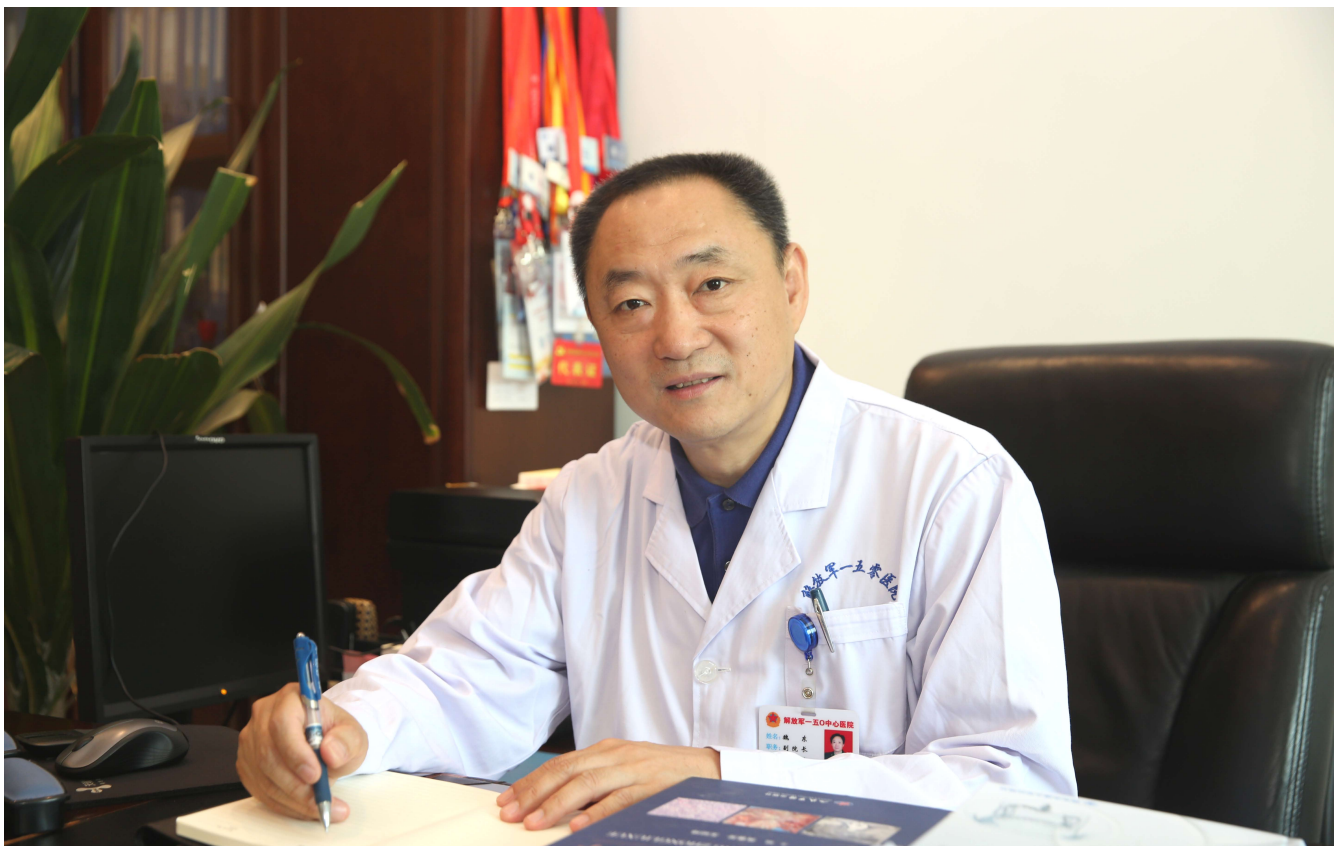
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 8 日　第 25 卷　第 16 期　(Volume 25 Number 16)



16/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年六月八日
第二十五卷
第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成．其中，上海市142位、北京市131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30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19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14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3位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
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
林香春主任医师
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年6月8日 第25卷 第16期 (总第564期)

述评

1427 肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛

1438 慢传输型便秘外科治疗进展

魏东

1446 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展

罗宇霖, 任美萍, 罗茂

临床研究

1454 氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉

文献综述

1461 食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展

李磊, 周云

1469 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系

唐艳芬, 阳学凤

1475 自身免疫性肝炎的相关进展

徐征宇, 陈吉

1480 减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才

研究快报

1486 PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用

陈赛庆

临床经验

1491 加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星

1497 腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响

马静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅

1502 内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性

黄立江

1506 麻醉老年胃癌手术患者的应激反应

胡伟雄

1511 吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽

1516 消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估

王颖瑛, 李素红, 许爱萍

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

1445 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1460 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1468 《世界华人消化杂志》正文要求
1474 《世界华人消化杂志》栏目设置
1485 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1510 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1520 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所. 主要从事大肠癌早期诊断、大肠癌肝肺转移机制及便秘发病机制的研究和治疗. 曾开展腹腔镜胃癌结直肠癌手术、中低位超低位直肠癌保肛手术和便秘微创手术治疗. 享受国务院特殊专家津贴, 获得中国人民解放军和河南省科技进步一等奖各1项, 二等奖8项. 目前承担省部级以上科研基金4项, 发表论文60余篇, 其中SCI论文10篇, 国家发明专利3项, 撰写专著2部.

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 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

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 2017-06-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
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(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 16 June 8, 2017

EDITORIAL

1427 Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease

Wang HP, Sun PY, Liu KX

1438 Progress in surgical treatment of slow transit constipation

Wei D

1446 Circulating microRNAs in digestive system malignancies

Luo YL, Ren MP, Luo M

CLINICAL RESEARCH

1454 ^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer

Fang X, Bian Y, Chen SY, Lu JP, Wang L

REVIEW

1461 Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance

Li L, Zhou Y

1469 Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells

Tang YF, Yang XF

1475 Progress in research of autoimmune hepatitis

Xu ZY, Chen J

1480 Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers

Zhu XZ, Kong GM, Wan D, Sun GZ, Jiao HM, Yin YY, Li GC

RAPID COMMUNICATION

1486 Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia

Chen SQ

CLINICAL PRACTICE

1491 Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma

Ling FY, Xiong JW, Yu DL, Wei YP, Xu JJ, Zhang WX, Zhang WX

1497 Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma

Ma J, Kong ZF, Wang QQ, Zhang YY

1502 Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices

Huang LJ

1506 Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer

Hu WX

1511 Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer

Chen G, Xu YP, Sun CH, Qiu YK

1516 Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer

Wang YY, Li SH, Xu AP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 16 June 8, 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*, Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech District, Luoyang 471031, He'nan 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: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 8, 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: wcjd@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 http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1427-1437

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1427

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

述评 EDITORIAL

肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81302838, 81473280.

作者贡献分布: 本文综述由王鹤鹏与孙鹏远完成; 刘克辛审校.

通讯作者: 刘克辛, 教授, 博士生导师, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室. kexinliu@dlmedu.edu.cn
电话: 0411-86110407

收稿日期: 2017-03-13
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease

He-Peng Wang, Peng-Yuan Sun, Ke-Xin Liu

He-Peng Wang, Peng-Yuan Sun, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302838 and No. 81473280.

Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2017-03-13
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-08

Abstract

Hepatic transporters are extensively expressed in the human body, especially in the liver. They are important determinants for drug absorption, distribution, metabolism and excretion. Most of endogenous substances, nutrients and exogenous substances can be transported into hepatocytes by hepatic uptake transporters. After metabolism, their metabolic products are excreted into bile. All the clinical relevance of hepatic transporters in drug disposition depends on their localization on the membrane of hepatocytes. There has been growing evidence regarding the importance of liver disease status on alterations in hepatic transporter proteins, which can increase the difficulty of drug therapy by influencing the process of drug disposition. This review focuses on uptake and efflux transporter proteins in the liver and summarizes the effect of alterations of hepatic transporter expression and function on liver disease.

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

Key Words: Transporter; Alteration of expression; Alteration of function; Liver disease

Wang HP, Sun PY, Liu KX. Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1427-1437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1427.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1427

摘要

转运体是药物吸收、分布、代谢和排泄的

背景资料

人类疾病能引起转运体表达和功能的显著变化, 导致药物在体内药代动力学的改变, 甚至产生不良的药物相互作用. 因此, 近年来科研工作者非常重视转运体与疾病的相关性研究, 然而关于疾病状态对转运体的影响还没有被广泛地认知.

同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 邱伟华, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科; 张丰深, 主任医师, 中国人民解放军第三二四医院肝胆外科

研发前沿
通过利用转运体为靶点对肝脏疾病进行有效的治疗是目前转运体研究的热点, 如何以转运体的表达状态作为疾病预后以及药物治疗效果的评价指标将成为肝病治疗的新趋势.

重要决定因素, 在肝脏表达尤为广泛. 肝脏转运体可以摄取大多数内源性物质、营养物质和外源性物质进入肝脏, 在肝脏内经过一系列的代谢转化, 最终将其外排入胆汁, 并由胆汁排到肝外. 越来越多的证据表明, 肝脏疾病状态下转运体的表达和功能会发生改变, 影响药物在体内的处置过程, 进而增加药物相互作用的可能性, 同时加大了疾病药物治疗的难度. 本文从肝脏摄取型和外排型转运体两方面出发, 针对肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响作一综述.

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

关键词: 转运体; 表达变化; 功能变化; 肝疾病

核心提要: 本文着重介绍了肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响, 包括肝脏转运体的定义与分类、肝脏疾病状态下转运体的变化、肝脏转运体的变化对肝疾病的影响, 并阐述了其潜在的临床治疗前景.

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛. 肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1427-1437
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1427.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1427

0 引言

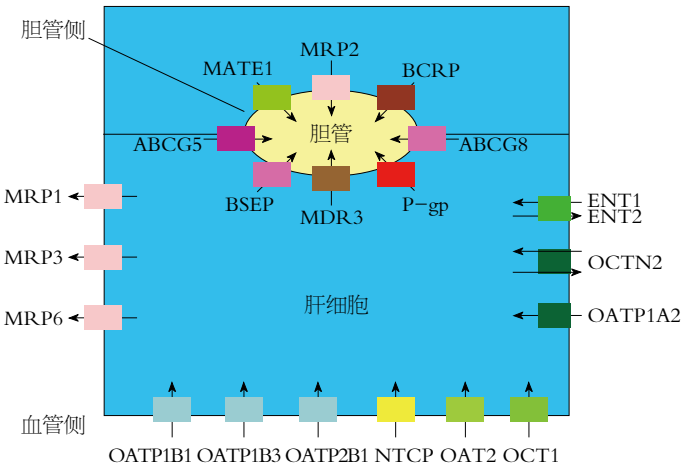
肝脏是参与药物代谢和排泄的主要器官, 在其表面存在着许多转运体, 主要分为可溶性载体(solute carrier, SLC)和ATP-结合盒(ATP binding cassette, ABC)转运体家族[1]. SLC转运体家族主要是摄取型转运体, 通过协同运输和/或离子交换进行转运; ABC转运体家族主要是外排型转运体, 通过利用ATP水解释放出的能量逆浓度梯度进行转运[2]. 已有研究[3]表明, 转运体的活性会受到药物间相互作用和基因多态性的影响, 进而影响药物治疗的安全性和有效性. 除此之外, 一些其他因素也会影响转运体的活性, 如机体的病理状态、激素和环境等[3]. 因此, 近年来科研工作者非常重视转运体与疾病的相关性研究, 然而关于疾病状态对转运体的影响还没有被广泛地认知. 人类疾病均可以引起转运体表达和功能的显著变化, 这些变化会导致药物在体内药代动力学的改变, 甚至会导致在临床上联合用药过程中产生不良的药物相互作用, 后果不堪设想[4]. 因此, 研究肝脏疾病状态下转运体的变化, 阐明相关的作用机制, 有助于了解肝脏疾病的发病机制, 有利于为肝病治疗找到新的突破口, 从而为避免药物相互作用的发生, 选择更合理的药物进行治疗, 提高用药安全性和有效性提供必要的保障[5]. 本文就肝脏两大转运体家族的类型、肝脏疾病状态下转运体的变化和疾病进展的关系进行了文献综述, 旨在探索药物治疗的新靶点.

1 肝脏转运体

肝脏是人体内药物代谢的主要部位, 这些代谢药物的肝药酶主要包含Ⅰ相酶和Ⅱ相酶, 而在肝脏的表面则广泛存在着高表达的摄取型和外排型转运体[6]. 肝细胞血管侧膜上的转运体(摄取型转运体)可以将药物转运至肝细胞内, 再经肝药酶代谢, 最后经胆管侧的转运体(外排型转运体)从肝细胞内部清除药物及其代谢产物. 此过程维持了一个良好的浓度梯度以便新的药物再进入细胞. 如果没有转运体的参与, 药物代谢则会变得很低效. 由此可见, 转运体是药物吸收、分布、代谢和排泄的关键因素, 具有十分重要的药理学意义[3]. 根据有关体内、在体和体外实验研究以及临床资料[7]显示, 药物可能通过相互竞争来结合转运体, 从而导致在血浆和组织中药物浓度水平明显的变化, 甚至可能会产生不良反应.

1.1 摄取型转运体 在肝脏中, 许多内源性和外源性物质的摄取都是由血管侧摄取型转运体介导的, 主要包括有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptide, OATP)、钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)和有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT), 这些都属于SLC转运体家族(图1).

1.1.1 OATP: OATP是膜转运蛋白超家族中一类重要的转运体, 能够介导多种内源性化合物、多种药物和其他外源性物质摄取进入肝脏, 包括胆汁酸、类固醇结合物、甲状腺激素、阴离子肽、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(普伐他汀、阿托伐他汀)和强心苷类药物(地高辛)[8]. 目前发现, 人类OATP家族由OATP1A2、1B1、1B3、1C1、2A1、2B1、3A1、4A1、4C1、5A1和6A1这11个成员组



相关报道

Cherrington等发现, 在非酒精性脂肪性肝炎患者体内共有162个摄取型转运体的基因发生了改变. 此后陆续在其他肝脏疾病状态下也发现了转运体的改变, 这些资料有助于了解肝脏疾病引起的肝脏转运体的变化, 采取更有效的方法来改善肝损伤的状况.

图 1　人体肝脏转运体.

成, 其中, OATP1B1、OATP1A2、OATP1B3和OATP2B1在药物处置过程中主要发挥作用[9]. OATP1A2主要位于十二指肠膜和血脑屏障表面, 其功能促进底物吸收, 从而进入血液循环和中枢神经系统, 而OATP1B1、OATP1B3和OATP2B1的功能是将其底物由血液摄取进入肝细胞, 这一步骤是药物代谢和消除的重要过程[10].

1.1.2 NTCP: NTCP位于肝细胞的血管侧膜, 主要介导胆汁酸和胆盐进入肝细胞[11], NTCP从肝细胞转运出两个钠离子, 同时吸收一个胆盐分子进入肝细胞[12]. 在大鼠肝脏中, NTCP的胆汁盐转运功能占主导地位[13]. 此外, NTCP还可以转运雌酮-3-硫酸盐、磺溴酞钠、硫酸脱氢表雄酮和甲状腺激素T3和T4等[14].

1.1.3 OAT: OAT2主要在肝脏表达, 而OAT1和OAT3主要表达于肾脏[3]. 人的OAT2(SLC22A7)主要介导对氨基马尿酸、水杨酸、乙酰水杨酸、前列腺素E、α-酮戊二酸盐和甲氨蝶呤的转运[15].

1.1.4 OCT: 人体OCT1主要在肝脏表达, 而OCT2和OCT3都主要表达在肾脏. OCT1位于肝细胞的血管侧膜, 在肝细胞对有机阳离子的摄取起重要作用, 包括四甲基铵、维生素B1、胆碱、多巴胺、5-羟色胺、组胺和肾上腺素等[16].

1.2 外排型转运体 ABC转运体主要介导了药物及其代谢产物在肝细胞中的外排转运, ABC转运体主要包括多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)(图1).

1.2.1 MRPs: MRPs在很多组织和器官中有所表达, 如血脑屏障、胎盘、肝脏、肾脏和肠道. MRP家族已经确认有9种亚型, 其中在肝脏表达的有MRP1、MRP2、MRP3和MRP6[3]. 然而在转运药物及其代谢物至胆管的过程中, 只有MRP2起主要作用. MRP1和MRP3在MRP2底物运输被抑制的情况下才会起作用, 作为一个备用系统[17]. MRP2为毛细血管多专属性有机阴离子转运体(canalicular multispetific organic anion transporter, cMOAT), 他对于许多阴离子化合物和共轭代谢物经胆汁排泄起着重要作用. MRP2能转运葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物、谷胱甘肽结合物和非共轭结合的有机阴离子, 如普伐他汀、甲氨蝶呤、伊立替康、HIV蛋白酶抑制剂以及喹诺酮类化合物等. 公认的MRP2的抑制剂为丙磺舒和MK571[18].

1.2.2 BSEP: BSEP也是一个胆管侧膜转运体, 主要表达在肝腺泡[12]. BSEP与P-gp具有同源性(接近49%-50%的氨基酸序列相同), 同时可导致大量细胞株产生多药耐药性. BSEP的功能主要是从肝细胞转运胆盐至胆汁, 但此种转运功能容易受到抑制, 从而会诱导肝内胆汁淤积, 进而影响其他转运体发挥作用[19].

1.2.3 BCRP: BCRP最初在人体乳腺癌细胞系中发现, 其参与了癌细胞对米托蒽醌, 阿霉素和柔红霉素产生耐药性的过程, 主要表达在肝脏、肾脏、肠、血脑屏障、肺和胎盘[20]. BCRP位于肝细胞胆管侧和肾小管上皮细胞, 能识别多种抗癌药物如甲氨喋呤、多柔比星等. 其底物专属性与P-gp、MRP2有部分重叠,

创新盘点

本文简要概述了肝脏转运体的定义与分类, 在此基础上详细阐述了转运体表达和功能的改变与肝脏疾病之间的联系, 同时结合临床现状, 提出以转运体的表达状态作为肝脏疾病预后及药物治疗效果的评价指标, 对临床诊疗具有重要的指导意义.

抑制剂有新生霉素和GF120918等[18].

1.2.4 P-gp: P-gp利用ATP分解产生的能量将各种抗癌药物从细胞内排出去, 是癌细胞对抗癌药物产生多药耐药性的主要原因之一. P-gp的底物范围很广泛, 主要为脂溶性较高的阳离子或中性药物, 包括抗癌药(多柔比星)、抗生素(利福平)、免疫抑制剂(环孢素A)、HIV-蛋白酶抑制剂(茚地那韦)、β-肾上腺素受体拮抗剂、钙通道阻滞剂(维拉帕米)、类固醇激素(地塞米松)、抗真菌药(酮康唑)、心血管药物(地高辛、奎尼丁)和罗丹明123等. 经典的抑制剂有维拉帕米、环孢素、奎尼丁等. 公认的诱导剂有利福平、地塞米松等[18,21].

2 肝脏疾病状态下转运体的变化

关于肝脏疾病状态下摄取型和外排型转运体的变化, 至今还没有一个全面的研究来阐明其中的联系. 然而在一些特定条件下, 科研工作者已经考察了人类和啮齿类动物体内某些肝脏疾病状态下转运体的表达和功能的变化, 包括胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、病毒性肝炎(乙型肝炎和丙型肝炎)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝移植. 一些研究[4]表明, 药物转运会由于肝脏疾病的影响而被中断, 进而导致药物不良反应. 胆汁排泄减少是改变药物配置和药代动力学的一个主要机制. 据报道[22], 在大鼠的NASH模型中, 甲氨蝶呤引起肝脏和其他器官的不良反应继发于胆管和基底膜侧外排型转运体表达的减少. 然而, 在小鼠NASH模型中, Mrp3和Mrp4的上调与对乙酰氨基酚葡糖苷酸的尿清除增加有关[23]. 这些结果与一组在患有NAFLD的儿童体内发现的结果一致[24]. 在大鼠肝外胆汁淤积模型中, Mrp3和尿苷5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶2家族可诱导多肽蛋白b1的表达, 从而增加吗啡-3-葡糖苷酸的外排进入体循环[25]. 在炔雌醇造成的大鼠胆汁淤积模型中, 二甲双胍的肝脏摄取减少继发于OCT1蛋白表达的减少[26]. 以上这些研究资料[27]表明, 在患有肝脏疾病的患者体内, 转运体表达和功能的改变对药物处置及毒性产生会有很大的影响. 表1总结了肝脏疾病状态下, 人和啮齿类动物体内肝脏摄取型和外排型转运体的变化.

2.1 胆汁淤积 胆汁淤积的原因一般可分为两种: 一种是发生在肝内的如急性肝炎、酒精性肝病和原发性胆汁性肝硬化等; 而另一种是发生在肝外的如胆管结石、胆管缩小、胆管癌或胰腺癌等. 胆汁淤积使胆汁流量减少, 导致胆汁酸在肝内蓄积而产生毒性[28]. Zollner等[29]在经皮人肝活检标本中研究了肝胆转运体的表达. 与空白组相比, 胆汁淤积炎症患者体内SLC10A1(NTCP)、SLCO1B1和ABCB11的mRNA水平明显降低. 在啮齿类动物的胆汁淤积模型中, 科研工作者对摄取型转运体(Oatps、Oats和Octs)也进行了考察. 结果表明[30], Slco1a1、Slco1a4、Slco1b2、Slc22a1和Slc22a8的mRNA表达降低, 而Slc22a7的mRNA表达不变. Zollner等[31]对PBC Ⅲ期和Ⅳ期患者的肝胆转运体表达进行了研究. 在PBC Ⅲ期, BSEP和MRP2的蛋白表达和ABCB11的mRNA表达都明显增加. MDR1和MDR3的蛋白表达在PBC Ⅲ期和Ⅳ期都增加. 在PBC Ⅲ期, ABCB1的mRNA表达略有增加, 而ABCB4增加明显, 但是在PBC Ⅳ期, ABCB4的mRNA表达仅有轻度增加. 由此可见, 在胆汁淤积的疾病状态下, 摄取型转运体表达降低而外排型转运体表达增强. 这些资料有助于研究者了解胆汁淤积引起的肝脏转运体的变化, 通过利用胆汁淤积性肝病导致的转运体表达的变化有助于改善胆汁淤积性肝损伤. 因此, 进一步增强胆管侧外排型转运体对胆汁盐的排泄可以改善胆汁酸在肝脏内的蓄积, 使肝损伤状态得到缓解.

2.2 NASH NASH是NAFLD中最严重的一种形式, 在美国所影响的人群数量占全美总人口的三分之一[32]. NASH的特点是肝细胞损伤、肝脏慢性炎症和纤维化[33,34]. 据报道[35], 在患有NASH的人体内, 肝脏基因的整体表达都会发生改变. Clarke等[36]与Hardwick等[37]对NASH引起药物转运体的改变进行了一系列深入的研究. 研究人员[35]发现, 在NASH患者体内共有162个摄取型转运体的基因发生了改变. 另一项研究[38]采用成人肝活检组织样本考察NAFLD的病情发展对外排型转运体表达的影响, 研究人员发现, 在病情不断恶化的NASH患者体内, 外排型转运体(ABCC1、ABCC4、ABCC5、ABCC3、ABCB1和ABCG2)的基因

表 1　肝脏疾病状态下, 人和啮齿类动物体内肝脏摄取型和外排型转运体的变化

转运体	基因型	研究种属	肝脏疾病状态下的改变	参考文献
OATP1B1/OATP2/OATP-C	SLCO1B1	人	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
OATP1B3	SLCO1B3	人	HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC促瘤增长现象下, mRNA和蛋白表达增加;	[48]
OATP2B1/OATPB/Oatp2b1	SLCO2B1/Slco2b1	人, 大鼠	HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
Oatp1a1/Oatp1	Slco1a1	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
Oatp1a4/Oatp2	Slco1a4	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
Oatp1b2/Oatp4	Slco1b2	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
OAT2/Oat2	SLC22A7/Slc22a7	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达不变;	[30]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
OAT3/Oat3	SLC22A8/Slc22a8	大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
NTCP/Ntcp	SLC10A1/Slc10a1	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV肝纤维化第1阶段, mRNA表达明显增加;	[43]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
OCT1/Oct1	SLC22A1/Slc22a1	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV肝纤维化第1阶段, mRNA表达明显增加;	[41]
			HCV癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
OCT3	SLC22A3	人	HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
MRP1/Mrp1	ABCC1/Abcc1	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达则不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP2/Mrp2	ABCC2/Abcc2	人, 大鼠, 小鼠	PBC III期, 蛋白表达增加;	[31]
			HCV状态下, mRNA表达明显减少;	[42]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, 蛋白表达不变;	[47]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA和蛋白表达减少;	[56]
MRP3/Mrp3	ABCC3/Abcc3	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP4/Mrp4	ABCC4/Abcc4	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达明显增加;	[41]

应用要点

利用转运体为靶点, 治疗肝脏疾病, 以转运体的表达状态作为肝脏疾病预后及药物治疗效果的评价指标, 为临床肝病治疗提供了新思路.

名词解释
转运体: 是存在于细胞膜上的蛋白质, 其主要功能是承担物质转运, 维持细胞内环境.

			HCV癌旁组织中, mRNA表达明显增加;	[41]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP5	ABCC5	人	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP6	ABCC6	人	NASH状态下, mRNA表达减少, 蛋白表达增加;	[38]
MRP7	MRP7	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP8	MRP8	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP9	MRP9	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MDR1/P-gp Mdr1a/1b	MDR1/P-gp Mdr1a/1b	人, 小鼠	PBC III期和IV期, 蛋白表达增加;	[31]
			PBC III期, mRNA表达略有增加;	[31]
			NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MDR6	MDR6	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[5]
BCRP/Bcrp	ABCG2/ Abcg2		NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达明显减少;	[42]
			HCV纤维化发展阶段, mRNA表达不变;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC状态下, 蛋白表达增加;	[47]
BSEP/Bsep	ABCB11/ Abcb11	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			PBC III期, mRNA和蛋白表达增加;	[31]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
BSEP/Bsep	ABCB11/ Abcb11	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			PBC III期, mRNA和蛋白表达增加;	[31]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
ENT1	SLC29A1	人	人体肝移植后, mRNA表达减少;	[54]
ENT2	SLC29A2	人	人体肝移植后, mRNA和蛋白表达减少;	[54]
RLI1	ABCE1	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MATE1	SLC47A1	人	HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]

OATP: 有机阴离子转运多肽; OAT: 有机阴离子转运体; HCV: 丙型肝炎病毒; NTCP: 钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; OCT: 有机阳离子转运体; HCC: 肝细胞癌; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; MRP: 多药耐药相关蛋白; BCRP: 乳腺癌耐药蛋白; BSEP: 胆盐输出泵.

和蛋白表达都明显上调. 相比之下, ABCC6的mRNA表达减少, 而蛋白表达与正常组样本相比有所增加. 有资料[39]显示, 与空白组相比, 在高脂饮食和蛋氨酸胆碱缺乏饮食的大鼠肝脏中Oat2/Slc22a7、Oat3/Slc22a8和Ntcp/Slc10a1的mRNA表达明显减少. 整体来看, 以上这些资料可以证明在人体和啮齿类动物处于NASH的疾病状态下, 肝脏摄取型转运体的表达和功能降低, 而外排型转运体的表达和功能增强. 通过研究转运体的变化, 有助于进一步分析NASH的发病机制, 进而改善其损伤状态.

2.3 病毒性肝炎 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可以导致肝纤维化、严重的肝硬化以及肝脏的癌变[40]. 据报道[41], 在HCV患者体内肝脏转运体的表达发生了明显的改变. 在HCV样本中, 与空白肝脏样本相比, ABCB1、ABCC3和ABCC4的基因表达有明显的增加. 相比之下, ABCG2和ABCC2的基因表达则明

显减少[42]. 另一项研究报告[40]显示, 在伴有肝纤维化第1阶段与第3阶段的HCV患者体内, ABCB11、ABCB4、ABCC2、SLC10A1、SLC22A7和SLCO1B1的基因表达明显降低. 除此之外, 与肝纤维化第1阶段患者的样本相比, 在肝纤维化第2阶段和第3阶段的状态下, SLCO2B1和SLC22A1的表达有明显的减少. 而ABCG2、ABCB1和ABCC3的表达在肝纤维化各期状态下均无明显的改变. Nakai等[43]发现, 与未患有HCV的样本相比, 在肝纤维化第1阶段SLC10A1和SLC22A1的mRNA表达明显增加. 而在严重的肝纤维化阶段, SLC10A1、SLCO1B1和SLC22A1的mRNA表达则有所降低. Ogasawara等[41]在癌旁肝组织中考察了17种药物转运体的mRNA表达, 与正常组织相比患有HCV的组织中3种转运体均显著上调: ABCB1、ABCC1和ABCC4; 6个转运体显著下调: SLC22A1、SLCO1B1、SLCO1B3、SLC47A1、ABCC2和ABCG2. Hinoshita等[44]在肝肿瘤患者的癌旁组织样本中考察了P-gp/ABCB1、MDR3/ABCB4、MRP1/ABCC1、MRP2/ABCC2和MRP3/ABCC3的基因表达. 在HCV感染与未感染的样本中, 这些基因的表达普遍较低. Ros等[45]报道与健康的志愿者相比, 在HCV感染患者的肝脏中, ABCB1和ABCC3的mRNA表达均有增加. 这些发现证实了在病毒性肝炎和HCV引起的肝硬化患者体内的肝脏中, 转运体的表达会发生改变, 但是改变的结果并不一致, 这与其所处的病情发展阶段密切相关, 需要通过更多的研究来进一步说明.

2.4 HCC 肝细胞癌的药物治疗受限于药物的耐药性和不良反应, 导致其治疗效果很不理想, 而这其中一部分原因就是转运体介导的药物转运所造成的. HCC中肿瘤细胞的耐药机制是药物摄取减少, 而外排增加[46]. 据报道[47], 在日本患者人群中(n = 24)发现, 与非肿瘤样本相比, HCC样本中BCRP的蛋白表达明显增加, 而OCT1、OCT3和MDR1的蛋白表达均减少, 且MRP2并没有明显的变化. Ueno等[48]在来自HCC患者的冰冻组织中发现, HCC样本中SLCO1B3/OATP1B3表达上调, 并认为这种现象与促瘤增长密切相关. 除此之外, OATP1B3的表达增加还可能与Wnt/β-catenin信号通路密不可分, 这个通路可以调节干细胞的多能性以及在生命活动过程中调节细胞的存活率[48]. 在HCC患者和正常患者的肝脏中, 通过考察转运体的基因表达来评估潜在的化疗敏感性[49]. 与正常肝组织相比, HCC的肿瘤性和非肿瘤性组织中的ABCC1、ABCC2和ABCB1的mRNA表达均显著增加, 而ABCC3和ABCB4的表达并没有明显改变. Borel等[50]对来自HCC患者的冰冻样本中15个ABC转运体的表达进行了考察. 研究者发现, 与健康肝组织相比, 在HCC患者中有12种转运体的表达均上调(ABCA2、ABCB1、ABCB6、ABCC1、ABCC2、ABCC3、ABCC4、ABCC5、ABCC10、ABCC11、ABCC12和ABCE1). 整体看来, 在HCC疾病状态下, 外排型转运体的表达普遍增加, 而这恰恰就是导致肿瘤细胞产生耐药现象的主要原因, 通过利用HCC导致的转运体表达的变化可以进一步来改善其耐药现象. 尽管只有一些研究表明在HCC的肝结节和肿瘤中, ABCC3/Abcc3的mRNA表达增加[50-52], 但最近关于ABCC3在癌症的产生、促进和发展过程中的作用已经被提出[51]. 总之, 在HCC组织与健康肝脏组织中转运体表达的差异已经被证实. MRP3/ABCC3可能是一种潜在的治疗HCC的标志物.

2.5 肝移植 目前, 关于转运体蛋白表达和功能在肝移植过程中会如何改变的研究资料有限. 由Geuken等[53]进行的一项研究证实, 在人体进行肝脏移植后, 可以增加胆盐的分泌和胆汁转运蛋白(NTCP/SLC10A1和BSEP/ABCB11)在肝脏的表达. Zimmerman等[54]在原位肝移植过程中考察了人体活检标本中的平衡型核苷转运蛋白的表达情况. ENT1/SLC29A1和ENT2/SLC29A2的转录水平均有所减少, 同时肝脏的ENT2蛋白表达水平也随之减少. 有一项研究对大鼠肝动脉缺血模型进行了考察, 据资料[55]显示, 与假手术对照组相比, Slc10a1和Abcb11的mRNA表达减少, 而囊性纤维化跨膜传导调节转运体的表达有所增加. 另外一项研究[56]在大鼠的肝脏和肾脏中发现, 肝缺血再灌注能减少Mrp2/Abcc2蛋白和mRNA的表达, 并且Mrp2蛋白表达下调比mRNA更明显, 提示存在一个转录后的调节作用. 这些发现可以证实肝移植会引起肝脏转运体表达的改变, 但其改变结果不一致, 其中以Mrp2/Abcc2的变化最为显著. 而Mrp2/Abcc2作为一个重要的外排型转运体, 在其他动物模型中也证明了其蛋白和基

同行评价

本文选题较好, 内容全面、有层次, 逻辑性与整体性把握较好, 并且为肝病的治疗提供新的思路, 具有较好的应用价值.

因表达均有所减少, 如肝毒性模型和胆汁淤积模型等, 由此会导致经Mrp2转运的治疗药物在药物处置过程中可能会发生很大的变化, 甚至需要通过调整给药剂量来维持原有的水平. 因此, 在人体肝移植过程中要综合评估转运蛋白的表达水平和功能, 需要提供一个关于对药物的处置和反应是如何改变的, 以及这些改变可能对治疗反应和结果有何影响的理论依据.

2.6 肝脏转运体的变化对肝疾病的影响 摄取型和外排型转运体功能下降会引发许多肝脏疾病, 如Dubin-Johnson综合征、肝内胆汁淤积和肝癌等. 研究[57]表明, 肝内胆汁淤积主要是摄取型和/或外排型转运体表达减少, 导致肝细胞胆酸摄取和/或排泄胆汁过程障碍, 使胆盐和胆红素等在血液中潴留, 血清中胆盐和胆红素含量过高所致. MRP2转运体表达先天缺陷会引发Dubin-Johnson综合征[58]. BSEP功能缺陷可导致进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)2. 此外, BSEP功能缺陷可显著提高肝脏恶性肿瘤的发病率, 有研究[59]表明, 15%的BSEP功能缺陷患者可发展为肝癌或胆管上皮癌. *MDR3*基因缺陷可引发PFIC3, 肝组织表现出肝纤维化转向肝硬化, 常见于婴幼儿和妊娠妇女[60]. P-gp和MRP2主要负责外排胆酸盐和胆红素等成分至胆汁, 能够避免因胆汁淤积而引发的肝毒性, 具有保护作用. BSEP负责胆酸盐的转运, BCRP负责胆固醇的转运, 这些转运体的功能下降或缺失将导致炎性肝损伤甚至肝癌[59]. 种种迹象表明, 不仅肝脏疾病会引起转运体表达和功能发生变化, 转运体基因发生突变引起的功能下降或缺失与肝脏多种疾病的发生也休戚相关. 二者的关系相辅相成, 通过研究这种密切的关系, 有助于了解肝脏疾病的发病机制, 开拓治疗思路, 从而更广泛地应用于临床治疗.

3 结论

随着对肝脏转运体进一步的认识, 转运体与肝脏疾病的关系逐渐被阐明, 而如何充分利用转运体为靶点, 有效地治疗肝脏疾病是一个函待解决的问题. 目前已经证实, 药物转运体的表达可受多种因素的影响, 包括疾病病理学、基因多态性和药物相互作用. 本文着重强调了在某些重要的治疗领域, 转运蛋白对药物的反应是至关重要的. 除此之外, 本文也总结了在肝脏疾病状态下转运体的表达和功能的变化以及肝脏转运体的变化对肝脏疾病的影响. 文章涉及了很多介导细胞摄取和外排的转运体并且在各种肝脏疾病状态下都有一定程度的特征改变. 此外, 肝脏转运体基因突变引起其功能下降或缺失也与肝脏疾病的发生密不可分. 由此可以看出, 研究肝脏转运体可以增强对多种肝脏疾病发病机制的理解和认知, 有助于发现肝疾病治疗的新靶点, 进而利用转运体的功能选择性改善药物向靶器官的分布, 从而提高药物治疗的安全性和有效性. 因此转运体的表达状态可以作为疾病预后以及药物治疗效果的一个评价指标. 同时, 转运体的改变或者功能受到抑制会影响药物在体内的药代动力学, 降低药物的治疗作用或者增加药物的不良反应. 由此可见, 更好地了解肝脏疾病与药物转运体之间的关系是非常重要的, 可以有效地优化治疗方案并且避免不必要的药物相互作用. 随着定量蛋白组学、体内体外外推法和药代动力学模型的开发与实施, 将有助于增进了解药物转运体如何通过其表达和功能的改变来影响药物的药代动力学和治疗反应. 目前来看, 虽然应用于临床治疗有一定的难度, 但这至少为肝脏疾病的治疗带来了新的希望. 随着肝脏转运体与肝脏疾病关系研究的深入, 必将引领肝病治疗的新趋势, 具有划时代的意义. 相信在不久的将来, 随着肝脏转运体与肝病发病机制的不断阐明, 转运体与生理指标、病理状态数据库建设的进一步充实, 对人体各个器官中转运体的研究必将掀起新一轮的研究热潮, 进而发挥其对临床疾病诊断、治疗的指导意义, 造福更多的患者.

