriginal women with Gestational Diabetes Mellitus across urban, rural and remote locations: a protocol for a cohort linkage study. *Springerplus* 2013; 2: 576 [PMID: 25674406 DOI: 10.1186/2193-1801-2-576]
- 11 Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 381231 [PMID: 24963493]
- 12 毛益波. 个性化护理干预对妊娠糖尿病患者血糖及妊娠结局的影响. 中国计划生育学杂志 2015; 23: 112-114
- 13 杜献, 阮淑萍, 朱剑峰. 小组心理干预对妊娠期糖尿病患者焦虑抑郁情绪及妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2069-2072
- 14 雷春梅, 刘战捷, 闫慧, 李雪兰. GDM患者的全程健康教育对妊娠结局的影响. 中国妇幼保健研究 2013; 24: 777-778, 779
- 15 2015ADA糖尿病诊疗标准中有关妊娠糖尿病的诊疗与管理策略. 中国全科医学 2015; 18: 1623

同行评价

本文有一定的临床指导意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例

曹亚昭, 程书权

■背景资料

肝细胞腺瘤 (hepatocellular adenoma, HCA) 是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 生长缓慢, 缺乏特异的临床症状, 极易被忽视或误诊, 从而延误治疗, 且临床发现时体积常较大并伴出血坏死. HCA 多见于年轻女性, 常与口服避孕药有关.

曹亚昭, 程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541001

曹亚昭, 程书权, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541004

曹亚昭, 在读硕士, 主要从事传染性疾病研究.

作者贡献分布: 曹亚昭与程书权对此文所作贡献两均等; 此课题设计、研究过程操作、数据分析及论文写作均由曹亚昭与程书权完成; 研究所用分析工具由程书权提供.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 541001, 广西壮族自治区桂林市秀峰区中隐路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. csq126@sina.com 电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-01-15
修回日期: 2017-03-09
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-18

A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng, Liver Disease Division, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng, Graduate School of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, Liver Disease Division, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Xiufeng District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2017-01-15
Revised: 2017-03-09
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-18

■同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病科

Abstract

Hepatocellular adenoma (HCA) is a rare, slow growing, benign tumor in the liver, which often has a large volume and is discovered with hemorrhage and necrosis. HCA, frequently seen in young women, is often associated with the use of oral contraceptives. Here we present a case of hepatitis B with huge hepatic adenoma.

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

Key Words: Hepatitis B; Hepatocellular adenoma; Huge

Cao YZ, Cheng SQ. A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1316-1320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1316.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1316>

摘要

肝细胞腺瘤 (hepatocellular adenoma, HCA) 是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 生长缓慢, 发现时体积常较大并伴出血坏死. HCA 多见于年轻女性, 常与口服避孕药有关, 本文就乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例进行论述.

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

关键词: 乙型肝炎; 肝脏腺瘤; 巨大

核心提要: 肝细胞腺瘤表现缺乏特异的临床症状, 常于体检时发现, 临床常见于右上腹胀痛, 临床医师需结合病史及辅助检查, 给予正确的治疗.

曹亚昭, 程书权. 乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1316–1320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1316.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1316>

0 引言

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用口服避孕药(oral contraceptives, OC)或合成代谢类固醇(anabolic steroids, AASS)雄激素可能有关^[1-3]. 国内外报道^[4]在性别统计上具有较大的差异, 这可能与我国女性使用口服避孕药下降, 男性具有患HCA的多种危险因素, 如肥胖、酗酒、糖尿病等. 又因HCA生长缓慢, 无明显不适感, 临床常见于巨大肿瘤并瘤内出血, 引起一系列并发症导致死亡, 这尤需引起临床上的重视, 本文就乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例进行论述.

1 病例报告

患者, 女, 27岁, 广西桂林籍, 汉族, 已婚, 农民. 以“乙肝病史7年, 乏力、右上腹胀痛5 d”为主诉于2015-01-03入院. 自诉7年前体检发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 乙肝五项标志为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙肝核心抗体阳性, 肝功能正常. 2年前自觉上腹部逐渐饱满, 因精神食欲与平时无异, 未就诊. 1年前无明显诱因出现乏力、厌油、恶心, 右上腹胀痛不适, 尿色深黄如浓茶水样, 在本乡医院化验肝功能ALT 345 U/L, AST 308 U/L, Tbil 38 μ mol/L, 按“乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)”对症治疗好转. 但ALT波动于80-145 U/L, 在家间断服用中药治疗(具体用药不详)至今. 经询问近5年间断服用炔诺酮类药物避孕. 5天前上述症状再次出现, 并呕吐1次, 近2 d有不规则发热, 体温最高39 $^{\circ}$ C. 入院查体: T 39 $^{\circ}$ C, P116次/分, R22次/分, BP 127/72 mmHg. 神智清楚, 精神一般, 发热面容. 皮肤巩膜轻度黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 无皮疹、出血点, 心肺无特殊. 腹部自剑突下区-右上腹部可见一均匀性异常隆起, 无腹壁静脉曲张和胃肠型. 触诊肝脏下界位于剑突下8 cm, 右肋弓下6 cm, 质地中等, 边缘钝, 轻度触痛, 墨菲氏征(-), 叩诊肝上界位于右锁

骨中线第5肋间, 肝区叩击痛(+), 腹膜刺激征(-), 移动性浊音阴性, 未闻及血管杂音. 双下肢无水肿, 神经系统无异常. 实验室检查: 血常规: WBC 12.25×10^9 /L, 中性粒细胞 10.2×10^9 /L, N 83.3%, RBC 2.98×10^{12} /L, HGB 86 g/L, PLT 303×10^9 /L. 肝功能: ALT 861 U/L, AST 235 U/L, Tbil 41.7 μ mol/L, TP 58.4 g/L, ALB 30.4 g/L, GLO 28.0 g/L, A/G 1.1, GGT 45 U/L, ALP 141 U/L, TBA 12.2 mmol/L, PT 16.7 s. HBV-M为HBsAg、HBeAg、抗-HBc阳性, PreS1抗原(+), HBV-DNA 6.2×10^7 拷贝/mL. HBV基因B型, YMDD无变异. AFP 18 ng/L, CEA(-), 肝吸虫抗体(-). 胸片提示右侧胸腔少量积液, ECG无异常. B超: 肝脏明显肿大, 形态失常, 肝右半斜径180 mm, 前后径100 mm, 左半肝长115 mm. 肝内回声明显不均, 右肝内探及219 mm \times 150 mm混合性包块, 包块内可见较强回声及低回声交替, 以低回声为主. 剑突下8 cm、右肋弓下6 cm可探及肝回声, 胆囊显示不清. 脾脏厚56 mm, 无腹水. CDFI: 实质回声内血流信号不明显. CT显示: 肝脏明显增大, 上下径280 mm, 巨大实质性包块占据肝右叶, 边缘清楚. 肿块密度稍高于正常肝组织, 中间可见大片坏死区, 其内高密度者CT值60HU, 低者呈液样密度. 动脉期病灶实质部分呈明显的均匀性强化, 病灶内血管存在, 病灶和正常肝实质之间可见低密度包膜, 门脉期肿块强化略低于肝实质, 延时扫描肿块强化同正常肝实质. 肝内外胆管未见扩张, 腹膜后淋巴结无肿大. 右肾向下推移, 胰腺向对侧推移, 右胸部可见弧形条带状胸水阴影. 2015-01-06以“肝脏肿瘤性质待查”转外科, 01-19开腹探查, 手术见肝右叶呈巨大肿瘤样膨大, 肝表面血管迂曲扩张, 触之有明显波动感, 穿刺减压抽出黑褐色浑浊液体100 mL及少许米黄色异常组织, 进一步探查肿物占据整个肝右叶, 约32 cm \times 28 cm \times 22 cm, 与左叶分界清楚, 肿块呈米黄色, 组织松软, 中央广泛坏死呈黑褐色, 可见区液化, 与肝组织间有较完整的包膜, 肿瘤表面仅有3-5 mm厚正常肝脏组织覆盖. 肝左叶代偿性增大为15 cm \times 10 cm \times 6 cm, 组织结构正常. 肿块切除后称量3000 g, 快速冰冻切片报告为非典型性增生. 病理所见: 送检物为直径约30 cm肝组织一块, 基本为被膜不完整的灰褐色实性肿物占据, 切面暗褐色有面积出血, 边缘灰黄质软. 诊断为肝右叶

■ 研究前沿

关于HCA研究较少, 如何引起临床对其重视, 诊断并给予正确治疗, 是亟待解决的问题.

■ 相关报道

关于HCA的文献报道多为临床个案报道, 且多偏重临床诊断, 其分析HCA国内外性别差异、其与口服避孕药时间相关性报道少见, 在Shanbhogue等、Lin等、统计了国外男女发病率, Seo等则表明HCA与口服避孕药时间的正相关性.

■创新盘点

本文报道的案例中HCA体积大且合并乙型肝炎, 并进一步分析了HCA国内外性别差异的原因及其与口服避孕药时间的相关性.

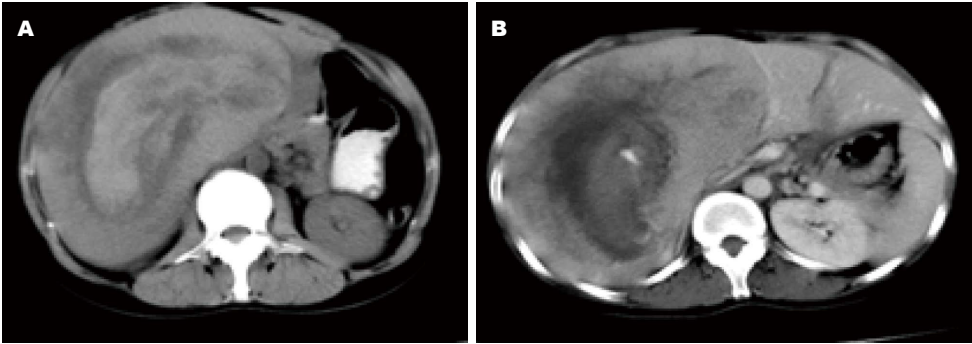


图 1 乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者CT图. A: 肝脏明显增大, 上下径280 mm, 巨大实质性包块占据肝右叶, 边缘清楚; B: 肿块密度稍高于正常肝组织, 中间可见大片坏死区, 其内高密度者CT值60 HU, 低者呈液样密度. 动脉期病灶实质部分呈明显的均匀性强化, 病灶内血管存在, 病灶和正常肝实质之间可见低密度包膜, 门脉期肿块强化略低于肝实质, 延时扫描肿块强化同正常肝实质.