4 参考文献

1 Döring B, Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab Rev* 2014; 46: 261-282 [PMID: 24483608 DOI: 10.3109/03602532.2014.882353]

2 Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 543-560 [PMID: 26111766 DOI: 10.1038/nrd4626]

3 Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 29-44 [PMID: 25475361 DOI: 10.1038/nrd4461]

4 Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug disposition in pathophysiological conditions. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 1327-1344 [PMID: 22746301 DOI: 10.2174/138920012803341302]

5 孟强, 刘克辛. 转运体在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 881-886
6 Riley RJ, Foley SA, Barton P, Soars MG, Williamson B. Hepatic drug transporters: the journey so far. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 201-216 [PMID: 26670591 DOI: 10.1517/17425255.2016.1132308]
7 Zamek-Gliszczynski MJ, Lee CA, Poirier A, Bentz J, Chu X, Ellens H, Ishikawa T, Jamei M, Kalvass JC, Nagar S, Pang KS, Korzekwa K, Swaan PW, Taub ME, Zhao P, Galetin A. ITC recommendations for transporter kinetic parameter estimation and translational modeling of transport-mediated PK and DDIs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 64-79 [PMID: 23588311 DOI: 10.1038/clpt.2013.45]
8 Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 215-236 [PMID: 20190787 DOI: 10.1038/nrd3028]
9 Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 693-705 [PMID: 19785645 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x]
10 Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 787-802 [PMID: 18240907 DOI: 10.2217/14622416.8.7.787]
11 More VR, Wen X, Thomas PE, Aleksunes LM, Slitt AL. Severe diabetes and leptin resistance cause differential hepatic and renal transporter expression in mice. *Comp Hepatol* 2012; 11: 1 [PMID: 22524730 DOI: 10.1186/1476-5926-11-1]
12 Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (201): 205-259 [PMID: 21103971 DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_5]
13 Fattah S, Augustijns P, Annaert P. Age-dependent activity of the uptake transporters Ntcp and Oatp1b2 in male rat hepatocytes: from birth till adulthood. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1-8 [PMID: 25305012 DOI: 10.1124/dmd.114.059212]
14 Visser WE, Wong WS, van Mullem AA, Friesema EC, Geyer J, Visser TJ. Study of the transport of thyroid hormone by transporters of the SLC10 family. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 138-145 [PMID: 19682536 DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.003]
15 Parvez MM, Kaisar N, Shin HJ, Jung JA, Shin JG. Inhibitory Interaction Potential of 22 Antituberculosis Drugs on Organic Anion and Cation Transporters of the SLC22A Family. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6558-6567 [PMID: 27550354 DOI: 10.1128/aac.01151-16]
16 Boxberger KH, Hagenbuch B, Lampe JN. Common drugs inhibit human organic cation transporter 1 (OCT1)-mediated neurotransmitter uptake. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 990-995 [PMID: 24688079 DOI: 10.1124/dmd.113.055095]
17 Faber KN, Müller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 107-124 [PMID: 12535576 DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00173-4]
18 Marquez B, Van Bambeke F. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 600-620 [PMID: 21039335 DOI: 10.2174/138945011795378504]
19 Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 273-292 [PMID: 11076396 DOI: 10.1055/s-2000-9426]
20 Huang XC, Xiao X, Zhang YK, Talele TT, Salim AA, Chen ZS, Capon RJ. Lamellarin O, a pyrrole alkaloid from an Australian marine sponge, Ianthella sp., reverses BCRP mediated drug resistance in cancer cells. *Mar Drugs* 2014; 12: 3818-3837 [PMID: 24979269 DOI: 10.3390/md12073818]
21 Yigitaslan S, Erol K, Cengelli C. The Effect of P-Glycoprotein Inhibition and Activation on the Absorption and Serum Levels of Cyclosporine and Tacrolimus in Rats. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 237-242 [PMID: 27627555 DOI: 10.17219/acem/35254]
22 Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, Canet MJ, Anumol T, Street SM, Merrell MD, Goedken MJ, Snyder SA, Cherrington NJ. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci* 2014; 142: 45-55 [PMID: 25080921 DOI: 10.1093/toxsci/kfu156]
23 Lickteig AJ, Fisher CD, Augustine LM, Aleksunes LM, Besselsen DG, Slitt AL, Manautou JE, Cherrington NJ. Efflux transporter expression and acetaminophen metabolite excretion are altered in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1970-1978 [PMID: 17640958 DOI: 10.1124/dmd.107.015107]
24 Barshop NJ, Capparelli EV, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 198-202 [PMID: 21240014 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f9b3a0]
25 Hasegawa Y, Kishimoto S, Takahashi H, Inotsume N, Takeuchi Y, Fukushima S. Altered expression of MRP2, MRP3 and UGT2B1 in the liver affects the disposition of morphine and its glucuronide conjugate in a rat model of cholestasis. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1205-1210 [PMID: 19703370 DOI: 10.1211/jpp/61.09.0010]
26 Jin HE, Hong SS, Choi MK, Maeng HJ, Kim DD, Chung SJ, Shim CK. Reduced antidiabetic effect of metformin and down-regulation of hepatic Oct1 in rats with ethynylestradiol-induced cholestasis. *Pharm Res* 2009; 26: 549-559 [PMID: 19002567 DOI: 10.1007/s11095-008-9770-5]
27 Atilano-Roque A, Roda G, Fogueri U, Kiser JJ, Joy MS. Effect of Disease Pathologies on Transporter Expression and Function. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 Suppl 7: S205-S221 [PMID: 27385176 DOI: 10.1002/jcph.768]
28 Canet MJ, Cherrington NJ. Drug disposition alterations in liver disease: extrahepatic effects in cholestasis and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1209-1219

[PMID: 24989624 DOI: 10.1517/17425255.2014.936378]
29 Zollner G, Fickert P, Zenz R, Fuchsbichler A, Stumptner C, Kenner L, Ferenci P, Stauber RE, Krejs GJ, Denk H, Zatloukal K, Trauner M. Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2001; 33: 633-646 [PMID: 11230744 DOI: 10.1053/jhep.2001.22646]
30 Cherrington NJ, Slitt AL, Li N, Klaassen CD. Lipopolysaccharide-mediated regulation of hepatic transporter mRNA levels in rats. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 734-741 [PMID: 15205389 DOI: 10.1124/dmd.32.7.734]
31 Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 717-727 [PMID: 12763363 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00096-5]
32 Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-278 [PMID: 19353360 DOI: 10.1080/07853890802552437]
33 Feldstein AE. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 391-401 [PMID: 20960378 DOI: 10.1055/s-0030-1267539]
34 Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 106-122 [PMID: 23363012 DOI: 10.1111/nyas.12016]
35 Lake AD, Novak P, Fisher CD, Jackson JP, Hardwick RN, Billheimer DD, Klimecki WT, Cherrington NJ. Analysis of global and absorption, distribution, metabolism, and elimination gene expression in the progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1954-1960 [PMID: 21737566 DOI: 10.1124/dmd.111.040592]
36 Clarke JD, Hardwick RN, Lake AD, Canet MJ, Cherrington NJ. Experimental nonalcoholic steatohepatitis increases exposure to simvastatin hydroxy acid by decreasing hepatic organic anion transporting polypeptide expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 452-458 [PMID: 24403518 DOI: 10.1124/jpet.113.211284]
37 Hardwick RN, Ferreira DW, More VR, Lake AD, Lu Z, Manautou JE, Slitt AL, Cherrington NJ. Altered UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase expression and function during progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 554-561 [PMID: 23223517 DOI: 10.1124/dmd.112.048439]
38 Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Scheffer GL, Cherrington NJ. Variations in ATP-binding cassette transporter regulation during the progression of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2395-2402 [PMID: 21878559 DOI: 10.1124/dmd.111.041012]
39 Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Oude Elferink RP, Besselsen DG, Erickson RP, Cherrington NJ. Experimental non-alcoholic fatty liver disease results in decreased hepatic uptake transporter expression and function in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 613: 119-127 [PMID: 19358839 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.002]
40 Hanada K, Nakai K, Tanaka H, Suzuki F, Kumada H, Ohno Y, Ozawa S, Ogata H. Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic hepatitis C in association with fibrosis development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 301-306 [PMID: 22166890]
41 Ogasawara K, Terada T, Katsura T, Hatano E, Ikai I, Yamaoka Y, Inui K. Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25: 190-199 [PMID: 20460825 DOI: 10.2133/dmpk.25.190]
42 Kurzawski M, Dziedziejko V, Post M, Wójcicki M, Urasińska E, Miętkiewski J, Droździk M. Expression of genes involved in xenobiotic metabolism and transport in end-stage liver disease: up-regulation of ABCC4 and CYP1B1. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 927-939 [PMID: 23087145 DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70888-5]
43 Nakai K, Tanaka H, Hanada K, Ogata H, Suzuki F, Kumada H, Miyajima A, Ishida S, Sunouchi M, Habano W, Kamikawa Y, Kubota K, Kita J, Ozawa S, Ohno Y. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na+-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1786-1793 [PMID: 18515332 DOI: 10.1124/dmd.107.020073]
44 Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, Uchiumi T, Kinukawa N, Shimada M, Tsuneyoshi M, Sugimachi K, Kuwano M. Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2001; 35: 765-773 [PMID: 11738104 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00216-1]
45 Ros JE, Libbrecht L, Geuken M, Jansen PL, Roskams TA. High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease. *J Pathol* 2003; 200: 553-560 [PMID: 12898590 DOI: 10.1002/path.1379]
46 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [PMID: 19949920 DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
47 Namisaki T, Schaeffeler E, Fukui H, Yoshiji H, Nakajima Y, Fritz P, Schwab M, Nies AT. Differential expression of drug uptake and efflux transporters in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 2033-2040 [PMID: 25231932 DOI: 10.1124/dmd.114.059832]
48 Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, Tsujikawa H, Tanimoto A, Okuda S, Itano O, Kitagawa Y, Kuribayashi S, Sakamoto M. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/β-catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 1080-1087 [PMID: 24946283 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.008]

49 Bonin S, Pascolo L, Crocé LS, Stanta G, Tiribelli C. Gene expression of ABC proteins in hepatocellular carcinoma, perineoplastic tissue, and liver diseases. *Mol Med* 2002; 8: 318-325 [PMID: 12428063]

50 Borel F, Han R, Visser A, Petry H, van Deventer SJ, Jansen PL, Konstantinova P. Adenosine triphosphate-binding cassette transporter genes up-regulation in untreated hepatocellular carcinoma is mediated by cellular microRNAs. *Hepatology* 2012; 55: 821-832 [PMID: 21932399 DOI: 10.1002/hep.24682]

51 Carrasco-Torres G, Fattel-Fazenda S, López-Alvarez GS, García-Román R, Villa-Treviño S, Vásquez-Garzón VR. The transmembrane transporter ABCC3 participates in liver cancer progression and is a potential biomarker. *Tumour Biol* 2016; 37: 2007-2014 [PMID: 26337276 DOI: 10.1007/s13277-015-3999-5]

52 Zúñiga-García V, Chávez-López Mde G, Quintanar-Jurado V, Gabiño-López NB, Hernández-Gallegos E, Soriano-Rosas J, Pérez-Carreón JI, Camacho J. Differential Expression of Ion Channels and Transporters During Hepatocellular Carcinoma Development. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2373-2383 [PMID: 25842354 DOI: 10.1007/s10620-015-3633-9]

53 Geuken E, Visser D, Kuipers F, Blokzijl H, Leuvenink HG, de Jong KP, Peeters PM, Jansen PL, Slooff MJ, Gouw AS, Porte RJ. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 41: 1017-1025 [PMID: 15582136 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.023]

54 Zimmerman MA, Tak E, Ehrentraut SF, Kaplan M, Giebler A, Weng T, Choi DS, Blackburn MR, Kam I, Eltzschig HK, Grenz A. Equilibrative nucleoside transporter (ENT)-1-dependent elevation of extracellular adenosine protects the liver during ischemia and reperfusion. *Hepatology* 2013; 58: 1766-1778 [PMID: 23703920 DOI: 10.1002/hep.26505]

55 Fouassier L, Beaussier M, Schiffer E, Rey C, Barbu V, Mergey M, Wendum D, Callard P, Scoazec JY, Lasnier E, Stieger B, Lienhart A, Housset C. Hypoxia-induced changes in the expression of rat hepatobiliary transporter genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G25-G35 [PMID: 17615179 DOI: 10.1152/ajpgi.00175.2006]

56 Tanaka Y, Chen C, Maher JM, Klaassen CD. Ischemia-reperfusion of rat livers decreases liver and increases kidney multidrug resistance associated protein 2 (Mrp2). *Toxicol Sci* 2008; 101: 171-178 [PMID: 17959626 DOI: 10.1093/toxsci/kfm261]

57 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1 [PMID: 19133130 DOI: 10.1186/1750-1172-4-1]

58 Sticova E, Elleder M, Hulkova H, Luksan O, Sauer M, Wunschova-Moudra I, Novotny J, Jirsa M. Dubin-Johnson syndrome coinciding with colon cancer and atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 946-950 [PMID: 23429660 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.946]

59 Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whitington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010; 53: 170-178 [PMID: 20447715 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.034]

60 Khabou B, Siala-Sahnoun O, Gargouri L, Mkaouar-Rebai E, Keskes L, Hachicha M, Fakhfakh F. In silico investigation of the impact of synonymous variants in ABCB4 gene on mRNA stability/structure, splicing accuracy and codon usage: Potential contribution to PFIC3 disease. *Comput Biol Chem* 2016; 65: 103-109 [PMID: 27788395 DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2016.10.008]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1438-1445

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1438

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

述评 EDITORIAL

慢传输型便秘外科治疗进展

魏 东

背景资料
目前慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)的发病机制尚未完全明确, 外科治疗仍是STC的重要治疗手段. 近三十年来, 国内外治疗STC手术方法出现多样性, 各中心报道的临床疗效也不尽相同, 标准化外科治疗STC手术方法可能为更多的患者解决病痛, 提高生活质量.

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究.

基金项目: 河南省科技攻关基金资助项目, No. 152102310013.

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成.

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所. wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-03-29
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-06-08

Progress in surgical treatment of slow transit constipation

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Supported by: He'nan Province Science and Technology Research Project, No. 152102310013.

Correspondence to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech District, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-03-29
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-06-08

Abstract

In recent years, the incidence of chronic constipation has showed a slow upward trend. Slow transit constipation (STC) is the most common type of chronic constipation, and surgical treatment is one of the important means for the treatment of STC. Because the etiology and pathogenesis of STC are not completely clear, and preoperative examinations cannot precisely localize the lesion in the colon, many surgical procedures for STC have emerged. In the past 30 years, surgical treatment of STC has experienced the transition from simple procedure to complex and even individualized procedure, from a single surgical approach to a variety of surgical methods, and from open surgery to laparoscopic minimally invasive surgery. In this paper, we will review the progress of surgical treatment of STC.

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

Key Words: Slow transit constipation; Surgical procedures; Surgical methods

Wei D. Progress in surgical treatment of slow transit constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1438-1445 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1438

摘要

近年来, 慢性便秘呈缓慢上升趋势, 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是慢性便秘最常见的一种类型, 外科治疗是STC治疗的重要手段. 由于目前对于STC的发病原因及发病机制尚未完全明确, 及术前缺乏精确定位病变结肠的检查方法, 导致治疗STC手术方法的多样性. 近三十年来, 随着医学

同行评议者
王永兵, 兼职教授, 主任医师, 上海市浦东新区人民医院外一病区; 杨柏霖, 主任医师, 南京中医药大学附属医院

技术的不断进步, STC的外科治疗不断发展, 手术方法不断创新; 手术方法经历了从简单到复杂再到个体化选择, 从单一手术方法到多种手术方法选择, 从经腹开放手术到腹腔镜微创手术. 本文从STC的术式产生和发展过程来阐述STC外科治疗疗效和进展.

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

关键词: 慢传输型便秘; 外科手术; 手术方法

核心提要: 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)的外科治疗是STC内科治疗失败后的最重要手段之一, 近三十年来随着对STC发病原因和机制进一步认识, 手术方法和治疗效果得到了很大的提高; 微创和个体化治疗是外科治疗的重要手段, 而缓解便秘的症状和减少并发症的发生率是外科治疗的追求目标.

魏东. 慢传输型便秘外科治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1438-1445 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1438

0 引言

顽固性便秘是一种常见的症候群, 随着社会生活习惯和饮食结构的改变, 近年来便秘的发病率逐年提高. 流行病学调查显示, 西方国家便秘的发生率为2%-27%[1], 韩国便秘的平均发病率为16.5%[2], 中国缺乏权威慢性便秘的发病资料, 有学者报道[3]中国功能性便秘的发病率约为10%-15%. 在排除了器质性和代谢性疾病所导致的便秘后, 慢性便秘可分为3个亚型: 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型便秘和混合型便秘, 其中STC占慢性便秘的45.5%. STC的概念于1986年由Proton和Lennar-Joners最先提出, 经过了三十年的认识, 目前认为STC是一类以肠道内粪便的传输过程缓慢为主要特点的顽固性功能性便秘, 以老年人和育龄期妇女最为多见. 由于对STC的发病机制尚未完全认清, 内科保守治疗长期疗效欠佳, 不能从根本上解决问题[4], 因此外科干预是STC非手术治疗失败后的最后手段. 1908年Lane[5]首次报道了经腹行结肠切除或结肠转流术治疗慢性顽固性便秘; 1986年Preton和Lennarel-Joners首次提出了STC的概念[6], 并将结肠切除术治疗便秘的适应证限定为确诊STC的患者, 经过百年间许多学者的临床实践, 为SCT患者提供了丰富有效的治疗手段, 从结肠全切除术到结肠次全切除术, 从保留回盲部的顺蠕动吻合到逆蠕动吻合, 从单一手术方法到联合手术方法的个体化选择, 从开腹手术到微创手术. 手术方法的创立和发展不仅有效的改善患者的便秘症状, 而且减轻了痛苦, 减少了术后并发症, 提高了患者的生活质量. 本文主要从SCT的外科手术的进展方面进行综述.

研发前沿
结肠次全切除逆蠕动盲直吻合术有望成为最适合国人的手术方式, 但手术方式仍需进一步标准化, 临床疗效需多中心、大宗临床病例的验证.

1 结肠部分切除

早在1908年就有采用结肠切除或全结肠切除治疗便秘的文献报道, 当时没有STC的概念, 人们只是把便秘作为常见的消化系症状, 直到患者出现不能忍受的腹痛腹胀及肠梗阻时才选择手术治疗. 手术方式没有明确的标准, 主要有结肠部分切除及全结肠切除两种手术方法. 1986年Preton和Joners提出了STC的概念, 人们对STC有了新的认识, 并提出了结肠切除适用于STC.

采用结肠部分切除是由于当时对STC的认识不足, 而且STC又是良性疾病. 结肠部分切除创伤小, 手术方法简单, 是20世纪80年代以前的主要术式. 早期结肠部分切除多为乙状结肠切除, 主要原因是乙状结肠游离, 切除比较容易, 另一方面STC患者大便干结易停留在乙状结肠, 造成肠梗阻或乙状结肠扭转; 早期文献报道该术式近期疗效良好, 远期疗效差, 复发率高, 相关文献报道该术式术后便秘复发率高达50%[7,8]以上. 1991年Wexner提出了通过对病变结肠段的定位采取选择性慢传输结肠段切除, 主要根据结肠传输试验和结肠压力测定检查结果确定动力障碍局限于某一肠段, 然后对该肠段进行切除. 由于各种功能检查本身的局限性, 难以精准确定病变的肠段, 因此该手术方法效果并不理想. 近年出现通过闪烁扫描结肠传输试验和全结肠内测压试验, 提高了准确定位发生病变的结肠段的概率. 2002年Lundin等[9]采用这一检查手段对28例便秘患者进行了节段肠管切除, 其中23例近期疗效满意, 但无远期疗效报道. 结肠部分切除从理论上讲是治疗STC最理想的手术方法, 但因目前尚缺乏可以精准可靠的确定存在动力障碍的分段结肠检查方法, 因此该术式不作为结肠STC的常规术式. 相信随着人们对STC的发病机制的

创新盘点
本文系统地比较了治疗STC的各种手术方式的优劣, 对指导临床医生选择合适的手术方式提供了依据.

进一步认识, 更精准的结肠肠动力学检查方法的出现, 精准的结肠部分切除将是最合理的STC手术方法.

2 全结肠切除

2.1 全结肠切除回直肠吻合术 全结肠切除回直肠吻合术(total colectomy with ileorectal anastomosis, TAC-IRA), 即切除从回肠末端至直肠上段范围内的结肠行回肠直肠吻合, 该术式适用于全结肠动力障碍的STC患者. 由于该术式切除了导致STC的大部分病灶, 相对缩短了肠腔内容物的运输时间, 使更多的液性粪便进入直肠, 可明显改善患者的排便困难症状. 该术式早在20世纪初就被应用于临床, 至今仍然是STC的主流术式[10,11]. 多数研究表明IRA术后的结果是良好的, 患者满意率在80%-100%. 美国Mayo clinic对110例患者长达11年的随访结果显示[12]: 所有患者的症状均有明显改善, 83%的患者不需要药物可保持大便规律, 85%的患者对手术的结果满意. Arebi等[13]分析了1443例手术治疗的慢性便秘患者, 其72%为IRA手术, 88%的患者都取得了满意的效果. 刘宝华[14]总结了近10年国内外文献报道IRA治愈率, 国内为92.5%(75%-100%), 国外为84.9%(65%-100%). 由于该术式术后长期有效率高, 手术彻底, 术后复发率低, 使该术式成为最传统有效的外科治疗STC的术式, 一直被广泛采用[12,15]. 但是该术式的缺点是并发症较多, 主要问题为肠梗阻、顽固性腹泻及大便失禁, 主要原因是IRA手术切除全部结肠手术创伤大, 切除了回肠末端、盲肠和回盲瓣, 回盲瓣的限制和逆蠕动功能丧失. 刘宝华[14]总结近十年国内外文献, 结果显示IRA术后肠梗阻发生率: 国内为7.4%(9/121), 国外为11.4%(31/272); IRA术后腹泻发生率: 国内为13.2%(16/121), 国外为2.6%(7/272). King等[16]报道该术式术后有30%的患者出现腹泻, 10%出现黏连性肠梗阻. Vaizey等[17]报道该术式长期有效率90%, 但有20%的患者术后出现腹泻或排便失控. 为延缓排空时间, 减轻腹泻, 2015年Chen等[18]采用全结肠切除逆蠕动侧侧回直肠吻合手术治疗STC的对比研究, 短期疗效满意, 减少了排便次数, 改善了生活质量, 但是远期疗效尚无进一步随访. 尽管IRA手术尚有不尽人意之处, 但是从便秘复发率低的角度来看, 全结肠切除术仍然是治疗STC很好的术式.

2.2 全结肠直肠切除回肠储袋肛管吻合 该术式主要针对于行IRA术后回直肠吻合口瘘, 术后便秘复发和手术失败者, 不作为STC的常规治疗手段. 2003年Kalbassi等[19]报道15例直肠无力的顽固性便秘患者行全结肠切除回肠储袋肛管吻合, 术后并发症较多, 2例严重下腹部和盆腔疼痛, 尽管储袋功能正常, 仍需切除储袋; 5例肠梗阻, 2例吻合口狭窄, 3例出现储袋阴道瘘. 2012年练磊等[20]报道行该手术的患者在术后会出现排尿障碍, 储袋炎症, 吻合口瘘等并发症; Southwell[21]研究发现该术式手术时间长, 术后恢复慢, 远期的随访中还发现患者存在肛门失禁、腹泻、肠梗阻等并发症, 二次手术率高达10%以上. 近10年来, 采用全结肠直肠切除回肠肛管吻合术的文献少, 而且并发症多, 手术创伤大. 因此, 采用该术式治疗STC要严格掌握手术适应证.

2.3 回肠造口术和顺行结肠灌洗术 回肠造口术作为功能损毁大, 术后生活质量差的STC患者的手术治疗方式, 临床实践中很少被患者所接受; 常作为不能耐受全结肠切除术患者一种备用术式, 此术式具有操作简单、创伤小、手术时间短、术后恢复快等优点. 常用于老年、营养不良和合并严重精神障碍患者, 也可用于手术出现吻合口瘘、吻合口狭窄等严重并发症时或效果不佳证实有全小肠传输延缓的患者. 2005年Scarpa等[22]报道24例便秘患者行回肠造口术, 术后6例造口回缩, 3例造口周围脓肿, 2例造口旁疝, 并发症发生率高达45.83%; 但是Meurette等[23]报道回肠造口手术应用于老年体弱的便秘患者时, 能够明显改善, 提高患者生活质量. 因此在临床工作中要综合考虑, 慎重选择该手术方式.

国外早在1990年就报道了顺行结肠灌洗术治疗顽固性便秘, 包括两种方法: 一种是通过阑尾腹壁造口, 另一种是将末端回肠切断, 近端与升结肠吻合, 远端腹壁造口, 通过阑尾和远端回肠插入灌洗管至盲肠进行顺行结肠灌洗. Meurette等[23]报道了22例手术患者, 随访了2-100 mo, 8例需要再次手术, 手术成功率只有50%; Rongen等[24]认为顺行结肠灌洗术创伤小, 治疗顽固性便秘临床效果好, 但是该术式术后并发症多, 再次手术率高. 在国内没有该术式临床应用的报道. 因此, 顺行结肠灌洗术

不能作为一种常规STC手术治疗方法.

3 次全结肠切除

IRA在改善STC患者排便困难的症状, 缓解大便干结方面有目共睹, 而且长期有效率高, 复发率低, 是一种安全可靠的手术方法. 但是由于IRA术后腹泻和肠梗阻发生率高, 尤其是术后顽固性腹泻给患者和医生都带来了很大困扰, 为了解决术后并发症, 外科医生开始使用次全结肠切除治疗STC.

3.1 次全结肠切除回肠乙状结肠吻合术 为了改善结肠TAC-IRA术后腹泻、肛门失禁和肠梗阻的发生, 保留乙状结肠的回肠乙状结肠吻合术(ileosigmoidal anastomosis, ISA)应运而生, 通过保留乙状结肠可以增加储存及吸收功能, 减少结肠的切除及盆腔操作可降低小肠梗阻. 2008年Feng等[25]报道了45例ISA治疗结肠STC的疗效, 术后1年大便平均15.5次/wk, 3例需要泻剂, 1例需灌肠, 3例发生小肠梗阻, 2例腹泻, 1例肛门失禁. 由于乙状结肠的长度因人而异, 很不确定, 所保留的乙状结肠的长度又没有客观标准, 对术后的疗效有较大影响. 一些学者认为, ISA增加了术后便秘复发的概率, 导致50%患者术后需改行结肠全切除术. 因此该术式在临床工作及国内外文献中较少应用和报道.

3.2 次全结肠切除盲直肠吻合术 次全结肠切除盲直肠吻合术(subtotal colectomy with cecal-rectal anastomsis, SCCRA)的手术方法按照肠管吻合方式区分, 又可分为顺蠕动盲直肠吻合和逆蠕动盲直肠吻合. 顺蠕动盲直肠吻合术以升结肠与直肠端端吻合, 而逆蠕动盲直肠吻合术则以盲肠底部与直肠上端行端端和端侧吻合. 1955年Lillehei等[26]首先提出了顺蠕动盲直肠吻合术的手术方式并将其应用到临床, 后来Pefier等又进行了重新设计. 具体的手术方式为结肠次全切除后, 升结肠和直肠断端行顺蠕动的端端吻合, 保留的回盲部从右向左进行180度旋转, 这样盲肠被固定在左侧髂窝中. 在旋转过程中, 结肠系膜在主动脉前方通过, 这种吻合方式有可能造成术后小肠梗阻及血管扭转. 1963年Deloyers[27]及后来的Zinzindohoué[28]对顺蠕动吻合方式进行了改进, 使回盲部行头尾向旋转, 但这样仍不可避免结肠系膜及回结肠血管的扭转. 1984年Ryan等[29]报道了一种新的直肠和盲肠的端侧吻合方法(直肠端、盲肠侧壁), 该手术方法可以避免盲肠的过度旋转, 但是也不能完全避免回盲部血管的旋转引起盲肠血管障碍的可能. 正是认识到这些方法的不足, Sarli等[30]1992年首先将结SCACRA应用于STC的治疗, 该手术方式无需扭转回盲部, 盲肠底部和直肠残端直接进行吻合, 更好的保留了回盲部的功能, 是一种更加符合生理解剖的手术方法. 2001年报道了采用该术式的10例患者疗效, 术后1 mo平均排便次数为2.2次/d, 1年后平均排便次数为1.3次/d, 大便成形, 都没有大便失禁, 无1例患者需继续使用泻剂, 患者对手术的满意率达100%; 2007年Marchesi等[31]对1组采用SCACRA手术的43例较大宗患者进行了研究, 其中1例发生吻合口瘘, 1例术后因盲肠扩张进行了二次手术行回直肠吻合, 其余患者术后排便明显改善, 该研究与Fitz Harris报道的顺蠕动盲直肠吻合术手术资料比较, 术后控便明显改善, 2007年江丛庆等[32]报道了17例SCACRA进行了远期疗效随访, 所有SCACRA手术患者手术1年后均对排便和手术效果满意, 但是该术式术后存在的最大问题是术后的腹痛和腹胀, Marchesi等[31]报道术后腹痛发生率64.7%(11/17), 其中频繁腹痛占11.8%(2/17); Jiang等[33]报道腹痛17.1%, 腹胀23.5%. 尽管如此SCACRA与顺蠕动盲直肠吻合术和TAC-IRA相比, SCACRA可减少术后并发症发生率, 提高患者生活质量, 具有较高的临床应用价值.

虽然在1991年Sarli就首先报道了应用SCACRA治疗STC, 但二十多年过去了, 相关的研究仍非常少, 我们不但需要多中心的RCT研究来评价这一手术方法的效果, 单中心的较大宗的回顾性研究也非常有意义. 从各中心的报道资料来看, 直肠离断处在骶骨岬下方与腹膜返折之间, 约距腹膜返折上方5-8 cm, 而升结肠的保留长度在各中心明显不同, 到目前为止仍没有统一的标准. Sarli等[30]最初设计的手术方式为回盲部保留升结肠长度为10-15 cm, Marcheli等[31]在较晚的报道中将这一保留长度描述为10 cm, Iannelli等[34]则更模糊的提出要保留长度为几厘米; 江丛庆等[32]认为升结肠保留长度以7-10 cm为宜, 保留过长术后便秘治疗效果不佳, Jiang等[33]在2008年报道中手术方法与Sarli的区别在于升结肠保留长度从10-15 cm缩短到5-7 cm, 在术后腹痛发生率17.6%(3/17)

应用要点
本文针对不同的STC患者, 准确的进行术前评估, 制定个体化手术方案, 可解决便秘的症状, 减少术后并发症, 提高患者的生活质量.

同行评价
本文对慢传输型便秘的外科治疗进展进行了系统全面的描述, 研究内容重要且提供了充足有意义的信息, 学术价值高, 可读性强.

较64.7%(11/17)明显改善. 2015年Wei等[35]通过比较SCACRA回盲部保留10-15 cm与保留2-3 cm升结肠术后1年疗效对比, 保留2-3 cm升结肠腹痛腹胀的发生明显减少(P<0.01), 缩短回盲部保留长度能够改善患者预后. 他认为SCACRA手术保留回盲部不在于保留的长度, 而在于保留回盲瓣本身的功能, 保留回盲部不宜过长, 推荐保留回盲瓣上缘向上2-3 cm升结肠.

SCACRA能够有效地减少术后大便次数, 降低术后肠梗阻的发生率, 改善患者预后, 提高患者术后生活质量, 已成为国内治疗成人STC的最主要方式. 2013年魏东等[36]报道了40例SCACRA手术患者长期疗效随访结果, 术后12 mo患者的排便次数1.7次/d, 无排便失禁, 便秘症状明显改善, 生活质量提高. 但各中心手术方法不尽相同, 报道的并发症和便秘复发的结果也差异很大, 需进一步标准化结肠次全切除盲直肠吻合术的手术方式.

4 结肠旷置术

根据目前的研究结果IRA手术和CRA手术都有不错的疗效; 2013年刘宝华等[37]报道了对IRA和CRA两种术式的长期疗效和营养健康状态的影响, 术后2年大便次数≥5次/d, IRA组12.5%(5/40); CRA组6.3%(2/32); 腹痛和腹胀: IRA组12.5%(5/40), 7.5%(3/40); CRA组3.1%(1/32), 3.1%(1/32); IRA组有2例大便失禁. 对手术的满意率IRA组95%(38/40), CRA组96.9%(31/32), 2组术后满意率: IRA组95%(38/40), CRA组96.9%(31/32). 2组术后满意率都很高, 但是两种术式手术创伤都较大, 均不适合进行较大手术的老年高龄合并全身其他脏器系统疾病的STC患者, 结肠旷置术对于这类患者有较好的适应证.

结肠旷置术治疗STC在我国开展比较广泛的一种术式, 手术方法是指不切除结肠, 切断末端回肠或升结肠近端, 乙状结肠或直肠上端, 将回肠或回盲部与乙状结肠或直肠行端侧吻合. 2003年代全武等[38]报道了26例STC患者行逆蠕动盲直肠吻合术, 术后6 mo排便3.2次/d, 无肛门失禁, 术后患者的生活质量得到明显改善; 2013年刘宝华等[39]总结了近10年国内13篇文献报道结肠旷置术, 共186例, 治愈率达93.5%(76.9%-100%), 而且并发症少. 结肠旷置术具有手术创伤小, 术后恢复快, 围手术期并发症少的优点[40], 最大限度保留了部分功能的结肠, 且术后便秘症状很快消失, 生活质量明显提高, 但是结肠旷置术的缺点也非常明显. 因旷置结肠为盲襻, 术后腹胀、腹痛的症状仍然存在, 影响了手术疗效, 部分患者需再次手术. 魏东等[41]报道的26例行结肠旷置老年STC患者术后仍有明显腹痛患者占26.92%(7/26). 一旦出现结肠综合征患者往往需要定期灌肠或结肠水疗排空粪便, 严重者需要再次手术, 因此该术式不作为常规术式推广, 仅适用于高龄老年合并其他脏器系统疾病的STC患者的个体化手术方法.

5 腹腔镜在STC中的应用

STC是一种良性疾病, 患者手术治疗是为了提高生活质量, 对手术的创伤、美容和效果要求很高, 腹腔镜微创手术最符合STC患者的要求. 随着腹腔镜技术在外科领域的广泛应用, 技术逐渐成熟, STC的手术治疗也由传统的开腹手术逐渐到手助腹腔镜手术, 再到腹腔镜辅助手术, 并且有越来越多的患者和医生选择和应用腹腔镜微创治疗. 1994年Leahy等[42]设计了在手的辅助下利用腹腔镜施行结肠手术, 2008年Hsiao等[43]报道了手助腹腔镜结肠全切除回直肠吻合术, 术后取得了良好的效果, 且手术时间短, 中转开腹率低等优点. 1997年, Ho等[44]首次采用腹腔镜结肠全切除治疗STC; 2005年Kessler等[45]的研究证实腹腔镜全结肠切除术是一种安全可行的治疗STC的手术方式; 2015年魏东等[46]报道了80例腹腔镜结肠全切除逆蠕动盲直肠吻合术治疗STC取得了很好的疗效, 且具有创伤小、出血少、痛苦少、恢复快、住院时间短、并发症少及手术切口更美观等优势, 患者更乐于接受, 增加了治疗的依从性. 目前单孔腹腔镜[47]和机器人技术也已应用在STC手术治疗中, 2014年赵松等[48]首先报道了单孔腹腔镜结肠次全切除术治疗STC, 近期取得了良好效果. 由于腹腔镜微创所具备优势, 利用腹腔镜治疗STC已成为多数外科医生的首选[49]. 但是制约其普及的因素主要有: (1)腹腔镜结肠全切除和次全切除手术范围大, 手术平面多, 难度大, 尤其是横结肠肝脾区解剖难, 易发生脏器损伤; (2)腹腔镜下组织结构、解剖层次复杂, 涉及腹腔内多个视野, 需至少二

次更换镜头位置, 手术时间长; (3)对手术医生要求高, 学习曲线长. 相信随着便秘手术方式的进一步合理化以及腹腔镜技术的发展, 微创外科手术在STC治疗中将扮演更重要的角色[50].

6 结论

虽然STC确切的发病机制尚不完全明确及术前缺乏精准定位病变结肠的检查方法, 是导致STC手术治疗多样化的原因. 而且对于STC的手术方案, 没有哪一种十全十美的, TAC-IRA和SCACRA是目前国内外外科医生采用较多的治疗STC的手术方式, 经大量的临床实践证实治疗效果好, 便秘复发率低, 并发症少, 患者满意率高, 是目前治疗STC最主要的两种手术方法. 结肠旷置术手术方法简单, 但有显著不足, 只适合老年且全身情况较差的STC患者. 顺行结肠灌洗术, 回肠造口术以及全结肠切除回肛门吻合术, 由于存在问题较多, 不能作为常规手术方式选择; 而创伤小、恢复快的腹腔镜微创手术具有很大的优势, 值得临床大力推广, 是今后外科医师需要掌握治疗STC的最主要技术手段. 随着外科技术的进步, 对STC发病机制研究日益深入, 以及术前评估手段逐渐完善, 设计手术创伤小, 术后恢复快, 术式简单且适合不同患者的个体化手术方案, 不仅能解决便秘的症状, 减少术后并发症, 提高患者的生活质量, 也能提高我国STC的外科治疗整体水平.

7 参考文献

1 Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-3137 [PMID: 11721760 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x]

2 Jun DW, Park HY, Lee OY, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1471-1477 [PMID: 16832618 DOI: 10.1007/s10620-006-9087-3]

3 李迪夫, 刘铜军. 慢传输型便秘外科治疗的主要术式及疗效. 中华结直肠疾病电子杂志 2016; 5: 68-71

4 Croaker GD, Pearce R, Li J, Nahon I, Javaid A, Kecskes Z. Idiopathic slow transit constipation is rare. But delayed passage of meconium is common in the constipation clinic. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 1153-1159 [PMID: 17972085 DOI: 10.1007/s00383-007-2021-8]

5 Lane WA. Remarks on the results of the operative treatment of chronic constipation. *Br Med J* 1908; 1: 126-130 [PMID: 20763645 DOI: 10.1136/bmj.1.2455.126]

6 Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg* 1999; 230: 627-638 [PMID: 10561086 DOI: 10.1097/00000658-199911000-00004]

7 于永铎. 慢传输型便秘外科不同手术方法的疗效观察与评价. 结直肠肛门外科 2008; 14: 155-159

8 Riss S, Herbst F, Birsan T, Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation--is surgery an appropriate approach? *Colorectal Dis* 2009; 11: 302-307 [PMID: 18513193 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01592.x]

9 Lundin E, Karlbom U, Påhlman L, Graf W. Outcome of segmental colonic resection for slow-transit constipation. *Br J Surg* 2002; 89: 1270-1274 [PMID: 12296895 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02213.x]

10 Perrier G, Peillon C, Testart J. Modifications of the Deloyers procedure in order to perform a cecal-rectal anastomosis without torsion of the vascular pedicle. *Ann Chir* 1999; 53: 254 [PMID: 10339871]

11 张东铭. 盆底肛直肠外科理论与临床. 北京: 人民军医出版社, 2011: 411

12 Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, You YN, Drelichman ER, Rath-Harvey D, Schleck CD, Larson DR. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1330-1336; discussion 1336-1337 [PMID: 17175451 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.006]

13 Arebi N, Kalli T, Howson W, Clark S, Norton C. Systematic review of abdominal surgery for chronic idiopathic constipation. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1335-1343 [PMID: 20969711 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02465.x]

14 刘宝华. 慢传输型便秘手术方式及其对疗效影响. 中国实用外科杂志 2013; 33: 986-989

15 Pluta H, Bowes KL, Jewell LD. Long-term results of total abdominal colectomy for chronic idiopathic constipation. Value of preoperative assessment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 160-166 [PMID: 8620782 DOI: 10.1007/BF02068070]

16 King SK, Sutcliffe JR, Ong SY, Lee M, Koh TL, Wong SQ, Farmer PJ, Peck CJ, Stanton MP, Keck J, Cook DJ, Chow CW, Hutson JM, Southwell BR. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 883-892, e234 [PMID: 20529207 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01524.x]

17 Vaizey CJ, Kamm MA. Prospective assessment of the clinical value of anorectal investigations. *Digestion* 2000; 61: 207-214 [PMID: 10773727 DOI: 10.1159/000007759]

18 Chen W, Jiang CQ, Qian Q, Ding Z, Liu ZS. Antiperistaltic Side-to-Side Ileorectal Anastomosis is Associated with a Better Short-Term Fecal Continence and Quality of Life in Slow Transit Constipation Patients. *Dig Surg* 2015; 32: 367-374 [PMID: 26302872 DOI: 10.1159/000437234]

19 Kalbassi MR, Winter DC, Deasy JM. Quality-of-life assessment of patients after ileal pouch-anal anastomosis for slow-transit constipation with rectal inertia. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1508-1512 [PMID: 14605570 DOI: 10.1097/01.

DCR.0000089123.42688.94]
20 练磊, 沈博. 储袋炎及回肠肛管储袋功能障碍的诊断与治疗. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 412
21 Southwell BR. Colon lengthening slows transit: is this the mechanism underlying redundant colon or slow transit constipation? *J Physiol* 2010; 588: 3343 [PMID: 20843833 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.196121]
22 Scarpa M, Barollo M, Keighley MR. Ileostomy for constipation: long-term postoperative outcome. *Colorectal Dis* 2005; 7: 224-227 [PMID: 15859958 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00810.x]
23 Meurette G, Lehur PA, Coron E, Regenet N. Long-term results of Malone's procedure with antegrade irrigation for severe chronic constipation. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 209-212 [PMID: 20299171 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.12.009]
24 Rongen MJ, van der Hoop AG, Baeten CG. Cecal access for antegrade colon enemas in medically refractory slow-transit constipation: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1644-1649 [PMID: 11711737 DOI: 10.1007/BF02234385]
25 Feng Y, Jianjiang L. Functional outcomes of two types of subtotal colectomy for slow-transit constipation: ileosigmoidal anastomosis and cecorectal anastomosis. *Am J Surg* 2008; 195: 73-77 [PMID: 18082545 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.015]
26 Lillehei RC, Wangensteen OH. Bowel function after colectomy for cancer, polyps, and diverticulitis. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 163-170 [PMID: 13251858 DOI: 10.1001/jama.1955.02960200009003]
27 Deloyers L. Suspension of the right colon permits without exception preservation of the anal sphincter after extensive colectomy of the transverse and left colon (including rectum). technic -indications- immediate and late results. *Lyon Chir* 1964; 60: 404-413 [PMID: 14167748]
28 Zinzindohoué F. Difficult colo-colonic or colorectal anastomoses: trans-mesenteric anastomoses and anastomoses with right colonic inversion. *Ann Chir* 1998; 52: 571-573 [PMID: 9752509]
29 Ryan JA, Oakley WC. Cecoproctostomy. *Am J Surg* 1985; 149: 636-639 [PMID: 3993845 DOI: 10.1016/S0002-9610(85)80145-8]
30 Sarli L, Costi R, Sarli D, Roncoroni L. Pilot study of subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for the treatment of chronic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1514-1520 [PMID: 11598483 DOI: 10.1007/BF02234608]
31 Marchesi F, Sarli L, Percalli L, Sansebastiano GE, Veronesi L, Di Mauro D, Porrini C, Ferro M, Roncoroni L. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis in the treatment of slow-transit constipation: long-term impact on quality of life. *World J Surg* 2007; 31: 1658-1664 [PMID: 17541684 DOI: 10.1007/s00268-007-9111-6]
32 江从庆, 钱群, 艾中立, 何跃明, 刘志苏, 胡金香, 郑科炎, 吴云华. 结肠次全切除逆蠕动盲直吻合术治疗慢传输型便秘的远期疗效. 中华外科杂志 2007; 45: 1041-1043
33 Jiang CQ, Qian Q, Liu ZS, Bangoura G, Zheng KY, Wu YH. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for selected patients with slow transit constipation-from Chinese report. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1251-1256 [PMID: 18696088 DOI: 10.1007/s00384-008-0552-7]
34 Iannelli A, Piche T, Dainese R, Fabiani P, Tran A, Mouiel J, Gugenheim J. Long-term results of subtotal colectomy with cecorectal anastomosis for isolated colonic inertia. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2590-2595 [PMID: 17552007 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2590]
35 Wei D, Cai J, Yang Y, Zhao T, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang J, Cai F. A prospective comparison of short term results and functional recovery after laparoscopic subtotal colectomy and antiperistaltic cecorectal anastomosis with short colonic reservoir vs. long colonic reservoir. *BMC Gastroenterol* 2015; 15; 1251-1256 [PMID: 25887580 DOI: 10.1186/s12876-015-0257-7]
36 魏东, 蔡建, 赵艇, 张远耀, 张剑锋, 吕兵兵, 李明, 曹永丽, 杨微微. 腹腔镜结肠次全切除逆蠕动盲直肠吻合术治疗慢传输型便秘长期疗效观察. 中国实用外科杂志 2013; 33: 954-957
37 刘宝华, 魏东, 杨向东, 高峰, 钱群, 李凡, 付涛, 屈景辉, 任彦武, 江从庆, 童卫东, 张安平, 李春穴, 吴劲松, 李光焰. 不同术式对慢传输型便秘患者的疗效、营养和健康状况的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 2265-2269
38 代全武, 喻家菊, 兰明银, 喻琳, 刘全, 黄东, 罗芳. 结肠旷置术治疗顽固性慢传输型便秘. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 394-396
39 刘宝华, 付涛. 慢传输型便秘的外科治疗进展. 第三军医大学学报 2013; 35: 2255-2258
40 丁召, 陈钰, 钱群. 全结肠旷置加回直逆蠕动侧侧吻合术治疗高龄慢传输型便秘. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 637-640
41 魏东, 蔡建, 赵艇, 张剑锋, 张远耀, 杨维维. 腹腔镜结肠旷置逆蠕动盲直肠吻合术治疗老年慢传输型便秘的临床效果. 第三军医大学学报 2013; 35: 2270-2273
42 Leahy PF, Barmenberg JJ, Meijer DW. Laparoscopic colon surgery: a difficult operation made easy. *Surg Endosc* 1994; 8: 992
43 Hsiao KC, Jao SW, Wu CC, Lee TY, Lai HJ, Kang JC. Hand-assisted laparoscopic total colectomy for slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 419-424 [PMID: 18193433 DOI: 10.1007/s00384-007-0431-7]
44 Ho YH, Tan M, Eu KW, Leong A, Choen FS. Laparoscopic-assisted compared with open total colectomy in treating slow transit constipation. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 562-565 [PMID: 9287926 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1997.tb02039.x]
45 Kessler H, Hohenberger W. Laparoscopic total colectomy for slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 860-861 [PMID: 15768180 DOI: 10.1007/s10350-005-0036-6]
46 魏东, 蔡建, 赵艇, 张辉, 张远耀, 张剑锋, 曹永丽. 回盲部保留长度对腹腔镜结肠次全切除逆蠕动盲直肠吻合术疗效的影响. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 454-458
47 Fu T, Zhao S, Li F, Liu B, Tong W. Single-incision laparoscopic subtotal colectomy with cecorectal anastomosis for slow transit constipation. *Tech Coloproctol* 2016; 20: 135-137 [PMID: 26568050 DOI: 10.1007/s10151-015-1391-5]
48 赵松, 王李, 童卫东, 叶景旺, 刘正勇, 李凡, 付涛, 刘

宝华. 单孔腹腔镜结肠次全切除联合盲肠直肠逆蠕动吻合术治疗慢传输型便秘. 中华消化外科杂志 2014; 13: 650-653

49 Yu S, Deng JZ, Peng X, Zhou YH, Cheng LQ, Lin YB, Zhu JC, Luo TD. Comparison of laparoscopic subtotal colectomy with posterior vaginal suspension and laparoscopic subtotal colectomy with transvaginal repair for patients with slow-transit constipation complicated with rectocele: a non-randomized comparative study in a single center. *Surg Endosc* 2016; 30: 2759-2765 [PMID: 26487219 DOI: 10.1007/s00464-015-4547-5]

50 Laubert T, Kleemann M, Roblick UJ, Bürk C, Schorcht A, Hildebrand P, Bruch HP. Laparoscopic resection rectopexy as treatment for obstructive defecation syndrome. *Zentralbl Chir* 2012; 137: 357-363 [PMID: 22933009 DOI: 10.1055/s-0032-1315125]

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》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：https://www.baishideng.com

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1446-1453

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1446

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

述评 EDITORIAL

消化系肿瘤循环微小RNA研究进展

罗宇霖, 任美萍, 罗 茂

背景资料

循环微小RNA(microRNA, miRNA)作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物, 不仅可以反应早期肿瘤的存在, 而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性. 这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物, 并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略.