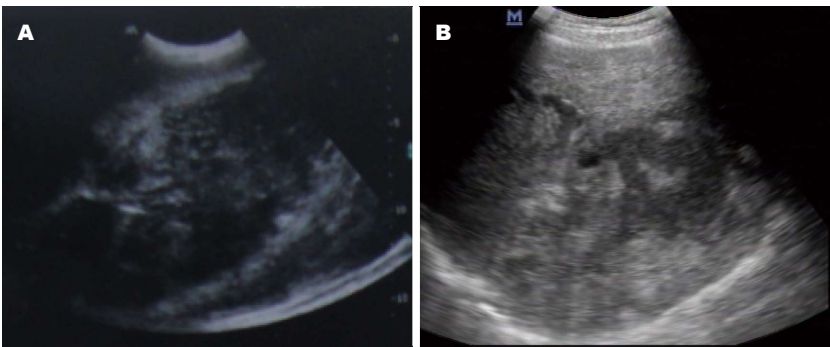


图 2 乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者B超图. A: 肝脏明显肿大, 形态失常, 肝右半斜径180 mm, 前后径100 mm, 左半肝长115 mm; B: 肝内回声明显不均, 右肝内探及219 mm×150 mm混合性包块, 包块内可见较强回声及低回声交替, 以低回声为主. 剑突下8 cm、右肋弓下6 cm可探及肝回声, 胆囊显示不清.

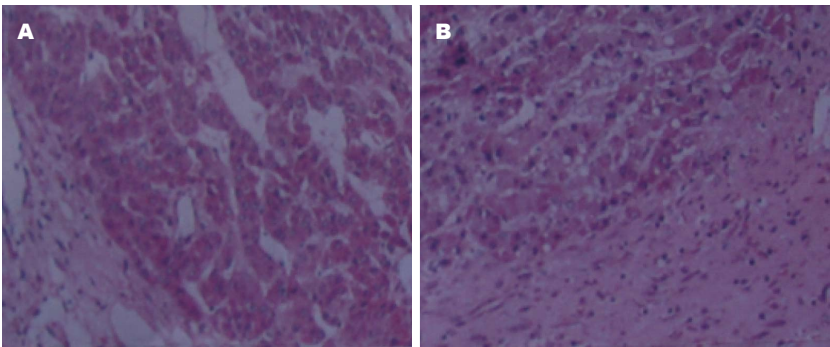


图 3 乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者肝脏组织病理所见. A: 送检物为直径约30 cm肝组织一块, 基本为被膜不完整的灰褐色实质性肿瘤占据, 切面暗褐色有大面积出血, 边缘灰黄质软; B: 诊断为肝右叶巨大肝细胞腺瘤合并合并广泛出血坏死(出血性梗死)及感染.

巨大肝细胞腺瘤合并合并广泛出血坏死(出血性梗死)及感染(图1-3).

■应用要点

HCA生长缓慢, 缺乏特异的临床症状, 易与局灶性结节增生、肝吸虫病相混淆, 因此需要重视发病高危人群.

2 讨论

HCA是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用OC或AASS雄激素可能有关^[1,2]. 长期服用避孕药者HCA的发病率为3-4/1万, 而在不服用避孕药及服用避孕药史短

于2年的妇女该病的发病率仅为1/100万. 国外报道多见于有口服避孕药史的肥胖女性, Shanbhogue等^[3]研究称男女的发病比例约为1:9, 且绝经妇女极少发生. Seo等^[4]认为, 长期使用口服避孕药≥2年以上的女性HCA年发病率约为(3-4)/10万, 高于不使用或使用口服避孕药<2年女性的30-40倍. 肝腺瘤的发病率与服用避孕药的时间和剂量有直接关系. OCs

使用的时间>5年和雌激素的含量决定了肝细胞腺瘤是否继续发展, 但确切应用剂量与疗程与发生HCA的内在联系目前未见报道, 可能与本病发生率较低, 缺乏大宗病例的系列研究有关。徐晋勋^[5]发现避孕药能增加良性肝腺瘤的发生率, 随着服用时间的延长, 发生肝腺瘤的危险性增加, 特别是大剂量避孕药其发病危险性更高, 且使用避孕药有肝腺瘤者比不使用避孕药有肝腺瘤者容易发生肝破裂。据Lin等^[6]统计1998年至2008年全球356例HCA患者(其中中国报告191例), 国外以中青年女性为主, 国内以男性居多, 造成这种国内外差异的原因可能是: (1)国内口服避孕药于20世纪60年代问世, 而20世纪80年代初我国正式实行计划生育政策, 很多妇女生育第1胎之后就接受了放置宫内节育器或者行绝育手术, 不再口服避孕药; (2)由于国内肝癌高发, 特别是对男性肝癌的重视, 提高了男性HCA的检出率; (3)发生于男性的HCA其他危险因素还包括: 肥胖、酗酒、糖尿病、使用合成类固醇激素、糖原贮积病、血色素沉着症、雄激素治疗、巴比妥类药物的使用和克罗米酚的摄入等^[4]。

HCA的肿瘤70%为单发, 小部分多发。其平均直径一般<50 mm, >80 mm者临床极为罕见^[7], Farges等^[8]报告最大者为100 mm, 国内刘丽华^[9]报告1例78岁老年女性, 病史20余年, HCA 165 mm×135 mm×98 mm; 陆忠义^[7]报告1例26岁男性, 病史2年, HCA 20 cm×23 cm×30 cm为临床所仅见。一般而言, 瘤体较小者通常无明显不适, 常于体检时被发现。仅在肿瘤增大压迫临近器官时, 出现上腹胀满、恶心, 食欲不振, 上腹牵拉感等非特异表现^[1]。由于肿瘤可持续膨胀性生长, 达一定体积后其中心部位若因缺血而发生坏死、出血, 则可表现为发作性右上腹胀痛、发热、局部压痛、血象升高等。一旦破裂, 可呈现急腹症甚至失血性休克^[10]。临床均以急、慢性腹痛为主要表现。目前认为, HCA具有发展慢, 病史长, 自觉症状轻, 全身状况较好, 极少恶变, 通常无病毒性肝炎、肝硬化背景等特点。Stoot等^[11]检索全球157个相关系列和17例共1635例HCA报告, 肝细胞腺瘤恶化为肝癌肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)者罕见, 占4.2%。Lin等^[6]的10年统计亦仅为5.6%(20/356)共存HCC。