罗宇霖, 任美萍, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

基金项目: 四川省教育厅重点基金资助项目, No. 16ZA0178; 泸州市科技局基金资助项目, Nos. 2016LZXNYD-J24, 2016-R-70(11/24), 2016-R-70(8/24).

作者贡献分布: 本文由罗宇霖与任美萍完成; 罗茂审校.

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心.
luomao20050908@163.com
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2017-03-18
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-08

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

Circulating microRNAs in digestive system malignancies

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.

Supported by: Scientific Research Fund of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0178; and the Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau of Sichuan Province, No. 2016LZXNYD-J24, No. 2016-R-70(11/24) and No. 2016-R-70(8/24).

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2017-03-18
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-08

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding RNAs (21-25 nt) that regulate mRNA expression at the post-transcriptional level and play important oncogenic or tumor-suppressing roles. Specific miRNA expression profiles have been identified in various types of cancer patients. Recent studies have found that cell-free miRNAs can stably survive in plasma and serum, and their presence in blood has attracted the attention of researchers due to their potential as non-invasive biomarkers. Circulating miRNAs have emerged as tumor-related biomarkers that can not only reflect the presence of tumors in early stages, but also detect tumor development, recurrence, and drug sensitivity. This methodology for liquid biopsy provides non-invasive and regenerative biomarkers and offers a novel treatment strategy for individual cancer patients. This article reviews the recent progress in research of circulating miRNAs in digestive system malignancies, and discusses the potential use of circulating miRNAs as diagnostic markers or therapeutic targets.

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

Key Words: Circulating microRNA; Non-invasive; Biomarker; Digestive system cancer

Luo YL, Ren MP, Luo M. Circulating microRNAs in digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1446-1453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1446

摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度的小分子非编码RNA, 在转录后水平调节靶基因mRNA表达, 并在多种肿瘤的发生和发展中过程中发挥重要的促癌或抑癌作用. 不同肿瘤类型有着各自特异性miRNA表达谱. 近来研究发现游离的miRNA可稳定地存在于血清和血浆中, 并作为一个潜在的非侵入性生物标志物, 该研究领域已成为当前临床研究的热点. 循环中的miRNA作为肿瘤相关生物标志物, 不仅可以反应早期肿瘤的存在, 而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性. 这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物, 并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略. 本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤的研究进展, 并探讨了其作为消化系恶性肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点的发展前景.

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

关键词: 循环微小RNA; 非侵袭性; 生物标志物; 消化系肿瘤

核心提要: 本文综述了近年循环微小RNA(microRNA, miRNA)在消化系恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的研究进展, 展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1446-1453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1446

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度小分子非编码RNA, 他可以通过与靶mRNA的3'-UTR区互补导致其降解或抑制蛋白翻译, 从而在人体生命活动中具有广泛的调控作用. 近年研究[1]发现不同的肿瘤患者存在特异性差异表达的循环miRNA表达谱, 循环miRNA可作为促癌或抑癌基因参与肿瘤发生、发展、转归过程. 继Mitchell等[2]首次报道循环miRNA可作为实体肿瘤患者的潜在临床诊断标志物之后, 循环miRNA作为肿瘤过程中一种潜在的非侵袭性和持续表达的生物标志物, 已成为近年来临床关注的焦点和前沿热点. 研究[3]指出, “液体活检”这个概念有望给肿瘤患者提供一种理想的个体化治疗策略, 使“精准医学”逐渐发展到临床肿瘤领域. 本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤中的研究进展, 揭示消化系肿瘤miRNA参与的分子调控机制, 展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

研发前沿

越来越多的研究揭示循环miRNA在消化系肿瘤癌细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性的重要调控机制. 但由于循环miRNA上下游调控网络的复杂性, 以及循环miRNA的分离纯化等实验技术的局限性, 循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还有待更深入的研究工作与临床实践.

1 循环miRNA的生物学特性

Chim等[4]利用qRT-PCR检测孕妇胎盘源血浆中多个miRNA的表达水平, 首次揭示miRNA可存在于循环血液中. 研究[2]表明, 胞外核酸特别是miRNA不仅可以通过细胞裂解如肿瘤细胞的坏死凋亡等过程产生, 也可以通过肿瘤细胞主动分泌生成. Arroyo等[5]研究发现AGO2(agonaute-2)蛋白作为外周血中miRNA的载体参与miRNA介导的沉默抑制作用. Desgagné等[6]研究发现高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)参与人血浆中miRNA运载相关的细胞间信号转导. 此外, miRNA还可通过另一种机制在外周血中的分泌和转运, Kosaka等[7]研究发现外泌体可装载miRNA, 通过神经酰胺依赖的分泌系统释放转运至受体细胞发挥生物学作用. 循环胞外miRNA可通过微囊泡如外泌体或蛋白复合体的形式(如AGO2或HDL蛋白复合体)使肿瘤衍生的内源性miRNA抵制内源性核酸酶降解作用, 并稳定地存在外周血中且易于检测[5-7]. 进一步发现, 这种小分子的核酸不会受极端环境如高温、极酸、极碱以及多次冻融循环的影响, 这些miRNA序列仍维持高度保守性[8,9]. 循环miRNA相对于组织miRNA更加稳定, 而血清或血浆的获取相对于组织更加方便且创伤小, 提示循环miRNA具备作为一种新型的肿瘤临床诊断标志分子的潜力.

2 循环miRNA与消化系恶性肿瘤

2.1 循环miRNA与食道癌 食道癌(esophageal cancer, EC)是一种发生在食管上皮组织细胞的恶性肿瘤, 是世界常见六大恶性肿瘤之一, EC

相关报道

Chiam等研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5-p和miR-17-5p/miR-94-5-p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和巴雷斯特食道症患者, 其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值, 提示血浆miRNA可作为诊断食管腺癌的生物标志物, 并且联合诊断价值要优于单个miRNA. Wang等研究发现胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加, 独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69, 当4种miRNA联合作为诊断标志物时, 诊断价值高达0.82, 敏感性和特异性分别为64%和89%, 提示这四种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物, 并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高.

的早期发生隐匿, 在中晚期发作就诊后, 存在预后效果不佳且生存率低等问题, 因此, 寻找特异性的早期诊断以及预后评价方法对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义[10]. 研究显示, EC与循环miRNA差异表达存在密切关联, 提示循环miRNA可能作为EC特异性诊断标志物. 例如, Maru等[11]研究发现从巴雷斯特食道症(Barrett's esophagus, BE)发展到食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)过程中, miR-196a表达水平逐渐升高, 并且荧光素酶报告基因实验结果表明miR-196a能够通过靶向抑制角蛋白KRT5、富含脯氨酸的蛋白质SPRR2C和钙结合蛋白S100A9的表达从而促进细胞生长和抗凋亡功能, 提示miR-196a可能是EAC发展过程潜在的诊断标志物. Sun等[12]研究发现食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者血浆miR-718表达较健康对照组明显降低, 而术后患者血浆miR-718表达水平显著高于术前患者, 进一步ROC曲线分析血浆miR-718对ESCC患者、早期Tis-T1患者和早期TNM 0-Ⅰ患者的诊断价值, 结果显示3组患者ROC曲线下面积(area under curve, AUC)值分别达到0.715、0.689和0.620, 提示血浆miR-718是可能的ESCC诊疗标志物. Takeshita等[13]研究证实血浆miR-1246与EC患者肿瘤浸润, 淋巴结转移与远端转移密切相关, 是影响患者生存率的一个独立危险因素. Chiam等[14]研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5-p、miR-17-5p/miR-94-5-p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和BE患者, 其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值, 提示血浆miRNA可作为诊断EAC的生物标志物, 并且联合诊断价值要优于单个miRNA.

2.2 循环miRNA与胃癌 胃癌(gastric carcinoma, GC)是多因素导致的一种常见恶性肿瘤, 在我国及其他发展中国家, GC的发病率较高[15]. 研究表明, miRNA在GC发生发展过程发挥着重要调控作用, 并且部分研究指出外周血中miRNA的异常表达可作为GC早期诊断和检测指标[16-21]. 例如, Jiang等[17]研究发现GC组织中miR-421过表达, 进一步研究显示抑制miR-421能够抑制MGC-803和SGC-7901 GC细胞的生长, 提示miR-421在GC形成过程中可能起着促癌作用. Negrini等[18]发现miR-17-5p在GC中表达显著上调, 而过表达的miR-17-5p可通过抑制视网膜母细胞细胞瘤基因(抑癌基因)的活性, 从而发挥促进癌细胞生长的作用, 提示miR-17-5p是可能的促癌基因. Liu等[19]应用二代高通量测序技术检测GC患者和正常志愿者血清miRNA, 结果显示GC患者血清内有19种miRNA表达明显升高, 进一步研究发现其中miR-1、miR-34、miR-423-5p和miR-20a 4种血清miRNA是潜在的GC诊断分子标志物, 并且4种血清miRNA联合诊断GC的灵敏性和特异性要远高于传统血清肿瘤标志物CEA和CA19-9, 提示这4种血清miRNA可作为监测GC发生发展阶段的灵敏标志物. Tsujiura等[20]研究发现miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b在GC患者血浆中呈高表达规律, 进一步分析术后GC患者血浆miRNA表达变化, 结果显示血浆miR-21和miR-106b在患者接受手术后明显降低; 同时ROC曲线分析结果显示miR-106a/let-7a诊断AUC值高达0.879, 提示这些miRNA是潜在的GC诊断标志物. 另外, Li等[21]研究发现, let-7a、miR-10b、miR-21、miR-30a-5p、miR-126、miR-223和miR-338的组合能预测肿瘤患者的总体生存率(overall survival, OS)和无复发生存率, 提示这7个miRNA与可作为GC患者预后复发的监测标志物, 为后续治疗提供正确的方向.

2.3 循环miRNA与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一个多阶段、多步骤发展的病变过程, 作为癌症病死率极高的一种恶性肿瘤, 早期的临床诊疗是有效降低CRC发病率和病死率的关键[22,23]. 研究表明, 循环miRNA在CRC的发生、发展中发挥着非常重要的作用, 提示部分循环miRNAs可成为结CRC患者潜在的诊断、治疗及预后评价的标志物. Ng等[24]研究发现CRC血浆与组织miRNA的表达情况具有一定程度的一致性, 其中miR-95、miR-135b、miR-17a-3p、miR-222和miR-92a均呈过表达规律, 进一步发现血浆miR-17-3p和miR-92a的高表达与CRC发生发展密切相关, 其中miR-92a诊断灵敏度为89%, 特异性为70%, miR-17-3p诊断灵敏度为64%, 特异性为70%. 该研究还发现, CRC术

后患者血浆内miR-17-3p和miR-92a表达水平明显降低, 提示CRC细胞能够分泌异常表达的miRNA进入循环血液, 推测这些循环miRNA可成为CRC复发和检测的指标. 同时, Ogata-Kawata等[25]研究发现早期原位CRC患者血清外泌体中7种miRNA(let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223和miR-23a)的表达水平明显高于正常对照组, 而这些血清外泌体miRNA在患者术后表达水平明显下调, 提示这7种血清外泌体miRNA可成为CRC诊断和术后检测标志物. Giráldez等[26]研究发现CRC患者血浆miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-15b、miR-29a、miR-335等5个miRNA表达呈上调规律, 提示这些血浆miRNA是潜在的CRC诊断标志物, 其中只有血浆miR-18a在结肠高级别腺瘤患者中表达升高, 表明在肿瘤的不同阶段循环miRNA表达具有相应的时空特异性. Slaby等[27]研究显示CRC患者体内上调表达miR-21与淋巴结阳性及远程转移密切相关, 且高表达miR-21的CRC患者存在临床辅助疗法反应较差及CRC三期患者易迅速复发等特点, 提示miR-21可能是重要的CRC预后分子标志物.

2.4 循环miRNA与肝癌 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化系发病率很高的恶性肿瘤, 具有致死率高、侵袭力强等特点. 早期HCC治疗手段以外科手术切除或肝移植为主, 生存率为70%[28], 然而, 临床就诊的患者多发展为中晚期HCC, 此时大多已发生血行转移, 治疗效果和预后都较差, 而当前临床常用筛查手段如血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和影像学检查对早期HCC诊断能力受限, 因此, 临床寻找HCC早期特异性的诊断标志物显得尤为迫切. 研究[29]显示, 血浆中的miRNAs不仅与HCC发生相关, 还能在一定程度调节HCC细胞的侵袭和转移. Lin等[30]研究证实miR-423能够靶向抑制p21Cip1/Waf1表达从而促进HCC的形成. Li等[31]发现miR-99a能通过诱导G_1期细胞周期发生阻滞从而抑制肿瘤细胞生长, 研究进一步发现miR-99a模拟物可靶向作用于胰岛素样生长因子-Ⅰ型受体和mTOR信号通路从而下调细胞周期蛋白的表达, 提示miR-99a是潜在肿瘤抑制因子. Yuan等[32]研究发现调节组蛋白脱乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)/Sp1/miR-200a通路能够诱导miR-99a表达下调, 并且下调表达miR-200a可与HDAC4相互作用可以抑制HCC细胞的增殖和迁移, 暗示HDAC4/Sp1/miR-200a调控网络可作为HCC的潜在治疗靶点. Cho等[33]研究显示乙型肝炎病毒相关性HCC患者在接受射频消融术治疗后, 体内循环miR-122是影响患者OS的独立高危因素, 提示循环miR-122可作为HCC患者预后的评估标志物. Liu等[34]研究发现HCC患者血清miR-15b、miR-21、miR-130b及miR-183呈高表达水平, 而术后患者血清中这些miRNA表达明显降低, 研究进一步发现miR-15b及miR-130作为HCC联合诊断指标的敏感性和特异度性分别高达98.2%和91.5%, 且在低表达AFP(<20 mg/mL)的HCC患者中诊断敏感度达96.7%, 提示HCC患者血清中部分特异性表达miRNA可能作为HCC有效的诊断标志物.

2.5 循环miRNA与胰腺癌 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PCa)在我国的发病率和病死率呈逐年上升趋势. 目前临床上常用CA19-9作为PCa的诊断标志物, 但主要应用于辅助诊断和预后评判, 不能作为独立的诊断标志物[35]. 研究[36]发现PCa患者组织、外周血中存在特异性差异表达miRNA, 并且这些miRNA在PCa早期就已出现异常表达, 提示这些miRNA有望成为PCa诊断的新型标志物. Kong等[37]比较胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)、慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和健康个体中血清miRNA表达, 结果发现血清miR-21的表达可以将这三者区分, 另外血清中显著上调表达的miR-196a可以将不可切除的Ⅲ期和Ⅳ期PDAC和可切除的Ⅰ期和Ⅱ期PDAC患者区分, 提示血清miR-196a可能是PDAC预后评估标志物. Liu等[38]研究证实血浆中7种miRNA(miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191)对鉴别不同发展阶段的PCa具有很高的灵敏性和特异性, 并且能准确的诊断PCa和CP患者, 进一步研究表明miR-21表达水平与PCa患者的OS密切相关. Wang等[39]研究发现PDAC患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加, 独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69, 当4种miRNA联合作为诊断标志物时, 诊断价值高达0.82, 敏感性和特异性分

创新盘点

本文总结了循环miRNA在消化系恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的作用, 包括诊断、治疗及预后等方面, 为循环miRNA在肿瘤精准医学的发展提供初步探讨.

应用要点
本文对与消化系恶性肿瘤相关的循环miRNA进行了归纳综述，对当前临床实践有一定理论参考价值，有助于这类肿瘤的预防、诊疗和预后，以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点.

别为64%和89%, 提示这4种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物, 并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高. Yu等[40]研究发现miR-96可直接靶向作用于k-Ras致癌基因, 从而抑制胰腺细胞的增殖和迁移, 提示miR-96在PCa和其他KRAS相关肿瘤中都具有潜在的诊疗作用.

3 循环miRNA与化疗反应性预测

目前, 许多化疗药物对恶性肿瘤的治疗效果逐渐减退, 其原因大多与癌症患者对化疗药物产生敏感性降低有关. 研究[41,42]显示, 外周循环中检测到与肿瘤密切相关的miRNA可影响癌症患者对化疗药物的敏感性, 提示部分循环miRNA可作为一种非入侵的生物标志物来预测化疗疗效. Kjersem等[43]研究发现应用5-氟尿嘧啶/奥沙利铂治疗前无化疗反应组患者血浆miRNA的表达水平明显高于化疗反应组, 提示治疗前血浆miRNA水平的升高与化疗耐受的形成有关, 但具体机制尚不清楚. Tanaka等[44]研究发现血清miR-200c的过表达与ESCC患者化疗疗效不佳以及无进展生存期缩短有关, 进一步多变量分析发现血清miR-200c的表达水平可作为应用新辅助疗法的EC患者最有价值的预后指标, 提示血清miR-200c可预测EC患者在应用顺铂为主的新辅助化疗方案后对药物的反应性以及预后效果; 该研究小组[45]进一步证实血清中过表达的miR-27a/b与患者对化疗的敏感性呈负相关, 而血清中高表达的miR-27b与明确病因生存率的缩短相关, 并且过表达miR-27b的患者比低表达miR-27b患者预后效果要稍差. Komatsu等[46]研究发现循环miR-21作为一种致癌基因能够明显提升ESCC对化疗药物的耐药性, 可作为预测ESCC患者对化疗耐药性的血浆预测标志物, 并且多变量分析发现高水平miR-21预处理浓度是产生化疗耐药性的一个独立风险因素. Miyamae等[47]研究发现血浆中高表达的miR-744会使非手术指征的PCa患者在接受吉西他滨为主的化疗方案后生存期缩短, 研究进一步证实了PCa细胞中过表达的miR-744会诱导细胞对吉西他滨产生极大的耐药性. 综合文献提示部分循环miRNA的确与化疗药物的敏感性密切相关, 可作为化疗效果预测标志物, 然而目前利用循环miRNA预测肿瘤患者化疗疗效的技术尚未成熟, 仍需进一步的深入研究和探讨.

4 结论

近年来肿瘤诊疗技术取得迅猛发展, 临床出现多种肿瘤治疗方法如放化疗等, 已较好的延长了肿瘤患者的生存率. 随着大量消化系肿瘤相关miRNA的发现, miRNA已成为肿瘤治疗的一个新的突破点, 越来越多的研究表明部分循环miRNA的异常表达与肿瘤癌细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性密切相关[1,48]. 循环miRNA可作为促癌或抑癌基因在肿瘤多个调控网络发挥其功能影响肿瘤发生、发展以及转归过程. 研究指出, miRNA在消化系肿瘤患者循环中的特异性差异表达及其在外周血中可稳定存在并持续表达的特性, 使得部分消化系肿瘤患者循环miRNA有望成为新一代的生物标志物, 如表1所示. 循环miRNA能够多方面地运用于临床癌症治疗如肿瘤筛查、早期诊断、治疗效率评估以及肿瘤生长和复发监测[16,49]. 并且, 循环miRNA因其非侵入性和稳定性, 在未来肿瘤的综合治疗中有望替代传统的生物指标来指导临床医生制定治疗方案.

虽然大量循环miRNA在肿瘤过程中作用机制研究已取得较大进展, 然而循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还存在诸多困难. 例如, 循环miRNA作为癌症患者标志物也具有一定的局限性, 其主要原因是, 单个miRNA的表达还不能作为特定癌症的生物标志物, 因为多个miRNA高表达不仅与单独一种类型的肿瘤有关, 还与其他类型的肿瘤或疾病有联系; 而且, 根据肿瘤类型的不同, 一些miRNA有着相反的表达模式. 因此, 只有全面地挖掘不同类型肿瘤中miRNA不同的表达模式或者表达特征才能给临床医生提供更可靠的参考依据. 另一方面, 成熟miRNA主要是以miRNA/Ago蛋白复合体的形式存在[1], 蛋白复合体的存在对循环miRNA的提取造成了一定的困难, 但是miRNA一旦不以复合体的形式存在就极易降解, 易受血清中原本存在的大量的RNase破坏, 而且循环中miRNA的含量明显要低于组织中的表达. 因此, 寻找一种有效分离纯化循环miRNA的方法有助于我们进一步研究循环miRNA的分子调控机制及其生物学功能, 从而为循环miRNA在临床的广泛应用提供

表 1 消化系恶性肿瘤循环miRNA标志物

肿瘤类型	表达水平	与肿瘤诊断相关	与肿瘤预测和预后相关	与肿瘤化疗敏感性相关	参考文献
食道癌	高	miR-196a、RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/ miR-15b-5p	miR-1246	miR-200c、miR-27a/b、miR-21	[11-14,43-46]
	低	miR-718、miR-30a-5p /miR-324-5-p			
胃癌	高	miR-1、miR-34、miR-423-5p、miR-20a、miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b	miR-21		[19-21]
	低	miR-141、 miR-1233	miR-203		
结直肠癌	高	miR-17-3p、miR-92a、let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223、miR-23a、miR-18a、miR-19a/b、miR-15b、miR-29a、miR-335	miR-17-3p、miR-21		[24-27]
	低				
肝癌	高	miR-15b、miR-2l、miR-130b、miR-183	miR-128-2		[29,33-34]
	低		miR-122		
胰腺癌	高	miR-21、miR-196a、miR-210、miR-155、miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185、miR-191	miR-21、miR-196a	miR-744	[37-39,47]
	低	miR-375			

miRNA: 微小RNA.

名词解释

循环微小RNA(miRNA): 指外周循环血浆或血清内存在的一类长度为21-25个核苷酸的内源性非编码RNA, 能够通过与靶基因3'-非翻译区结合并在转录后水平负调控基因的表达;

液体活检: 指以体液标本包括血液、尿液等中细胞及核酸的检测, 分为循环肿瘤细胞和游离核酸两大类;

精准医学: 指是通过基因组学、蛋白质组等组学以及医学前沿分子技术, 对于大数据人群与特定疾病类型进行生物标志物的筛查、鉴定及应用, 从而精确寻找到疾病的根源及治疗靶点, 最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的, 提高疾病诊治及预防效益.

重要的理论及实践依据.

5 参考文献

1 Hata A, Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2016; 51: 121-134 [PMID: 26628006 DOI: 10.3109/10409238.2015.1117054]

2 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]

3 Millner LM, Strotman LN. The Future of Precision Medicine in Oncology. *Clin Lab Med* 2016; 36: 557-573 [PMID: 27514468 DOI: 10.1016/j.cll.2016.05.003]

4 Chim SS, Shing TK, Hung EC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem* 2008; 54: 482-490 [PMID: 18218722 DOI: 10.1373/clinchem.2007.097972]

5 Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5003-5008 [PMID: 21383194 DOI: 10.1073]

6 Desgagné V, Guay SP, Guérin R, Corbin F, Couture P, Lamarche B, Bouchard L. Variations in HDL-carried miR-223 and miR-135a concentrations after consumption of dietary trans fat are associated with changes in blood lipid and inflammatory markers in healthy men - an exploratory study. *Epigenetics* 2016; 11: 438-448 [PMID: 27099924 DOI: 10.1080/15592294.2016.1176866]

7 Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 17442-17452 [PMID: 20353945 DOI: 10.1074/jbc.M110.107821]

同行评价

本文综述消化系肿瘤循环微小RNA研究进展, 文章结构合理, 内容详尽, 有一定的价值.

8 Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, Tsujiura M, Takeshita H, Hirajima S, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Okamoto K, Otsuji E. Circulating MicroRNAs: A Next-Generation Clinical Biomarker for Digestive System Cancers. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1459 [PMID: 27598137 DOI: 10.3390/ijms17091459]

9 Chakraborty C, Das S. Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 5705-5714 [PMID: 26831657 DOI: 10.1007/s13277-016-4907-3]

10 程蕾, 凌志强, 毛伟敏. microRNA在食管癌中的特征. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2434-2441

11 Maru DM, Singh RR, Hannah C, Albarracin CT, Li YX, Abraham R, Romans AM, Yao H, Luthra MG, Anandasabapathy S, Swisher SG, Hofstetter WL, Rashid A, Luthra R. MicroRNA-196a is a potential marker of progression during Barrett's metaplasia-dysplasia-invasive adenocarcinoma sequence in esophagus. *Am J Pathol* 2009; 174: 1940-1948 [PMID: 19342367 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080718]

12 Sun L, Dong S, Dong C, Sun K, Meng W, Lv P, Yin H, Ming L, He F. Predictive value of plasma miRNA-718 for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 265-273 [PMID: 26756617 DOI: 10.3233/CBM-150564]

13 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]

14 Chiam K, Wang T, Watson DI, Mayne GC, Irvine TS, Bright T, Smith L, White IA, Bowen JM, Keefe D, Thompson SK, Jones ME, Hussey DJ. Circulating Serum Exosomal miRNAs As Potential Biomarkers for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1208-1215 [PMID: 25943911 DOI: 10.1007/s11605-015-2829-9]

15 Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46 [PMID: 26618334 DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031]

16 Azarbarzin S, Feizi MA, Safaralizadeh R, Kazemzadeh M, Fateh A. The Value of MiR-383, an Intronic MiRNA, as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Intestinal-Type Gastric Cancer. *Biochem Genet* 2017; 55: 244-252 [PMID: 28243881 DOI: 10.1007/s10528-017-9793-x]

17 Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, Zhang Y. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010; 45: 17-23 [PMID: 19802518 DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6]

18 Negrini M, Nicoloso MS, Calin GA. MicroRNAs and cancer--new paradigms in molecular oncology. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 470-479 [PMID: 19411171 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.03.002]

19 Liu R, Zhang C, Hu Z, Li G, Wang C, Yang C, Huang D, Chen X, Zhang H, Zhuang R, Deng T, Liu H, Yin J, Wang S, Zen K, Ba Y, Zhang CY. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 784-791 [PMID: 21112772 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025]

20 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]

21 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]

22 周彤, 李利发. MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3362-3372

23 Becker EA, Griffith DM, West BT, Janz NK, Resnicow K, Morris AM. Potential Biases Introduced by Conflating Screening and Diagnostic Testing in Colorectal Cancer Screening Surveillance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1850-1854 [PMID: 26491056 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0359]

24 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]

25 Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, Honma Y, Yamada Y, Furuta K, Gunji T, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Watanabe M, Nakagama H, Yokota J, Kohno T, Tsuchiya N. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014; 9: e92921 [PMID: 24705249 DOI: 10.1371/journal.pone.0092921]

26 Giráldez MD, Lozano JJ, Ramírez G, Hijona E, Bujanda L, Castells A, Gironella M. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 681-688.e3 [PMID: 23267864 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009]

27 Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, Nenutil R, Vyzula R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402 [PMID: 18196926 DOI: 10.1159/000113489]

28 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 29: 4048-4057

29 Zhuang L, Xu L, Wang P, Meng Z. Serum miR-128-2 serves as a prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0117274 [PMID: 25642945 DOI: 10.1371/journal.pone.0117274]

30 Lin J, Huang S, Wu S, Ding J, Zhao Y, Liang L, Tian Q, Zha R, Zhan R, He X. MicroRNA-423 promotes cell growth and regulates G(1)/S transition by targeting p21Cip1/Waf1 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1641-1647 [PMID: 21890460 DOI: 10.1093/carcin/bgr199]

31 Li D, Liu X, Lin L, Hou J, Li N, Wang C, Wang P, Zhang Q, Zhang P, Zhou W, Wang Z, Ding G,

Zhuang SM, Zheng L, Tao W, Cao X. MicroRNA-99a inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *J Biol Chem* 2011; 286: 36677-36685 [PMID: 21878637 DOI: 10.1074/jbc.M111.270561]

32 Yuan JH, Yang F, Chen BF, Lu Z, Huo XS, Zhou WP, Wang F, Sun SH. The histone deacetylase 4/SP1/microrna-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 2025-2035 [PMID: 21837748 DOI: 10.1002/hep.24606]

33 Cho HJ, Kim JK, Nam JS, Wang HJ, Lee JH, Kim BW, Kim SS, Noh CK, Shin SJ, Lee KM, Cho SW, Cheong JY. High circulating microRNA-122 expression is a poor prognostic marker in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who undergo radiofrequency ablation. *Clin Biochem* 2015; 48: 1073-1078 [PMID: 26129878 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.019]

34 Liu AM, Yao TJ, Wang W, Wong KF, Lee NP, Fan ST, Poon RT, Gao C, Luk JM. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000825 [PMID: 22403344 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000825]

35 孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3663-3669

36 Johansen JS, Calatayud D, Albieri V, Schultz NA, Dehlendorff C, Werner J, Jensen BV, Pfeiffer P, Bojesen SE, Giese N, Nielsen KR, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK. The potential diagnostic value of serum microRNA signature in patients with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 2312-2324 [PMID: 27464352 DOI: 10.1002/ijc.30291]

37 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]

38 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]

39 Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzesse JL, Frazier ML, Killary AM, Sen S. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res* (Phila) 2009; 2: 807-813 [PMID: 19723895 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0094]

40 Yu S, Lu Z, Liu C, Meng Y, Ma Y, Zhao W, Liu J, Yu J, Chen J. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6015-6025 [PMID: 20610624 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4531]

41 Zhu W, Shao Y, Peng Y. MicroRNA-218 inhibits tumor growth and increases chemosensitivity to CDDP treatment by targeting BCAT1 in prostate cancer. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1570-1577 [PMID: 28052414 DOI: 10.1002/mc.22612]

42 Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS, Gambhir S, Vyas D. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8284-8292 [PMID: 26217080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284]

43 Kjersem JB, Ikdahl T, Lingjaerde OC, Guren T, Tveit KM, Kure EH. Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line oxaliplatin-based treatment. *Mol Oncol* 2014; 8: 59-67 [PMID: 24119443 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.001]

44 Tanaka K, Miyata H, Yamasaki M, Sugimura K, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S607-S615 [PMID: 23838916 DOI: 10.1245/s10434-013-3093-4]

45 Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, Fukuda S, Kanemura T, Yamashita K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Wada H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts. *Carcinogenesis* 2015; 36: 894-903 [PMID: 26026166 DOI: 10.1093/carcin/bgv067]

46 Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating miR-21 as an independent predictive biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1511-1523 [PMID: 27508093]

47 Miyamae M, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Hirajima S, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Konishi H, Shiozaki A, Morimura R, Ikoma H, Ochiai T, Okamoto K, Taniguchi H, Otsuji E. Plasma microRNA profiles: identification of miR-744 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 1467-1476 [PMID: 26505678 DOI: 10.1038/bjc.2015.366]

48 Troiano G, Boldrup L, Ardito F, Gu X, Lo Muzio L, Nylander K. Circulating miRNAs from blood, plasma or serum as promising clinical biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review of current findings. *Oral Oncol* 2016; 63: 30-37 [PMID: 27938997 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.001]

49 Díaz S. Determinants of lactational amenorrhea. *Suppl Int J Gynecol Obstet* 1989; 1: 83-89 [PMID: 2803576 DOI: 10.1002/cam4.973]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1454-1460

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1454

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究

方 旭, 边 云, 陈士跃, 陆建平, 王 莉

背景资料

大多数胰腺癌诊断明确时已属中晚期. 大量的文献资料表明, 手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 多于诊断后1年内死亡, 术后5年生存率<5%, 平均生存期仅15-19 mo. 由此可见, 早期诊断改善预后的关键. 通过对比胰腺癌瘤体与瘤旁组织代谢物差异, 为早期诊断提供依据.

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉, 第二军医大学附属长海医院影像医学科 上海市 200433

方旭, 在读硕士, 主要从事腹部影像诊断研究.

基金项目: 上海市科学技术委员会医学引导类科技计划基金资助项目, No. 14411960100.

作者贡献分布: 数据分析与论文撰写由方旭完成; 数据采集由方旭与陈士跃完成; 论文修改由边云完成; 审阅由陆建平与王莉完成.

通讯作者: 王莉, 教授, 主任医师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 第二军医大学附属长海医院影像医学科.
wangli@smmu.edu.cn
电话: 021-31162147

收稿日期: 2017-03-10
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer

Xu Fang, Yun Bian, Shi-Yue Chen, Jian-Ping Lu, Li Wang

Xu Fang, Yun Bian, Shi-Yue Chen, Jian-Ping Lu, Li Wang, Department of Radiology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Medical Guide Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, No. 14411960100.

Correspondence to: Li Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. wangli@smmu.edu.cn

Received: 2017-03-10
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To assess the difference in the metabolites of tumor and peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia (PanIN) tissues and assess tumor differentiation in pancreatic cancer by ^{1}H magnetic resonance spectroscopy (^{1}H MRS).

METHODS

Forty-seven patients with histopathologically confirmed pancreatic duct adenocarcinoma, including 17 with poorly differentiated tumors and 30 with moderately differentiated tumors, were included in this study. Before operation, respiration-triggered water suppression point-resolved spectroscopy (PRESS) sequence of ^{1}H MRS was used for detection of metabolites in tumor and peritumoral PanIN tissues to calculate the ratio of choline-containing metabolites (CCM) peak area to lipid (Lip) peak area (CCM/Lip), the ratio of cholesterol and unsaturated fatty acids (Chol+Unsat) peak area to Lip peak area (Chol+Unsat/Lip), and the ratio of Chol+Unsat peak area to CCM peak area (Chol+Unsat/CCM). The paired sample *t* test was used for comparing metabolites in tumors and peritumoral PanIN tissues. The independent sample *t* test was used for comparing metabolites in poorly and

同行评议者

唐哲, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院普外科; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科; 张海蓉, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

moderately differentiated tumors of pancreatic duct adenocarcinoma.

RESULTS

^{1}H MRS data of tumor and peritumoral PanIN tissues were both obtained in 24 patients. The ratios of CCM/Lip and Chol+Unsat/Lip were significantly higher in tumors than in peritumoral PanIN tissues (0.266 ± 0.084 *vs* 0.200 ± 0.081, 0.324 ± 0.109 *vs* 0.258 ± 0.092, $P < 0.05$), but the ratio of Chol+Unsat/CCM had no statistical difference between tumor and peritumoral Pan IN tissues. The ratios of CCM/Lip, Chol+Unsat/Lip, and Chol+Unsat/CCM had no statistical differences between poorly and moderately differentiated tumors of pancreatic duct adenocarcinoma.

CONCLUSION

^{1}H MRS can be used to distinguish tumor and peritumoral PanIN tissues in pancreatic cancer, but cannot be used to assess tumor differentiation.

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

Key Words: Pancreas; Pancreatic cancer; Magnetic resonance spectroscopy

Fang X, Bian Y, Chen SY, Lu JP, Wang L. ^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1454-1460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1454

摘要

目的

探讨氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析胰腺癌瘤体与瘤旁导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)病变及肿瘤不同分化程度的代谢物差异.

方法

病理确诊为胰腺导管腺癌的患者47例(低分化17例、中分化30例), 术前均行^{1}H MRS检查, 使用呼吸门控的抑水点分辨波谱序列对肿瘤的瘤体、瘤旁组织进行^{1}H MRS检测. 分析出每个^{1}H MRS数据的胆碱峰(choline-containing metabolites, CCM)/脂肪峰(lipid, Lip)、胆固醇及不饱和脂肪酸峰(cholesterol and unsaturated fatty acids, Chol+Unsat)/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比, 采用配对样本*t*检验比较瘤体和瘤旁组织的代谢物差异, 用独立样本*t*检验比较胰腺导管腺癌低分化组和中分化组的代谢物差异.

结果

同时获得瘤体和瘤旁数据共24例, 瘤体组织的CCM/Lip高于瘤旁组织(0.266±0.084 *vs* 0.200±0.081), 瘤体组织的Chol+Unsat/Lip高于瘤旁组织(0.324±0.109 *vs* 0.258±0.092), 差异均有统计学意义(P<0.05), 瘤体和瘤旁组织的Chol+Unsat/CCM无统计学差异; 胰腺低分化和中分化导管腺癌的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM无统计学差异.

结论

^{1}H MRS对鉴别胰腺癌与瘤旁Pan IN病变具有一定意义, 但不可预测其肿瘤分化程度.

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

关键词: 胰腺; 胰腺癌; 磁共振波谱分析

核心提要: 探讨氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析胰腺癌瘤体与瘤旁导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)病变及肿瘤不同分化程度的代谢物差异. 研究发现瘤体组织的胆碱峰/脂肪峰(lipid, Lip)、胆固醇及不饱和脂肪酸峰/Lip高于瘤旁组织, ^{1}H MRS对鉴别胰腺癌与瘤旁Pan IN病变具有一定意义, 但不可预测其肿瘤分化程度.

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉. 氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1454-1460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1454

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种临床表现隐匿, 早期诊断困难、发展迅速和预后极差的消化系恶性肿瘤. 针对PC特别是早期PC有效的筛查方法迄今仍未找到. 氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析是最具潜力的方法之一[1,2]. MRS分析是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系

研发前沿

如何对胰腺癌做出早期诊断及鉴别诊断仍是研究的热点和难点. 到目前为止, 除了多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)、常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)序列、正电子发射计算机断层成像、超声内镜等检查对胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有较大局限性, 因此探索新的诊断方法是今后面临的挑战.

相关报道
近年来磁共振波谱已在中枢神经系统和前列腺疾病等方面广泛运用, 并且取得一定研究成果, 在胰腺疾病诊断的相关研究报道也越来越多, 并得出具有特征性的代谢产物.

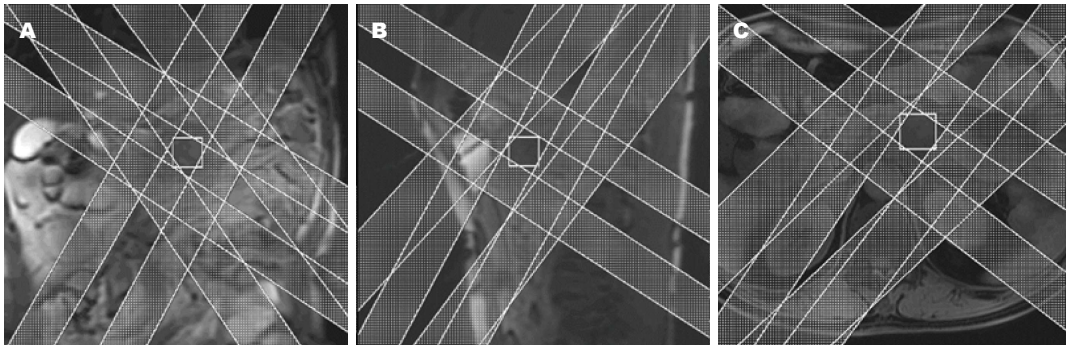


图 1 胰腺癌在体^{1}H MRS分析三平面VOI定位. A: 冠状面; B: 矢状面; C: 横断面. ^{1}H MRS: 氢质子磁共振波谱; VOI: 感兴趣区容积.

列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析[3]. MRS已在中枢神经系统和前列腺疾病取得一定研究成果[4-7]. 国内外学者也在PC与慢性胰腺炎、正常胰腺等研究[8-10]中发现代谢物的差异性. 胰腺导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)是最重要的PC癌前病变[11], 其中Adsay等[12]发现约82%的PC周围发现Pan IN病变. 本文旨在通过对比PC瘤体与瘤旁组织, 以及不同分化程度的PC在^{1}H MRS的代谢物差异, 分析^{1}H MRS对PC的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-05/2016-08在上海长海医院手术及病理确诊的47例胰腺导管腺癌患者, 男性27例, 女性20例, 年龄为40-77岁, 平均年龄为60岁; 中分化导管腺癌30例, 低分化导管腺癌17例; 胰头癌30例, 胰体尾癌17例. 所有患者均在术前1 wk内行^{1}H MRS检查. 病例纳入标准: (1)临床资料提示PC可能性大且准备行手术切除; (2)增强计算机断层扫描或磁共振成像检查胰腺发现乏血供实性肿块, 且病灶直径≥2.0 cm; (3)病理诊断瘤体为胰腺导管腺癌, 瘤旁为Pan IN; (4)无磁共振检查相关禁忌, 生命体征平稳; (5)术前未行放化疗.

1.2 方法

1.2.1 ^{1}H MRS扫描: 采用美国GE Signa Excite 3.0T超导型MR仪进行扫描, 嵌入式线圈用于信号激发, 8通道体部相控阵线圈用于信号接收. 所有患者于MR检查前4 h禁食禁水, 训练呼吸, 尽量减少扫描伪影. 先进行胰腺常规横断面T_1WI、T_2WI、冠状位T_2WI和2D MRCP、DWI扫描, 再进行^{1}H MRS分析, 最后多期增强扫描.