CHB合并HCA临床罕见, Lin等^[6]总结其发

生率仅为1.7%。本例患者已有CHB病史7年, 2年前右上腹已逐渐饱满隆起, 提示肿块生长较快, 因无不适感, 未到医院做进一步检查, 直至本次肝功能明显异常方被确诊。影像学及手术所见HCA直径>30 cm, 重达3000 g之巨, 我们检索国内文献未见报道。患者入院时发热, 白细胞升高已提示肿瘤坏死可能, 但腹痛始终不甚剧烈。手术中发现肿瘤中心已经坏死并有液化出血, 结构极为松脆, 而瘤周仅有3-5 mm正常肝组织包被, 已濒临破裂和腹腔内出血边缘, 当为闻者所惕。

本病预后良好, 肿瘤较小者, 停止应用相应的性激素类药物, 肿瘤可自行回缩, 合并HBV感染者须规范抗病毒治疗。据Dardenne等^[12]观察37例, 未手术治疗者87.9%肿瘤减小或消失。肿瘤较大者应用射频消融治疗亦有满意效果^[13]。

■名词解释

肝细胞腺瘤(HCA): 一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用口服避孕药或合成代谢类固醇激素可能有关。

3 参考文献

- Masuda T, Beppu T, Ikeda K, Ishiko T, Chikamoto A, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Takamori H, Namimoto T, Iyama K, Baba H. Pigmented hepatocellular adenoma: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 881-883 [PMID: 21626342 DOI: 10.1007/s00595-010-4344-7]
- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-236 [PMID: 17261770 DOI: 10.1196/annals.1386.044]
- Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, Vikram R, Sahani DV. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 2011; 258: 673-693 [PMID: 21339346 DOI: 10.1148/radiol.10100376]
- Seo JM, Lee SJ, Kim SH, Park CK, Ha SY. Hepatocellular carcinoma arising from hepatocellular adenoma in a hepatitis B virus-associated cirrhotic liver. *Clin Radiol* 2012; 67: 329-333 [PMID: 22079485 DOI: 10.1016/j.crad.2011.09.003]
- 徐晋勋. 口服避孕药与恶性肿瘤. *中国实用妇科与产科杂志* 2001; 17: 318-319
- Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- 陆忠义. 肝巨大囊腺瘤1例. *黔南民族医学学报* 2008; 21: 105
- Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011; 60: 85-89 [PMID: 21148580 DOI: 10.1136/gut.2010.222109]
- 刘丽华. 肝左叶巨大肝细胞腺瘤的超声表现1例. *中*

■同行评价

本病例有其临床特点, 对临床医生具有警醒意义.

- 10 国超声诊断杂志 2006; 7: 787
- 11 Capussotti L, Ferrero A, Sgotto E, Viganò L, Muratore A, Polastri R. Right hepatectomy with anterior approach for ruptured liver cell adenoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1557-1559 [PMID: 17708298]
- 12 Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 509-522 [PMID: 20887318 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00222.x]
- 13 Dardenne S, Hubert C, Sempoux C, Annet L, Jouret-Mourin A, Horsmans Y, Van Beers BE, Zech F, Gigot JF. Conservative and operative management of benign solid hepatic tumours: a successful stratified algorithm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1337-1344 [PMID: 20683192 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833db907]
- 14 Kim TY, Kim BS, Hyun CL, Song BC. [Hepatocellular adenoma treated with radio-frequency ablation in young male]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 384-387 [PMID: 21694493 DOI: 10.4166/kjg.2011.57.6.384]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, V_{max}不能写成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*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅, 新乡医学院第一附属医院消化科 河南省卫辉市 453100

朱艳丽, 副主任医师, 主要从事肠道菌群紊乱相关疾病及消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文课题设计由朱艳丽、秦咏梅及郭晓鹤共同完成; 数据分析与论文写作主要由朱艳丽完成; 操作过程由朱艳丽、郭晓鹤及张兰芳共同完成; 仪器提供与文章指导由秦咏梅完成.

通讯作者: 朱艳丽, 副主任医师, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化科.

zhuyanlizhuyanli@163.com

电话: 0373-4404706

收稿日期: 2017-02-11

修回日期: 2017-03-19

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-18

A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, He'nan Province, China

Correspondence to: Yan-Li Zhu, Associate Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, 88 Jiankang Road, Weihui 453100, He'nan Province, China. zhuyanlizhuyanli@163.com

Received: 2017-02-11

Revised: 2017-03-19

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-18

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) is

a treatment developed in recent years, and its standard indication is *Clostridium difficile* infection. The in-depth research of gut bacteria and the finding that gut bacteria have a great effect on human health have resulted in the expansion of the recommended indications for FMT. One of important recommended indications for FMT is ulcerative colitis. Here we report a case of fecal microbiota transplantation in a female patient with refractory ulcerative colitis who had a poor response to conventional treatment. During the 4 mo follow-up, all of her symptoms disappeared and intestinal mucosal inflammation was in remission as revealed by colonoscopy, without obvious adverse reaction.