^{1}H MRS分析使用呼吸门控的单体素点分辨波谱(point-resolved spectroscopy, PRESS)序列采集模式, TR3333ms, TE144ms. 选取肿块内部相对均匀的部分作为感兴趣区容积(volume of interest, VOI), 在进行三平面VOI选取时需结合胰腺T_1WI、T_2WI图像, 大小至少需2 cm×2 cm×2 cm, 并且避开肿瘤坏死囊变区和周围血管、肠管和胰胆管区. 为了避免周围组织对VOI的影响, 还需加用上、下、前、后、左、右共计6个方向的饱和带, 如图1. 定位完成后进行预扫描和匀场, 当水峰半高度<25且抑水率>80%后启动^{1}H MRS采集, 时间约3 min 7 s.

1.2.2 瘤旁组织选取和病理取材: 在瘤旁^{1}H MRS的定位一般选取距胰腺肿块边缘周围3 cm之内相对均匀的部分作为VOI(图2A), 其余要求均与瘤体定位相同. 手术后对胰腺标本进行大切片制作, 根据^{1}H MRS定位的位置和病理大切片标本一一对照, 对瘤体和瘤旁组织切片取材、HE染色和病理诊断(图2E).

1.2.3 统计方法: 使用GE工作站软件(Function 6.3.13, GE ADW4.4, United States)所带的SAGE软件包对数据进行后处理, 分别测量PC瘤体和瘤旁两个VOI的^{1}H MRS数据, 恒定出现的代谢物包括位于5.4-5.6 ppm的胆固醇及不饱和脂肪酸峰(cholesterol and unsaturated fatty acids, Chol+Unsat)、4.7 ppm残余水峰、3.2 ppm胆碱代谢物峰(choline-containing metabolites, CCM)及1.3 ppm脂肪峰(lipid, Lip), 如图2. 分析出各代谢物峰下面积, 计算出每个^{1}H MRS数据的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比值.

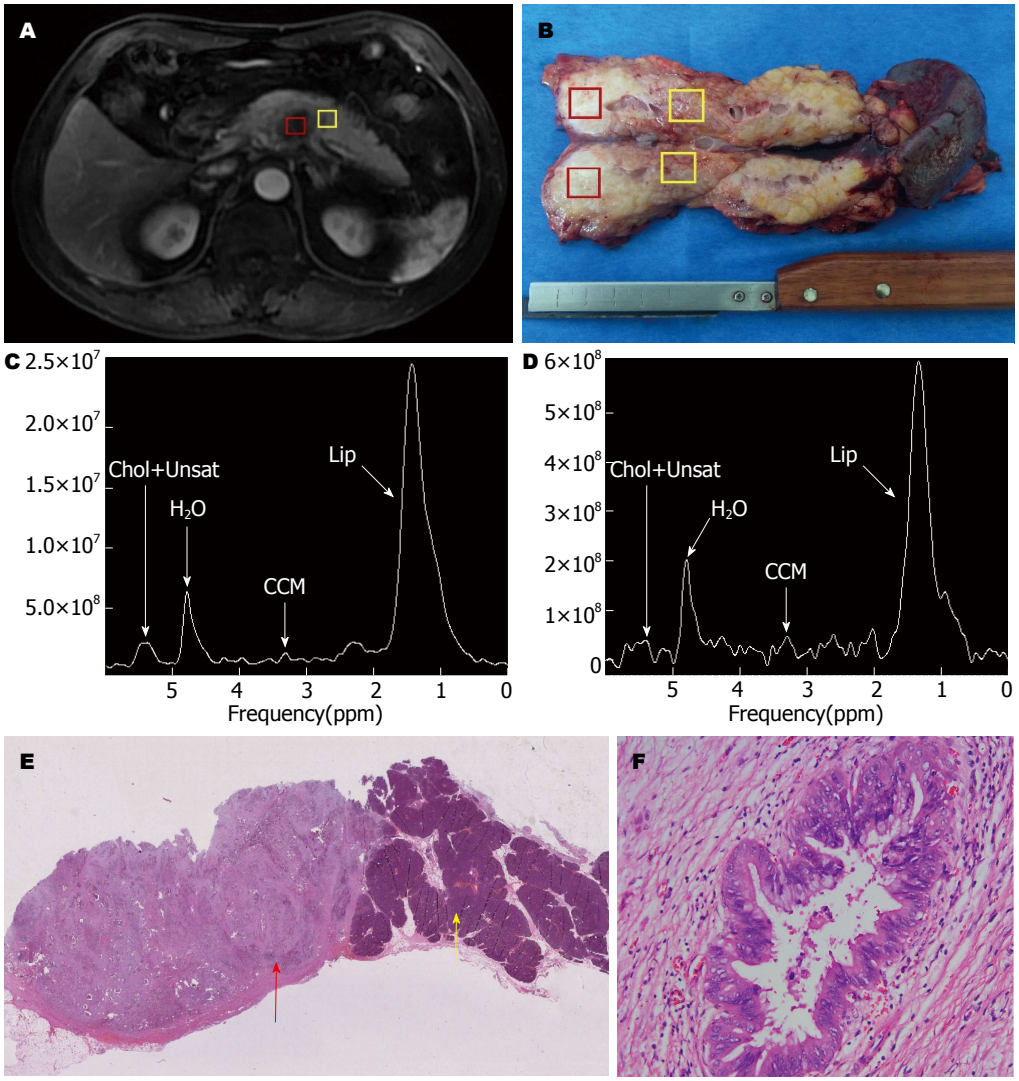


图 2　72岁女性, 胰体部中分化导管腺癌. A: 瘤体(红色)和瘤旁(黄色)在体^{1}H MRS定位; B: 病理大体标本相应的瘤体(红色)和瘤旁(黄色)组织; C: 瘤体^{1}H MRS谱线; D: 瘤旁^{1}H MRS谱线; E: 瘤体(红箭头)和瘤旁(黄箭头)病理大切片; F: 瘤旁Pan IN−2级HE染色图(HE×200). Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸; H_2O: 水; CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 对所有计量资料进行正态检验和方差齐性检验, 计量资料连续性变量若符合正态分布以mean±SD表示. 使用配对样本*t*检验对PC瘤体和瘤旁组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比进行两两比较; 使用独立样本*t*检验对低分化和中分化导管腺癌瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比进行两两比较. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PC瘤体和瘤旁组织对比 由于PC特殊的生长方式, 多数胰头、体癌上游胰管扩张, 瘤旁组织萎缩, 导致VOI过小无法采集数据, 所以同时获取瘤体和瘤旁组织^{1}H MRS数据的患者仅共24例. PC瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip比值明显高于瘤旁组织(均$P<0.05$), 差异有统计学意义(表1); 瘤体和瘤旁组织的Chol+Unsat/CCM比值, 无统计学意义.

2.2 胰腺低分化和中分化导管腺癌对比 胰腺低分化17例和中分化导管腺癌30例的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM比值比较(均$P<0.05$), 差异无统计学意义(表2).

3 讨论

大多数PC诊断明确时已属中晚期, 并且其发病率在全球范围内呈上升趋势[13,14]. 大量的文献资料表明, PC的手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 术后5年生存率

创新盘点

本研究是目前唯一能无创性观察胰腺癌组织代谢及生化变化的技术, 是生物代谢研究的重要工具, 有望成为早期诊断胰腺癌、跟踪肿瘤的变化、观察治疗效果的一种全新、敏感、准确的诊断方法, 对胰腺癌做更深层次的影像学评估.

应用要点

胰腺癌诊断现今常规使用多层螺旋CT或者常规MRI, 但是对于胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有一定局限性. 本文介绍的磁共振波谱从生化代谢组学角度诊断及鉴别胰腺癌, 为临床诊断提供更精准的检查方式, 值得推广.

表 1 胰腺癌瘤体和瘤旁组织比较 (n = 24)

	CCM/Lip	Chol+Unsat/Lip	Chol+Unsat/CCM
瘤体	0.266 ± 0.084	0.324 ± 0.109	0.132 ± 0.066
瘤旁	0.200 ± 0.081	0.258 ± 0.092	0.164 ± 0.079
t值	3.16	2.37	−0.80
P值	0.004	0.027	0.43

CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪; Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸.

表 2 胰腺低分化和中分化导管腺癌比较

	n	CCM/Lip	Chol+Unsat/Lip	Chol+Unsat/CCM
低分化	17	0.262 ± 0.136	0.320 ± 0.116	0.138 ± 0.059
中分化	30	0.270 ± 0.110	0.341 ± 0.146	0.146 ± 0.089
t值		−0.24	−0.52	−0.34
P值		0.82	0.61	0.73

CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪; Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸.

<5%[15,16], 由此可见, 早期发现、早期手术治疗是改善预后的关键. ^{1}H MRS可通过无创性检测分析出活体组织的代谢物改变, 但在胰腺疾病中仍处于研究阶段. 国内外多位学者使用^{1}H MRS研究胰腺疾病的对象大多数是异体对比, 本研究对象为同体的PC瘤旁Pan IN病变与瘤体组织, 避免了个体差异性的影响.

^{1}H MRS限制其广泛运用于临床的因素较多, 如解剖位置深、周围脏器影响、患者呼吸配合等. 为了提高MRS采集成功率, 检查前受检者禁食禁水6 h至关重要, 防止肠内容物影响成像质量. 准确的采集VOI, 而不被VOI以外的信号污染, 是^{1}H MRS成功的前提, 一定要避开肿瘤坏死囊变区和周围血管、肠管和胰胆管区. 本研究VOI勾绘的体积最小为2 cm×2 cm×2 cm, 肿瘤较大时可增加为2.5 cm×2.5 cm×2.5 cm, VOI过小时组织信息量少, VOI过大则产生容积效应, 并在VOI周围施加多个饱和带可进一步防止周围组织影响, 起到“双保险”作用. 随着3.0T场强磁共振在临床的广泛运用, 大部分^{1}H MRS的研究均采用单体素PRESS序列, 可提高信噪比. 胰腺^{1}H MRS采集前需行抑水处理, 因水的浓度是其他代谢产物浓度的10000-100000倍, 若不采用抑水处理, 其他代谢物的峰会被掩盖, 所以当匀场抑水率>80%后扫描, 才可获得较好谱线数据. 受检患者大多数为中老年人, 身体基本情况较差, 屏气不佳, 所有扫描时采用呼吸触发技术而不采用屏气技术.

^{1}H MRS的数据含有多个代谢物的信号, 其代谢物的定量分析为相对定量, 并非绝对定量, 所以需使用各个代谢物峰下面积之比来进行相对定量分析, 在脑肿瘤研究中常以肌酸为参照物, 其他代谢物与之面积比值相比, 但在胰腺肿瘤中仍未发现较稳定的参照代谢物. 很多胰腺^{1}H MRS研究在非抑制水的条件下, 用其他代谢物与水峰下面积之比进行相对定量分析, 但前文提到水的含量过多会大大掩盖其他代谢物峰值, 影响测量准确性. 因此, 本研究经过抑水处理后, 进行CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比的比较.

CCM是细胞膜磷脂合成(如肿瘤细胞增殖)的重要代谢成分, 胆碱含量升高反应了细胞膜成分增加和细胞增殖加快[17]. 目前在前列腺、乳腺、脑等研究中被认为是恶性肿瘤的标志物[18-20], 在评价肿瘤细胞增殖活性和恶性度中起首要作用[21]. 何新红等[22]在大鼠正常胰腺组织和PC比较研究中, 发现大鼠PC的CCM峰强度比正常胰腺组织增加. Kaplan等[8]发现CCM在PC中含量增高. 但是, 黄文才等[9]研究得出PC的CCM/Glx小于正常胰腺组织和肿块型胰腺炎. 马霄红等[23]在非抑水、以水峰为参照物对比33例PC组和正常胰腺30例对照组, 也发现PC的胆碱含量较正常组减低. 以上研究结

论存在较大差异, 我们推测PC中CCM升高或降低取决于病灶区域肿瘤组织和纤维组织所占的比例, 从病理特点考虑[24], PC的肿瘤区域以大量纤维结缔组织增生性间质反应为主, 散在分布小的细胞或细胞团, 肿瘤细胞密度比非肿瘤的胰腺导管细胞密度低, 所以瘤体的胆碱量低. 本研究得出瘤体的CCM/Lip明显高于瘤旁(0.266±0.084 *vs* 0.200±0.081), 可能原因是Lip含量的比较更有意义.

胰腺正常腺体内含有较多的脂肪组织, 并且随着年龄增加, 胰腺脂肪会逐渐沉积增多. 由于Chol+Unsat含量与Lip含量呈正相关, 所以Chol+Unsat不会影响Chol+Unsat/Lip的结果. 苏天昊等[25]和姚秀忠等[26]发现PC中Chol+Unsat/Lip较正常胰腺增高. 黄文才等[9]发现PC的脂质峰降低. Wang等[27]发现PC较肿块型胰腺炎及正常组织的Lip含量低. 本研究同样得出PC瘤体的Chol+Unsat/Lip高于瘤旁组织(3.24±1.09 *vs* 2.58±0.92). 从病理特点分析, PC瘤体由肿瘤细胞、纤维成分、慢性炎症细胞组成, 瘤体组织广泛纤维化和肿瘤细胞浸润, 慢慢取代了含有Lip成分的瘤旁组织, 导致低于Lip含量降低.

关于^{1}H MRS分析胰腺导管腺癌分化程度相关性研究, 至今国内外未见报道, 若能发现其代谢物含量与分化程度有一定相关性, 这将是影像病理学的重大突破. 本研究不足之处: (1)很可惜本研究目前也未发现低分化和中分化导管腺癌之间代谢物差异, 可能是样本量较少的原因, 有待进一步更大样本研究; (2)瘤体和瘤旁对照样本量小, 由于PC多发生在胰头部, 多导致瘤旁组织萎缩, VOI过小无法采集数据, 这也是MRS技术的局限性; (3)缺少正常胰腺组织对照, 肿瘤阻塞胰管伴发远端胰腺阻塞性炎症, 正常胰腺组织较少, 所以想同时获得同体的瘤体、瘤旁Pan IN病变、正常组织对照, 难度较大, 需继续积攒病例, 深入研究.

总之, 本研究进一步证实了3.0T ^{1}H MRS在PC研究的可行性, 相对于瘤旁的Pan IN病变, 瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip之比较高, 对鉴别胰腺的癌前病变、早期诊断具有一定的参考价值.

4 参考文献

1 Condon B. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: how useful is it for prediction and prognosis? *EPMA J* 2011; 2: 403-410 [PMID: 23199177 DOI: 10.1007/s13167-011-0086-x]
2 An L, Willem van der Veen J, Li S, Thomasson DM, Shen J. Combination of multichannel single-voxel MRS signals using generalized least squares. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1445-1450 [PMID: 23172656 DOI: 10.1002/jmri.23941]
3 Gilles FH, Bluml S, Panigraliy A. MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders. New York: Springer, 2013
4 Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 146-153 [PMID: 23237636 DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.002]
5 Levin BE, Katzen HL, Maudsley A, Post J, Myerson C, Govind V, Nahab F, Scanlon B, Mittel A. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2014; 24: 39-44 [PMID: 23228009 DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00733.x]
6 Caivano R, Cirillo P, Balestra A, Lotumolo A, Fortunato G, Macarini L, Zandolino A, Vita G, Cammarota A. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 606-616 [PMID: 23210579 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02449.x]
7 Tiwari P, Kurhanewicz J, Madabhushi A. Multi-kernel graph embedding for detection, Gleason grading of prostate cancer via MRI/MRS. *Med Image Anal* 2013; 17: 219-235 [PMID: 23294985 DOI: 10.1016/j.media.2012.10.004]
8 Kaplan O, Kushnir T, Askenazy N, Knubovets T, Navon G. Role of nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) in cancer diagnosis and treatment: 31P, 23Na, and 1H MRS studies of three models of pancreatic cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1452-1459 [PMID: 9108445]
9 黄文才, 陆建平. 磁共振波谱在胰腺癌诊断中的临床应用. 华南国防医学杂志 2012; 26: 488-491
10 Cho SG, Lee DH, Lee KY, Ji H, Lee KH, Ros PR, Suh CH. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 163-169 [PMID: 15772531 DOI: 10.1097/01.rct.0000153956.33296.b5]
11 Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology* 2010; 57: 503-514 [PMID: 20875068 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03610.x]
12 Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, Andea AA. Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 254-264 [PMID: 16183479 DOI: 10.1016/j.semradonc.2005.04.001]
13 赵平, 王成峰. 胰腺癌分册. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 24-56
14 谢德荣, 马林, 林显敢. 胰腺癌临床实践—争论与共识. 广州: 广东科技出版社, 2009: 371-373
15 DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
16 Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC,

名词解释

磁共振波谱: 是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析, 是检测活体组织器官生理或病理过程中的化学变化的一种无创的技术, 是生物代谢研究的重要工具.

同行评价
本文选题新颖, 该研究用特殊的磁共振波谱手段分析与手术病理的“金标准”对比, 来佐证判断等正确性, 是一个不错的研究.

Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008; 247: 456-462 [PMID: 18376190 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181613142]

17 Sardanelli F, Fausto A, Di Leo G, de Nijs R, Vorbuchner M, Podo F. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1608-1617 [PMID: 19457825 DOI: 10.2214/AJR.07.3521]

18 Bartella L, Huang W. Proton (1H) MR spectroscopy of the breast. *Radiographics* 2007; 27 Suppl 1: S241-S252 [PMID: 18180230 DOI: 10.1148/rg.27si075504]

19 Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, Melo H, Kater C, Kenney P, Huayllas MP, Demarchi G, Francisco VV, Andreoni C, Srougi M, Ortiz V, Abdalla N. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy--initial experience. *Radiology* 2007; 245: 788-797 [PMID: 18024453 DOI: 10.1148/radiol.2453061854]

20 Loening NM, Chamberlin AM, Zepeda AG, Gonzalez RG, Cheng LL. Quantification of phosphocholine and glycerophosphocholine with 31P edited 1H NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2005; 18: 413-420 [PMID: 16075415 DOI: 10.1002/nbm.973]

21 Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1653-1664 [PMID: 19959513 DOI: 10.1148/rg.296095520]

22 何新红, 陆建平, 方芳, 廖专, 陆靖, 邓惠文, 余亦华, 汪剑, 李兆申. 大鼠慢性胰腺炎离体组织块高分辨氢质子磁共振波谱分析. 中华胰腺病杂志 2008; 8: 393-396

23 马霄虹, 欧阳汉, 赵心明, 孙非, 张红梅, 周纯武, 申皓, 赵燕风. 3.0TMR在体氢质子波谱分析对胰腺癌代谢特征的半定量研究. 实用放射学杂志 2012; 28: 1040-1044

24 武忠弼译. 里德病理学. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 737-740

25 苏天昊, 申皓, 靳二虎, 梁宇霆, 吴晓华, 张艺, 贺文. 3.0T质子磁共振波谱在诊断胰腺癌中的初步应用. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 964-966

26 姚秀忠, 曾蒙苏, 孙非, 王鹤, 饶圣祥, 周纯武. 3.0T 1H-MRS在胰头癌中的应用研究. 放射学实践 2010; 25: 1153-1156

27 Wang AS, Lodi A, Rivera LB, Izquierdo-Garcia JL, Firpo MA, Mulvihill SJ, Tempero MA, Bergers G, Ronen SM. HR-MAS MRS of the pancreas reveals reduced lipid and elevated lactate and taurine associated with early pancreatic cancer. *NMR Biomed* 2014; 27: 1361-1370 [PMID: 25199993 DOI: 10.1002/nbm.3198]

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1461-1468

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1461

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

文献综述 REVIEW

食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展

李 磊, 周 云

李磊, 西藏自治区人民医院肿瘤科 西藏自治区拉萨市 850000

周云, 郑州大学人民医院肿瘤科 河南省郑州市 450000

李磊, 住院医师, 主要从事消化系肿瘤的临床与基础研究.

作者贡献分布: 资料收集与论文撰写由李磊完成; 论文修改与审批由周云完成.

通讯作者: 周云, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院肿瘤科. lsqygy@126.com

收稿日期: 2016-12-04
修回日期: 2017-01-07
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-06-08

Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance

Lei Li, Yun Zhou

Lei Li, Department of Oncology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Yun Zhou, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. lsqygy@126.com

Received: 2017-12-04
Revised: 2017-01-07
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-06-08

Abstract

Esophageal cancer is the eighth most common malignancy and the sixth leading cause of cancer mortality worldwide. Chemotherapy is one of major treatments for esophageal cancer, but drug resistance is seriously affecting the therapeutic effect of chemotherapy, because it can lead to treatment failure, tumor recurrence and distant metastasis. The tumor stem cell theory posits that cancer stem cells (CSCs) are one of the main reasons for tumor drug resistance to chemotherapy. This article will review the biological characteristics and sorting of CSCs in esophageal squamous cell carcinoma as well as the mechanisms responsible for their drug resistance.

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

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Stem cells; Cancer stem cells; Chemotherapy; Drug resistance

Li L, Zhou Y. Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1461-1468 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461

摘要

食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位, 死亡率居第6位, 化疗是EC主要的治疗方法之一, 但化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移. 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. 本文就食管鳞癌干细胞的生物学特性、

背景资料

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs. CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规放化疗.

同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 伊力亚尔•夏合丁, 教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

研发前沿
食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 目前研究发现食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制主要是: 药物泵出, 抑凋亡分子, DNA修复, microRNA表达, 乙醛脱氢酶, 静止状态和低氧和微环境等, 理论上也有很多对抗食管癌干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索.

分选及化疗耐药的相关机制作一综述.

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

关键词: 食管鳞癌; 干细胞; 肿瘤干细胞; 化疗; 耐药

核心提要: 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. 该文章就食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制作一综述.

李磊, 周云. 食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1461-1468 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461

0 引言

《2014年世界癌症报告》统计显示食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位. 2012年约有45.6万新发病例, 死亡率为第6位. 2012年死亡病例约40万[1]. 我国每年EC新发病例超过22万例, 约占全球一半. 死亡约20万例[2]. 2009年《中国肿瘤登记年报》显示, 在我国肿瘤登记地区EC发病率为22.14/10万, 同期死亡率为16.77/10万. 在我国EC死亡率处于恶性肿瘤死亡率的第4位[3]. 我国EC 90%以上的组织学类型是食管鳞状细胞癌, 以太行山区发病率较高. 90%以上的食管鳞癌患者确诊时已进展至中晚期. 总体5年生存率<20%[4]. 化学药物治疗是EC主要的治疗方法之一, 但临床应用中, 化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移. 许多研究和临床试验表明[5-7], 手术后结合放化疗的食管鳞癌患者总体生存率并没有比单纯手术患者有明显改善. 而且一些研究[7,8]发现进行放化疗的食管鳞癌患者因放化疗不良反应或并发症等相关因素导致的死亡率较未进行过放化疗的食管鳞癌患者更高.

1 肿瘤干细胞学说

近年来, 随着肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说不断丰富和发展, CSCs被认为是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. CSCs学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs, 又称肿瘤启动细胞. 1959年, CSCs假说首次被提出[9]. 1994年, Lapidot等[10]发现少量的白血病细胞具有致白血病的能力. 1997年, Bonnet等[11]证明了人急性髓性白血病起源于白血病干细胞. 随后多项研究[12-18]证明了多种CSCs的存在. 例如乳腺癌干细胞、肝癌干细胞、脑部肿瘤干细胞、肺癌干细胞、结直肠癌干细胞、胰腺癌干细胞和甲状腺癌干细胞等.

CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的. CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规放化疗. Bao等[19]报道, 脑胶质瘤中$CD133^+$的CSCs可通过优先激活DNA损伤位点反应并提高DNA修复能力引起辐射抵抗. Liu等[20]亦报道在脑胶质瘤中$CD133^+$的CSCs由于三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC)G2和MGMT高表达而表现出较强的化疗药物耐药性. CSCs学说提出CSCs可能是引起肿瘤发生、进展、转移并参与对常规放化疗抵抗的根本原因. 其学说能较好地解释肿瘤的一些原因尚不明确的临床表现, 比如常规化疗药物难以根治肿瘤, 肿瘤的复发及转移等, 且对肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对肿瘤的治疗靶点提供了新的方向.

CSCs研究的首要问题是如何分离获得CSCs, 因为CSCs在肿瘤组织或细胞中的含量很少. 目前, 分选CSCs的方法主要有4种: (1)细胞表面膜蛋白作为标志物进行流式分选. CSCs的细胞表面特异性地上调或下调表达一些膜蛋白, 其被认为是CSCs的生物标志物. 但其特异性还需进一步研究, 不同的CSCs表达特异性表面抗原的差异很大; (2)侧群(side population, SP)分选. 肿瘤组织中极少一部分细胞亚群的细胞膜表面高表达ATP结合盒转运蛋白, 后者可将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外, 根据该特点可建立CSCs的分离方法; (3)无血清悬浮培养. 分化细胞在无血清和无细胞贴壁两个必要条件下会逐渐死亡, 但未分化细胞则可以进行分裂、扩增形成细胞球悬浮生长; (4)利用细胞中乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)含量进行分选. 乙醛脱氢酶是细胞中的一种氧化还原酶, 研究发现乙醛脱氢酶在CSCs中高表达, 与CSCs放化疗抵

抗有关. 除此之外, 利用CSCs对常规放化疗抵抗的特点, 也可以筛选出CSCs. 一些研究[21-23]分别从膀胱癌和肺癌中筛选出一群对化疗药物耐药的细胞. 而且这些耐药细胞具有自我更新和表达干细胞表面标志物, 致瘤性更强等CSCs的特征.

目前仍没有一种单一方法可以验证上诉方法分选获得的细胞亚群就是CSCs, 故需多种方法联合进行鉴定. 分离CSCs的理论基础是CSCs具有正常干细胞或前体细胞的功能和表型, 这也是鉴定CSCs特性的方法.

2 食管鳞癌干细胞的生物学特性及分选

组织学上, 食管上皮分为基底区和分化区, 基底区靠近基底膜的一层细胞为基底层, 而后者又可分为乳头间基底层和乳头基底层. 基底区是细胞增殖所在位置. 而乳头间基底层细胞相当于食管上皮干细胞[24]. 目前, 大部分学者认为食管癌干细胞(esophageal cancer stem cells, ECSCs)是由食管上皮干细胞突变而来, 因为食管上皮干细胞寿命长, 能累积突变. 2003年, Okumura等[25]通过流式细胞仪检测正常食管上皮细胞CD271(又称为$P75^{NTR}$)的表达. 其分选出的表达CD271的食管上皮细胞较不表达CD271的上皮细胞具有食管干细胞的高增殖、自我更新及多向分化等能力, 从而提出CD271可能是正常食管上皮细胞干细胞的标志物. 且该研究发现CD271是否表达也与肿瘤的生存和发展相关. Zhao等[26]研究发现表达CD44的食管鳞癌细胞亚群成瘤能力更强, 可能为CSCs. 故CD44可能是食管鳞癌干细胞的表面标志物, 或可用于分离和检测食管鳞癌干细胞. CD44是透明质酸受体, 亦可作为酪氨酸激酶受体, CD44是通过调控丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来起到刺激细胞增殖的作用. CD44有不同亚型, 比如CD44s、CD44v2、CD44v3和CD44v6等, 这些亚型的变异将对食管鳞癌的发生和进展产生重要影响. 比如亚型CD44v6的表达与食管鳞癌的远处转移密切相关[27]. Tang等[28]提出CD90亦可能是食管鳞癌干细胞表面标志物.

随后, Huang等[29]对多个食管鳞癌细胞系通过SP分选法分离出SP细胞. 该研究同时发现分离出的SP细胞体外成瘤能力明显高于non-SP细胞. Li等[30]发现从原发性食管鳞癌细胞中分离出的SP细胞富集CSCs样细胞. 而且该SP较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点. 另一方面, Almanaa等[31]通过ALDH法分选出一类食管鳞癌细胞亚群. 该细胞亚群也具有细胞增殖率高和成瘤能力强的特性. 且有研究[32,33]发现ALDH能控制视黄醇转化成视黄酸, 从而激活分化相关通路.

局部浸润及转移是食管鳞癌患者肿瘤相关死亡的重要原因之一. 这导致即使手术后合并放化疗的食管鳞癌患者5年生存率仍很低. 研究[34-36]发现CSCs与肿瘤的入侵和转移明显相关. 同时, CSCs学说认为CSCs具有正常干细胞相似的特性, 能表达干细胞相关基因和表型. 转录因子Sox2是Sox区域Y相关HMG(high mobility group)蛋白家族成员之一. Sox2能控制干细胞多潜能性及其分化[37]. 一项包含162例食管鳞癌患者的临床研究[38]发现细胞核翻译Sox2蛋白的食管鳞癌组织学分级较高, 生存率低. Saigusa等[39]通过免疫组织化学检测Sox2表达情况. 结果发现Sox2高表达和肿瘤的淋巴转移、血管侵犯及高组织学分级明显相关. 所以提出Sox2的表达情况或可作为评估食管鳞癌预后的标志. ABCG2是ABC转运体的同种型, ABCG2可介导各种物质在细胞膜上易位. Hang等[40]通过免疫组织化学检测110例食管鳞癌患者ABCG2表达情况. 结果发现ABCG2高表达与肿瘤的淋巴结转移及预后差明显相关. 另一项研究[41]通过免疫组织化学和定量RT-PCR法检测ABCG2的表达. 结果显示ABCG2高表达是食管鳞癌患者预后不良的独立因素, 他们同时也发现ABCG2表达水平与肿瘤的淋巴结转移相关. 以上研究结果表明食管鳞癌细胞中ABCG2高表达可能代表CSCs的存在, 所以高表达ABCG2的食管鳞癌患者可能需要更集中的治疗或靶向治疗. 另有研究[42-45]提出Bmi-1、Nanog、Oct4等或可作为评估食管鳞癌预后的标志物.

3 食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制

肿瘤对化疗药物的耐药性可分为原发耐药和多药耐药(multiple drug resistance, MDR). 其中前者是指肿瘤细胞只对诱导药物产生耐药性, 而后者是肿瘤细胞不仅对诱导药物产生耐药

相关报道

Li等实验研究发现从原发性食管鳞癌细胞中分离出的(side population, SP)侧群细胞富集CSCs样细胞, 而且该SP侧群较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP侧群细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点.

创新盘点

其他综述类文章多侧重于CSCs的分选方法, 该文章从CSCs学说背景开始介绍, 然后阐述食管鳞癌干细胞的生物学特性, 进而介绍食管鳞癌干细胞分选方法, 最后重点总结食管鳞癌干细胞化疗耐药主要的7个机制.

性, 而且对其他未接触的、结构和机制不同的化疗药物亦产生交叉耐药. MDR又可分为内源性耐药和获得性耐药. 前者是肿瘤细胞在化疗前就具有耐药性, 比如DNA损伤修复等介导产生的耐药性; 后者是肿瘤细胞在化疗药物的诱导下产生基因突变所获得的耐药性, 存活的CSCs和相近的肿瘤细胞可进行增殖形成耐药细胞群.

3.1 药物泵出 ABC转运体是一个跨膜蛋白家族, 包含49种跨膜蛋白, 其中有3种跨膜蛋白已确定与MDR相关. 分别是MDR蛋白(MDR1/ABCB1)、MDR相关蛋白(MRP1/ABCC1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2). 疏水性化疗药物(比如抗代谢化疗药物、紫杉醇类和拓扑异构酶抑制剂等)可通过ABC转运蛋白被泵出细胞. SP分选法原理就是SP细胞膜表面高表达ABC转运蛋白, 后者能将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外. 有研究[29]发现食管鳞癌SP细胞具有CSCs特性, 且化疗抵抗明显. 另有研究[30]发现消化道鳞状细胞癌SP细胞高表达ABCG2和ABCC1, 而且该SP细胞克隆形成能力和成瘤能力更强. 所以食管鳞癌干细胞或通过高表达ABC转运蛋白将化疗药物泵出细胞从而导致耐药.

3.2 抑凋亡分子 凋亡调控是通过一个复杂的分子网络来控制细胞死亡与否, 来达到组织的稳态平衡. 化疗药物大多以诱导肿瘤细胞凋亡来达到杀灭肿瘤的目的. 而凋亡分子的失调会导致肿瘤的发生、发展和化疗抵抗. Bcl-2蛋白家族是细胞存活促进因子, 由原癌基因*Bcl-2*翻译, 能调节线粒体外膜通透性. 化疗的凋亡反应由Bcl-2蛋白家族中促凋亡分子(比如Bcl-2-associated death promoter、Bcl-2-associated X protein和Bcl-2 homologous antagonist kille)和抑凋亡分子(比如Bcl-2、MCL1和BCL-XL)数量的平衡决定. 在多个CSCs中已发现抑凋亡分子的高表达会引起化疗抵抗[46-48]. Pan等[49]研究发现*Bcl-2*基因突变会导致食管鳞癌的易感性. Chang等[50]对食管鳞癌组织免疫组织化学检测Bcl-2蛋白. 多变量分析发现Bcl-2蛋白可作为食管鳞癌独立的预后因素. Chen等[51]发现食管鳞癌中抑凋亡分子Bcl-2高表达者会出现化疗抵抗. 越来越多证据表明食管鳞癌干细胞可能通过增加抑凋亡分子从而促进化疗抵抗.

3.3 DNA修复 保持基因组的完整性是细胞生存必不可少的条件, DNA是很多化疗药物和放射治疗的作用靶点, DNA损伤后会激活DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)通路. 而肿瘤和正常组织的DDR可以不同. 现已证明干细胞可以通过增强激活DDR来有效的修复DNA损伤. Bao等[19]一项前瞻性研究证实$CD133^+$的脑胶质瘤干细胞在辐射后明显激活ATM相关的DNA检控点途径, 导致该细胞群产生辐射抵抗. 而且该实验发现Chk1/Chk2抑制剂可以逆转抗辐射性. 另一项研究[52]中, 在胶质瘤小鼠模型上敲除*Chk2*基因后则不产生辐射抵抗性. CSCs容易以增强DNA修复和抑制凋亡通路来避免细胞死亡. Chen等[53]发现DNA损伤剂作用后的ECSCs对于严重损伤的基因组会采取减弱DDR和降低DNA修复潜力. 所以干扰DNA修复的药物具有很大的治疗潜力.

3.4 MicroRNA表达 MicroRNA(miRNA)是一类长度约为21个核苷酸的非编码单链RNA分子, 参与转录后基因表达的调控, 还可以起到类似于原癌基因和抑癌基因的功能. 在EC中miRNA可以控制原癌基因和抑癌基因的表达. 据此, 进而影响细胞增殖、凋亡、侵袭和转移[54]. Hummel等[55]的研究证实了miRNA的表达情况会影响食管鳞癌干细胞的耐药性. Zhang等[56]的研究显示miRNA-27a(miR-27a)在食管鳞癌MDR中扮演重要角色. 且他们的研究结果表明下调miR-27a能逆转食管鳞癌MDR. 因此, 以miRNA为基础的疗法或可以纠正异常转录水平的肿瘤细胞, 特别是对CSCs的治疗而言.

3.5 乙醛脱氢酶 ALDH超家族包含19种酶, 其中ALDH-1最为重要的. ALDH能催化乙醇氧化和酯类水解, 还参与视黄酸信号通路. ALDH不仅是正常细胞和CSCs表面标志物, 而且在细胞自我保护、分化和扩增中发挥着重要作用. ALDH能作为药物解毒酶, 保护肿瘤细胞, 诱导其产生耐药[57,58]. ALDH催化醛磷酰胺氧化成羧基磷胺, 是环磷酰胺解毒的主要机制[59]. Wang等[60]研究发现在EC中ALDH-1表达情况与肿瘤的淋巴结转移及预后不良相关. ALDH-1或参与EC耐药, 同时或可作为食管鳞癌干细胞标志物. Ajani等[61]的研究提出ALDH-1表达水平可预测EC术前放化疗的效果.

3.6 静止状态 目前, 传统化疗药物主要通过抑制DNA合成和细胞分裂来控制肿瘤细胞的生长, 这对于增殖率高的细胞较为有效, 而对

CSCs则不然. CSCs通常处于相对静止状态, 有缓慢的细胞周期动力学, 这能够保护CSCs免受损害并防止其增殖潜力枯竭. 故CSCs常对传统化疗药物耐药[62]. 以此推论, 通过阻断特定的受体或信号通路, 保持CSCs处于静止状态, 就能抑制CSCs的功能, 即肿瘤的发生和发展[63]. 从另一面出发, 诱导休眠的CSCs进入细胞周期, 从而恢复放化疗的敏感性, 也是一种替代治疗方法.

3.7 低氧和微环境 缺氧是所有实体肿瘤的共同特征, 与疾病进展、不良预后及治疗抵抗相关. 低氧会激活主要由低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和HIF-2α介导的体内氧平衡信号通路[64]. 此通路可调节细胞生存、增殖和分化, 血管生成, 代谢, 肿瘤入侵和转移. 缺氧通过抑制凋亡、DNA修复等途径增强CSCs耐药性. Seidel等[65]提出缺氧在肿瘤发展中发挥至关重要的作用, 缺氧微环境控制着CSCs. CSCs微环境又称CSCs龛, 其包含分化的肿瘤细胞、间质、血管和炎性细胞, 以及细胞表面信号分子和细胞外基质成分. CSCs微环境为CSCs提供必要的信号通路[66]. 该信号通路可用来调节CSCs的自我更新和自我平衡过程(比如炎症、上皮间质转化、缺氧和血管生成等). CSCs微环境可通过直接改变重要信号促进耐药作用或者间接调节其他环境因素保护CSCs而导生耐药性[67]. 所以低氧和微环境对食管鳞癌干细胞耐药起到了重要作用.

总之, 食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 相应的, 理论上也有很多对抗EC干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索, 以期攻破耐药性, 提高化疗效果, 使广大EC患者受益.

应用要点

本文详尽阐述了食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制, 为肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对食管鳞癌的治疗靶点提供了新的方向.

4 参考文献

1 Montgomery EA. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 374-382

2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

3 赫捷, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 48-51

4 Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]

5 Hayashi Y, Nishida T, Tsujii M, Tsutsui S, Yamamoto K, Isohashi F, Yamasaki M, Miyata H, Kato M, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Ogawa K, Doki Y, Takehara T. Lymph node enlargement after definitive chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 706 [PMID: 25253238 DOI: 10.1186/1471-2407-14-706]

6 Bao Y, Liu S, Zhou Q, Cai P, Anfossi S, Li Q, Hu Y, Liu M, Fu J, Rong T, Li Q, Liu H. Three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent chemotherapy for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: clinical efficacy and failure pattern. *Radiat Oncol* 2013; 8: 241 [PMID: 24139225 DOI: 10.1186/1748-717X-8-241]

7 Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer* 2012; 131: 1228-1234 [PMID: 22024814 DOI: 10.1002/ijc.27320]

8 Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 657-663 [PMID: 21623555 DOI: 10.1055/s-0030-1256373]

9 Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15(Suppl 1): 196-198 [PMID: 14420161]

10 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044 DOI: 10.1038/367645a0]

11 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737 [PMID: 9212098 DOI: 10.1038/nm0797-730]

12 Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, Suri P, Wicha MS. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6063-6071 [PMID: 16778178 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0054]

13 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]

14 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]

15 Seo DC, Sung JM, Cho HJ, Yi H, Seo KH, Choi IS, Kim DK, Kim JS, El-Aty AM A, Shin HC. Gene expression profiling of cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Mol Cancer* 2007; 6: 75 [PMID: 18034892 DOI:

名词解释

肿瘤干细胞(CSCs): 指肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群. 目前认为CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的.

10.1186/1476-4598-6-75]

16 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]

17 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]

18 Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, Namba H, Ohtsuru A, Saenko V, Yamashita S. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively. *Endocrinology* 2007; 148: 1797-1803 [PMID: 17234707 DOI: 10.1210/en.2006-1553]

19 Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444: 756-760 [PMID: 17051156 DOI: 10.1038/nature05236]

20 Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, Lu L, Irvin D, Black KL, Yu JS. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006; 5: 67 [PMID: 17140455 DOI: 10.1186/1476-4598-5-67]

21 Zhang Y, Wang Z, Yu J, Shi Jz, Wang C, Fu Wh, Chen Zw, Yang J. Cancer stem-like cells contribute to cisplatin resistance and progression in bladder cancer. *Cancer Lett* 2012; 322: 70-77 [PMID: 22343321 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.010]

22 Levina V, Marrangoni AM, DeMarco R, Gorelik E, Lokshin AE. Drug-selected human lung cancer stem cells: cytokine network, tumorigenic and metastatic properties. *PLoS One* 2008; 3: e3077 [PMID: 18728788 DOI: 10.1371/journal.pone.0003077]

23 Lopez-Ayllon BD, Moncho-Amor V, Abarrategi A, Ibañez de Cáceres I, Castro-Carpeño J, Belda-Iniesta C, Perona R, Sastre L. Cancer stem cells and cisplatin-resistant cells isolated from non-small-lung cancer cell lines constitute related cell populations. *Cancer Med* 2014; 3: 1099-1111 [PMID: 24961511 DOI: 10.1002/cam4.291]

24 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]

25 Okumura T, Shimada Y, Imamura M, Yasumoto S. Neurotrophin receptor p75(NTR) characterizes human esophageal keratinocyte stem cells in vitro. *Oncogene* 2003; 22: 4017-4026 [PMID: 12821936 DOI: 10.1038/sj.onc.1206525]

26 Zhao JS, Li WJ, Ge D, Zhang PJ, Li JJ, Lu CL, Ji XD, Guan DX, Gao H, Xu LY, Li EM, Soukiasian H, Koeffler HP, Wang XF, Xie D. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44. *PLoS One* 2011; 6: e21419 [PMID: 21731740 DOI: 10.1371/journal.pone.0021419]

27 Liu WK, Fu Q, Li YM, Jiang XY, Zhang MP, Zhang ZX. The relationship between cyclooxygenase-2, CD44v6, and nm23H1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Onkologie* 2009; 32: 574-578 [PMID: 19816074 DOI: 10.1159/000232346]

28 Tang KH, Dai YD, Tong M, Chan YP, Kwan PS, Fu L, Qin YR, Tsao SW, Lung HL, Lung ML, Tong DK, Law S, Chan KW, Ma S, Guan XY. A CD90(+) tumor-initiating cell population with an aggressive signature and metastatic capacity in esophageal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 2322-2332 [PMID: 23382045 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2991]

29 Huang D, Gao Q, Guo L, Zhang C, Jiang W, Li H, Wang J, Han X, Shi Y, Lu SH. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 465-473 [PMID: 18680391 DOI: 10.1089/scd.2008.0033]

30 Li H, Gao Q, Guo L, Lu SH. The PTEN/PI3K/Akt pathway regulates stem-like cells in primary esophageal carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 950-958 [PMID: 21467840 DOI: 10.4161/cbt.11.11.15531]

31 Almanaa TN, Geusz ME, Jamasbi RJ. A new method for identifying stem-like cells in esophageal cancer cell lines. *J Cancer* 2013; 4: 536-548 [PMID: 23983818 DOI: 10.7150/jca.6477]

32 Chute JP, Muramoto GG, Whitesides J, Colvin M, Safi R, Chao NJ, McDonnell DP. Inhibition of aldehyde dehydrogenase and retinoid signaling induces the expansion of human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11707-11712 [PMID: 16857736 DOI: 10.1073/pnas.0603806103]

33 Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Hohm SA, Lahey R, Eades WC, Creer MH, Nolta JA. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 107: 2162-2169 [PMID: 16269619 DOI: 10.1182/blood-2005-06-2284]

34 Yang L, Ping YF, Yu X, Qian F, Guo ZJ, Qian C, Cui YH, Bian XW. Gastric cancer stem-like cells possess higher capability of invasion and metastasis in association with a mesenchymal transition phenotype. *Cancer Lett* 2011; 310: 46-52 [PMID: 21782323 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.003]

35 Yu SC, Bian XW. Enrichment of cancer stem cells based on heterogeneity of invasiveness. *Stem Cell Rev* 2009; 5: 66-71 [PMID: 19096941 DOI: 10.1007/s12015-008-9047-8]

36 Ye XZ, Xu SL, Xin YH, Yu SC, Ping YF, Chen L, Xiao HL, Wang B, Yi L, Wang QL, Jiang XF, Yang L, Zhang P, Qian C, Cui YH, Zhang X, Bian XW. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF-β1 signaling pathway. *J Immunol* 2012; 189: 444-453 [PMID: 22664874 DOI: 10.4049/jimmunol.1103248]

37 Rizzino A. Sox2 and Oct-3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2009; 1: 228-236 [PMID: 20016762 DOI: 10.1002/wsbm.12]

38 Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE, Nesland JM, Suo Z. Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable

clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29: 1233-1241 [PMID: 19414369]
39 Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Ishino Y, Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Oncol Rep* 2011; 26: 1069-1074 [PMID: 21811761 DOI: 10.3892/or.2011.1408]
40 Hang D, Dong HC, Ning T, Dong B, Hou DL, Xu WG. Prognostic value of the stem cell markers CD133 and ABCG2 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2012; 25: 638-644 [PMID: 22236447 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01298.x]
41 Tsunoda S, Okumura T, Ito T, Kondo K, Ortiz C, Tanaka E, Watanabe G, Itami A, Sakai Y, Shimada Y. ABCG2 expression is an independent unfavorable prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2006; 71: 251-258 [PMID: 17671398 DOI: 10.1159/000106787]
42 Qiao B, Chen Z, Hu F, Tao Q, Lam AK. BMI-1 activation is crucial in hTERT-induced epithelial-mesenchymal transition of oral epithelial cells. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 57-61 [PMID: 23712029 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.05.004]
43 Siddique HR, Saleem M. Role of BMI1, a stem cell factor, in cancer recurrence and chemoresistance: preclinical and clinical evidences. *Stem Cells* 2012; 30: 372-378 [PMID: 22252887 DOI: 10.1002/stem.1035]
44 Sun LL, Wu JY, Wu ZY, Shen JH, Xu XE, Chen B, Wang SH, Li EM, Xu LY. A three-gene signature and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 136: E569-E577 [PMID: 25220908 DOI: 10.1002/ijc.29211]
45 Zhou X, Huang GR, Hu P. Over-expression of Oct4 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cells* 2011; 32: 39-45 [PMID: 21547540 DOI: 10.1007/s10059-011-2315-5]
46 Pommier Y, Sordet O, Antony S, Hayward RL, Kohn KW. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. *Oncogene* 2004; 23: 2934-2949 [PMID: 15077155 DOI: 10.1038/sj.onc.1207515]
47 Goff DJ, Court Recart A, Sadarangani A, Chun HJ, Barrett CL, Krajewska M, Leu H, Low-Marchelli J, Ma W, Shih AY, Wei J, Zhai D, Geron I, Pu M, Bao L, Chuang R, Balaian L, Gotlib J, Minden M, Martinelli G, Rusert J, Dao KH, Shazand K, Wentworth P, Smith KM, Jamieson CA, Morris SR, Messer K, Goldstein LS, Hudson TJ, Marra M, Frazer KA, Pellecchia M, Reed JC, Jamieson CH. A Pan-BCL2 inhibitor renders bone-marrow-resident human leukemia stem cells sensitive to tyrosine kinase inhibition. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 316-328 [PMID: 23333150 DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.011]
48 Domingo-Domenech J, Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, Castillo-Martin M, Quinn SA, Rodriguez-Barrueco R, Bonal DM, Charytonowicz E, Gladoun N, de la Iglesia-Vicente J, Petrylak DP, Benson MC, Silva JM, Cordon-Cardo C. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through depletion of notch-and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell* 2012; 22: 373-388 [PMID: 22975379 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.07.016]
49 Pan W, Yang J, Wei J, Chen H, Ge Y, Zhang J, Wang Z, Zhou C, Yuan Q, Zhou L, Yang M. Functional BCL-2 regulatory genetic variants contribute to susceptibility of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 11833 [PMID: 26132559 DOI: 10.1038/srep11833]
50 Chang MS, Lee HS, Lee BL, Kim YT, Lee JS, Kim WH. Differential protein expression between esophageal squamous cell carcinoma and dysplasia, and prognostic significance of protein markers. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 417-425 [PMID: 16136747 DOI: 10.1016/j.prp.2005.04.005]
51 Chen J, Yang H, Wen J, Luo K, Liu Q, Huang Y, Zheng Y, Tan Z, Huang Q, Fu J. NHE9 induces chemoradiotherapy resistance in esophageal squamous cell carcinoma by upregulating the Src/Akt/β-catenin pathway and Bcl-2 expression. *Oncotarget* 2015; 6: 12405-12420 [PMID: 25915159 DOI: 10.18632/oncotarget.3618]
52 Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, Huse JT, Petrini JH, Holland EC. Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas. *Cancer Cell* 2010; 18: 619-629 [PMID: 21156285 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.034]
53 Chen Y, Li D, Wang D, Liu X, Yin N, Song Y, Lu SH, Ju Z, Zhan Q. Quiescence and attenuated DNA damage response promote survival of esophageal cancer stem cells. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3643-3652 [PMID: 22711554 DOI: 10.1002/jcb.24228]
54 Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology* 2012; 143: 35-47.e2 [PMID: 22580099 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.003]
55 Hummel R, Sie C, Watson DI, Wang T, Ansar A, Michael MZ, Van der Hoek M, Haier J, Hussey DJ. MicroRNA signatures in chemotherapy resistant esophageal cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14904-14912 [PMID: 25356050 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14904]
56 Zhang H, Li M, Han Y, Hong L, Gong T, Sun L, Zheng X. Down-regulation of miR-27a might reverse multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2545-2551 [PMID: 19960259 DOI: 10.1007/s10620-009-1051-6]
57 Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 292-306 [PMID: 21103958 DOI: 10.1007/s12015-010-9208-4]
58 Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase: its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle* 2011; 10: 1378-1384 [PMID: 21552008 DOI: 10.4161/cc.10.9.15486]
59 Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 638-647 [PMID: 19786984 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146]
60 Wang H, Tong L, Wei J, Pan W, Li L, Ge Y, Zhou L, Yuan Q, Zhou C, Yang M. The ALDH7A1 genetic

同行评价
本文内容很好，有重要的临床意义，文章表达条理清晰，有新意.

polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12665-12670 [PMID: 25213698 DOI: 10.1007/s13277-014-2590-9]
61 Ajani JA, Wang X, Song S, Suzuki A, Taketa T, Sudo K, Wadhwa R, Hofstetter WL, Komaki R, Maru DM, Lee JH, Bhutani MS, Weston B, Baladandayuthapani V, Yao Y, Honjo S, Scott AW, Skinner HD, Johnson RL, Berry D. ALDH-1 expression levels predict response or resistance to preoperative chemoradiation in resectable esophageal cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8: 142-149 [PMID: 24210755 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.10.007]
62 Iwasaki H, Suda T. Cancer stem cells and their niche. *Cancer Sci* 2009; 100: 1166-1172 [PMID: 19432904 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01177.x]
63 Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche--there goes the neighborhood? *Int J Cancer* 2011; 129: 2315-2327 [PMID: 21792897 DOI: 10.1002/ijc.26312]
64 Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 437-447 [PMID: 15170446 DOI: 10.1038/nrc1367]
65 Seidel S, Garvalov BK, Wirta V, von Stechow L, Schänzer A, Meletis K, Wolter M, Sommerlad D, Henze AT, Nistér M, Reifenberger G, Lundeberg J, Frisén J, Acker T. A hypoxic niche regulates glioblastoma stem cells through hypoxia inducible factor 2 alpha. *Brain* 2010; 133: 983-995 [PMID: 20375133 DOI: 10.1093/brain/awq042]
66 Lee CC, Kim KD. Stem cell microenvironment as a potential therapeutic target. *Regen Med* 2012; 7: 3-5 [PMID: 22168488 DOI: 10.2217/rme.11.104]
67 Wei Y, Au LS. Integration/Interaction of Oncologic Growth. Berlin: Springer Netherlands, 2005: 285-321

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》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1469-1474

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1469

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

文献综述 REVIEW

肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系

唐艳芬, 阳学风

唐艳芬, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

唐艳芬, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465.

作者贡献分布: 本综述由唐艳芬进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科.
yxf9988@126.com

收稿日期: 2017-03-29
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-03-29
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

The activation of hepatic stellate cells (HSCs) in resting state and the secretion of numerous extracellular matrix are important for the development of liver fibrogenesis. Numerous studies suggest that inhibiting the activation and proliferation of HSCs and promoting apoptosis of HSCs can interrupt the progression of liver fibrosis. Promoting the senescence of activated HSCs can also provide a new strategy for the prevention and treatment of liver fibrosis. This paper discusses the relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of HSCs as well as the role of HSCs in hepatic fibrosis.

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

Key Words: Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Senescence; Apoptosis

Tang YF, Yang XF. Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1469-1474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1469

摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化、细胞外基质大量形成是肝纤维化发生发展的关键环节. 许多研究发现, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡可阻断肝纤维化进程; 同时研究发现, 促进活化HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略. 本文就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用相关研究进展予以综述.

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

背景资料
目前肝纤维化的防治仍缺乏有效的药物治疗. 进一步研究和探讨肝纤维化的发生发展机制并予以总结, 可为肝纤维化的防治提供更新的理论依据.

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; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

研发前沿
活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)衰老存在于肝纤维化的进程中, HSCs衰老可有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应, 而目前HSCs活化增殖、凋亡与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注.

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 细胞衰老; 细胞凋亡

核心提要: 目前抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)增殖、促进HSCs凋亡一直被认为是抗肝纤维化的主要方法, 新的研究发现促进活化的HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略. 本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用及研究进展予以综述.

唐艳芬, 阳学风. 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1469-1474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1469

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化是肝纤维化进程中的关键环节[1]. 一直以来, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡被认为是抗肝纤维化的主要方法. 近年来发现促进活化的HSCs衰老也可成为肝纤维化防治新的策略. HSCs衰老与肝纤维化方面的研究文献不多, 本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用研究进展予以综述.

1 HSCs衰老与增殖的关系

细胞衰老是指细胞受到某些特定的刺激如DNA损伤、端粒侵蚀、氧化应激、染色质破坏等应激而引起细胞生长阻滞的一种基本过程[2]. 衰老细胞常被阻滞在G_0/G_1期, 伴随着β-半乳糖苷酶的表达和*p16*、*p21*基因的产生[3,4], 使细胞不再具有增殖活性. 一些学者发现, 活化HSCs衰老存在于肝纤维化的进程中, 可以有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应. 目前HSCs的活化增殖与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注. Park等[5]研究发现, 在衰老标志蛋白30基因敲除的小鼠体内维生素C量减少, 促使过氧化物酶增殖因子表达明显增加, 从而限制了肝纤维化的发生与发展. Krizhanovsky等[6]等发现HSCs的活化和迅速增殖在初始阶段可保护肝脏免受急性炎症反应导致的肝脏过度损伤, 但在由病毒性肝炎和脂肪肝引起的慢性肝脏损伤过程中, HSCs的增殖通路[蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路]的过表达可诱发细胞衰老, 活化HSCs的衰老也是限制肝纤维化的有效屏障. Jun等[7]指出在肝脏受到炎症、应激等刺激时, 在初始阶段肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)会迅速增殖并大量分泌细胞外基质, 最终MFB走向衰老抑制其进一步增殖, 说明细胞衰老抑制HSCs增殖并加速其清除. 因此, 促进活化的HSCs衰老可阻断其增殖活化, 对预防和治疗肝纤维化有着重要意义.

2 HSCs衰老与凋亡的联系

细胞凋亡是多细胞生物在受到生理、病理刺激后为保持自身内环境平衡、维持组织分化、器官发育由基因控制的主动死亡过程[8]. 研究发现, HSCs的凋亡在肝纤维化的进程中起着关键作用. 诱导HSCs凋亡, 可促使肝内Ⅰ型胶原、组织金属蛋白酶抑制剂表达明显降低, 活化HSCs减少, 从而发挥抗纤维化作用[9].

研究[10]发现细胞凋亡通过两种形式对细胞衰老发挥作用: (1)清除已经受损的和功能障碍的细胞, 这些异常细胞被纤维组织替代, 以维持内环镜稳定, HSCs凋亡即通过该种方式对HSCs衰老发挥作用; (2)清除不能再生的细胞, 因他们不能被替代, 导致病理改变.

HSCs衰老可在一定程度上抑制其凋亡, 一旦启动细胞衰老过程, 细胞自身可抵制细胞凋亡[11,12], 其机制为: 首先, 衰老细胞G_1期阻滞, 如*E2F*、*c-myc*、*c-fos*等部分增殖调控基因表达会明显下降甚至无法表达; 其次, 凋亡基因*bcl-2*在衰老细胞中呈高表达, Bcl-2可通过Bax-Bcl-2异源二聚体的形式抑制Bax同源二聚体的形成, 从而抑制Bax的促细胞凋亡作用. Bcl-2还可通过胞内离子分布来调节凋亡[13], 凋亡信号传导通路中的凋亡特异蛋白酶在细胞凋亡过程中需磷酸化才能作用, 但凋亡特异蛋白酶不能使衰老的细胞磷酸化, 从而抑制细胞凋亡过程.

3 HSCs衰老与增殖、凋亡信号通路的交互影响

目前的研究表明调节细胞衰老的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路及p53/p16非依赖性的信号通路, 这些通路同时对细胞增殖、凋亡产生影响.

3.1 Ras-p53通路 众所周知, p53在细胞衰老应对一系列的细胞损伤过程中发挥着重要的作用, 抑癌因子p53是掌控细胞命运的重要调控者, 近年来, 越来越多的证据表明p53可以调节细胞衰老, 从而引起细胞周期的阻滞、DNA损

伤修复以及细胞凋亡[14]. 在p53敲除的实验中发现HSCs衰老程度明显减少并引起广泛的肝纤维化[15]. Jin等[16]通过实验发现, p53在通过四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP)途径促进活化HSCs衰老的过程中起着主要作用, 该结论基于以下3点: (1)TMP可以促进p53的表达并呈剂量依赖性; (2)*p53*沉默RNA或p53抑制剂PET-a可减弱TMP在体外LX-2细胞中的促衰老作用; (3)给肝纤维化模型鼠经Ad.shp53治疗后阻滞了TMP的抗肝纤维化作用. 抑制p53可限制TMP途径诱导的体外活化LX-2细胞衰老; TMP需要细胞衰老的负性调节因子YAP来转录调节HSCs细胞中p53的表达. Kong等[17]实验证明白介素-22(interleukin-22, IL-22)可以通过p53信号途径促进HSCs衰老, 从而减轻肝纤维化过程. Jin等[18]实验研究发现姜黄素可以上调PPAR-γ水平, 通过反式激活p53通路来诱导HSCs衰老. Nishizawa等[19]实验推断出胰岛素样生长因子-1可能通过p53信号途径抑制HSCs活化、诱发HSCs细胞衰老, 而限制肝纤维化的进程.

在以往的实验报道[20]中, p53也参与了可溶性虫卵抗原诱导的HSCs凋亡的过程. Bennett等[21]实验发现p53可通过Fas介导细胞凋亡, p53激活后, 人血管平滑肌表面的FasCD95的表达明显增加. p53也可通过上调Bax和下调Bcl-2 的表达发挥促细胞凋亡的作用. 另外, 还有文献报道[22]p53可诱导miR-34a产生而miR-34a反过来也可抑制SIRT1的表达促使*p53*基因的激活而形成一个正反馈循环, 其在细胞增殖和细胞凋亡中也扮演着重要的角色. miR-34a/SIRT1/p53信号通路还参与了非酒精性脂肪肝和细胞凋亡的过程[23].

p53不仅参与了HSCs衰老与凋亡的调控, 同时也参与了HSCs增殖的调节. He等[24]研究发现p53可通过反式激活p21/Cip1/Waf1和microRNA基因抑制细胞增殖发挥促细胞衰老作用. Abriss等[25]通过转基因技术将*p53*基因导入活化的HSCs, 结果显示HSCs中p53蛋白表达明显增加, 细胞增殖过程明受到抑制. 杜岩等[26]通过实验发现青蒿琥酯可增加人源HSCs内神经酰胺含量, 提高PPAR-γ、p53、Caspase3的表达, 抑制HSCs增殖, 并促进其凋亡, 这些研究结果对肝纤维化的治疗同样有着重要意义.

3.2 p16-Rb通路 p16也是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 主要功能是作为视网膜母细胞瘤Rb-E2F通路的负性调节因子, 在细胞周期、衰老、凋亡中都发挥着重要作用. 目前研究[27]表明p16主要是通过Rb信号通路抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性, 促使G_1期细胞生长停滞; 相反地, p16的表达也受到了Rb的调控. 此外p16-Rb通路能协同促有丝分裂信号通路诱导ROS的生成最终引起不可逆的细胞周期停滞, 因此p16在诱发和维持细胞衰老过程中起着重要作用.

过氧化氢可诱导细胞凋亡, p16在其中起着至关重要的作用, Lu等[28]通过实验研究发现, 过氧化氢可促进p16磷酸化, 反过来, 也可以影响细胞周期和细胞凋亡, p16的失活是由不同的机制介导的, 包括DNA突变和启动子的甲基化. p16磷酸化过程可被细胞蛋白激酶系统分解, 通过NAC治疗可抑制过氧化氢引起的p16磷酸化和促细胞凋亡作用, 表明了氧化应激在诱发p16磷酸化以及细胞凋亡中起着关键作用.

与此同时, *p16*基因也可以对细胞增殖的产生作用, Zhang等[29]通过实验研究发现3-磷酸肌醇依赖性激酶-1抑制剂OSU-03012可通过诱导G_1期细胞衰老来抑制HSCs细胞活化和增殖, 而不是通过细胞凋亡, 该过程很可能是通过上调p16、p21和p27来实现的. Narita等[30]研究表明p16INK4a通过抑制细胞周期蛋白抑制剂2和4防止Rb蛋白磷酸化, 并允许Rb蛋白诱导产生异染色质环境以沉默某些增殖相关基因的表达. Li等[31]实验发现miR-877-3p可增加*p16*基因的表达促使细胞周期阻滞从而限制膀胱癌细胞肿瘤细胞的增殖和扩散.

3.3 p53/p16非依赖性的信号通路 Kim等[32]实验证明通过Racl/Noxl/ROS通路可促进活化HSCs衰老, 除此之外, 一些microRNAs[33]也同样在促进HSCs衰老方面发挥着重要作用, 比如说其他的信号分子如IL-6、IL-8、IL-10、IL-22以及他们的下游调节信号分子如信号传感器和激活转录和抑制细胞因子的信号, 均可在多种不同细胞内发挥促衰老的作用, 但这些结论都有待进一步研究. Zhang等[34]还发现肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)可能通过TWEAK/SIRT1/p53信号通路来上调SIRT1的表达、下调*p53*基因的脱乙酰作用来影响HSCs衰老. 腺苷的A2A受体依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路. 腺苷的A2A受体可通过PKA/Rac1/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-

相关报道
目前为止发现的细胞衰老相关的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路以及p53/p16非依赖性的信号通路.

应用要点
肝纤维化是慢性肝病发展为肝纤维化的关键阶段, 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少细胞外基质的分泌, 从而有效逆转肝纤维化. 本文综述了HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用机制, 可为肝纤维的诊疗提供新的理论依据及治疗策略.

activated protein kinase, MAPK)通路下调*p53*、*Rb*基因的表达发挥促HSCs增殖、抑制HSCs衰老而加速肝纤维化进程[35].

目前通过促进活化的HSCs凋亡而逆转抗肝纤维化的研究也越来越多, 探索HSCs细胞的凋亡的关键因素及可为抗肝纤维化的提供新的治疗策略. *Bcl-2*基因家族在调节哺乳动物细胞凋亡过程中起着举足轻重的作用. 同时也被证实了在HSCs细胞中的凋亡过程中发挥着重要作用. Wu等[36]通过实验证明*Bcl-x*基因可选择性地被反义核糖核酸剪切从而引发HSCs细胞凋亡, 为分子治疗肝纤维化的提供了新的思路. 成扬等[37,38]在姜黄素诱导的HSCs凋亡实验中, 凋亡的HSCs细胞内PPARγ表达上调, 用PPAR-γ拮抗剂处理后, 姜黄素对HSCs促凋亡作用明显减弱. Abu-Elsaad等[39]还发现柑橘果胶(modified citrus pectin, MCP)可以阻止肝纤维化进程, 这与MCP的抗氧化效果有关, 可抑制Gal-3调节HSCs活化和增殖, 最后诱导HSCs凋亡. Xu等[40]通过实验研究得出在肝纤维化逆转过程的同时, TRAIL表达以及活化HSCs凋亡率可随着P-Smad2的持续高表达而增加.

在HSCs增殖调控的相关通路中, 除了以上文献报道的p53、p16途径, 与HSCs增殖调控相关通路也有不少研究. 安萍等[41]研究得出结论, Ca^{+}/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ不仅是Ca^{+}信号的下游调控蛋白, 也是细胞内重要的转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)信号转导分子, 参与了血小板衍生生长因子和TGF1诱导的HSCs增殖过程, 因此CaMK/ERK也是肝纤维化发展过程中TGF1信号的重要调控通路. 刘莎[42]在高糖诱导的HSCs增殖实验中, 发现RhoA/ROCK通路的过度激活参与了糖尿病肝纤维化的形成过程. 有研究表明高迁移率族蛋白可通过Toll样受体-4依赖的(磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT)和JNK通路促进HSCs增殖[43], 除此之外乙醛和吲哚-3-甲醇可阻断氧化应激激活的p38MAPK通路进而抑制HSCs的增殖和转分化[44,45]. Yu等[46]发现MicroRNA-17-5p可激活Wnt/β-catenin信号通路来促进HSCs的活化和增殖以及COL-I、α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的产生和表达.

4 展望

肝纤维化是慢性或持续性肝脏损伤的终末阶段, 多由病毒感染、酒精、药物、免疫等原因引起[47,48], 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少促纤维化细胞及胶原的分泌, 使α-SMA的表达减少, 从而有效逆转肝纤维化. 目前肝纤维化的治疗[49]主要包括以下几个方面: (1)治疗原发病; (2)阻止HSCs增殖及活化; (3)抑制纤维增生; (4)促进肝纤维降解; (5)干细胞治疗. 因此探索调控HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用, 可为肝纤维的诊疗提供理论基础, 对改善甚至逆转肝纤维化具有重要意义.

5 参考文献

1 Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S73-S78 [PMID: 17567473 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x]
2 Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007 DOI: 10.2174/092986712803341520]
3 Zalzali H, Nasr B, Harajly M, Basma H, Ghamloush F, Ghayad S, Ghanem N, Evan GI, Saab R. CDK2 transcriptional repression is an essential effector in p53-dependent cellular senescence-implications for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 29-40 [PMID: 25149358 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0163]
4 Rayess H, Wang MB, Srivatsan ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer* 2012; 130: 1715-1725 [PMID: 22025288 DOI: 10.1002/ijc.27316]
5 Park JK, Ki MR, Lee HR, Hong IH, Ji AR, Ishigami A, Park SI, Kim JM, Chung HY, Yoo SE, Jeong KS. Vitamin C deficiency attenuates liver fibrosis by way of up-regulated peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in senescence marker protein 30 knockout mice. *Hepatology* 2010; 51: 1766-1777 [PMID: 20162732 DOI: 10.1002/hep.23499]
6 Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
7 Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 627-631 [PMID: 20930261 DOI: 10.18632/aging.100201]
8 Zhang L, Jia L, Cui S, Shi Y, Chang A, Wang P, Zhang Z. AP-2α-dependent regulation of Bcl-2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast. *J Mol Histol* 2012; 43: 681-689 [PMID: 22886241 DOI: 10.1007/s10735-012-9439-6]
9 魏月, 郝礼森, 王玉兰. 肝纤维化逆转过程中肝星状细胞凋亡及其相关途径. 华北理工大学学报(医学版) 2016; 18: 331-336
10 Warner HR, Hodes RJ, Pocinki K. What does cell

death have to do with aging? *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1140-1146 [PMID: 9288026 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb05981.x]
11 Hampel B, Wagner M, Teis D, Zwerschke W, Huber LA, Jansen-Dürr P. Apoptosis resistance of senescent human fibroblasts is correlated with the absence of nuclear IGFBP-3. *Aging Cell* 2005; 4: 325-330 [PMID: 16300485 DOI: 10.1111/j.1474-9726.2005.00180.x]
12 Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311: 1257 [PMID: 16456035 DOI: 10.1126/science.1122446]
13 杨龙, 黄英, 张宗玉, 童坦君. 衰老与细胞凋亡. 老年医学与保健 1999; 5: 93-94
14 Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, Lu X, Soron G, Cooper B, Brayton C, Park SH, Thompson T, Karsenty G, Bradley A, Donehower LA. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002; 415: 45-53 [PMID: 11780111 DOI: 10.1038/415045a]
15 Adamovich Y, Adler J, Meltser V, Reuven N, Shaul Y. AMPK couples p73 with p53 in cell fate decision. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1451-1459 [PMID: 24874608 DOI: 10.1038/cdd.2014.60]
16 Jin H, Lian N, Zhang F, Bian M, Chen X, Zhang C, Jia Y, Lu C, Hao M, Yao S, Shao J, Wu L, Chen A, Zheng S. Inhibition of YAP signaling contributes to senescence of hepatic stellate cells induced by tetramethylpyrazine. *Eur J Pharm Sci* 2017; 96: 323-333 [PMID: 27717875 DOI: 10.1016/j.ejps.2016.10.002]
17 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
18 Jin H, Lian N, Zhang F, Chen L, Chen Q, Lu C, Bian M, Shao J, Wu L, Zheng S. Activation of PPARγ/P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2189 [PMID: 27077805 DOI: 10.1038/cddis.2016.92]
19 Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep* 2016; 6: 34605 [PMID: 27721459 DOI: 10.1038/srep34605]
20 Duan Y, Gu X, Zhu D, Sun W, Chen J, Feng J, Song K, Xu F, He X, He X. Schistosoma japonicum soluble egg antigens induce apoptosis and inhibit activation of hepatic stellate cells: a possible molecular mechanism. *Int J Parasitol* 2014; 44: 217-224 [PMID: 24487000 DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.11.003]
21 Bennett M, Macdonald K, Chan SW, Luzio JP, Simari R, Weissberg P. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science* 1998; 282: 290-293 [PMID: 9765154 DOI: 10.1126/science.282.5387.290]
22 Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. *Cell Cycle* 2009; 8: 712-715 [PMID: 19221490 DOI: 10.4161/cc.8.5.7753]
23 Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 119-125 [PMID: 22902550 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008]
24 He L, He X, Lowe SW, Hannon GJ. microRNAs join the p53 network--another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 819-822 [PMID: 17914404 DOI: 10.1038/nrc2232]
25 Abriss B, Hollweg G, Gressner AM, Weiskirchen R. Adenoviral-mediated transfer of p53 or retinoblastoma protein blocks cell proliferation and induces apoptosis in culture-activated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; 38: 169-178 [PMID: 12547405 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00361-6]
26 杜岩, 李立楠, 方步武. 青蒿琥酯抑制肝纤维化的作用及其机制. 中国应用生理学杂志 2015; 31: 14-17
27 Brookes S, Gagrica S, Sanij E, Rowe J, Gregory FJ, Hara E, Peters G. Evidence for a CDK4-dependent checkpoint in a conditional model of cellular senescence. *Cell Cycle* 2015; 14: 1164-1173 [PMID: 25695870 DOI: 10.1080/15384101.2015.1010866]
28 Lu Y, Ma W, Li Z, Lu J, Wang X. The interplay between p16 serine phosphorylation and arginine methylation determines its function in modulating cellular apoptosis and senescence. *Sci Rep* 2017; 7: 41390 [PMID: 28120917 DOI: 10.1038/srep41390]
29 Zhang J, Wang M, Zhang Z, Luo Z, Liu F, Liu J. Celecoxib derivative OSU-03012 inhibits the proliferation and activation of hepatic stellate cells by inducing cell senescence. *Mol Med Rep* 2015; 11: 3021-3026 [PMID: 25482718 DOI: 10.3892/mmr.2014.3048]
30 Narita M, Nũnez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, Spector DL, Hannon GJ, Lowe SW. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113: 703-716 [PMID: 12809602 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00401-X]
31 Li S, Zhu Y, Liang Z, Wang X, Meng S, Xu X, Xu X, Wu J, Ji A, Hu Z, Lin Y, Chen H, Mao Y, Wang W, Zheng X, Liu B, Xie L. Up-regulation of p16 by miR-877-3p inhibits proliferation of bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 51773-51783 [PMID: 27429046 DOI: 10.18632/oncotarget.10575]
32 Kim KH, Chen CC, Monzon RI, Lau LF. Matricellular protein CCN1 promotes regression of liver fibrosis through induction of cellular senescence in hepatic myofibroblasts. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2078-2090 [PMID: 23508104 DOI: 10.1128/MCB.00049-13]
33 Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs* 2013; 27: 25-34 [PMID: 23329398 DOI: 10.1007/s40259-012-0005-2]
34 Zhang F, Zhang M, Wang A, Xu M, Wang C, Xu G, Zhang B, Zou X, Zhuge Y. TWEAK increases SIRT1 expression and promotes p53 deacetylation affecting human hepatic stellate cell senescence. *Cell Biol Int* 2017; 41: 147-154 [PMID: 27888541 DOI: 10.1002/cbin.10706]
35 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine

同行评价
本文条理清楚，层次分明，有一定参考价值.

receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb. *Front Pharmacol* 2014; 5: 69 [PMID: 24782773 DOI: 10.3389/fphar.2014.00069]
36 Wu L, Mao C, Ming X. Modulation of Bcl-x Alternative Splicing Induces Apoptosis of Human Hepatic Stellate Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7478650 [PMID: 27579319 DOI: 10.1155/2016/7478650]
37 成扬, 平键, 刘成, 徐列明. 姜黄素激活过氧化物酶体增殖因子活化受体γ信号对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶2、9活性和胞核核因子-Kb p65表达的影响. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 439-443
38 Cheng Y, Ping J, Xu LM. Effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and nuclear translocation/redistribution in culture-activated rat hepatic stellate cells. *Chin Med J* (Engl) 2007; 120: 794-801 [PMID: 17531121]
39 Abu-Elsaad NM, Elkashef WF. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2016; 94: 554-562 [PMID: 27010252 DOI: 10.1139/cjpp-2015-0284]
40 Xu F, Zhou D, Meng X, Wang X, Liu C, Huang C, Li J, Zhang L. Smad2 increases the apoptosis of activated human hepatic stellate cells induced by TRAIL. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 76-86 [PMID: 26802603 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.013]
41 安萍, 袁静雯, 全晓静, 周中银, 罗和生. CaMKⅡ/ERK信号通路在TGFβ1诱导肝星状细胞增殖中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 967-969
42 刘莎. RhoA/ROCK信号通路在高糖诱导大鼠肝星状细胞增殖和转分化中的作用. 石家庄: 河北医科大学, 2015
43 Ghatak S, Biswas A, Dhali GK, Chowdhury A, Boyer JL, Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251: 59-69 [PMID: 21134390 DOI: 10.1016/j.taap.2010.11.016]
44 Zhang F, Ni C, Kong D, Zhang X, Zhu X, Chen L, Lu Y, Zheng S. Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor-β receptor-mediated ERK and p38 pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 265: 51-60 [PMID: 23022513 DOI: 10.1016/j.taap.2012.09.016]
45 Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-Orta MA, González-Espinosa C, Medina-Tamayo J, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Macías-Silva M. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells. *Cell Biol Int* 2010; 34: 969-978 [PMID: 20557291 DOI: 10.1042/CBI20090074]
46 Yu F, Lu Z, Huang K, Wang X, Xu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p-activated Wnt/β-catenin pathway contributes to the progression of liver fibrosis. *Oncotarget* 2016; 7: 81-93 [PMID: 26637809 DOI: 10.18632/oncotarget.6447]
47 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
48 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451.2010]
49 张伟, 贾继东. 肝纤维化的发病机制及治疗新靶点. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 409-412

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1475-1479

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1475

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

文献综述 REVIEW

自身免疫性肝炎的相关进展

徐征宇, 陈 吉

徐征宇, 内蒙古医科大学 内蒙古自治区呼和浩特市 010059

陈吉, 内蒙古医科大学第三附属医院消化内科 内蒙古自治区包头市 014010

徐征宇, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病诊治方向的研究.

作者贡献分布: 课题的设计由陈吉与徐征宇共同完成; 论文的写作由徐征宇完成.

通讯作者: 陈吉, 教授, 主任医师, 014010, 内蒙古自治区包头市昆区少先路20号, 内蒙古医科大学第三附属医院消化内科. chenji@163.com

收稿日期: 2017-04-16
修回日期: 2017-05-03
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-08

Progress in research of autoimmune hepatitis

Zheng-Yu Xu, Ji Chen

Zheng-Yu Xu, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Ji Chen, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Ji Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, 20 Shaoxian Road, Kun District, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China. chenji@163.com

Received: 2017-04-16
Revised: 2017-05-03
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-08

Abstract

Currently, autoimmune hepatitis has been established as an independent disease. In this paper, we will briefly review the discovery, mechanisms, classification, and diagnosis of autoimmune hepatitis as well as its relationship with some medicines. The implementation of screening programs for autoimmune hepatitis in Japan and other countries should arouse our attention to this disease. Timely and scientific diagnosis and standardized and individualized treatment are of great clinical significance for patients with autoimmune hepatitis.

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

Key Words: Autoimmune hepatitis; Types; Treatment

Xu ZY, Chen J. Progress in research of autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1475-1479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1475.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1475

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)如今作为一种独立的疾病建立起来, 本文针对他的发现、相关机制、分类及诊断以及相关药物的关联等进行简要的综述. 日本等国家对于AIH的筛查及重视应该引起我国国民医疗保健意识的提升, 对于及时、科学的诊断及规范化、个体化治疗AIH的患者具有重要的临床意义.

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

关键词: 自身免疫性肝炎; 分型; 治疗

背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)如今作为独立的疾病建立起来, 是由Waldenstrom在1950定义, 描述年轻女性表现的一种慢性肝炎, 包括黄疸、r球蛋白升高等症状, 最终导致肝纤维化的发生发展. AIH相关机制及治疗仍是广大学者探索的重点.

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; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

创新盘点

本文选取具有新颖性的药物、治疗以及AIH的特点性方面进行综述.

核心提要: 自身免疫性肝炎属于自身免疫性肝疾病中的一种. 本文针对其发现、分类、诊断的建立、相关机制, 与相关药物的关联以及女性妊娠作简要的综述, 及时、科学的诊断、规范化、个体化的治疗疾病具有重要的临床意义.

徐征宇, 陈吉. 自身免疫性肝炎的相关进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1475-1479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1475.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1475

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH), 属于自身免疫性肝疾病中的一种, 近几年在我国的研究取得了很大的进步, 国内学者诸如蒋翔等[1]、马雄[2]及Wang等[3]在该领域有自己的相关研究及见解, 查阅相关文献, 国外的一些普查、研究、观念具有一定的预知性及先进性, 会使我们对AIH有一个更加深入的认知. 本文通过查阅外文文献归纳总结, 针对AIH的发现、相关机制、分类、诊断的建立、相关药物的关联性以及妊娠进行简要的综述, 为读者追溯其由来、疾病的进展以及疾病的多相性、新颖性提供一定的便利.

1 AIH的发现

AIH是由Waldenstrom在1950定义, 描述年轻女性中表现的一种慢性肝炎, 包括黄疸、r球蛋白升高和闭经等症状, 最终导致肝纤维化的发生发展[4]. 他是首位提出类固醇激素治疗慢性肝炎患者的药物疗法具有一定效应性的奠基人. 细胞和分子的免疫病理学的系统性评估、临床特征以及实验室特征、血清学的多样化随后导致AIH作为一个独立的临床疾病建立起来.

2 AIH的相关机制

自身免疫性肝疾病[5]的三种主要分类是AIH、原发性硬化性胆管炎[6](原发性胆汁性胆管炎)、原发性胆汁性肝硬化, 此外还有AIH重叠原发性胆汁性胆管炎[7,8], 但是这些疾病的病因学仍不能完全得知. 尽管每种疾病有其相对的临床的、血清学的及组织学的特征, 但他们拥有介导肝损害的共同通路. 自身免疫性肝病被认为是肝脏的促炎和抗炎机制的失衡所致. 他是由环境触发作用于遗传易感人群, 导致T细胞介导的免疫应答直接作用于肝脏细胞的抗原. 这种炎症反应可以导致肝脏纤维化的发展以及增加肝细胞癌的风险性, 下面简要探讨Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、自然杀伤T细胞(natural killer T, NKT)细胞在AIH中的作用机制.

2.1 AIH与TLR TLR作为进化的保存生殖系编码的受体, 通过识别所谓的病原体相关的核模式, 在宿主防御中扮演着重要的角色[9].

TLR已经被认为是肝脏先天性免疫和后天适应性免疫中的调节因子, 在许多肝脏疾病进展、组织伤口愈合和再生调节中扮演着关键的角色[10].

2.2 AIH与NKT细胞 在肝脏自身免疫反应中, 抗原递呈细胞直接或间接的激活自然杀伤细胞和其他自然免疫细胞发生作用. 自然杀伤细胞[11,12]主要存在于肝脏血窦中, 可以通过产生不同的细胞因子, 放大及调整随后一系列的肝脏免疫应答.

有假说提出, 自然杀伤细胞在自身免疫性肝疾病的建立中扮演着多元化的角色, 包括操控调节促炎及抗炎的应答, 调节肝脏其他类型免疫调节细胞的招募, 例如调节T细胞等作用[13].

3 AIH的分类

AIH主要影响各个年龄阶段的女性, 以血清球蛋白的评价作为标记, 尤其是r球蛋白以及循环中的自身抗体. 同样应该指出, AIH通常影响超过40岁的个体, 且应该考虑各个年龄段的人群. AIH的临床表现从症状的缺失到严重的、暴发性的症状, 在大多数的病例中回应于免疫抑制的治疗. 目前AIH与肝外的自身免疫性疾病的结合也日益显著, 例如类风湿性关节炎[14]、自身免疫性甲状腺炎[15]、结肠炎[16]、肝源性糖尿病[17]和具有家族遗传史或过敏性疾病病史者.

自身抗体是辨别AIH的特征之一. AIH Ⅰ型[18]因具有抗核抗体或针对平滑肌肌动蛋白的抗平滑肌抗体而得名; AIH Ⅱ型[19]因具有抗肝肾微粒体自身抗体, 此抗体作用于细胞色素P4502D6并影响UDP-葡萄糖醛酸转移酶; AIH Ⅲ型因具有可溶性肝脏抗原(UGA抑制丝氨酸t-RNA复合体)而得名. 然而, 这种血清学特质[20]并不能影响决定个体治疗及不同策略的方案. 只有在缺乏一个可靠的独立诊断检测的情况下, 他们具有一定的临床特质性. 在国内, AIH有适合我国国情的相关理念与临床指导观念,

马雄等学者于2015年提出了AIH诊断和治疗共识[21].

4 AIH诊断的建立

在临床症状出现后尽早做出可靠的临床诊断是必要的, 现在广泛使用简化的AIH的诊断标准, 是2008年由国际AIH组IAIHG[22]建立起来的. 一系列研究去验证该标准的使用: 来自中国的最新研究提出简化的评分对诊断具有较高的敏感性和特殊性; 一些发达国家的研究显示: (1)日本的研究发现越来越多的疾病典型特征呈现出来, 简化的评分标准相比于1999年修订的标准更有效; (2)希腊的研究提出428组有着慢性肝脏疾病的患者使用简化的诊断标准具有一定的优越性.

AIH评分系统[23]基于4个大陆10个国家11个研究中心的患者数据得以修正并被广泛应用. 如果不正确使用评分系统, 可能会出现假阴性和假阳性的结果. 儿科的人口研究到目前为止是有限的, 进一步的研究需要在儿童中得以实践. 同样, 有着严重的急性或暴发性AIH、具有特殊性[24]和敏感性的患者需要被考虑.

5 AIH与肝脏活检

在肝纤维化发展之前, 适时地诊断、免疫抑制剂[25]的不良反应的改进、标准化的诱导疗法、依附疗法是目前最大的挑战. 只有4%的移植候选人因AIH而移植[26,27], 移植物丢失的风险以及在移植后再发性的AIH[28]需要被考虑到.