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

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Gut bacteria; Ulcerative colitis

Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM. A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1321>

摘要

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近几年发展起来的一个治疗措施, 其标准适应证是难辨梭状芽孢杆菌感染, 随着对肠道菌群的研究, 发现肠道菌群对人体的影响很大, FMT的推荐适应证也不断增多, 其中重要的一个适应证就是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 新乡医学院第一附属医院消化内科二病区1例难治性UC患者, 在

背景资料

人体内肠道菌群数量惊人, 超过人体细胞总数. 大量研究表明, 其不仅对于消化系统本身影响巨大, 对人体免疫、代谢、神经系统、情绪、心理及肿瘤的发生都有关系. 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可增加肠道细菌丰度, 优化肠道菌群谱, 从而多方面影响机体.

同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

■ 研发前沿

肠道菌群约1000余种, 人类认识的不足1/3, 其对免疫、神经系统、肿瘤等的影响已成为国内外研究热点, 在国际顶级杂志频频发表相关研究。此例为河南省首例FMT, 必将推动河南省学者对肠道菌群的研究。

常规治疗效果不佳的情况下, 于2016-09采用了FMT治疗1次, 随访4 mo其症状完全缓解, 复查肠镜肠黏膜炎症缓解, 无明显不良反应。

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

关键词: 粪菌移植; 肠道菌群; 溃疡性结肠炎

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者常伴有肠道菌群的改变, 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可优化其肠道菌群, 利于病情缓解。本例难治性UC患者仅进行了一次FMT, 却取得了很好的疗效, 症状完全缓解, 肠镜下见到黏膜愈合, 仅遗留瘢痕和假息肉形成。

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1321>

0 引言

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗于2013年写入美国临床医学指南, 用于复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的治疗。此后关于FMT及肠道菌群的研究突飞猛进。有关FMT治疗炎症性肠病、肠易激综合征、便秘等的研究取得了一定的效果。新乡医学院第一附属医院消化内科于2016-09在河南省率先开展了此项治疗, 取得了一定的疗效, 报道如下。

1 病例报告

患者, 女, 53岁。主诉: 间断腹痛伴黏液脓血便10年余, 加重1 mo余。患者先后应用美沙拉嗪(进口), 糖皮质激素, 硫唑嘌呤, 沙利度胺等, 效果差, 仍每日便血4-5次。实验室检查: 血常规: 白细胞 $4.7 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.74 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白100 g/L, 血小板 $237 \times 10^9/L$; 血沉48 mm/h; C-反应蛋白3.31 mg/L; 血白蛋白35.0 g/L; 术前4项阴性。2016-09-19结肠镜示: 末端回肠、阑尾内口未见异常。升结肠近肝曲见大片状黏膜糜烂、黏膜下出血, 血管纹理消失, 长约5 cm, 活检2块送病理, 周边肝曲黏膜见白色瘢痕形成; 脾曲结肠见白色瘢痕。距肛缘约22 cm乙状结肠、直肠黏膜弥漫性糜烂, 溃疡, 粗糙, 部分红褐色血栓形成, 血管纹理不清, 于直肠活检4块

送病理。肛门口见痔, 余所见各大肠黏膜光滑, 未见明显异常。肠镜诊断: (1) 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)(慢性持续型、活动期、直肠乙状结肠并肝曲结肠、重度); (2) 痔(图1)。

于2016-09-24实行经胃镜中消化道FMT: 患者头高脚低位, 术前应用奥美拉唑及胃复安, 进镜观察: 食管: 上段见散在白色块状分泌物附着, 余食管黏膜基本光滑, 血管纹理清晰。贲门: 齿状线清晰, 黏膜光滑。胃底: 黏膜光滑, 黏液湖清。胃体、胃角未见异常, 胃窦黏膜充血水肿。幽门及十二指肠球部未见明显异常, 降部黏膜绒毛浑浊发白。经活检孔道注入新鲜粪菌悬液约100 mL后退镜, 球部及胃腔未见菌液反流。胃镜诊断: (1) 真菌性食管炎? (2) 慢性浅表性胃炎; (3) 内镜下FMT; (4) 十二指肠绒毛浑浊(图2)。

供体: 女, 23岁, 在校大学生, 与受体无任何关系, 近3 mo无任何疾病及抗生素应用史; 体检: 血常规, 大便常规, 大便培养, 血沉, C-反应蛋白, 肝功能, 肾功能, 输血前8项均正常。

粪菌制备方法: 为粗滤离心富集法, 取患者新鲜粪便约100 g于豆浆机中, 加生理盐水500 mL, 搅拌混匀数次, 混合液经无菌纱布及滤网过滤, 弃去杂质, 取过滤后的液体分装试管, 置离心机中以2000 r/min的速度离心3 min后, 弃去上清, 取沉淀加生理盐水, 混匀后再次离心, 同法共离心3次后加与沉淀等量的生理盐水, 混匀后用50 mL注射器抽吸, 封闭, 即为制备好的粪菌悬液。

FMT术后情况: 术后无明显不良反应, 患者于术后4 d出院, 出院时脓血便有所减轻; 院外随访: 于术后12 d便血基本消失, 于术后18 d因大便干、排大便不顺, 自行服用泻药后出现剧烈腹痛和腹泻, 未再便血, 在当地对症治疗缓解。术后1 mo随访未再出现便血。术后3 mo随访患者在中医院服用中药治疗, 无明显不适。术后4 mo余来新乡医学院第一附属医院复查, 无任何不适症状, 大便正常。2017-02-14复查肠镜, 肠黏膜炎症缓解, 遗留瘢痕改变及假息肉形成。肠镜报告: 肠道清洁可, 循腔进镜至回盲部及末端回肠, 退镜观察, 末端回肠、阑尾内口未见异常。升结肠近肝曲及肝曲见大片状瘢痕改变, 血管纹理稍模糊。距肛缘约15 cm以下直肠黏膜多发瘢痕形成及多发丘状、半球状息肉隆起, 血管纹理模糊, 余结肠黏膜光滑, 未见明显异

■ 相关报道

2016-12, *Nature Reviews Cardiology* 杂志发表了题为“Role of gut microbiota in atherosclerosis”的文章, 研究动脉粥样硬化中肠道菌群的角色, 探讨了菌群影响动脉硬化的机制, 提出了菌群影响动脉硬化的3条途径。

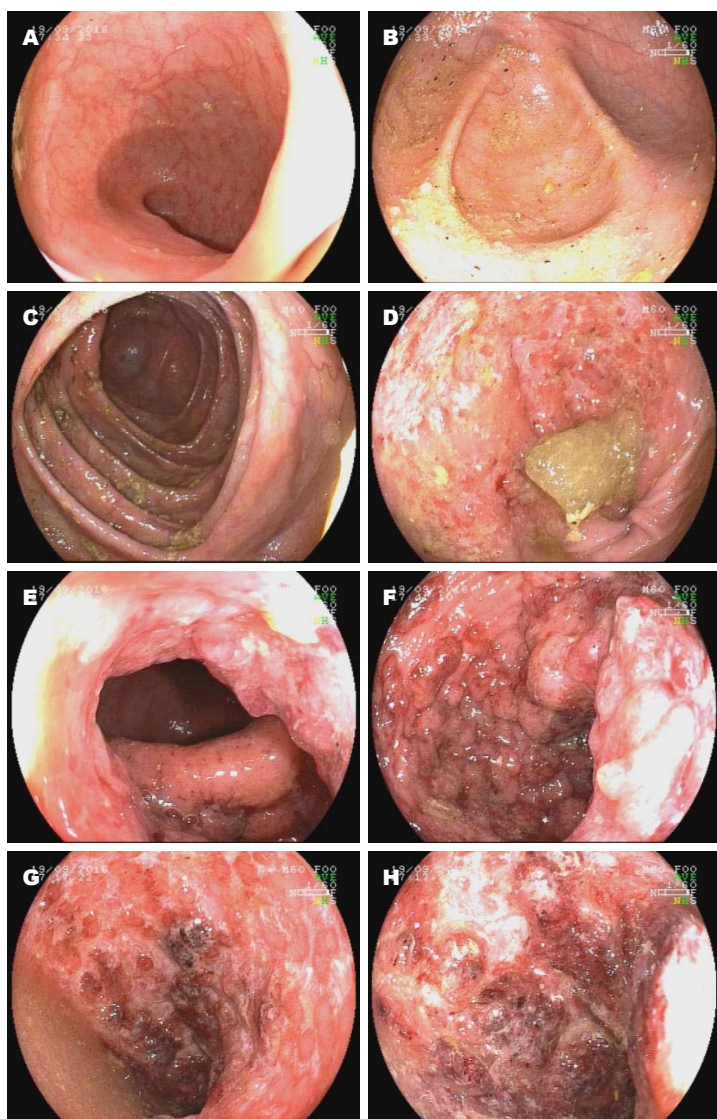


图1 粪菌移植治疗前肠镜下图像。A: 末端回肠; B: 盲肠; C: 升结肠; D: 肝曲; E: 乙状结肠; F: 直肠; G: 直肠; H: 直肠。

常。诊断: UC缓解期并假息肉形成(图3)。

2 讨论

随着生物医学科学的发展, 肠道菌群的重要作用越来越多地被人们所认识, 目前我们已知人体肠道菌群的细菌个数约100万亿个, 是成年人细胞总数的10倍, 重量1.0-1.5 kg, 其宏基因是人类基因的100倍, 种类约1000种^[1], 人类现在只能鉴别其中约1/3的菌群种类, 能够培养出来的更是少之又少。所以肠道菌群已被称为尚未被认识的人体第八大器官。而与肠道菌群失调相关的疾病也是多种多样。近4年来, 治疗肠道菌群失调的一种新疗法-FMT, 在国内外开展得越来越多, 如雨后春笋般, 将相关肠病的治疗推向一个新台阶。所谓FMT, 他是指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内,

重建新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗。2012-10以来, 南京张发明团队^[2]开展标准化FMT并建立了标准化粪菌库, 为将标准化FMT推向医学主流做出了巨大的贡献。FMT最主要的适应证依然是CDI, 其于2013年被列入美国临床医学指南^[3], 推荐用于第3次复发CDI的治疗。其后, 一系列应用FMT治疗的临床研究被注册和开展, 其研究对象除CDI外, 还包括炎症性肠病、便秘、肠易激综合征、代谢性疾病、肠道感染性疾病、肝性脑病、肝脏移植、HIV感染和血液系统疾病等。

2014年, Sha等^[4]对来自12篇共111例炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的结果进行系统分析, 结果表明FMT对IBD患者临床有效率达78.4%, 其中对成人UC的有效率接近90%; 同年, Colman等^[5]对119例接受FMT

创新盘点

2014年Rubin等对119例接受FMT治疗的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中溃疡性结肠炎的临床缓解率为22%, 克罗恩病的临床缓解率为60.5%。作者的研究首例效果好, 以后还要继续观察。

应用要点

本例良好的疗效为FMT在炎症性肠病患者中的应用提高了信心, 炎症性肠病属于常见病, 部分患者病情严重, 常规治疗疗效差, FMT不失为一种挽救治疗, 造福更多的患者。同时其价格低廉, 无明显不良反应。