6 日本对AIH的普查

日本全国性AIH[29]的调查在过去30年里进行了几次[30-32], 在2008年, 日本再一次开展一项全国范围的AIH的调查, 在这项研究中有1056例患者通过问卷调查的形式被分配到153个医院及诊所.

日本AIH的临床特征结果如下: (1)大多数患者是中年妇女, 年龄在60岁达到顶峰; (2)血清免疫球蛋白G含量高, 但30%以上患者血清免疫球蛋白水平低于2000 mg/dL; (3)自身抗体尤其是抗核抗体经常出现; (4)大多数患者显示慢性肝炎或肝硬化的组织学特征, 但10.9%患者显示急性肝炎的组织学特性; (5)大约75%患者接受皮质类固醇具有很好的效应, 60%患者选择熊去氧胆酸的药物治疗. 国内学者李新民等[33]在2006年进行了研究: 针对164例自身免疫性肝病患者的临床特点、治疗反应等进行回顾性分析, 以期突出特征、早期诊断、合理治疗.

7 AIH与相关药物

7.1 *环丙沙星介导的与IgG4相关的AIH* IgG4相关的系统性疾病[34]可以影响多种器官, 如胆囊、肝胰管壶腹、淋巴结、肺、结肠、胃等器官. 有文献报道一个59岁的妇女因环丙沙星所致肝损害而诱发IgG4相关的AIH. 患者成年女性, 有正常的血清丙种球蛋白含量, 有黄疸、乏力、和皮肤瘙痒症状. 因泌尿系感染而使用环丙沙星治疗6 d后症状持续几天, 无个人史及家族遗传史, 否认吸烟、饮酒以及其他药物服用史; 不具有肝硬化的临床症状, 凝血酶原时间正常, 当出现细胞溶解时, 总体胆红素含量轻度的增加. 乙型肝炎病毒A、B、C、E, 人类疱疹病毒, 巨细胞病毒, 疱疹病毒, 以及人类微小病毒均被排除. 肝豆状核变性[35]的症状未出现. 肝脏及胆道系统的超声及核磁共振均正常. 肝脏活检提示门静脉纤维化而间隔未出现纤维化, 最后归结为一种为IgG4相关性AIH[36], 他可能是一种特殊形式的IgG4相关性系统性疾病.

7.2 *奥硝唑介导的AIH* 病毒、某些药物和草药制剂可能导致AIH. 某些药物如酚丁、甲基多巴、呋喃妥英、双氯芬酸等; 草药制剂如大柴胡汤[37]和黑升麻[38]能诱导肝细胞损伤. 有文献报道310例患者在2001-02/2001-03出现急性肝炎. 其中128例被诊断为毒性肝炎[39], 奥硝唑[40]治疗的检出有13例, 5例在自然戒断后可自行恢复. 总的来说, 8例(女)被诊断为奥硝唑介导的AIH[41].

7.3 *AIH与布地奈德* 布地奈德[42,43]近期已经被列为AIH治疗的潜在性用药. AIH的主要疗法是60 mg/d或30 mg/d强的松和硫唑嘌呤50 mg或者1-2 mg/kg•d. 这些方案可能会引起症状以及血清学、组织学的改善. 当缓解达到效果、治疗失败、或无法忍受药物毒性时治疗一般会中止. 65%-80%的患者有成功的治疗回应, 一些患者可在药物撤除后保护缓解状态, 对于发展为肝硬化的患者则需要长期的维持治疗.

7.4 *AIH与利妥昔单抗* 人类单克隆抗体利妥昔单抗[44]是一个目标的CD20抗原, 是一种跨膜蛋白, 在成熟前B和B淋巴细胞表面调节细胞. 目前使用利妥昔单抗治疗AIH是一个新兴的替代疗法.

同行评价
本文参考文献引用较好, 有一定的意义.

有文献报道一个44岁的妇女被发现查出转氨酶升高, 是正常界限的2倍, 肝脏的活检证明是由原发性胆汁性肝硬化和AIH构成. 强的松和硫唑嘌呤开始使用后, 转氨酶恢复正常. 6 d后, 她再次出现严重的皮肤瘙痒症状, 经评估认为是自身免疫性肝损害的重新激活. 然而重新进行的肝脏活检提示AIH并没有回应泼尼松[45]、硫唑嘌呤[46]以及毒酚酸酯(吗替麦考酚酯)[47]. 患者住院1 wk后突然出现贫血和血小板减少, 提示埃文斯综合征[48]. 利妥昔单抗被使用而吗替麦考酚酯不停用. 在输入利妥昔单抗后, 肝损害检测明显的恢复正常. 转氨酶也明显改善低于正常上限的两倍. 尽管使用利妥昔单抗在自身免疫性疾病中的益处被证实, 但是仍是只有少数成功的对于AIH以及埃文斯综合征的病例的报道.

AIH是一种可以发生在各个种族、国家, 不同性别以及多样化临床症状的多相性疾病. 及时且科学的诊断、规范化、个体化的治疗疾病仍需广大医务工作者继续探索.

8 AIH与妊娠

AIH通常影响年轻女性, 可能会影响生育和怀孕. 以前有报道称, 怀孕在AIH患者是相对罕见的事实, 其中, 月经过少就是其中一个临床表现. 越来越多的女性面临妊娠的巨大挑战, 然而, 目前仍缺乏患有AIH的妊娠妇女[49]的临床治疗经验, 查阅文献目前有近200个患有AIH的妊娠妇女被报道, 但是仍没有建立明确的指南. 有国外学者[50]提出针对4名AIH的妊娠妇女的临床指导经验, 认为仔细监控是产科医生和肝脏病学家的共同任务, 类固醇激素仍是较为安全的药物治疗, 如何更好地控制AIH患者成功妊娠仍是一个现实的期望.

9 结论

如今随着疾病的多元化、复杂化、环境因素的不确定性、患者的个体性及特殊性, AIH疾病逐渐被人们所了解和认知, 我们针对AIH的几个方面作简要的阐述, 以期为读者追溯此疾病的由来、进展以及多相性、新颖性提供一定的便利.

10 参考文献

1 蒋翔, 王绮夏, 马雄. 2014年自身免疫性肝病诊疗进展. 实用肝脏病杂志 2015; 1: 15-19
2 马雄. 自身免疫性肝炎诊治进展. 2012中国消化系疾病学术大会, 2012
3 Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, Xiao X, Zhang HY, Huang SS, Shen L, Hua J, Li H, Li S, Qiu DK, Ma X. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *J Dig Dis* 2013; 14: 175-180 [PMID: 23216916 DOI: 10.1111/1751-2980.12022]
4 Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 273-285 [PMID: 19676000 DOI: 10.1055/s-0029-1233534]
5 汤雯, 贾继东. 2012年自身免疫性肝脏疾病基础和临床进展. 肝脏 2013; 18: 559-562
6 杨力. 2010年美国肝病研究学会原发性硬化性胆管炎指南简介. 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 26: 239-240
7 林菊生, 余金玲. 自身免疫性肝病重叠综合征的临床诊治进展. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 332-334
8 孙颖, 滕光菊, 李保森, 邹正升. 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的诊治. 肝脏 2011; 16: 73-75
9 欧春麟, 张含, 孙振强, 李桂源, 李小玲, 李夏雨. Toll样受体与非可控性炎症相关肿瘤. 中南大学学报(医学版) 2015; 40: 202-207
10 Broering R, Lu M, Schlaak JF. Role of Toll-like receptors in liver health and disease. *Clin Sci* (Lond) 2011; 121: 415-426 [PMID: 21797822 DOI: 10.1042/CS20110065]
11 Santodomingo-Garzon T, Swain MG. Role of NKT cells in autoimmune liver disease. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 793-800 [PMID: 21740985 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.003]
12 吴国才, 杨志刚. 自然杀伤细胞的研究现状. 广东医学院学报 2010; 28: 199-202
13 赵丽, 马雄. Th17细胞与肝脏疾病. 国际消化病杂志 2009; 29: 48-51
14 高海波, 胡建康. 自身免疫性肝炎合并类风湿关节炎一例. 临床内科杂志 2012; 29: 499-499
15 王娜, 蒋树林, 白文元. 自身免疫性肝炎并桥本甲状腺炎、干燥综合征一例. 中华消化杂志 2006; 26: 170-170
16 叶世华, 缪应雷. 炎症性肠病与免疫性肝病的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 588-593
17 弓艳霞, 王邦茂. 自身免疫性肝炎与肝源性糖尿病的相关性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 701-703
18 弓艳霞, 王邦茂. Ⅰ型自身免疫性肝炎分析102例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 322-325
19 邵鸣, 肖玉珍. 自身免疫性肝炎II型1例. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 391-391
20 张利英. 自身免疫性肝病患者自身抗体检测研究. 医学信息 2017; 30: 68-69
21 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 国际消化病杂志 2016; 24: 165-178
22 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
23 Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011; 54: 193-194 [PMID: 21093949 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.013]
24 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient

populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 689-700 [PMID: 22117635 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.011]
25 孙颖, 滕光菊, 常彬霞, 李保森, 邹正升. 自身免疫性肝炎采用免疫抑制剂治疗的疗效预测. 肝脏 2012; 17: 803-807
26 Lewis JH. Diagnosis: Liver biopsy differentiates DILI from autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 540-542 [PMID: 21862981 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.140]
27 樊嘉, 徐泱, 周俭. 肝癌肝移植适应证的选择. 中华消化外科杂志 2006; 5: 14-16
28 孔祎彬, 王绮夏, 马雄. 肝移植后新发自身免疫性肝炎. 国际消化病杂志 2013; 33: 238-241
29 Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141 [PMID: 21597932 DOI: 10.1007/s00535-011-0421-y]
30 Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1985; 20: 260-272 [PMID: 3876252]
31 Onji M, Nonaka T, Horiike N, Moriwaki H, Muto Y, Ohta Y. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 Suppl 4: 134-138 [PMID: 7683617]
32 Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T, Omata M. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-1212 [PMID: 9210605 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80453-9]
33 李新民, 马雄, 邱德凯. 164例自身免疫性肝病临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 274-276
34 林玮, 张文. IgG4相关性疾病. 中华临床免疫和变态反应杂志 2010; 4: 307-311
35 杜嗣廉. 肝豆状核变性. 国际儿科学杂志 1980
36 Efe C. Comment to "Unusual evolution of ciprofloxacin-induced hepatitis revealing a possible link with IgG4-associated autoimmune hepatitis". *Dig Liver Dis* 2012; 44: 706 [PMID: 22480968 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.001]
37 柳红芳, 白晓菊. 大柴胡汤临床应用和药理作用关系的分析. 中成药 2001; 23: 521-524
38 《药物不良反应杂志》编辑部. 黑升麻相关肝损害. 药物不良反应杂志 2006; 8: 468-468
39 李萍, 胡国龄. 31例中毒性肝炎临床分析. 天津药学 2011; 23: 21-24
40 赵婉珍, 贾东岗, 雷招宝. 奥硝唑的不良反应及预防与处理. 药学与临床研究 2011; 19: 73-75
41 Ersöz G, Vardar R, Akarca US, Tekın F, Yilmaz F, Günşar F, Karasu Z. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 494-499 [PMID: 22234756 DOI: 10.4318/tjg.2011.0245]
42 Snider KR, Potter TG. Budesonide for the treatment of autoimmune hepatitis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1144-1150 [PMID: 21878659 DOI: 10.1345/aph.1Q244]
43 李洁, 何川疆, 谢志军. 糖皮质激素药理特性及其药物制剂的研究进展. 中外女性健康研究 2016; (20): 31-32
44 Carey EJ, Somaratne K, Rakela J. Successful rituximab therapy in refractory autoimmune hepatitis and Evans syndrome. *Rev Med Chil* 2011; 139: 1484-1487 [PMID: 22446656 DOI: 10.4067/S0034-98872011001100015]
45 喻志勇, 李英, 邹美云. 自身免疫性肝病患者激素治疗的药学监护. 中国实用医药 2012; 7: 150-151
46 赵峻, 张莉蓉, 乔海灵. 免疫抑制剂硫唑嘌呤的药物不良反应. 中国误诊学杂志 2006; 6: 839-841
47 张学兰. 吗替麦考酚酯治疗难治性自身免疫性肝病疗效观察. 肝脏 2014; 19: 281-282
48 冶秀鹏, 包慎. 难治性Evans综合征1例并文献复习. 临床血液学杂志 2014; 27: 249-251
49 洪钰, 赵新颜, 贾继东. 自身免疫性肝炎与妊娠. 肝脏 2013; 18: 483-485
50 Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 19-23 [PMID: 20577751 DOI: 10.1007/s00404-010-1540-z]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1480-1485

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1480

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

文献综述 REVIEW

减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展

朱晓舟, 孔桂美, 万 丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 孔桂美, 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤方面的研究工作.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272537; 扬州大学科技创新培育基金资助项目, No. 2016CXJ094.

作者贡献分布: 此课题由朱晓舟与孔桂美设计; 研究过程由朱晓舟、万丹及孙国壮操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由孔桂美与焦红梅提供; 数据分析由阴银燕与李国才完成; 本论文写作由朱晓舟完成.

通讯作者: 孔桂美, 副教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院. gmkong@yzu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-23
修回日期: 2017-04-18
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗, 放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗, 靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应. 因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越得到重视.

Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Key Laboratory of Combined Traditional Chinese and Western Medicine for Control of Geriatrics in Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272537; Yangzhou University Science and Technology Innovation and Cultivation Fund, No. 2016CXJ094.

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Associate Professor, Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2017-01-23
Revised: 2017-04-18
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

Digestive system cancers are the most common malignant tumours. With the accelerated pace of modern life, the incidence of digestive system cancers is getting higher and the age of diagnosis tends to become younger. Attenuated Salmonella has anti-tumor characteristics, and it can also serve as a vector for gene therapy for tumors. In this paper, we will discuss the role of attenuated Salmonella in the treatment of liver cancer, gastric cancer, and colorectal cancer.

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

Key Words: Attenuated Salmonella; Digestive system cancers; Targeted therapy; Treatment carrier

Zhu XZ, Kong GM, Wan D, Sun GZ, Jiao HM, Yin YY, Li GC. Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1480-1485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1480

摘要

消化系肿瘤在我国是最常见的恶性肿瘤, 随着现代生活节奏的加快, 消化系肿瘤的发病率有增高趋势, 年轻化的趋势也愈加明显.

同行评议者
贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 曲兴龙, 副主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院(上海闵行区肿瘤医院)肿瘤外科

减毒沙门氏菌作为一个胞内寄生菌, 本省具有抗肿瘤特性, 同时可以作为肿瘤基因治疗的载体进行抗肿瘤治疗. 本文就减毒沙门氏菌及作为治疗载体在肝癌、胃癌、大肠癌的体内外应用进展进行综述.

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

关键词: 减毒沙门氏菌; 消化系肿瘤; 靶向; 治疗载体

核心提要: 减毒沙门氏菌可选择性地聚集在实体瘤中, 对肿瘤有直接的溶瘤作用, 亦可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤.

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才. 减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1480-1485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1480

0 引言

消化系肿瘤是一类常见的恶性肿瘤, 随着人们饮食结构的变化, 其发病率正逐年增高并呈年轻化趋势[1]. 在我国城市地区恶性肿瘤发病率与死亡率中居于第2位, 在农村地区位于第1位, 且无论城市还是农村, 男性比例都高于女性[2]. 目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗、放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应. 因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越得到重视, 其中靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为现在的研究热点[3].

1 减毒沙门氏菌的特性及应用

1.1 减毒沙门氏菌的特性 减毒沙门氏菌能选择性地聚集在实体瘤中, 这是由于肿瘤内会形成低氧坏死区, 而沙门氏菌作为兼性厌氧菌会优先在此处聚集[4]. Kcoih等[5]也指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体. 因此, 利用多种基因工程技术对沙门氏菌的染色体基因组进行改造, 可以实现毒力减弱而得到减毒的菌株, 在降低对宿主致病力的同时, 依旧让其保有高度的免疫原性, 从而确保了临床应用的安全性[6]. 周易明[7]将40只C57BL/6J纯系小鼠(6-8周龄)随机分为2组, 每组20只, 分别接受10^7 cfu/mL的野生型沙门氏菌和减毒沙门氏菌VNP20009为静脉注射0.2 mL. 4 d后接受野生型沙门氏菌注射的小鼠组均死亡, 而接受VNP20009注射的小鼠组在注射后10 d依旧存活, 说明VNP20009低毒性, 可以安全地用于荷瘤模型鼠的治疗. 国外也有类似的报道, Cunningham等[8]在2000年报道VNP20009(高峰浓度10^4 cfu/mL)在未接受抗生素治疗的正常小鼠血循环中24 h内完全被清除. 这也反应了VNP20009减毒沙门氏菌的安全性是有保障的.

1.2 减毒沙门氏菌的应用

1.2.1 减毒沙门氏菌直接抗肿瘤治疗: 研究[6]表明, 减毒沙门氏菌有较好的靶向定植性, 对肿瘤有直接的溶瘤作用. 利用减毒沙门氏菌定向选择性地在肿瘤组织内复制、增殖, 可有效抑制多重肿瘤细胞的生长, 延长动物存活时间[9].

1.2.2 减毒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体: 减毒沙门氏菌可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤. 外源基因表达, 诱导机体MHC-Ⅰ分子介导的抗原特异性$CD4^+$和$CD8^+$T细胞肿瘤保护性免疫反应CTL和抗原提呈树突状细胞被激活, 各自活化标志物CD2、CD25、CD28、CD48和CD80有决定性的增加[10]. 细胞因子可通过直接杀伤肿瘤细胞而起到抗肿瘤作用. 外源效应蛋白能经过减毒沙门氏菌有效地传递并且表达出治疗性蛋白.

2 减毒沙门氏菌抗消化系肿瘤的机制研究

2.1 消化系肿瘤的动物模型建立 肿瘤的产生与很多因素有关, 目前对于肿瘤的研究, 已经从基础研究过度到了体内研究, 因此, 有效地建立动物模型是研究进展的重要基础, 是我们在肿瘤学方面研究的重要工具之一. 虽然在生物学特性上动物与人类的肿瘤有着很明显的差异, 但是通过运用免疫缺陷动物, 可以有效地建立人类的肿瘤移植模型, 可以更好地研究人类肿瘤的生物学行为. 在已有的动物肿瘤模型建立中, 大多数针对肝癌、胃癌的体内实验的模型均采用肿瘤细胞悬液皮下种植[11], 由于个体差异, 需要种植的肿瘤细胞数量会变化, 导致模型建立中出现肿瘤转移等缺陷, 有报道[12]人胃癌免疫缺陷小鼠原位模型是最接近人类

相关报道
Kcoih等指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体.

创新盘点
靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为了现在的研究热点.

胃癌的实验动物模型, 并且具有造模时间短, 成功率高等优点; 陈惠等[13]报道通过利用脂质体将荧光素酶表达载体转染到人肝癌细胞中, 再通过活体成像系统检测肿瘤的生长和转移情况, 可以更加可靠、直观地得出所构建的原位移植瘤模型, 为肿瘤生长转移机制的研究和抗肿瘤药物的研发提供了可靠的方法和工具. 良好的动物模型不仅可以很好地表现肿瘤的生物遗传因素, 还可以为肿瘤的治疗策略发展提供基础.

2.2 减毒沙门氏菌治疗肝癌的机制研究 我国的肝癌发病率约占全球的55%, 位居世界第1, 在我国恶性肿瘤死亡率中位居第2[14], 近年来减毒沙门氏菌治疗肝癌的作用越来越受到人们的重视. 贾慧婕[14]报道对H22荷瘤鼠成瘤后[15]一次性腹腔注射1×10^6 cfu的减毒沙门氏菌及其改造的衍生物(pEndo-Si-Stat3), 6 h后, 在各脏器中均可以检测到大量细菌的存在; 24 h后, 检测各脏器中依然存在较多细菌, 但肿瘤组织中的细菌数量明显增多; 1 wk后, 其他脏器几乎检测不到细菌的存在, 但肿瘤组织中依旧可以检测到大量减毒沙门氏菌, 从而发现减毒沙门氏菌具有肿瘤靶向作用. 同时贾慧婕[14]发现只注射减毒沙门氏菌的分组也显示出了轻微的抑制肿瘤生长的作用, 从而发现减毒沙门氏菌其本身就有一定的抑制肿瘤生长的作用, 分析其机制可能是: (1)减毒沙门氏菌释放脂多糖激活机体免疫系统, 从而激发抗肿瘤效应; (2)减毒沙门氏菌通过与肿瘤组织竞争营养达到抑制肿瘤生长的作用. 其中应用共表达质粒pEndo-Si-Stat3能够显著抑制小鼠肝癌的生长. 分析研究[16]表明, 共表达质粒表达的Stat3特异性小干扰RNA在肿瘤组织与细胞中促进肿瘤的发生发展主要通过4个机制: (1)上调细胞内*MYC*基因和Cyclin D1/D2周期蛋白等的表达, 下调*p53*抑瘤基因表达, 来促进肿瘤细胞的增殖; (2)上调血管生成因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth facto, VEGF)和低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF1)等的表达, 来诱导肿瘤产生新生血管; (3)上调抗凋亡蛋白BCL-XL、MCL1等的表达, 来抑制肿瘤细胞的凋亡; (4)上调转化生长因子-β和VEGF等免疫抑制因子的分泌, 下调前炎症化学因子和细胞因子的分泌, 来诱导肿瘤免疫逃逸. 其次, 共表达质粒表达的分泌型Endostatin为内源性血管抑制剂, 能有效地抑制肿瘤新生血管的生成, 主要有以下6个机制: (1)阻止生长因子与特异性受体结合, 干扰血管生成的信号传导[17]; (2)抑制内皮细胞分裂, 使内皮细胞停滞在G_1期[18]; (3)通过下调抗凋基因的表达来诱导内皮细胞凋亡[19]; (4)通过下调血管内皮的E-选择素和整合素来阻断血管生成[20]; (5)下调血管内皮生长因子VEGF和HIF1, 上调血管内皮抑制因子的表达, 来抑制肿瘤的血管生成[21]; (6)Endostatin可以直接抑制基质金属蛋白酶2(matrix metallopeptidase 2, MMP2)和MMP9这两种金属蛋白酶的活性, 阻止降解细胞外基质, 抑制肿瘤发生转移[22]. 张尚弟[23]报道, 通过MTT法发现携带白介素-2(interleukin-2, IL-2)/NK4双基因重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN有明显的抑制肝癌细胞HepG2增殖的活性, 而且有剂量效应关系, 但剂量到达25%(500 pg)时, 表达上清时抑制活性不再随剂量增加而增大. 通过Transwells迁移实验, IL-2/NK4表达产物可以明显抑制肝细胞生长因子介导肿瘤细胞的迁移. 这就证明制备的重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN(Ty21a-pCMV-IL-2-IRES-NK4)携带重组质粒pCMV-IL-2-IRES-NK4的减毒沙门氏菌具有一定的抗肿瘤效应. 其中IL-2是选用较多的细胞因子[24]; 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), HGF是来源于间质, 具有有丝分裂原性、运动性活性的一种细胞因子, 可特异性与肿瘤表面的跨膜受体c-Met蛋白结合, 引起肿瘤细胞的浸润、转移. Date等[25]于1997年发现NK4(干细胞生长因子拮抗剂)可竞争地与HGF结合c-Met受体的结合, 阻止肿瘤的增殖与扩散, 从而起到抗肿瘤作用. 重组基因中加入NK4表达基因, 在不同类型肿瘤实验中均能提现其抑制肿瘤生长、侵袭、转移等作用[26], Knba等[27]报道, 在体外HGF诱导人微血管内皮细胞增殖可以被NK4抑制, 从而推断NK4可以抑制肿瘤血管的生成来抑制肿瘤的进展, 因此, NK4不仅是HGF的拮抗剂, 也是微血管生成的抑制剂[28].

2.3 减毒沙门氏菌治疗胃癌的机制研究 胃癌在消化系肿瘤里发病率与死亡率都占首位[29], 占世界死亡率第2位[30], 在我国胃癌也是最常见的恶性肿瘤之一, 对于失去手术机会及晚期胃癌患者, 化疗仍是最有效的手段之一, 但是患者往往需要承受强烈的不良反应, 给患者带

来了极大的痛苦. 因此我们把关注点转移到了具有靶向性, 低不良反应的减毒沙门氏菌上. 周易明等[7]报道, 将携带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)荧光基因的减毒沙门氏菌VNP20009用为静脉注射的方式注射到小鼠前胃癌细胞MFC荷瘤鼠体内, 在注射感染后不同时间段下, 用荧光显微镜观察正常组织和肿瘤组织中GFP荧光点来定性判断感染程度, 得出VNP20009在肿瘤组织中的浓度要远远高于其他正常组织的结论, 因此可见, 减毒沙门氏菌VNP20009在体内对小鼠前胃癌细胞MFC的肿瘤组织有一定的靶向性. 国外也有类似文献报道[8], 通过尾静脉将敲除*msbB*与*purI*基因的伤寒沙门氏菌突变株注射到荷瘤鼠体内, 检测肿瘤组织与正常组织, 发现在肿瘤组织与正常组织细菌量之比为300∶1-1000∶1. 研究[31]表明, 肿瘤细胞在外在压力如能量、代谢等的影响下会诱导自噬, 可以导致肿瘤细胞休眠, 促进肿瘤细胞生长等. 某些放疗化疗就是利用诱导肿瘤细胞发生自噬来治疗肿瘤的. 而利用减毒沙门氏菌感染肿瘤细胞诱导发生自噬成为一种更加有效便捷、不良反应小的治疗方案. LC3定位在前自噬泡和自噬泡膜表面, 直接参与自噬体的形成, LC3在细胞内经过加工, 成为可溶性的Ⅰ型LC3, 表达LC3蛋白, 在自噬期间, Ⅰ型LC3经过加工修饰, 与存在于自噬膜表面的磷脂酰乙醇胺结合, 成为Ⅱ型LC3并聚集到自噬体泡膜上, 所以, Ⅱ型LC3的含量(Ⅱ型LC3/Ⅰ型LC3)与自噬泡的数量成正比, 检测Ⅱ型LC3/Ⅰ型LC3的值就可以得出细胞自噬的活跃程度. 刘冰红[3]就有过这样的报道. 通过减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞HepG2和Huh7, 分别于感染0、4、8、12 h手机细胞, 进行Western blot实验检测自噬相关蛋白Ⅰ型LC3和Ⅱ型LC3, 得出比值, 发现Ⅱ型LC3的表达含量增加, 表示减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞后, 可以诱导细胞进行自噬. 刘冰红[3]进行后续实验, 构建携带荧光基因EGFP-LC3的HepG2肝癌细胞, 通过流式分选出荧光量高表达的HepG2-EGFP-LC3细胞, 用减毒沙门氏菌VNP20009感染8 h, 通过在荧光显微镜下观察绿色荧光定位检测LC3, 发现空白组中EGFP-LC3呈散在分布, 而VNP20009感染的细胞中EGFP-LC3呈点状分布, 可认为存在自噬泡. 表明减毒沙门氏菌感染人肝癌细胞可以诱导自噬.

2.4 减毒沙门氏菌治疗肠癌的机制研究 大肠癌死亡率虽不及肝癌、胃癌, 但也排名恶性肿瘤第4位, 全世界每年新增约120万例患者, 死亡患者约60万例[32], 其中发达国家占据约50%[33]. 外科手术为目前首选的治疗方案, 但是超过20%的患者前来就诊时已经出现了转移[34]. 出现转移的患者往往会选择化疗方案, 但是对于远处转移, 化疗的有效率很低[35]. 因此, 需要一种新的治疗方案来提高治疗大肠癌的有效率. 金春晖[36]以减毒沙门氏菌SL3261为载体, 构建出携带CEACAM6基因和4-1BBL基因的疫苗, 以注射1,2-二甲肼的方式建立大鼠大肠癌模型, 分别于第8、10、12、14周灌服pIRES/SL3261、pIRES-CEACAM6/SL3261、pIRES-4-1BBL/SL3261、pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗, 浓度为10^9 cfu/mL的细菌量2 mL, 于第18周集中处死, 通过RT-PCR技术检测各组大鼠脾脏细胞中均有*CMV*基因的转录, 表明减毒沙门氏菌疫苗可以将外援基因携带至脾脏并且释放至抗原提呈细胞, 得到有效地转录, 诱导机体对表达相关蛋白的肿瘤细胞产生特异性体液免疫和细胞免疫, 尤其是细胞免疫[37]. 解剖并观察大鼠大肠部位成瘤数量, 发现灌服携带双基因组的pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗的大鼠成瘤数量要少于其他3组, 并且参照人大肠癌Dukes分期进行肿瘤分期, 涉及淋巴转移的大鼠数量也要低于其他3组, 说明重组双基因组的减毒沙门氏菌疫苗能更有效地抑制大肠肿瘤的生长.

3 研究与展望

减毒沙门氏菌作为目前的热点研究对象, 本课题组也对其进行了研究, 课题组成功构建了携带蜂毒素基因的减毒沙门氏菌, 并通过体内体外实验来验证重组菌的安全性及抗肿瘤特性, 已取得了很好的进展.

减毒沙门氏菌作为一种具有靶向性的基因载体, 能够携带特定的细胞因子、抑癌基因等, 有效地将治疗基因传递到肿瘤组织中, 目前已经引起了广泛的关注. 但还是有一系列的问题需要继续研究, 如何更加高效地让细菌在肿瘤组织中聚集, 使细菌在肿瘤组织中的比例达到最佳的治疗浓度, 发挥最佳的治疗效果, 如何让所携带的目的基因能够高效稳定地表

同行评价

本文对减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的应用研究进展作了较全面的综述, 题材新颖, 语言通顺, 逻辑性强, 为治疗消化性肿瘤提供了新思路, 为临床医生提供了很好的基础和临床理论.

达目的产物, 如何筛选改造出对肿瘤组织产生破坏, 而对正常的组织表现出低毒性甚至无毒性的菌株, 在临床上联合放疗化疗时, 如何让肿瘤得到抑制但不会影响到细菌在肿瘤组织内的复制. 相信随着技术的完善和成熟, 对沙门氏菌减毒技术会越来越好, 必将会获得更加安全稳定的减毒沙门氏菌. 这种治疗手段也会步入临床, 成为挽救更多肿瘤患者的一种新途径.

4 参考文献

1 祝建红. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对实验性大肠癌生长的影响. 苏州: 苏州大学, 2014
2 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 1-12
3 刘冰红. 阻断自噬通路增强肿瘤靶向性沙门氏菌介导的肿瘤细胞杀伤. 上海: 复旦大学, 2013
4 赵丽华, 李妍涵, 韩忠朝. 减毒的沙门氏菌在肿瘤基因治疗中的研究进展. 医学分子生物学杂志 2004; 1: 55-57
5 Kochi SK, Killeen KP, Ryan US. Advances in the development of bacterial vector technology. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 31-43 [PMID: 12901595 DOI: 10.1586/14760584.2.1.31]
6 廖成水, 程相朝. 减毒沙门氏菌作为抗肿瘤及肿瘤基因治疗载体的研究进展. 生物学通报 2010; 45: 1-4
7 周易明. 减毒鼠伤寒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体的低毒性和靶向性研究. 上海: 复旦大学, 2008
8 Cunningham C, Nemunaitis J. A phase I trial of genetically modified Salmonella typhimurium expressing cytosine deaminase (TAPET-CD, VNP20029) administered by intratumoral injection in combination with 5-fluorocytosine for patients with advanced or metastatic cancer. Protocol no: CL-017. Version: April 9, 2001. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1594-1596 [PMID: 11529249]
9 Zhou Y, Zhou J, Wang D, Gao Q, Mu X, Gao S, Liu X. Evaluation of ompA and pgtE genes in determining pathogenicity in Salmonella enterica serovar Enteritidis. *Vet J* 2016; 218: 19-26 [PMID: 27938704 DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.10.009]
10 Niethammer AG, Primus FJ, Xiang R, Dolman CS, Ruehlmann JM, Ba Y, Gillies SD, Reisfeld RA. An oral DNA vaccine against human carcinoembryonic antigen (CEA) prevents growth and dissemination of Lewis lung carcinoma in CEA transgenic mice. *Vaccine* 2001; 20: 421-429 [PMID: 11672905 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00362-0]
11 陶文华, 卜平, 王继军, 潘陈玲, 孔桂美. 蜂毒素抑制消化道肿瘤生长的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 598-600
12 胡翠梨. 不同转移潜能食管癌细胞株的建立及差异蛋白鉴定. 新疆维吾尔自治区: 新疆医科大学, 2013
13 陈惠, 李坤雨, 陈斐, 严惠明, 韩泽广, 邓庆. 用于活体成像的小鼠肝癌移植瘤模型的建立. 兰州大学学报(医学版) 2012; 38: 10-15
14 贾慧婕. 减毒沙门氏菌运载共表达质粒Stat3-siRNA与Endostatin对小鼠肝细胞原位癌模型的治疗作用及机理探讨. 长春: 吉林大学, 2012
15 Chen B, Zhou W, Ning M, Wang Z, Zou L, Zhang H, Wang Q. Evaluation of antitumour activity of tea carbohydrate polymers in hepatocellular carcinoma animals. *Int J Biol Macromol* 2012; 50: 1103-1108 [PMID: 22406869 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.03.001]
16 Mu X, Zhao T, Xu C, Shi W, Geng B, Shen J, Zhang C, Pan J, Yang J, Hu S, Lv Y, Wen H, You Q. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017; 8: 13174-13185 [PMID: 28061458 DOI: 10.18632/oncotarget.14485]
17 Kim YM, Hwang S, Kim YM, Pyun BJ, Kim TY, Lee ST, Gho YS, Kwon YG. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 27872-27879 [PMID: 12029087 DOI: 10.1074/jbc.M202771200]
18 Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA, Kale S, Tang J, Hu G, Chan B, Ramchandran R, Jha V, Sukhatme VP, Sokol S. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-539 [PMID: 12147676 DOI: 10.1083/jcb.200203064]
19 MacDonald NJ, Shivers WY, Narum DL, Plum SM, Wingard JN, Fuhrmann SR, Liang H, Holland-Linn J, Chen DH, Sim BK. Endostatin binds tropomyosin. A potential modulator of the antitumor activity of endostatin. *J Biol Chem* 2001; 276: 25190-25196 [PMID: 11335715 DOI: 10.1074/jbc.M100743200]
20 Furumatsu T, Yamaguchi N, Nishida K, Kawai A, Kunisada T, Namba M, Inoue H, Ninomiya Y. Endostatin inhibits adhesion of endothelial cells to collagen I via alpha(2)beta(1) integrin, a possible cause of prevention of chondrosarcoma growth. *J Biochem* 2002; 131: 619-626 [PMID: 11927001 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003142]
21 Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res* 2006; 312: 594-607 [PMID: 16376330 DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.015]
22 Lee SJ, Jang JW, Kim YM, Lee HI, Jeon JY, Kwon YG, Lee ST. Endostatin binds to the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2. *FEBS Lett* 2002; 519: 147-152 [PMID: 12023034 DOI: 10.1016/S0014-5793(02)02742-4]
23 张尚弟. 携带IL-2NK4双基因减毒沙门氏菌DNA疫苗的制备及其抗肿瘤效应研究. 兰州: 甘肃农业大学, 2012
24 Li W, Tian YH, Liu Y, Wang Z, Tang S, Zhang J, Wang YP. Platycodin D exerts anti-tumor efficacy in H22 tumor-bearing mice via improving immune function and inducing apoptosis. *J Toxicol Sci* 2016; 41: 417-428 [PMID: 27193733 DOI: 10.2131/jts.41.417]
25 Date K, Matsumoto K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4 is a specific antagonist for pleiotrophic actions of hepatocyte growth factor. *FEBS Lett* 1997; 420: 1-6 [PMID: 9450538 DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01475-0]
26 Date K, Matsumoto K, Kuba K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. Inhibition of tumor growth and invasion by a four-kringle antagonist (HGF/NK4) for hepatocyte growth factor. *Oncogene* 1998; 17: 3045-3054 [PMID: 9881707 DOI: 10.1038/sj.onc.1202231]

27 Kuba K, Matsumoto K, Date K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppresses tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Res* 2000; 60: 6737-6743 [PMID: 11118060]
28 Parr C, Jiang WG. Hepatocyte growth factor activators, inhibitors and antagonists and their implication in cancer intervention. *Histol Histopathol* 2001; 16: 251-268 [PMID: 11193201]
29 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
30 Corso S, Ghiso E, Cepero V, Sierra JR, Migliore C, Bertotti A, Trusolino L, Comoglio PM, Giordano S. Activation of HER family members in gastric carcinoma cells mediates resistance to MET inhibition. *Mol Cancer* 2010; 9: 121 [PMID: 20500904 DOI: 10.1186/1476-4598-9-121]
31 Lu Z, Bast RC. The tumor suppressor gene ARHI (DIRAS3) inhibits ovarian cancer cell migration through multiple mechanisms. *Cell Adh Migr* 2013; 7: 232-236 [PMID: 23357870 DOI: 10.4161/cam.23648]
32 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
33 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no.11[EB/OL]. 2014-01-22. Available from: URL: http: //globocan.iarc.fr.accessed on day/month/year
34 Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566-1574 [PMID: 17525800 DOI: 10.1172/JCI30504]
35 Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]
36 金春晖. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对大鼠肠癌生长的影响及机制研究. 苏州: 苏州大学, 2015
37 Mukhopadhyay A, Khoury T, Stein L, Shrikant P, Sood AK. Prostate derived Ets transcription factor and Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 constitute a highly active oncogenic axis in breast cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 610-621 [PMID: 23592399 DOI: 10.18632/oncotarget.934]

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.htm)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1486-1490

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1486

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用

陈赛庆

背景资料

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 发病率较高, 约每年(60-80)/10万, 发病后90%的患者会出现不同程度的临床症状, 如偏瘫等, 给患者和家庭带来沉重的经济负担和生活压力.

陈赛庆, 浙江省义乌市中医医院 浙江省义乌市 322000

陈赛庆, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由陈赛庆独立完成.

通讯作者: 陈赛庆, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 浙江省义乌市中医医院.
1025256036@qq.com

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-12
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia

Sai-Qing Chen

Sai-Qing Chen, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Qing Chen, Nurse-in-Charge, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang Province, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1025256036@qq.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-12
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房; 王红, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

Abstract

AIM

To assess the clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia.

METHODS

Eighty-six cerebral infarction patients with functional dyspepsia were randomly divided into a control group and an observation group, with 43 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given PDCA cycle based nursing care. Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores, digestive system symptom score, and quality of life score were compared between the two groups.

RESULTS

On admission and at 2 wk after admission, the return rates of questionnaires were both 100%. After treatment, SAS and SDS scores were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$); digestive system symptom scores significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$); the quality of life score significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the increase was more significant in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing care based on PDCA cycle can reduce the negative psychological mood of cerebral infarction patients with functional dyspepsia and improve the digestive system symptoms and quality of life.

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

Key Words: PDCA cycle; Nursing care; Functional dyspepsia; Cerebral infarction; Digestive system symptoms; Quality of life

Chen SQ. Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1486-1490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1486.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1486

摘要

目的

观察PDCA循环护理管理模式对伴有功能性消化不良脑梗死患者的临床应用.

方法

选取伴有功能性消化不良脑梗死患者86例, 按照就诊顺序编号, 采用随机数字表分为对照组和观察组各43例, 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上应用PDCA循环管理模式, 观察2组患者焦虑、抑郁评分, 消化系统症状评分, 生活质量评分变化情况.

结果

入院时和入院2 wk时问卷有效回收率均为100%. 护理后2组焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均比护理前降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组变化明显低于对照组(P<0.05). 与护理前比较, 2组消化系统症状评分均下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 与护理前比较, 2组生活质量评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组升高明显于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

应用PDCA循环护理管理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者的负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

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

关键词: PDCA循环护理管理模式; 功能性消化不良; 脑梗死; 消化系统症状; 生活质量

核心提要: 本研究采用PDCA循环护理模式对伴有功能性消化不良脑梗死患者进行干预, 干预后能降低患者负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

陈赛庆. PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1486-1490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1486.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1486

0 引言

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 主要由于局部脑组织血液循环障碍出现缺血、缺氧导致组织坏死[1], 发病率较高, 约每年(60-80)/10万, 发病后90%的患者会出现不同程度的临床症状, 如偏瘫等, 给患者和家庭带来沉重的经济负担和生活压力[2]. 除此之外, 对患者的心理情绪也有一定影响, 严重者会发生功能性消化不良, 对患者的生活质量和疾病的预后有着不利影响. 现在越来越多研究[3]认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系. PDCA循环管理模式是针对患者存在的护理问题进行计划、执行、检查、处理制定的一种护理管理模式, 在临床多种疾病中已经被广泛应用. 但是对伴有功能性消化不良脑梗死患者应用PDCA模式报道较少. 为了更好地提高护理效果和提高患者生活质量, 我们采用PDCA循环护理模式进行干预.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-02在浙江省义乌市中医医院住院的86例伴有功能性消化不良脑梗死患者. 按照就诊顺序编号, 采用随机数字表分为对照组与观察组各43例. 对照组男26例, 女17例, 年龄54-76岁, 平均年龄为64.7岁±10.5岁, 病程2-9年, 平均病程为6.3年±2.8年; 梗塞位于基底节者15例, 脑桥12例, 小脑8例, 额叶8例. 观察组男28例, 女15例, 年龄55-78岁, 平均年龄为65.3岁±9.7岁, 病程2.5-10.0年, 平均病程为6.8年±2.9年; 梗塞位于基底节者17例, 脑桥11例, 小脑10例, 额叶5例. 2组性别、年龄、病程及梗塞部位等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)患者或家属均签署知情同意书; (3)年龄54-78岁; (4)均经医院伦理委员会批准. 排除标准: (1)不伴有功能性消化不良者, 或消化系统有器质性疾病者; (2)有严重心肝肾疾

相关报道
关久利等研究表明, 基于PDCA循环的临床护理路径能提高急性脑梗死患者生活质量, 降低负面情绪.

创新盘点
通过PDCA循环护理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量, 能进一步丰富护理内容, 临床效果较好, 值得推广应用.

应用要点
应用PDCA循环护理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者负面心理情绪，改善消化系统症状和提高患者生活质量.