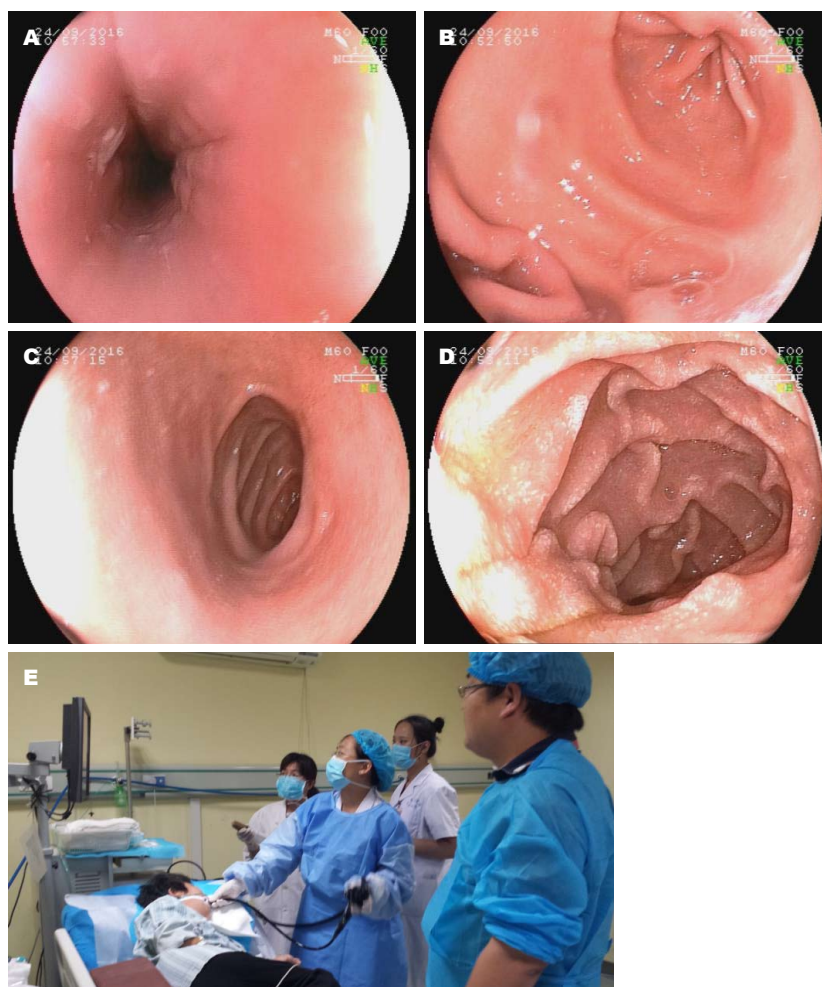


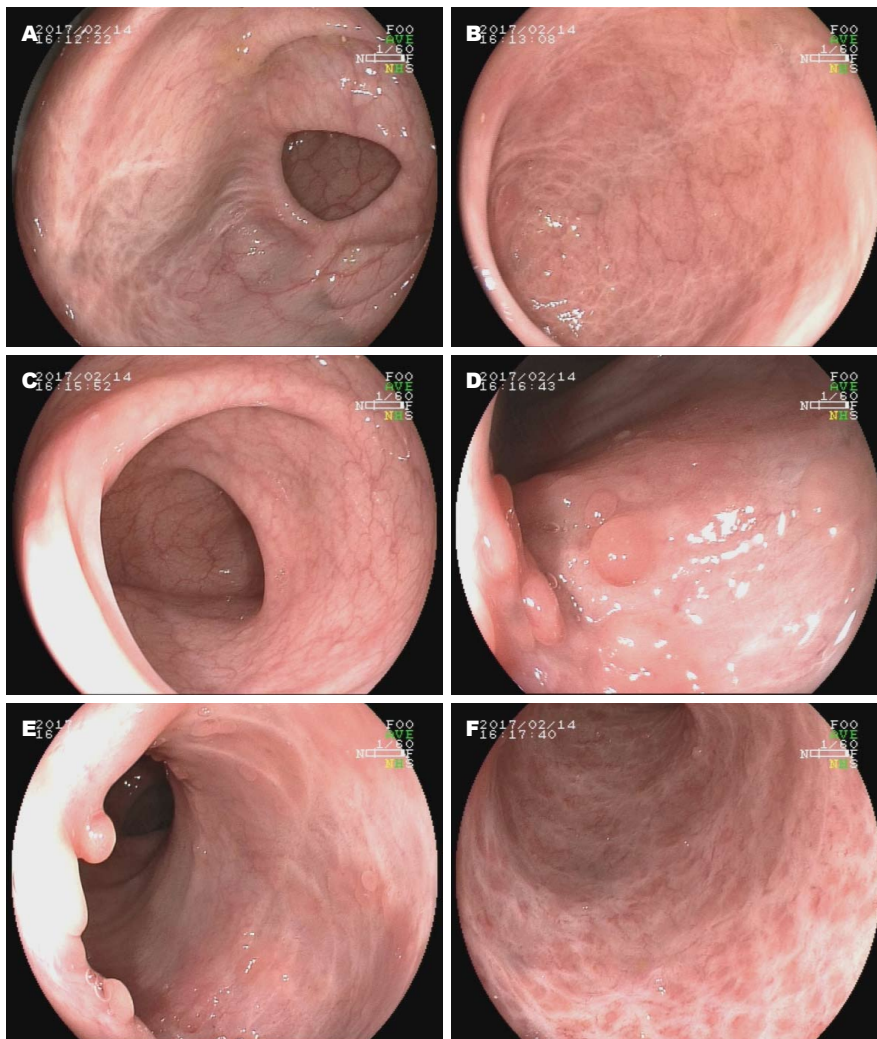
图 2 经中消化道粪菌移植操作及胃镜下图像。A: 食管上段; B: 胃窦; C: 十二指肠球部; D: 十二指肠降部; E: 经中消化道粪菌移植操作中。