病者; (3)有严重精神、智力障碍者; (4)有头部外伤、恶性肿瘤、血液系统疾病者; (5)中途退出、或同时参与其他方案者.

1.2.2 诊断标准: 功能性消化不良诊断符合罗马III中的标准[4], 且症状持续>3 mo. 脑梗死诊断符合参照2010年中华医学会神经病学分会脑血管学组制订的“中国急性缺血性脑卒中诊治指南”[5]中的标准.

1.2.3 分组与护理: 对照组: 均给予内科治疗和常规护理, 如心理护理、情志护理、饮食护理、用药护理、功能训练等. 观察组: 在对照组基础上应用PDCA循环护理管理模式, 具体方法如下: (1)计划(plan, P): 护士要正确认识发生功能性消化不良脑梗死疾病的病因病机、诊疗和调护等, 针对患者制定个体化护理方案, 如和精神心理因素、偏瘫运动功能障碍、长期卧床食欲不振、胃肠动力不足、急性应激导致胃黏膜受损、消化功能减退、饮食方式改变等等因素有关问题; (2)执行(do, D): 按照责任到人原则, 每例患者由各自责任护士进行护理管理, 并由护理检查小组进行监督管理. 责任护士将护理方案制成床头卡片, 简要列举护理模式的条目, 方便实施护理干预. 如心理疏导可以使患者心情愉悦, 身心放松, 可降低负面心理; 对于偏瘫运动功能障碍的患者可以改变训练方案以促进偏瘫肢体功能恢复, 增强躯干肢体平衡训练和步行功能, 10-15 min/次; 长期卧床者要及早预防褥疮的发生, 拍打腰背部促进血液循环, 也可在床上可进行简单的训练, 5 min/次; 胃肠动力不足者可顺时针按摩患者腹部, 促进肠道蠕动活跃, 10 min/次; 住院期间要减少各种负面因素的刺激, 以避免消化道应激出血; 尤其是消化功能不良者, 护士首先要保证患者休息充分, 使患者心情舒畅, 同时要求家属针对患者的饮食喜好进行调理, 以清淡为主, 尽可能色香味俱全, 可增进患者食欲, 避免油腻等饮食. 除此, 护士还要对患者进行健康宣教, 讲解疾病的病因, 诊疗和调护等, 使患者能了解自己的病情. 当然用药护理也非常重要, 护士要态度和蔼, 有耐心的指导患者实施管理模式; (3)检查(check, C): 护理小组每天检查责任护士的执行情况和效果, 一定要落实计划, 并对所存在的问题及时整理和更改, 不合理的坚决摈弃. 对患者的反馈意见也要整理分析, 好的意见和建议可以保留, 不好的可以及时改正, 以便更好的完善护理管理模式和丰富护理内容; (4)处理(action, A): 征求每位责任护士的反馈意见, 对护理模式管理内容所存在的问题要及时总结分析, 集中讨论, 对不足之处及时修正和完善, 制定出解决方案, 反馈再改进, 从而提高报告质量. 同时, 对责任护士执行护理管理优秀者, 给予奖励和优秀考评, 对责任心较差的护士可以加强规范化的培训, 提高护理管理技能. 以更好的进入下一PDCA循环护理模式.

1.2.4 观察指标: 在入院当天、入院2 wk分别观察2组患者焦虑、抑郁评分, 消化系统症状评分, 生活质量评分变化情况. 采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态[6]. 消化系统症状应用症状评分法[7]评定, 共分早饱、嗳气、腹胀、恶心、食欲下降5个症状, 按照严重程度分消失、轻度、中度、重度, 分别以0-3分计. 0分: 无症状; 1分: 轻微症状, 需仔细注意才能发觉; 2分: 明显症状, 患者可耐受, 工作未受影响; 3分: 症状明显, 且出现十分频繁或者持续性存在, 对工作生活造成一定影响. 生活质量量表采用生活质量综合评定量表评定[8], 问卷评估患者的生活质量, 包括躯体、心理、社会和物质等4项内容, 总分0-100分, 得分越高生活质量越好.

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

2 结果

2.1 2组患者问卷调查情况分析 各量表均有护士制定, 在入院时发放各评分量表问卷86份, 回收86份. 干预2 wk发放问卷86份, 回收问卷86例, 问卷有效率达100%.

2.2 2组患者SAS、SDS评分比较 护理后观察组SAS、SDS评分分别为37.81分±5.84分、41.84分±5.26分; 对照组SAS、SDS评分分别为49.56分±6.38分、48.76分±5.53分, 均比护理前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组明显低于对照组($P<0.05$, 表1).

2.3 2组患者消化系统症状评分比较 与护理前比较, 2组消化系统症状评分均下降, 差异有统计

表 1　2组患者焦虑、抑郁评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	58.67 ± 7.45	49.56 ± 6.38[a]	56.82 ± 6.59	48.76 ± 5.53[a]
观察组	59.23 ± 7.63	37.81 ± 5.84[ac]	56.91 ± 6.71	41.84 ± 5.26[ac]

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

表 2　2组患者消化系统症状评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	早饱	嗳气	腹胀	恶心	食欲下降
对照组					
护理前	2.35 ± 0.36	2.02 ± 0.26	2.58 ± 0.38	2.34 ± 0.30	2.52 ± 0.29
护理后	1.77 ± 0.27[a]	1.43 ± 0.21[a]	1.92 ± 0.34[a]	1.89 ± 0.28[a]	1.63 ± 0.23[a]
观察组					
护理前	2.36 ± 0.37	2.02 ± 0.25	2.60 ± 0.39	2.35 ± 0.31	2.53 ± 0.30
护理后	1.03 ± 0.19[ac]	1.02 ± 0.16[ac]	1.12 ± 0.27[ac]	1.23 ± 0.25[ac]	1.22 ± 0.19[ac]

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

表 3　2组患者干预后生活质量评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	心理功能	社会功能	物质功能
对照组				
护理前	56.52 ± 6.87	54.36 ± 6.02	53.25 ± 6.08	55.29 ± 6.59
护理后	63.76 ± 5.82[a]	62.84 ± 5.86[a]	61.22 ± 5.71[a]	62.46 ± 5.73[a]
观察组				
护理前	55.46 ± 6.79	54.21 ± 6.24	52.98 ± 6.18	55.16 ± 6.77
护理后	68.73 ± 5.67[ac]	72.45 ± 5.37[ac]	67.18 ± 6.07[ac]	69.45 ± 5.64[ac]

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

学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组早饱、嗳气、腹胀、恶心、食欲下降评分分别为1.03分±0.19分、1.02分±0.16分、1.12分±0.27分、1.23分±0.25分、1.22分±0.19分, 均明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.4 2组患者生活质量评分比较　与护理前比较, 2组生活质量评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能评分分别为68.73分±5.67分、72.45分±5.37分、67.18分±6.07分、69.45分±5.64分, 均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 随着工作压力的增加, 其发病率逐渐上升. 由于其发病突然, 病程长及肢体出现不同程度运动障碍等均对患者产生焦虑、抑郁等负面情绪, 进而导致患者消化功能减弱, 出现早饱、腹胀、食欲欠佳等症状, 长期下去会营养不良, 免疫力低下, 不利于疾病的恢复. 因此, 除了必要的药物治疗外, 合适的护理干预对提高机体免疫力和树立战胜疾病的信心尤为重要.

PDCA模式是一种有效的护理模式, 即护士按照干预计划、落实计划、检验成效, 反馈再改进4个阶段进行管理, 针对患者发病情况, 从精神心理因素、偏瘫运动功能障碍、长期卧床食欲不振、胃肠动力不足、急性应急导致胃黏膜受损、消化功能减退、饮食方式改变等因素制定针对性强的护理方案, 能体现个性化[9-12]. 同时也能更好地将有经验的护理模式进行延续性护理管理, 从而整理和汇总多种

名词解释

PDCA模式: 一种有效的护理模式, 即护士按照计划、执行、检查、处理4个阶段进行管理, 针对患者制定针对性强的护理方案, 能体现个性化.

同行评价
本文具有非常好的实用价值, 设计合理、数据可信, 对护理人员有一定的借鉴作用.

护理经验, 形成具体的、全面的、完善的护理计划, 积极帮助患者建立良好的生活方式. 也通过护理效果来调动护士工作的积极性, 使护士更好地为患者提供优质服务. 本研究应用PDCA护理模式结果表明, 观察组SAS、SDS评分均明显低于对照组(P<0.05), 且能明显降低患者消化系统症状(P<0.05)和提高患者生活质量(P<0.05). 可见PDCA护理模式中制定规范的生活方式、心理疏导和功能训练等对降低焦虑、抑郁的心理、改善消化不良症状和提高生活质量非常重要. 尤其在饮食方面, 由于患者均有消化不良症状, 所以护士要求患者要多注意饮食, 宜进易消化食物, 避免高脂食物、高热量饮食、浓茶、碳酸饮料等, 或能促进胃肠运动功能的食物. 运用PDCA循环护理干预进行健康教育和功能训练, 使健康教育更科学、全面提升了护理效果, 提高了生活质量[13-15]. 所以, 对伴有功能性消化不良脑梗死患者应用PDCA护理管理模式, 能进一步完善和丰富护理内容, 促进护理学科的发展.

总之, 应用PDCA循环护理管理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者的负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

4 参考文献

1 徐华峰, 刘宏, 邓俊义, 金毅, 陈义鹏, 陈华. 老年急性脑梗死患者感染病原菌分布与对内皮素和脑钠肽水平的调查研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1333-1335
2 王蓓蓓. 脑梗死患者的康复护理. 中国实用神经疾病杂志 2015; 18: 140-141
3 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平. 胃食管反流病与精神心理, 自主神经功能关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1247-1251
4 罗金燕, 牛春燕. 胃肠动力疾病新概念与功能性胃肠病罗马Ⅱ体系. 中国实用内科杂志 2002; 22: 754-755
5 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010. 中华神经科杂志 2010; 14: 4013-4017
6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237
7 张娇健. 针对性护理干预对功能性消化不良患者症状及睡眠质量的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1240-1242
8 杨卫琴, 曹奇峰. 综合性心理护理干预对功能性消化不良患者情绪障碍和生活质量的影响. 中国医药导报 2014; 11: 129-131
9 Fukui T. Patient safety and quality of medical care. Editorial: From evidence-based medicine to PDCA cycle. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2012; 101: 3365-3367 [PMID: 23356153 DOI: 10.2169/naika.101.3365]
10 Wang L, Qu X, Yu X. PDCA Applied in Special Rectification of Medical Instrument Clinical Trial. *Zhongguo Yiliao Qixie Zazhi* 2015; 39: 376-379 [PMID: 26904888]
11 葛庆玲. PDCA护理模式对缺血性脑卒中患者生活能力康复的影响. 中国医药指南 2016; 14: 244-245
12 魏艮丽. PDCA循环在脑卒中住院患者康复护理安全管理中应用. 中西医结合护理 2016; 2: 137-138
13 董翠珍, 林效乾, 雷淑琴. 系统化康复管理联合徵调音乐干预对脑卒中伴运动性失语患者负性情绪及语言功能的影响. 内科 2016; 11: 610-613
14 Wang LR, Wang Y, Lou Y, Li Y, Zhang XG. The role of quality control circles in sustained improvement of medical quality. *Springerplus* 2013; 2: 141 [PMID: 23641318 DOI: 10.1186/2193-1801-2-141]
15 Ueda A, Saito T, Ueda M, Ijichi T, Nakatsuka T, Matsumoto J, Yamaga Y, Hishikawa H, Tanaka H, Tanaka Y, Yamamichi K. Introduction and PDCA-Management of a Liaison-Clinical Pathway with Cancer Patients after a Curative Operation. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 1197-1201 [PMID: 26489548]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1491-1496

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1491

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星, 南昌大学第二附属医院胸外科 江西省南昌市 330006

凌发昱, 在读硕士, 主要从事胸外科疾病的诊治及临床研究.

作者贡献分布: 此研究由凌发昱、喻东亮及徐建军设计; 手术由喻东亮、魏益平、张文雄及凌发昱实施完成; 患者围手术期管理由喻东亮、张文雄及凌发昱完成; 数据收集分析由凌发昱、熊剑文及张五星完成; 本论文写作由凌发昱、熊剑文及喻东亮完成.

通讯作者: 喻东亮, 主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胸外科.
yudongliangok888@sina.com

收稿日期: 2017-04-04
修回日期: 2017-04-26
接受日期: 2017-04-28
在线出版日期: 2017-06-08

Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma

Fa-Yu Ling, Jian-Wen Xiong, Dong-Liang Yu, Yi-Ping Wei, Jian-Jun Xu, Wen-Xiong Zhang, Wu-Xing Zhang

Fa-Yu Ling, Jian-Wen Xiong, Dong-Liang Yu, Yi-Ping Wei, Jian-Jun Xu, Wen-Xiong Zhang, Wu-Xing Zhang, Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Dong-Liang Yu, Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yudongliangok888@sina.com

Received: 2017-04-04
Revised: 2017-04-26
Accepted: 2017-04-28
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To evaluate the application of enhanced recovery after surgery (ERAS) in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma (EC).

METHODS

One hundred patients who would undergo minimally invasive esophagectomy for EC at the Second Affiliated Hospital of Nanchang University from August 2015 to February 2017 were randomly divided into an ERAS group (n = 50) and a control group (n = 50). The ERAS group was perioperatively managed using the ERAS concept, while the control group was routinely managed. Clinical indexes of the two groups were compared.

RESULTS

There were no significant difference in demographic data between the two groups before surgery (P > 0.05). Operative time (312.8 min ± 34.9 min *vs* 310.1 min ± 28.4 min), intraoperative blood loss (175.3 mL ± 30.4 mL *vs* 170.5 mL± 29.8 mL), and postoperative complication rates did not differ between the two groups (P > 0.05). Time to first postoperative exhaust (35.2 h ± 7.0 h *vs* 45.2 h ± 9.1 h), NRS pain score, early postoperative nutritional index (serum total protein and albumin), and postoperative hospital stay (8.2 d ± 2.1 d *vs* 11.1 d ± 4.6 d) were significantly better

背景资料

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念自20世纪90年出现以来, 逐渐在欧美国家兴起并运用于各个外科疾病治疗. 近年来胸外科追求精准、微创、损伤控制的理念为ERAS的实施奠定了基础, 微创外科治疗及ERAS的围手术期处理强强联合, 将会使更多患者获益.

同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科; 刘国龙, 教授, 主任医师, 广东省广州市第一人民医院肿瘤科

研发前沿
本文将ERAS理念运用于微创食管癌(esophageal carcinoma, EC)患者的围术期管理, 探讨术前肠道准备的必要性、术中温度控制的意义, 术后镇痛的价值以及肠内营养的实施等重点问题. 未来需将ERAS围术期措施做到标准化及个体化的统一.

in the ERAS group than in the control group ($P < 0.05$). There were no hospital readmission or resurgery cases in either group within 30 d after surgery.

CONCLUSION
ERAS concept applied in the perioperative period of minimally invasive esophagectomy for EC is safe and effective and can accelerate the postoperative recovery of patients.

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

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Minimally invasive esophageal cancer radical surgery; Perioperative protection

Ling FY, Xiong JW, Yu DL, Wei YP, Xu JJ, Zhang WX, Zhang WX. Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1491-1496 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1491

摘要

目的
探讨加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在微创食管癌(esophageal carcinoma, EC)根治术围手术期的应用价值.

方法
将2015-08/2017-02在南昌大学第二附属医院胸外科收治的100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术的患者按随机数字表法分成ERAS组($n = 50$)和对照组($n = 50$), ERAS组采用ERAS理念进行围手术期处理, 对照组采用传统的围手术期处理, 比较2组患者的临床指标.

结果
2组患者术前一般资料无明显差异(均$P>0.05$). 2组患者的手术时间(312.8 min±34.9 min *vs* 310.1 min±28.4 min)、术中出血量(175.3 mL±30.4 mL *vs* 170.5 mL±29.8 mL)、术后并发症发生率均无明显差异(均$P>0.05$). 但ERAS组术后首次排气时间(35.2 h±7.0 h *vs* 45.2 h±9.1 h)、早期NRS疼痛评分、术后营养指标(血清总蛋白、白蛋白)、术后住院时间(8.2 d±2.1 d *vs* 11.1 d±4.6 d)均明显优于对照组(均$P<0.05$). 所有患者无出院30 d再次入院或手术病例.

结论
ERAS理念应用于微创EC患者围手术期的管理安全有效, 能加快患者术后恢复.

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

关键词: 加速康复外科; 微创食管癌根治术; 围手术期保护

核心提要: 结合加速康复理念, 从术前准备、术中麻醉、术后管理入手, 对行全胸腹腔镜食管癌根治术的患者采取精细化的围手术期处理, 能够促进患者康复、提高术后舒适度并缩短住院时间.

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星. 加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1491-1496 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1491

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念最初是由外科医生Kehlet等[1]提出, 是指在应用循证医学证据的基础上, 协同手术医生、麻醉医师及护士团队, 优化围手术期的处理, 达到减轻手术应激反应、减少术后并发症、减轻患者痛苦、加速患者术后恢复的目的. 其核心内容包括: (1)术前让患者做好身体及心理上的准备; (2)最大程度地减少治疗所带来的应激反应; (3)术后早期下床活动及进食; (4)提倡使用微创手术治疗等. 近年来, 为减小手术切口、促进患者康复而采用的全胸腹腔镜食管癌(esophageal carcinoma, EC)根治术被认为是安全有效的[2], 这种精准、微创、损伤控制的追求与ERAS理念不谋而合, 在此基础上联合精细化的围手术期处理可以进一步发挥微创的优势, 这也是如今ERAS理念在胸外科领域应用价值的重要体现. 本文选取2015-08/2017-02在南昌大学第二附属收治的100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术的患者进行研究分析, 探讨ERAS理念在微创EC根治术围手术期的优越性.

1 材料和方法

1.1 材料 将2015-08/2017-02在南昌大学第二附属医院胸外科收治的100例接受微创EC根治术

相关报道
Scott等通过具体的围术期处理, 多方位体现了加速康复理念的优势; 孙海波等对于禁食及胃管的处理很有创新性, 进一步完善了ERAS于食管外科治疗的措施; 王琪等合理地将ERAS措施运用于微创EC的治疗中, 丰富了ERAS理念的内涵.

表 1 ERAS组和对照组术前一般资料比较

分组	ERAS组(n = 50)	对照组(n = 50)
年龄(mean ± SD, 岁)	56 ± 15	55 ± 14
性别		
男	37	33
女	13	17
肿瘤位置		
颈段	2	3
胸上段	8	6
胸中段	23	26
胸下段	17	15
ASA分级		
Ⅰ级	36	38
Ⅱ级	14	12
基础疾病		
高血压	16	14
糖尿病	8	13
无	26	23

ERAS: 加速康复外科.

的患者按随机数字表法分成ERAS组(n = 50)和对照组(n = 50). 2组患者手术均由同组手术医生完成, 术后采用相同的肠内营养方案. 患者术前一般资料比较, 差异无统计学意义(均P>0.05, 表1).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄≤75岁; (2)体力状态Karnofsky评分≥80分; (3)术前胃镜活检病理学确诊为食管鳞癌; (4)结合全身骨显像、胸＋上腹部CT、颅脑CT等检查, 综合确定临床分期为$T_{1-3}N_{0-2}M_0$, 并且可手术切除; (5)术前检查无严重心脑血管疾病且未经放化疗, 可耐受手术; (6)美国麻醉医师学会分级为Ⅱ级以上; (7)患者及家属理解并签署知情同意书. 排除标准: (1)肿瘤晚期广泛不可手术EC患者; (2)患者及家属放弃治疗, 拒绝签署知情同意书; (3)糖尿病合并脏器损伤患者; (4)广泛胸膜、腹膜黏连无腔镜条件; (5)术前FEV1<40%, 术后需要呼吸机辅助通气; (6)声带麻痹或其他原因导致呛咳明显, 不能经口进食者; (7)合并心肺功能不全, 不能耐受全身麻醉者.

1.2.2 围手术期处理: ERAS组采用ERAS理念进行围手术期处理, 对照组采用传统的围手术期处理方式, 具体处理方案如表2.

1.2.3 肠内营养方案: 选用南昌大学第二附属医院营养科配置的肠内营养制剂; 纤维性流食500 mL+谷氨酰胺5 g+四联益生菌5 g, 2次/d; 高蛋白型肠内制剂200 mL+乳清蛋白14 g, 1次/d; 滴速为60-100 mL/h, 视患者耐受情况调整. 通过术中留置的鼻空肠管滴注肠内营养制剂.

1.2.4 观察指标: 监测手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、术后首次排气时间、术后第1、7天营养指标、术后24、48、72 h NRS评分、术后住院时间.

1.2.5 出院标准: (1)患者生活基本自理, 生命征正常: 连续2 d体温<37.3 ℃; (2)可进半流质饮食; (3)疼痛明显缓解或口服止痛药能控制良好; (4)无需静脉补液; (5)可自由活动; (6)排气排便通畅; (7)切口愈合良好, 无渗出、感染或裂开; (8)患者愿意并希望出院.

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行分析, 计量资料使用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料比较用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者手术时间、术中出血量、术后并发症发生率比较 2组患者的手术时间(312.8 min±34.9 min *vs* 310.1 min±28.4 min)、术中出血量(175.3 mL±30.4 mL *vs* 170.5 mL±29.8 mL)、术后并发症发生率均无明显差异(均P>0.05, 表3, 表4).

2.2 2组患者术后情况比较 2组患者术后首次排气时间、术后住院时间、术后24、48、72 h NRS评分比较, ERAS组均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.3 2组营养指标比较 2组患者营养指标(血清总蛋白及白蛋白)术后第1天差异无统计学意义(P>0.05), 术后第7天比较差异有统计学意义(P<0.05, 表5).

3 讨论

在如今胸外科领域中, 全胸腹腔镜联合EC根治术作为贯彻微创理念最为彻底的术式, 为促进患者康复、减少术后并发症作出了巨大贡献, 但其未能彻底改变EC外科治疗模式存在的围手术期时间长、风险大及术后并发症多的问题[3]. Scott等[4]认为, ERAS通过优化围手术期处理, 运用多模式、多途径、协同联合的方法能有效减少手术创伤带来的生理心理应激反应和重要器官的功能紊乱, 降低术后并发症发

创新盘点

本研究结合患者的实际病情来采取ERAS围术期措施, 主要体现在术前营养支持及禁食方案的调整; 于术后48 h拔除引流管, 但建立在引流量及性质正常的基础上; 同时并未行早期经口进食, 而是提前了肠内营养支持的时间.

应用要点
本文对ERAS理念应用于EC患者的治疗有一定的临床指导意义, 同时也揭示了未来ERAS个体化原则的发展前景.

表 2 ERAS组及对照组围术期处理方案对比

处理	ERAS组	对照组
术前		
术前宣教	是	否
呼吸道、肠道准备	指导患者有效咳嗽排痰, 深呼吸训练, 不进行肠道准备	无呼吸功能锻炼, 术前温水泡服复方聚乙二醇电解质散, 常规灌肠
营养支持	进行营养风险筛查, 营养不良予以营养支持	无特殊处理
禁食	术前1 d正常禁食, 术前2 h 50 g 50%葡萄糖注射液混入400 mL温水口服	术前1 d流质饮食, 禁食12 h、禁饮6 h
预防性抗生素	切开皮肤前0.5–1.0 h或麻醉前应用抗菌药物	术前3 d
术中		
麻醉方法	全身麻醉联合硬膜外麻醉	全身麻醉
体温控制	手术室温度、电热毯、输液加温器	未特别注意
补液	控制性补液≤1500 mL	未控制
术后		
镇痛方法	多模式镇痛(PCA+硬膜外镇痛、NSAIDS贴膜外用)	阿片类止痛药肌注镇痛
早期拔除尿管	是(术后24 h)	否(术后3 d)
早期拔除胸管	引流量及性质无明显异常, 于术后48 h拔除	术后5 d
胃管拔除	术后48–72 h拔除	术后6–8 d拔除
早期肠内营养	是(术后1 d开始)	否(待肠道排气后开始)
早期下床活动	是(术后1 d要求患者主动活动, 逐渐增加)	否(卧床3–4 d)

ERAS: 加速康复外科; PCA: 自控镇痛; NSAIDS: 非甾体类抗炎药.

表 3 ERAS组与对照手术时间及出血量对比 (n = 50)

分组	ERAS组	对照组	t值	P值
手术时间(min)	312.8 ± 34.9	310.1 ± 28.4	0.424	0.672
术中出血量(mL)	175.3 ± 30.4	170.5 ± 29.8	0.797	0.427

ERAS: 加速康复外科.

表 4 ERAS组与对照组术后并发症发生率对比 [n = 50, n(%)]

分组	肺部感染	肺不张	喉返神经麻痹	胃排空障碍
ERAS组	3(6)	2(4)	1(2)	1(2)
对照组	3(6)	3(6)	1(2)	2(4)
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

ERAS: 加速康复外科.

生率, 改善患者的生活质量, 减少住院时间及费用, 达到加速康复的目的, 弥补了单纯术式优化的不足.

EC患者入院前往往已出现进食梗阻数月并伴有体质量下降, 术前营养风险筛查及必要的营养支持, 可避免营养不良导致的患者手术耐受性下降、术后恢复时间延长[5]. ERAS缩短了术前禁饮时间, 较好地调整患者术前代谢状态, 减轻患者术前口渴、饥饿及烦躁感, 减少低血糖及恶心、呕吐的发生[6], 同时又不增加胃潴留及术中误吸和反流的风险[7]. 术前口服泻药或灌肠虽然可以清洁肠道, 预防吻合口瘘及腹腔感染, 但Wille-Jørgensen等[8]指出, 机械性灌肠会增加患者的焦虑感, 甚至引起水电解质紊乱, 干扰肠道内环境, 延缓术后胃肠功能的恢复.

表 5　ERAS组与对照组术后情况及营养指标的对比 (n = 50)

分组	ERAS组	对照组	t值	P值
术后情况				
术后首次排气时间(h)	35.2 ± 7.0	45.2 ± 9.1	−4.363	0.000
术后住院时间(d)	8.2 ± 2.1	11.1 ± 4.6	−3.473	0.001
NRS评分(分)				
术后24 h	2.7 ± 0.7	3.9 ± 0.8	−9.312	0.000
术后48 h	1.8 ± 0.8	3.2 ± 0.9	−8.221	0.000
术后72 h	0.9 ± 0.4	1.7 ± 0.5	−8.834	0.000
营养指标				
血清总蛋白(g/L)				
术后第1天	61.3 ± 9.6	58.7 ± 8.9	1.404	0.163
术后第7天	73.5 ± 9.3	67.4 ± 8.7	3.387	0.001
白蛋白(g/L)				
术后第1天	36.2 ± 6.6	35.6 ± 5.8	0.483	0.630
术后第7天	40.4 ± 6.2	37.3 ± 5.6	2.285	0.024

ERAS: 加速康复外科.

名词解释

全胸腹腔镜EC根治术: 借助胸腔镜及腹腔镜, 游离并处理位于胸腔的食管及腹腔的胃, 并行食管及管胃吻合加淋巴及清扫的术式; NRS评分: 指用0-10代表不同程度的疼痛, 0为无痛, 10为剧痛, 让患者自己圈出一个最能代表疼痛程度的数字, 用做临床疼痛的评估.

术后疼痛是机体对创伤或疾病的应激反应, 是胸外科手术面临的常见问题, 会导致肺部并发症增加、延缓伤口愈合、延长恢复时间[9]. 优化疼痛管理是ERAS的核心之一, 提倡采取多模式镇痛, 在自控镇痛的基础上, 联合硬膜外镇痛及非甾体类抗炎药类镇痛药物, 做到有效镇痛并利于早期下床活动及经口营养[10], 避免了传统阿片类药物所致的恶心呕吐、腹胀等不适[11]. 本研究通过对比ERAS组和对照组术后24、48、72 h的NRS评分, 发现2组术后疼痛评分差异有统计学意义, ERAS组术后疼痛的有效缓解有利于患者术后排痰, 降低肺部并发症的风险; 有利于患者早期下床活动, 防止静脉血栓形成, 从多方面促进患者快速康复.

胸外科由于食管手术的客观性, 需常规放置尿管、胃肠减压管及胸腔引流管, 这些管道均可引起疼痛不适, 加重患者的心理负担, 影响患者早期活动和进食, 从而会延缓术后康复. ERAS对于各种管道的处理, 强调合理性及有选择性的原则, 要求尽早拔除导尿管及胃肠减压管. 既往的研究[12]表明, 尿管停留超过24 h并无益处, 反而会增加尿道并发症. ERAS认为不用或尽早拔出胃肠减压管是安全有益的, 因为他并没有有效减少腹部的并发症[13], 反而使70%的患者感到非常不适[14]. 目前一般认为胸腔引流量<200 mL/d, 且不漏气是拔除胸腔引流管的指征. 但亦有研究[15]显示, 胸腔引流量<450 mL/d拔除胸腔引流管也是安全的. 为了避免引流管留置引起的不适及相关并发症, 促使患者增加下床活动量, ERAS理念希望在引流量及性质无明显异常的情况下, 尽早拔除胸腔引流管. 本研究中ERAS组术后尽早拔除引流管, 但2组的术后并发症发生率无统计学意义, 说明尽早拔除引流管是安全可靠的.

出于对早期管状胃排空延迟会增加呼吸系统并发症以及吻合口瘘[16]的顾虑, 胸外科医生仍坚持EC术后的早期禁食, 并通过静脉或肠内营养的方式进行营养支持, 但有研究[17]认为, 早期经口进食更符合生理状态的营养补充方式, 可加速胃肠功能的恢复并促进吻合口愈合, 且并未增加并发症. 但出于安全考虑, 本研究仅提早肠内营养的时间, 并对比术后第1、7天的营养指标, 发现ERAS组能改善患者术后的营养状态, 这有利于组织修复和伤口愈合, 缩短的患者的住院时间.

总而言之, 微创EC手术联合ERAS是安全有效的[18]. 全胸腹腔镜EC根治术与ERAS理念的围手术期管理能产生协同效应, 进一步降低炎症反应, 减少患者生理及心理的应激反应, 提高患者术后舒适度, 缩短术后住院时间. 然而, ERAS的相关措施应遵循循序渐进的原则, 不能因为追求尽早出院, 而忽略患者的具体病情, 需要在保证医疗安全的前提下, 从个体性、针对性出发, 实现创伤小、恢复快、疗效好的目标. 相信未来ERAS的各项围手术期处

同行评价

本文对比了100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术患者的术前资料, 术后恢复情况, 探讨ERAS在微创EC根治术围手术期的应用价值, 有一定临床意义.

理会不断完善, ERAS与微创食管手术的结合将更加合理、更加紧密, 这将成为EC外科发展的新方向, 使更多患者获益.

4 参考文献

1 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]

2 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 张小强, 徐建军, 宋思蓓. 常规吻合器行微创Ivor Lewis中下段食管癌根治术的临床研究. 江西医药 2016; 51: 999-1001

3 傅剑华, 谭子辉. 食管癌外科治疗的现状与未来展望. 中国肿瘤临床 2016; 43: 507-510

4 Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin* 2015; 33: 79-91 [PMID: 25701930 DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.006]

5 Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Henry MA, Burini RC. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 348-353 [PMID: 21225144 DOI: 10.1590/S0004-28032010000400006]

6 Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48: 49-54 [PMID: 26966110 DOI: 10.5603/AIT.2016.0006]

7 McLeod R, Fitzgerald W, Sarr M. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery. 14. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Can J Surg* 2005; 48: 409-411 [PMID: 16248141]

8 Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005; 7: 304-310 [PMID: 15932549 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00804.x]

9 Matek J, Michálek P, Trča S, Krška Z. [Management of acute postoperative pain following thoracotomy - state of the art]. *Rozhl Chir* 2016; 95: 217-221 [PMID: 27410754]

10 Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001; 13: 524-539 [PMID: 11704453 DOI: 10.1016/S0952-8180(01)00320-8]

11 Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, Djaladat H. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol* 2015; 194: 1209-1213 [PMID: 26021824 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083]

12 Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 3-4 [PMID: 15635603 DOI: 10.1002/bjs.4841]

13 Nguyen NT, Slone J, Wooldridge J, Smith BR, Reavis KM, Hoyt D. Minimally invasive esophagectomy without the use of postoperative nasogastric tube decompression. *Am Surg* 2009; 75: 929-931 [PMID: 19886137]

14 Koukouras D, Mastronikolis NS, Tzoracoleftherakis E, Angelopoulou E, Kalfarentzos F, Androulakis J. The role of nasogastric tube after elective abdominal surgery. *Clin Ter* 2001; 152: 241-244 [PMID: 11725616]

15 Cerfolio RJ, Bryant AS. Results of a prospective algorithm to remove chest tubes after pulmonary resection with high output. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 269-273 [PMID: 18242249 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.066]

16 付军科, 张勇, 李新举, 陈健, 张广健, 吴齐飞, 王哲, 张小梅. 管状胃在食管贲门癌手术中的临床应用. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2072-2074

17 孙海波, 李印, 刘先本, 王总飞, 张瑞祥, 秦建军, 魏秀峰, 冷长森, 朱军伟, 陈先凯, 吴钊, 于永魁, 李浩淼. 食管癌微创手术后不放胃管不禁食的可行性研究. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 898-901

18 王琪, 吴明, 沈钢, 徐小方, 陈刚, 潘赛波. 快速康复外科在微创食管癌切除术中的应用. 中华胸心血管外科杂志 2013; 29: 349-353

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1497-1501

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1497

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响

马 静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅

马静, 孔振芳, 章一寅, 宁波第二医院手术介入室 浙江省宁波市 315010

汪俏俏, 宁波第二医院消化内科 浙江省宁波市 315010

马静, 主管护师, 主要从事介入护理的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文写作由马静、孔振芳、汪俏俏及章一寅完成; 数据分析由汪俏俏与章一寅完成.

通讯作者: 马静, 主管护师, 315010, 浙江省宁波市海曙区西北街41号, 宁波第二医院手术介入室.
majingzj2016@ningbohospital.com.cn
电话: 0574-83872896

收稿日期: 2017-04-11
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma

Jing Ma, Zhen-Fang Kong, Qiao-Qiao Wang, Yi-Yin Zhang

Jing Ma, Zhen-Fang Kong, Yi-Yin Zhang, Department of Surgical Intervention, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China

Qiao-Qiao Wang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China

Correspondence to: Jing Ma, Nurse-in-Charge, Department of Surgical Intervention, the Second Hospital of Ningbo, 41 Northwest Street, Haishu District, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China. majingzj2016@ningbohospital.com.cn

Received: 2017-04-11
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To explore the effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on the recovery of gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma (EC).

METHODS

One hundred and eight patients who underwent surgical treatment for EC at our hospital from March 2014 to August 2016 were selected and randomly divided into an observation group (abdominal application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum) and a control group (routine treatment and nursing care). Clinical efficacy, the recovery of gastrointestinal function and the levels of gastrin and motilin were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was 94.44% in the observation group and 85.19% in the control group, and there was a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 6.635$, $P < 0.05$). Times to first defecation, anal exhaust, and recovery of bowel sounds and hospitalization time were significantly shorter in the observation group

背景资料

手术切除及放化疗是食管癌(esophageal carcinoma, EC)的常用术式, 虽然能够有效控制病情发展, 但会影响患者的胃肠道功能, 因此, 术后胃肠功能的恢复和重建也成了疾病治疗的重要环节之一. 腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速胃肠功能恢复. 本研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科; 梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

研发前沿
腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速胃肠功能恢复. 本研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

than in the control group (49.27 h ± 4.82 h *vs* 65.83 h ± 5.26 h, 31.45 h ± 3.72 h *vs* 59.26 h ± 4.01 h, 18.43 h ± 2.83 h *vs* 24.05 h ± 3.26 h, 8.72 h ± 1.26 h *vs* 11.45 h ± 2.74 h, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of gastrin and motilin between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of gastrin and motilin in the observation group were significantly higher than those in the control group (108.24 ng/L ± 21.36 ng/L *vs* 91.38 ng/L ± 22.36 ng/L, 612.79 ng/L ± 42.35 ng/L *vs* 506.23 ng/L ± 51.25 ng/L, $P < 0.05$).

CONCLUSION
Abdominal application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum can significantly improve clinical symptoms and signs and promote the recovery of gastrointestinal function in patients with EC after surgery.

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

Key Words: Abdominal application; Traditional Chinese medicine; Chewing gum; Esophageal cancer; Gastrointestinal function

Ma J, Kong ZF, Wang QQ, Zhang YY. Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1497-1501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1497.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1497

摘要

目的
探讨腹部中药外敷结合咀嚼对食管癌(esophageal carcinoma, EC)术后消化道功能恢复的影响.

方法
选取2014-03/2016-08在宁海县第一医院接受手术治疗的EC患者108例, 依据随机数表法分为观察组(腹部中药外敷结合口香糖咀嚼)和对照组(常规治疗、护理), 比较2组患者的疗效、胃肠功能恢复情况及胃泌素、胃动素水平.

结果
观察组54例, 总有效率为94.44%, 对照组54例, 总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.635$, $P<0.05$). 观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 差异具有统计学意义(49.27 h±4.82 h *vs* 65.83 h±5.26 h, 31.45 h±3.72 h *vs* 59.26 h±4.01 h, 18.43 h±2.83 h *vs* 24.05 h±3.26 h, 8.72 h±1.26 h *vs* 11.45 h±2.74 h, $P<0.05$). 治疗前, 2组患者的胃泌素、胃动素无显著差异($P>0.05$). 治疗后, 观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 差异具有统计学意义(108.24 ng/L±21.36 ng/L *vs* 91.38 ng/L±22.36 ng/L, 612.79 ng/L±42.35 ng/L *vs* 506.23 ng/L±51.25 ng/L, $P<0.05$).

结论
腹部中药外敷结合口香糖咀嚼能够明显改善EC术后患者临床症状和体征, 促进患者胃肠功能恢复, 值得临床推广.

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

关键词: 腹部应用; 中药; 口香糖; 食管癌; 胃肠功能

核心提要: 通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对食管癌(esophageal carcinoma, EC)术后消化道功能恢复的影响, 探讨腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响.

马静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅. 腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1497-1501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1497.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1497

相关报道
梁领华等采用中药外敷法治疗剖宫产术患者, 发现中药外敷成效显著, 能够促进患者胃肠功能恢复, 有效缓解腹胀; 谢小平等的研究数据显示, 中药外敷能够改善胃癌术后患者的腹胀、恶心、嗳气等症状, 具有安全可靠的特点. 研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

0 引言

食管癌(esophageal carcinoma, EC)是一种常见的消化系肿瘤, 发病率和死亡率日趋增长, 已成为威胁人类身体健康的主要恶性肿瘤之一[1,2]. 手术切除及放化疗是EC的常用术式, 虽然能够有效控制病情发展, 但会影响患者的胃肠道功能, 因此, 术后胃肠功能的恢复和重建也成了疾病治疗的重要环节之一. EC术后的常规护理更注重流质食物的摄入, 虽然能够在一定程度上刺激胃肠蠕动, 但效果不佳. 中医认为, 手术能够损伤皮肤、肌肉及筋脉, 导致气滞血瘀, 元气不足, 从而导致胃肠功能紊乱. 腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速

表 1　2组患者的疗效比较 (n = 54, %)

分组	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	19	23	9	3	94.44
对照组	10	11	25	8	85.19
χ^2值					6.635
P值					0.010

表 2　2组患者的肠道功能恢复情况比较 (h)

分组	首次排便时间	肛门排气时间	肠鸣音恢复时间	住院时间
观察组	49.27 ± 4.82	31.45 ± 3.72	18.43 ± 2.83	8.72 ± 1.26
对照组	65.83 ± 5.26	59.26 ± 4.01	24.05 ± 3.26	11.45 ± 2.74
t值	2.267	2.330	1.993	2.748
P值	0.025	0.020	0.047	0.007

创新盘点

通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对EC术后消化道功能恢复的影响, 探讨了腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响.

胃肠功能恢复[3,4]. 本研究采用腹部中药外敷结合口香糖咀嚼的模式治疗EC术后患者, 并取得了良好成效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2016-08在宁海县第一医院接受手术治疗的EC患者108例, 依据随机数表法分为2组. 观察组54例, 其中男36例, 女18例, 年龄34-76岁, 平均年龄为68.2岁±10.2岁, 其中合并高血压11例, 糖尿病4例, 冠心病2例; 对照组54例, 其中男34例, 女20例, 年龄35-78岁, 平均年龄为69.4岁±10.4岁, 其中合并高血压12例, 糖尿病3例, 冠心病1例. 2组患者的性别、年龄、合并症等一般资料的组间差异不具有统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合EC诊断标准; (2)手术耐受; (3)年龄≥18岁; (4)所有患者均签署知情同意书; (5)经宁海县第一医院伦理委员会知情同意. 排除标准: (1)认知障碍或意识障碍; (2)合并其他恶性肿瘤; (3)临床资料不完整; (4)不愿参与研究者.

1.2.2 分组: 对照组: 所有患者均接受常规治疗和护理: 术后禁食, 营养支持(流质饮食), 维持水电解质平衡, 抗感染治疗等. 观察组: 在对照组的基础上实施腹部中药外敷结合口香糖咀嚼: 将20 g莱菔子、20 g吴茱萸、15 g大黄、15 g厚朴、15 g桃仁、15 g芒硝、15 g木香充分研磨混合, 加热至60 ℃左右, 用纱布包裹后热敷于腹部, 30 min/次, 3次/d, 连续使用3 d. 给予口香糖2粒, 每次咀嚼15 min, 3次/d, 连续咀嚼3 d.

1.2.3 观察指标: 疗效评定标准: 临床治愈-临床症状、体征消失; 显效-临床症状、体征基本消失; 有效-临床症状、体征减轻; 无效-临床症状、体征无变化或加重. 观察并记录2组患者的胃肠功能恢复情况, 包括首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间. 分别于治疗前后采用放射免疫法测定患者的胃泌素和胃动素水平.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数结果比较采用χ^2检验, 计量结果比较用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的疗效比较 观察组54例, 总有效率为94.44%, 对照组54例, 总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者的肠道功能恢复情况比较 观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者治疗前后的胃泌素、胃动素比较 治疗前, 2组患者的胃泌素、胃动素无显著差异(P>0.05). 治疗后, 观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

EC是一种常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡人数居高不下[5,6]. 肠道运动是促进肠道吸收、防止

应用要点
通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对EC术后消化道功能恢复的影响, 探讨腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响, 旨在为今后临床治疗提供参考依据.

表 3　2组患者治疗前后的胃泌素、胃动素比较 (ng/L)

分组	胃泌素		胃动素	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54.39±5.26	108.24±21.36	85.69±11.36	612.79±42.35
对照组	56.14±5.37	91.38±22.36	87.43±12.29	506.23±51.25
*t*值	1.713	2.079	0.823	2.415
*P*值	0.085	0.041	0.327	0.016

细菌过度繁殖的重要部分, 手术中麻醉药物的使用、暴露胃肠、术中操作牵拉均会对患者的胃肠黏膜屏障功能造成负面影响, 患者胃肠黏膜存在一定的缺血、缺氧问题, 能够损害胃肠黏膜, 从而诱发胃肠道细菌繁殖和移位, 不利于术后患者的康复[7,8]. 目前, EC术后患者的营养支持主要通过流质饮食和鼻饲进行, 虽然能够在一定程度上促进肠道蠕动, 但胃肠功能恢复缓慢, 主要表现为胀气、术后排便、排气延迟、腹痛等. 胃肠功能的恢复能够有效缓解患者的负性情绪, 保证患者摄入足够的营养物质, 对患者的整体康复具有重要意义. 因此, 如何在尽可能快地恢复患者胃肠功能的同时不增加患者的经济负担成了当今医学界的研究重点. 中医认为, 手术损伤气血, 导致气血不畅, 胃肠不顺, 从而导致胃肠动力障碍, 针对该症应当益气活血, 通经活络. 腹部中药外敷能够渗透至皮下组织, 利用经络达到气血失调的部位, 发挥药效. 目前, 中药外敷在临床治疗中的应用已较为广泛, 梁领华等[9]采用中药外敷法治疗剖宫产术患者, 发现中药外敷成效显著, 能够促进患者胃肠功能恢复, 有效缓解腹胀; 谢小平等[10]的研究数据显示, 中药外敷能够改善胃癌术后患者的腹胀、恶心、嗳气等症状, 具有安全可靠的特点. 上述研究报道初步证实了中药外敷对患者脏器和机体内炎性因子具有显著影响, 具有一定的可操作性. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够刺激胃肠运动, 促进胃液分泌. 本研究采用腹部中药外敷联合口香糖咀嚼的方式治疗EC术后患者, 结果如下.

本研究数据显示, 观察组总有效率为94.44%, 对照组总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 提示腹部中药外敷联合口香糖咀嚼在治疗EC术后患者方面具有明显优势. 腹部中药外敷通过加热混合中药(包括莱菔子、吴茱萸、大黄等)达到促进药物起效, 改善患者临床症状的目的. 莱菔子归肺、脾、胃经, 有降气化痰、消食除胀的作用[11], 《纲目》中记载, “莱菔子升则吐风痰, 散风寒, 发疮疹; 降则定痰喘咳嗽, 调下痢后重, 止内痛, 皆是利气之效”. 吴茱萸性热味辛, 主要用于治疗肝胃虚寒、胃脘疼痛等病症[12,13]. 大黄归脾、胃、大肠经, 具有清热泻火、化瘀止血之效[14,15]. 厚朴对腹胀便秘、食积气滞有较好的治疗作用, 且在治疗癌症方面有一定效果. 桃仁具有活血祛瘀、止咳平喘的作用, 《别录》有云: “止咳逆上气, 消心下坚硬, 除卒暴击血, 通月水, 止心腹痛. ”芒硝归胃、大肠经, 主治实热积滞, 大便燥结. 木香味辛, 性温, 入肺、胃、脾经, 有行气止痛、健脾消食的作用. 将上述重要混合加热, 用纱布包裹后热敷于腹部, 能够有效缓解胃肠功能紊乱引起的临床症状. 口香糖咀嚼能够通过促进肠道蠕动、刺激平滑肌纤维加速唾液和消化液形成, 从而加速胃肠功能恢复. 在进一步的研究中, 我们发现观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 表明腹部中药外敷联合口香糖咀嚼能够加速患者术后排便、排气, 对胃肠功能恢复和术后康复具有积极作用. 胃泌素是一种胃肠激素, 具有刺激胃壁细胞分泌盐酸、促进胰液和胆汁分泌的作用; 胃动素是一种消化道激素, 能够促进胃肠运动, 加强胃强力收缩, 使肠内容物加速通过. 研究结果显示, 治疗后观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 表明联合疗法能够影响胃肠激素分泌, 从而改善患者胃肠功能.

总之, 腹部中药外敷结合口香糖咀嚼能够明显改善EC术后患者临床症状和体征, 促进患者胃肠功能恢复, 值得临床推广.

4　参考文献

1　Moghtadaei M, Hashemi Golpayegani MR, Almasganj F, Etemadi A, Akbari MR, Malekzadeh R. Predicting the risk of squamous dysplasia and esophageal squamous cell carcinoma using

minimum classification error method. *Comput Biol Med* 2014; 45: 51-57 [PMID: 24480163 DOI: 10.1016/j.compbiomed.2013.11.011]
2 许冰, 吴相稳, 王虎, 李小兵, 师晓天. 食管癌贲门癌围手术期血浆D-二聚体水平变化及其临床意义. 中华实验外科杂志 2015; 32: 1437-1438
3 王宇, 孟一森, 范宇, 谌诚, 虞巍, 郝瀚, 韩文科, 郝金瑞, 金杰, 周利群. 咀嚼口香糖对膀胱全切尿流改道术后肠道康复的影响. 北京大学学报(医学版) 2016; 48: 822-824
4 曹廷宝, 韩晓鹏, 李坤, 冯建宇, 刘宏斌. 咀嚼口香糖对腹腔镜胃癌D2根治术后胃肠功能恢复的疗效观察. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 192-195
5 李晓燕, 李林蔚, 王文玉, 高天慧, 周云. 食管癌相关基因4通过p53通路诱导食管癌细胞G1期阻滞. 中华实验外科杂志 2015; 32: 553-555
6 Zhang J, Yang Y, Chen L, Zheng D, Ma J. Overexpression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Histochem* 2014; 116: 435-439 [PMID: 24176776 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.09.011]
7 邓振华, 常江. 肠易激综合征的治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3009-3017
8 蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜. 重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 643-647
9 梁领华, 廖燕文, 梁志芳, 王燕玲, 朱树芳. 腹部中药外敷联合非营养性咀嚼对剖宫产术后病人胃肠功能的影响. 护理研究 2016; 30: 733-735
10 谢小平, 朱国民, 周良本, 金峰, 赵红达, 揭志刚. 理气健脾中药外敷对胃癌术后胃肠功能快速康复的作用. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 215-218
11 Kim KH, Moon E, Kim SY, Choi SU, Lee JH, Lee KR. 4-Methylthio-butanyl derivatives from the seeds of Raphanus sativus and their biological evaluation on anti-inflammatory and antitumor activities. *J Ethnopharmacol* 2014; 151: 503-508 [PMID: 24231071 DOI: 10.1016/j.jep.2013.11.003]
12 Schramm A, Hamburger M. Gram-scale purification of dehydroevodiamine from Evodia rutaecarpa fruits, and a procedure for selective removal of quaternary indoloquinazoline alkaloids from Evodia extracts. *Fitoterapia* 2014; 94: 127-133 [PMID: 24561006 DOI: 10.1016/j.fitote.2014.02.005]
13 Cai QY, Li WR, Wei JJ, Mi SQ, Wang NS. Antinociceptive activity of aqueous and alcohol extract of evodia rutaecarpa. *Indian J Pharm Sci* 2014; 76: 235-239 [PMID: 25035536]
14 Gao J, Tao J, Zhang N, Liu Y, Jiang M, Hou Y, Wang Q, Bai G. Formula optimization of the Jiashitang scar removal ointment and antiinflammatory compounds screening by NF-κB bioactivity-guided dual-luciferase reporter assay system. *Phytother Res* 2015; 29: 241-250 [PMID: 25363818 DOI: 10.1002/ptr.5244]
15 Aichner D, Ganzera M. Analysis of anthraquinones in rhubarb (Rheum palmatum and Rheum officinale) by supercritical fluid chromatography. *Talanta* 2015; 144: 1239-1244 [PMID: 26452953 DOI: 10.1016/j.talanta.2015.08.011]

同行评价

本研究对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床推广.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1502-1505

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1502

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性

黄立江

黄立江, 宁波市第四医院消化内科 浙江省宁波市 315700

黄立江, 主治医生, 主要从事食管胃底静脉曲张消化内镜治疗方面的研究.

基金项目: 宁波市科技计划基金资助项目, No. 2016C51023.

作者贡献分布: 本文由黄立江独立完成.

通讯作者: 黄立江, 主治医生, 315700, 浙江省宁波市象山县东谷路291号, 宁波市第四医院消化内科.
huanglijianghd@ningbonet.com.cn
电话: 0574-65001234

收稿日期: 2017-04-06
修回日期: 2017-04-26
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
食管胃底静脉曲张在临床中比较常见, 对患者的治疗质量具有重要的影响, 且临床中对于该病的治疗方案也比较多, 如何更好地选择适合食管胃底静脉曲张患者的治疗方案在临床中具有重要的意义.

Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices

Li-Jiang Huang

Li-Jiang Huang, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Ningbo, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Plan Fund of Ningbo, No. 2016C51023.

Correspondence to: Li-Jiang Huang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Ningbo, 291 Donggu Road, Xiangshan County, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China. huanglijianghd@ningbonet.com.cn

Received: 2017-04-06
Revised: 2017-04-26
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-08

同行评议者
欧希龙, 副教授, 东南大学中大医院消化科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科; 周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices.

METHODS

From June 2015 to July 2016, 60 patients with esophagogastric varices were divided into a control group (n = 30) and an observation group (n = 30) according to the treatment regimen used. The control group was treated by sequential therapy, and the observation group was treated by endoscopic concurrent therapy. The clinical effects, complication rate, hospitalization rate and mortality rate were compared.

RESULTS

The effective rate was 93.33% in the observation group and 73.33% in the control group, and there was a significant difference between them (P < 0.05). The rates of complications, hospitalization, rebleeding and mortality in the observation group were 20.00%, 23.33%, 6.67% and 10.00%, respectively, all of which were significantly lower than those in the control group (26.67%, 30.00%, 10.00% and 23.33%, respectively; P < 0.05).

CONCLUSION

Endoscopic concurrent therapy for esophagogastric varices is effective and safe.

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

Key Words: Endoscopic synchronization; Concurrent therapy; Esophagogastric varices; Therapeutic effect; Safety

Huang LJ. Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1502-1505 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1502

摘要

目的

探讨内镜下同步联合治疗在食管胃底静脉曲张患者中的应用效果及安全性.

方法

取2015-06/2016-07医院收治食管胃底静脉曲张患者60例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用序贯疗法治疗, 观察组采用内镜下同步联合治疗, 比较2组临床治疗效果、并发症发生率、再次住院率及死亡率等.

结果

观察组疗效率为93.33%, 对照组疗效率为73.33%, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组治疗后并发症发生率为20.00%、再次住院率23.33%、再出血率位6.67%及死亡率10.00%, 均低于对照组并发症发生率为26.67%、再次住院率30.00%、再出血率位10.00%及死亡率23.33%(P<0.05).

结论

食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗效果理想, 患者治疗安全性较高, 值得推广应用.

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

关键词: 内镜下同步; 联合治疗; 食管胃底静脉曲张; 治疗效果; 安全性

核心提要: 临床中对于食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗可以提高其临床治疗有效率. 同时, 该治疗模式的实施能提高护理质量, 临床应用价值高.

黄立江. 内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1502-1505 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1502

0 引言

食管胃底静脉曲张是门静脉高压症的临床主要表现形式, 是引起消化道出血的主要原因, 发病后临床上表现为呕血、黑便、心悸、血压下降等, 严重者将威胁患者生命[1]. 数据报道[2]显示: 食管胃底静脉曲张伴有肝硬化患者中其发生率为15%-85%, 而对于肝硬化失代偿引起的食管胃底静脉曲张出血更加严重, 发病早期如果得不到及时有效的治疗, 容易引起多器官衰竭, 威胁患者生命[3]. 目前, 临床上对于食管胃底静脉曲张以序贯疗法为主, 该方法虽然能帮助患者快速止血, 但是长期疗效欠佳, 预后较差. 文献报道[4]显示: 将内镜下同步联合用于食管胃底静脉曲张患者中效果理想, 能在保证患者顺利完成治疗前提下提高治疗安全性, 但是该结论尚未得到证实. 为了探讨内镜下同步联合治疗在食管胃底静脉曲张患者中的应用效果及安全性. 取2015-06/2016-07浙江省宁波市第四医院收治食管胃底静脉曲张患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-06/2016-07食管胃底静脉曲张患者60例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄22-84岁, 平均年龄为46.3岁±3.2岁. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄23-85岁, 平均年龄为45.7岁±3.1岁. 纳入标准: (1)符合食管胃底静脉曲张临床诊断标准[5]; (2)均经过影像学检查、临床表现及生化指标检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除不愿意接受治疗或经外院治疗者, 2组性别、年龄比较差异无统计学意义(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者病灶位置、病情严重程度, 根据检查结果制定相应的治疗方案. 对照组采用序贯疗法治疗方法: 对于有治疗指证的食管胃底静脉曲张患者同时给予曲张套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)或内镜下食管静脉曲张硬化剂治疗(endoscopic treatment of esophageal variceal sclerotherapy, EVS), 患者连续治疗时间间隔为

研发前沿

食管胃底静脉曲张的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肝硬化失代偿期患者的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道

食管胃底静脉曲张的临床治疗已经有相关的报道, 多数研究均以序贯疗法进行治疗, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用内镜下同步联合治疗效果理想, 能获得更好的护理质量.

创新盘点
本研究对食管胃底静脉曲张患者的治疗方法及治疗效果进行分析, 并且认为内镜下同步联合治疗在整体治疗中具有显著的效果.

表 1　2组一般资料比较 (n = 30)

分组	食管静脉曲张程度		胃底静脉曲张		肝功能分级(Child-Pagh分级)		
	中度	重度	团状	结节状	A	B	C
观察组	8	22	14	16	9	8	13
对照组	9	21	15	15	8	8	14
χ^2值	6.371		5.998		6.127		
P值	>0.05		>0.05		>0.05		

表 2　2组治疗后疗效率比较 [n = 30, n(%)]

分组	显效	好转	无效	疗效率
观察组	23(76.67)	5(16.67)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	16(53.33)	6(20.00)	8(26.67)	22(73.33)
χ^2值				6.396
P值				<0.05

表 3　2组治疗后并发症发生率、再次住院率、再出血率及死亡率比较 (n = 30)

分组	并发症发生率	再次住院率	死亡率	再次出血率
观察组	6(20.00)	7(23.33)	2(6.67)	3(10.00)
对照组	8(26.67)	9(30.00)	3(10.00)	7(23.33)
χ^2值	5.961	6.331	5.306	7.161
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

1 wk(1个疗程). 观察组采用内镜下同步联合治疗方法: (1)内镜下食管曲张静脉治疗. 采用COOK公司生产的六连发静脉套扎器, 由齿状线开始从下向上沿静脉纵行逐条结扎; 内镜下较大剂量、少点、快速静滴注射法使用的硬化剂为10 mL聚桂醇[6]; (2)内镜下胃底曲张静脉治疗. 三明治夹心法. 先利用碘化油将注射针充满, 刺入曲张静脉后, 立即推入1 mL后注射组织黏合剂, 观察注射针孔是否存在出血, 无出血后拔出胃镜与注射针[7]; (3)联合治疗. 对于食管胃底静脉曲张患者采用结扎治疗或硬化剂注射治疗的同时联合胶栓塞治疗[8].

1.2.2 疗效标准: 本课题中对患者进行1 mo随访, 对患者临床疗效进行判定. 显效: 症状、体征消失, 患者能自理生活; 好转: 症状、体征得到改善, 患者不能自理生理, 需要家属协助; 无效: 治疗方案无效或需要调整质量方案[9].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对食管胃底静脉曲张患者的临床治疗有显著的指导作用, 且临床中应用内镜下同步联合治疗能取得理想的护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

2 结果

2.1 2组治疗效率比较 观察组疗效率为93.33%, 对照组疗效率为73.33%, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.2 2组治疗后并发症发生率、再次住院率、再出血率及死亡率比较 经比较, 观察组治疗后的并发症发生率(20.00% *vs* 26.67%)、再次住院率(23.33% *vs* 30.00%)、再出血率位(6.67% *vs* 10.00%)及死亡率(10.00% *vs* 23.33%)均低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

食管胃底静脉曲张是由于各种原因引起的门脉高压等引起门体侧枝循环, 且在肝硬化患者中发生率较高[10]. 数据报道[11]显示: 40.0%肝硬化患者中伴有食管胃底静脉曲张, 患者中60.0%伴有大出血, 具有出血量大、死亡率高等特点. 常规方法以序贯疗法为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 临床死亡率较高, 难以达到预期的治疗效果[12].

近年来, 内镜下同步联合治疗在食管胃

底静脉曲张患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05). 内镜下同步联合治疗治疗时有其适应指证, 对于符合适应证患者在采用胃镜行EVL或EVS注射治疗时联合组织黏合剂注射治疗, 该方法能有效地减少再次出血、再次住院例数, 并且该治疗方法相对安全, 能降低患者临床死亡率, 延长患者寿命[13]. 同时, 患者采用内镜下同步联合治疗时能有效的阻断血流交通, 能对胃底静脉曲张做出相应的处理, 从而不会增加并发症发生率[14].

本研究中, 观察组治疗后并发症发生率为20.00%、再次住院率23.33%、再出血率为6.67%及死亡率10.00%, 低于对照组并发症发生率为26.67%、再次住院率30.00%、再出血率为10.00%及死亡率23.33%(P<0.05). 但是, 食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗时必须严格把握治疗适应证, 根据患者情况调整治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性, 促进患者早期恢复[15].

总之, 食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗效果理想, 患者治疗安全性较高, 值得推广应用.

4 参考文献

1 别彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 665-667
2 宋建忠, 高占峰, 苏秉忠, 张海波. 内镜套扎术联合组织胶注射治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 429-431
3 赵银彪, 陈平. 内镜下组织黏合剂治疗肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者的预后情况分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 923-926
4 Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015; 9: 120-129 [PMID: 25788386 DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9]
5 蔡金伟, 周应生. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898
6 Zakaria MS, Hamza IM, Mohey MA, Hubamnn RG. The first Egyptian experience using new self-expandable metal stents in acute esophageal variceal bleeding: pilot study. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 177-181 [PMID: 23828748 DOI: 10.4103/1319-3767.114516]
7 Zhang D, Shi R, Yao J, Zhang R, Xu Z, Wang L. Treatment of massive esophageal variceal bleeding by Sengstaken-Blackmore tube compression and intensive endoscopic detachable mini-loop ligation: a retrospective study in 83 patients. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 77-81 [PMID: 25911872]
8 周年兰, 张明娟, 王盥, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 628-630
9 Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee PL. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 695-704 [PMID: 25078671 DOI: 10.1111/apt.12875]
10 陈陈翔, 李金辉, 许建荣, 程杰军, 张庆, 吴华伟, 严赟琦, 周孝雯, 曾帅, 马鋆, 陈胜良. 经皮经肝食管胃底曲张静脉栓塞术联合部分脾栓塞术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. 胃肠病学 2016; 21: 197-201
11 王进广, 孔德润. 内镜干预及联合普萘洛尔预防食管静脉曲张破裂再出血的疗效. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2944-2950
12 张林华, 郭晓明, 郭佳. 食管胃底静脉曲张患者行内镜下静脉曲张套扎术及内镜下组织胶注射术. 现代生物医学进展 2013; 13: 6127-6129
13 张江春, 胡乃毅, 刘怡. 组织胶联合生长抑素在预防食管胃底静脉曲张破裂再出血的应用与护理. 血栓与止血学 2014; 20: 44-45
14 彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 665-667
15 葛秀珍, 王玉明, 郑忠青, 王涛, 王邦茂. 肝硬化静脉曲张套扎及硬化术后近期不良预后危险因素. 临床荟萃 2015; 30: 250-252, 256

名词解释

食管胃底静脉曲张: 食管胃底静脉曲张是临床上常见的疾病, 是门静脉高压症的临床主要表现形式, 也是引起消化道出血的主要原因, 患者发病后临床上表现为呕血、黑便、心悸、血压下降等.

同行评价

本研究设计合理, 内容实用, 写作规范, 语言流畅, 临床应用价值高.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1506-1510

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1506

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

麻醉老年胃癌手术患者的应激反应

胡伟雄

胡伟雄, 宁海县第一医院麻醉科 浙江省宁海县 315600

胡伟雄, 副主任医师, 主要从事麻醉科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由胡伟雄独立完成.

通讯作者: 胡伟雄, 副主任医师, 315600, 浙江省宁海县桃源中路142号, 宁海县第一医院麻醉科.
huweixiong@nx.hospital.net
电话: 0574-65578337

收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
胃癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 对患者的生活质量造成极大的负面影响, 在临床中一般采取胃癌根治术, 如何更好地选择适合老年胃癌患者的麻醉方案在临床中具有重要的意义.

Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer

Wei-Xiong Hu

Wei-Xiong Hu, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Ninghai, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Xiong Hu, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Ninghai, 142 Taoyuan Middle Road, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. huweixiong@nx.hospital.net

Received: 2017-04-07
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To observe the stress responses to different anesthesia methods in elderly patients with gastric cancer.

METHODS

One hundred and forty elderly patients with gastric cancer who were treated at our hospital from August 2003 to October 2016 were randomly divided into an experimental group and a control group. Patients in the experimental group received epidural anesthesia and the control group received general anesthesia. Pain scores, satisfaction rate to anesthesia, incidence of low blood pressure, and stress responses to anesthesia (norepinephrine, adrenaline levels) before, during and after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in the pain score between the experimental group and the control group within 1 h after operation ($P > 0.05$), but pain scores at 5, 12 and 24 h were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate to anesthesia in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of low blood pressure in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before surgery, there was no significant difference in the levels of norepinephrine and adrenaline between the two groups of patients ($P > 0.05$). During and after surgery, the levels of adrenaline and adrenaline in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The anesthesia effect of epidural anesthesia in

同行评议者
王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

elderly patients with gastric cancer is better than that of general anesthesia.

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

Key Words: Anesthesia; Gastric cancer; Stress response

Hu WX. Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1506-1510 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1506.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1506

摘要

目的

对比观察老年胃癌手术患者的麻醉应激反应.

方法

在2013-08/2016-10选取在宁海县第一医院收治的140例老年胃癌手术患者临床资料作为研究对象, 按照数字表法分为实验组与对照组, 每组均为70例. 实验组患者应用硬膜外麻醉方法, 对照组患者应用全身麻醉方法. 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析2组患者术后不同时间段(术后1、5、12、24 h)疼痛评分、麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率以及手术前、手术中和手术后老年胃癌手术患者应激反应情况(去甲肾上激素、肾上腺素水平)等参数指标.

结果

实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05). 实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05). 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05). 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05).

结论

硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果高于全身麻醉方法.

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

关键词: 麻醉; 胃癌; 应激反应

核心提要: 临床中对于老年胃癌患者术后加强营养支持能够显著减少术后切口裂开发生率和术后吻合口瘘. 同时, 在降低胃癌患者的低血压不良反应方面具有显著的优越性.

胡伟雄. 麻醉老年胃癌手术患者的应激反应. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1506-1510 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1506.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1506

0 引言

我国对于老年人群的年龄界限定义为: 大于60岁. 根据相关研究[1,2]资料显示, 我国病发胃癌的人数比例比较高, 并且呈现出逐年上升的趋势. 因此, 对胃癌疾病的诊断迫在眉睫. 为了让患者减轻疼痛, 提高患者的麻醉效果, 我们将根据相关工作经验, 对比观察不同麻醉方法在老年胃癌手术患者中的麻醉效果及对应激反应的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 所有入组患者均在知晓情况下参与本次实验研究且签署相关同意书, 所有患者均经过胃镜检查被确诊为胃癌患者, 所有入组患者均在入院前无免疫系统疾病、内分泌疾病, 心电图未见明显异常; 排除存在严重视觉障碍者、听觉障碍者、运动功能异常者以及中途退出本次实验研究者. 实验组患者中有55例男性, 15例女性患者, 平均年龄为72.25岁±3.52岁, 平均体质量为52.26 kg±13.15 kg. 对照组患者中有54例男性, 16例女性, 平均年龄为71.89岁±3.47岁, 平均体质量为51.95 kg±13.26 kg. 实验组与对照组2组患者在平均年龄、平均体质量以及性别比例等临床资料比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组患者应用全身麻醉方法: 手术前提供阿托品0.02、1.50 mg/kg异丙酚, 气管插管, 再提供2%左右的七氟醚, 保持患者处于麻醉状态直至结束手术. 实验组在对照组基础上应用硬膜外麻醉方法, 加入500 mL平衡液, 硬膜外进行穿刺手术, 置入T_8导管, 应用0.4%比卡因, 在麻醉平面达到T_{10}后进行全麻.

研发前沿
老年胃癌手术患者的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对老年胃癌手术患者的麻醉方案的选择存在众多问题, 麻醉用药的整体效果和产生的应激反应等均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道
对老年胃癌手术患者的麻醉方法已经有相关的报道, 多数研究均以全身麻醉、硬膜外麻醉方法进行治疗, 但是单独麻醉效果不甚理想. 有研究提出, 应用硬膜外麻醉的方法进行治疗能够取得更为满意的治疗效果.

创新盘点
本研究对老年胃癌手术患者的麻醉效果和应激反应进行分析，并且认为硬膜外麻醉治疗的方法具有极为理想的麻醉效果.

表 1　2组患者术后不同时间段疼痛评分 (n = 70, mean ± SD, 分)

分组	1 h	5 h	12 h	24 h
实验组	2.11 ± 0.29	2.96 ± 0.44	1.68 ± 0.51	1.32 ± 0.31
对照组	2.10 ± 0.30	3.47 ± 0.56	3.33 ± 0.66	2.55 ± 0.57
χ^2值	2.21210	5.21366	7.17174	9.32691
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组患者麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率 [n = 70, n(%)]

分组	麻醉效果满意率	低血压不良反应发生率
实验组	68(97.14)	11(15.71)
对照组	58(82.86)	32(45.71)
χ^2值	2.5544	9.8787
P值	<0.05	<0.05

1.2.2 观察指标: 分析2组患者术后不同时间段疼痛评分: 采用视觉模拟疼痛评分方法(无痛为0分、3分以下为轻微疼痛、4-6分为影响睡眠质量、7-10分为疼痛难忍影响食欲与睡眠)、采取问卷调查方法分析麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率以及手术前、手术中和手术后老年胃癌手术患者应激反应(检查胃癌患者血中的儿茶酚胺)情况等参数指标.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间差异、组内差异采用t检验, 计数资料比较采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者术后不同时间段疼痛评分 实验组患者在1 h内的疼痛评分为2.11分±0.29分, 对照组患者在1 h内的疼痛评分为2.10分±0.30分, 实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分分别为2.96分±0.44分、1.68分±0.51分、1.32分±0.31分, 对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分分别为3.47分±0.56分、3.33分±0.66分、2.55分±0.57分, 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率 实验组患者麻醉效果满意率为97.14%(68/70), 对照组患者麻醉效果满意率为82.86%(58/70), 实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05); 实验组患者低血压不良反应发生率为15.71%(11/70), 对照组患者低血压不良反应发生率为45.71%(32/70), 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 手术前、手术中和手术后2组患者的应激反应情况分析 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

老年胃癌患者的临床症状不够典型, 其主要表现为以下几个方面: 其一, 上腹部疼痛胀满不适; 其二, 食欲下降; 其三, 便血; 其四, 贫血; 其五, 体质量下降等[3-5]. 由于老年胃癌患者缺乏特异性表现, 所以就诊时间比较晚, 因此, 在确诊时已经是晚期或者中期. 老年胃癌患者的恶性程度比较低且发展速度比较慢, 所以手术切除率比较高[6-9]. 对于早期和中期老年胃癌患者应该进行根治性切除方法, 老年患者的肿瘤生长速度较为缓慢, 手术切除的机会比较多; 对于已经失去根治条件的晚期胃癌患者, 尽量实施姑息性肿瘤病灶切除手术方法, 从而改善患者的生存质量[10-13].

应用要点
本研究在实际的临床麻醉工作中具有较好的指导意义，并且对老年胃癌患者的麻醉方式具有指导作用，能够显著降低患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平，临床应用前景也比较广泛.

表 3　手术前、手术中和手术后2组患者的应激反应情况分析 (n = 70, mean ± SD, mmol/L)

分组	肾上腺素			去甲肾上激素		
	术前	术中	术后	术前	术中	术后
实验组	48.1 ± 13.3	65.7 ± 16.2	42.2 ± 15.0	238.5 ± 22.4	263.7 ± 22.0	251.1 ± 20.3
对照组	47.6 ± 13.4	88.8 ± 18.6	59.9 ± 16.6	237.8 ± 21.7	300.4 ± 24.7	265.5 ± 18.7
χ^2值	10.228	11.144	17.777	10.032	19.635	15.521
P值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

名词解释

胃癌：胃癌在我国各种恶性肿瘤中位居首位，胃癌的发病具有地域性差别，男性发病率远远高于女性.

本文研究结果显示实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05). 硬膜外麻醉方法能够显著降低老年胃癌患者的临床痛苦, 使得患者的麻醉效果更为满意.

应激是免疫和神经等参与的一种合并众多生理机制的情绪反应, 外科创伤的范围以及外科创伤的严重程度时引起应激反应的重要原因. 对应激反应进行相关调控是麻醉的一个重要内容, 麻醉镇痛不全会直接使得患者的肾上激素和血管紧张素系统. 全麻的手术方式可以有效减轻患者的临床痛苦, 但是却无法阻断麻醉刺激, 也会出现低血压不良反应发生率, 导致患者术后的疼痛感增加[14,15]. 硬膜外麻醉的方式对胃癌患者的内脏牵拉具有显著阻碍效果, 本文研究结果显示实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05), 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05). 全麻方法能够阻断大脑皮层边缘系统, 硬膜外麻醉在神经根水平阻断了伤害性刺激的侵入, 从而抑制去甲肾上激素、肾上腺素水平. 现有的静脉麻醉药物: 芬太尼和丙泊酚等药物对机体的免疫系统具有抑制作用. 应激小会使得接受胃癌根治术的患者更为安全的度过围手术期, 从而维护好患者的身体健康和心理健康, 此举对于老年胃癌患者来说尤其重要. 另外, 本文研究结果显示实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05), 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05).

总之, 硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果显著高于全身麻醉方法, 具有重要的临床研究价值, 值得广泛推广.

4　参考文献

1 汪雪锋, 方才, 魏昕, 柴小青. 不同麻醉方式对老年胃癌手术患者血浆褪黑素浓度影响及其与苏醒期躁动的关系. 安徽医科大报 2013; 15: 1539-1541
2 李福彬. 不同麻醉方式对老年胃癌合并高血压患者血流动力学的影响观察. 中国实验诊断学 2014; 15: 1356-1357
3 阿布力克木·艾买提, 亚里坤·亚森, 希尔娜衣·艾孜买提. 不同麻醉方式下胃癌根治术后患者疼痛的对比分析. 现代诊断与治疗 2014; 19: 4302-4304
4 王永宏, 崔晓岗, 李斌, 陈海燕. 七氟烷丙泊酚复合麻醉对老年胃癌患者术后早期认知功能的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 10: 1230-1232
5 Wang XX, Liu TL, Wang P. Is surgical treatment of cancer of the gastric cardia or esophagus associated with a concurrent major pulmonary operation feasible? One center's experience. *Zhongguo Yikan* 2012; 125: 193-196
6 尤华, 谢灿果. 老年冠心病患者胃癌根治术中七氟醚和丙泊酚麻醉的心肌保护作用对比. 国际医药卫生导报 2015; 21: 1060-1062
7 赵正兰, 方琴, 王炎林. 右美托咪定对腹腔镜下胃癌手术七氟醚用量以及血清学指标的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 390-392, 396
8 魏巍, 田松, 杨小华. 不同麻醉方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响研究. 中华医院感染学杂志 2014; 15: 5634-5636
9 朱民新, 周根荣, 魏玮. 麻醉与镇痛方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2015; 17: 427-429
10 占海波, 杨秀兰, 刘兴敏. 3种不同麻醉方式对胃癌根治术患者血浆内皮素和一氧化氮的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 3156-3158
11 Jia-Bin W, Chang-Ming H, Chao-Hui Z, Ping L, Jian-Wei X, Jian-Xian L. Laparoscopic spleen-preserving No. 10 lymph node dissection for advanced proximal gastric cancer in left approach: a new operation procedure. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 241 [PMID: 23146045 DOI: 10.1186/1477-7819-10-241]
12 姜云峰, 王冬冬, 范珊珊. 麻醉及镇痛方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2015; 18: 3544-3546
13 高峰, 吴震. 不同麻醉方式对胃癌根治术患者Th1/

同行评价
为了让患者减轻疼痛，提高患者的麻醉效果，作者根据相关工作经验，对比观察不同麻醉方法在老年胃癌手术患者中的麻醉效果及对应激反应的影响，有助于硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果.

Th2平衡的影响. 华中科技大学学报(医学版) 2014; 19: 405-408
14 郑燕国, 陈殷晓, 叶仙华, 郝景宇, 吴熙文. 不同麻醉方法对胃癌患者术后肺部感染的影响. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 1391-1392, 1395
15 杨延超, 吴秀英, 朱俊超. 胃癌根治术行丙泊酚与七氟醚复合麻醉对围术期血清皮质醇含量的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 443-445

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1511-1515

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1511

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察

陈 刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科 浙江省嘉兴市 314000

陈刚, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 课题由陈刚与许永萍设计; 研究过程由陈刚、许永萍、孙春华及邱雨宽操作完成; 数据分析由许永萍、孙春华及邱雨宽完成; 论文写作由陈刚完成.

通讯作者: 许永萍, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖路16号, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科.
1480644393@qq.com
电话: 0573-82852851

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaxing Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Ping Xu, Attending Physician, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaxing Hospital, 16 Nanhu Road, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 1480644393@qq.com

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To assess the efficacy and safety of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of pancreatic cancer.

METHODS

Fifty-three patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent liver surgery from January 2012 to January 2015 were randomly divided into two groups: an observation group (n = 27) and a control group (n = 26). The observation group was initially treated with gemcitabine (1000 mg/m^2, intravenous infusion on days 1, 8, and 15, every 28 d) combined with IMRT, and then 2-4 cycles of gemcitabine alone 1 mo after the end of the combination therapy. The control group was treated with gemcitabine alone. Clinical efficacy and safety were than evaluated for the two groups.

RESULTS

The clinical benefit index was significantly higher in the observation group than in the control group (70.37% *vs* 42.31%, χ^2 = 4.251, P = 0.029). The total effective rate and the local control rate were also significantly better in the observation group than in the control group (P < 0.05). Four cases in the observation group and one case in the control group are still alive now. Although the 1-year survival rate was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05), there was no significant difference between the two groups in the 2-year survival rate (P > 0.05). No grade 4 adverse events occurred in either group.

CONCLUSION

Gemcitabine combined with IMRT is safe and effective in the treatment of pancreatic cancer

背景资料
近年来, 胰腺癌的发病率逐年升高, 但治疗效果一直不能令人满意, 目前临床上将吉西他滨作为治疗胰腺癌的首选, 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸. 在此基础上, 观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗胰腺癌的疗效和安全性.

同行评议者
陈洪, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外二科; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

研发前沿
目前胰腺癌治疗仍是医学界难题, 国外研究表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 胰腺癌对放射线不敏感, 受周围组织的影响, 剂量无法提高, 故60%以上的患者无法接受放射治疗. 随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适行放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 吉西他滨联合强调适行放射治疗将成为胰腺癌治疗的新选择.

and can significantly improve the rate of pain relief and quality of life.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Intensity modulated radiotherapy; Chemotherapy; Efficacy

Chen G, Xu YP, Sun CH, Qiu YK. Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1511-1515 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1511

摘要

目的

观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性.

方法

选取2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肝脏外科收治的局部晚期胰腺癌患者53例, 随机分成2组, 观察组(27例)采用吉西他滨(1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗, 同步联合IMRT治疗, 同步治疗结束后1 mo用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程. 对照组(26例)直接给予吉西他滨(1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗.

结果

观察组临床受益指数明显高于对照组(70.37% *vs* 42.31%), 观察组明显高于对照组(χ^2 = 4.251, P = 0.029); 观察组总有效率和局部控制率均明显对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今. 1年生存率观察组明显高于对照组(P<0.05), 2年生存率2组差异无统计学意义(P>0.05); 2组均无1例4级不良反应.

结论

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

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

关键词: 胰腺癌; 强调放疗; 化学治疗; 疗效

核心提要: 吉西他滨为胰腺癌的治疗首选用药, 联合强调放疗治疗局部晚期胰腺癌, 临床效果较好, 不良反应发生率低, 具有一定的价值.

相关报道
一些研究报道, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 同时对多种联合方案进行研究, 但吉西他滨均为首先, 吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 对于无法手术切除的患者提供新的治疗思路.

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽. 吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1511-1515 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1511

0 引言

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤, 其发病机制目前尚不明确, 但随着研究的深入发现, 50岁以上, 有慢性胰腺炎, 糖尿病及“三高”饮食习惯的人群是胰腺癌的高危人群. 随着人们生活水平的提高, 其发病率逐年升高. 我国大城市年发病率为5.1/10万, 每年新增患者约5.6万, 而根治者仅占7.5%[1]. 与多数恶性肿瘤一样, 胰腺癌发病早期无典型临床表现[2,3], 多数患者有上腹部不适, 偶有消化不良、黄疸等, 临床上极易漏诊、误诊, 大多数的患者确诊时病情已发展至中晚期. 虽然疗效无法让人满意, 治疗上仍以吉西他滨为主[4,5], 强调适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 简称强调放疗, 是三维适形放疗的一种, 与传统放射治疗比, 具有靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量的优势, 在中晚期胰腺癌的治疗中应用广泛[6]. 武警浙江总队嘉兴医院肝脏外科自2012-01/2015-01采用吉西他滨联合IMRT治疗53例胰腺癌患者, 取得较好的治疗效果, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科收治局部胰腺癌患者53例, 符合纳入标准. 其中男性31例, 女性22例, 年龄为40-65岁, 中位年龄54岁, 肿瘤位于胰腺头部36例, 胰腺体部10例, 胰腺尾部8例. 肿瘤直径2.3-6.2 cm, 平均直径为4.2 cm±1.4 cm. 按照随机数字表法随机分成2组, 观察组27例, 男16例, 女11例, 年龄为40-64岁, 中位年龄为53岁; 对照组26例, 男15例, 女11例, 年龄41-65岁, 中位年龄为55岁, 2组年龄、性别等差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 誉捷(哈尔滨誉衡药业有限公司提供, 国药准字H20040958).

1.1.2 纳入标准: (1)经病理学或细胞学检查证实为局部中晚期胰腺癌($T_{2\text{-}4}N_{0\text{-}1}$); (2) 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现符合

表 1　临床受益反应评估指标标准

指标	阳性	稳定	阴性
疼痛	镇痛剂用量下降≥50%持续4 wk以上	无变化	镇痛剂用量增加, 持续4 wk以上
KPS	上升≥20分持续4 wk以上	无变化	减少≥20分持续 4 wk以上
体质量	体质量增加≥7%并持续4 wk以上(除外第三间隙积液)为阳性, 其他为非阳性.		

KPS: 卡氏评分.

表 2　2组临床受益指数比较 *n*(%)

指标	观察组(*n* = 27)			对照组(*n* = 26)		
	阳性	稳定	阴性	阳性	稳定	阴性
疼痛	14(51.85)	8(29.63)	5(18.52)	10(38.46)	7(26.92)	9(34.62)
KPS	18(66.67)	6(22.22)	3(11.11)	11(42.31)	7(26.92)	8(30.77)
体质量	9(33.33)	11(40.74)	7(25.93)	9(34.62)	8(30.77)	9(34.62)
受益指数		19/27(70.37)[a]			11/26(42.31)[a]	

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. KPS: 卡氏评分.

胰腺癌, 且CA199升高、CT片上有可测量病灶; (3)肝肾功能正常并排除远处转移者; (4)卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)≥70分; (5)预计生存期3 mo以上. 本研究经伦理委员会批准通过, 所有患者知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 化疗: 誉捷1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程, 同步治疗结束后1 mo, 用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程. 化疗期间密切监视患者血常规、血生化和CA199指标, 一旦出现3度以上不良反应, 则将药物减量或停止用药, 至患者恢复正常. 观察组在化疗基础上同步联合IMRT治疗, 对照组只采用相同化疗方案治疗.

1.2.2 IMRT: 患者仰卧位, 采用Philips Briliance 16排大孔径CT扫描定位, 扫描层厚5 mm, 扫描范围为从右侧隔顶至第四腰椎体下缘, 参照国际放射单位计量委员会规定定义计划靶区, 病灶的大体肿瘤靶区的勾画参考CT或MRI进行, 大体肿瘤靶区基础上向外周扩0.5 cm为临床靶体积. 化疗开始同步IMRT放疗治疗, 采用6MV X线照射, 2 Gy/次, 5次/wk, 周一到周五放疗, 周末休息, 放射剂量60 Gy/30次, 6 wk.

1.3 评价标准

1.3.1 临床受收益反应: 主要根据同步放化疗后2 mo患者一般状况、体质量和镇痛剂用量改变来判断患者的临床受益情况(表1). 在镇痛剂用量、KPS和体质量变化3项中无任何1项阴性, 且至少有1项阳性, 则评价为临床受益. 临床受益指数 = (临床受益人数/总数)×100%.

1.3.2 肿瘤退缩情况: 同步放化疗后2 mo行上腹部CT, 并与治疗前CT对比, 观察肿瘤退缩情况. 疗效评定按世界卫生组织实体肿瘤疗效评定标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失至少维持4 wk以上, 无新病