治疗的IBD患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中UC的临床缓解率为22%, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)的临床缓解率为60.5%。张发明团队发表的用FMT治疗30例难治性CD, 1 mo的有效率为86.7%, 缓解率为76.7%, 还报道FMT对CD相关的营养不良、腹痛、皮肤病、性功能减退有治疗作用^[6]。

FMT主要操作流程包括供体选择、粪菌制备、粪菌输入等环节。供体筛选: 目前主要采用排除标准, 通过对供体病史、用药史、血液、粪便等指标进行筛查, 排除导致肠道菌群紊乱的因素和传染性疾病等的可能, 最大可能地排除不合格供体^[7,8]。粪菌制备方法分为“粗滤法”、“粗滤加离心富集法”和“微滤加离心富集法”。本例中我们制备的方法即粗滤加离心富集法。FMT的安全性是目前开展FMT最主要的考虑因素。除了因粪菌的输入途径而可能导致患者出现恶心、呕吐、反流和吸入

等并发症, 某些患者在FMT后可能会出现短暂的胃肠道症状^[9]。目前, 尽管在易发生感染的免疫状态受损的患者中, 也尚未有与FMT相关的严重不良事件发生, 但FMT的安全性还需要在临床研究中进一步验证。

我们本次FMT治疗难治性UC 1例, 粪菌制备的方法采用的是粗滤加离心富集法, 尽管粪菌的量偏少, 取得的效果却是非常好, 但对于大部分患者而言应该疗效与粪菌量有正比关系。考虑以后尽量增加供体粪便量或多次治疗以提高疗效。另患者FMT术后2 mo在服用中药, 其相信中药, 我们不便阻止, 但患者FMT之前也服用中药却无效, 所以我们考虑还是FMT的疗效, 其可能诱导缓解或改变了患者对治疗的敏感性。本例的不足之处, 未对患者治疗前后的菌群谱的改变及供体的菌群谱进行科学的分析, 也是科研条件所限, 以后应该跟相关科研部门合作以了解肠道菌群谱的改变。



■名词解释

粪菌移植(FMT): 指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内, 重建患者新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗; 难治性溃疡性结肠炎: 指足量常规药物, 包括美沙拉嗪, 糖皮质激素, 免疫抑制剂等治疗效果不好的溃疡性结肠炎。

图 3 粪菌移植治疗后 4 mo余复查肠镜下图像. A: 升结肠; B: 肝曲结肠; C: 乙状结肠; D: 直肠; E: 直肠; F: 直肠。

肠道菌群是机体离不开的一个特殊器官, 其在调节机体免疫、调控炎症、参与物质代谢等方面发挥重要作用^[10,11]。FMT本质是重建肠道菌群, 通过对异常免疫、炎症反应、神经递质数量与活性、血管活性物质数量与活性、能量代谢等的调节而治疗疾病。其在2013年被列入美国临床医学指南以后才成为正规疗法而受到广泛关注, 之前基本属于“偏方”。迄今, 除治疗CDI外, FMT治疗UC、CD、肠易激综合征、便秘、代谢综合征等疾病的结果已展示出了美好前景^[12,13]。其对肿瘤、化疗、对神经系统的影响也在不断研究中。随着对关键菌群研究的深入, 可望实验室培养目标细菌, 再通过配方形成组合菌群(称之为“配方菌群治疗”), 用来代替“标准化FMT”^[14]。

3 参考文献

1 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS,

Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]

2 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 61-63

3 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]

4 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children.

■同行评价

本文报道了1例FMT治疗炎症性肠病, 取得一定效果, 有一定的价值。

- 5 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 6 Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 51-58 [PMID: 25168749 DOI: 10.1111/jgh.12727]
- 7 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]
- 8 Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1106-1111 [PMID: 25274251 DOI: 10.1111/1469-0691.12801]
- 9 Khan MA, Sofi AA, Ahmad U, Alaradi O, Khan AR, Hammad T, Pratt J, Sodeman T, Sodeman W, Kamal S, Nawras A. Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 434-438 [PMID: 25014180]
- 10 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 11 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]
- 12 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
- 13 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 14 de Vos WM. Fame and future of faecal transplantations--developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. *Microb Biotechnol* 2013; 6: 316-325 [PMID: 23574632 DOI: 10.1111/1751-7915.12047]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $45.6\text{ 岁} \pm 24\text{ 岁}$, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% 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 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 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1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

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://gicasymp.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.espgancongress.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/>

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道健 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

孔德玲 副主任护师
西安交通大学医学院第二附属医院

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

刘正稳 教授
西安交通大学附属第一医院传染科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

彭宗根 研究员
中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

沙杰 副主任医师
江苏省靖江市人民医院消化科

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院老年病科VIP病房

秧茂盛 教授
吉首大学医学院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院肝胆外科及微创外科

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院

涂相林 主任医师
南昌第九医院(南昌大学附属感染病医院)传染门诊

阴赓宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

于则利 教授
首都医科大学附属北京同仁医院普外科

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

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

张红杰 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

张炜 主任医师
江苏大学附属医院消化科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院病理科

许建新 副主任医师
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院中医内科学

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

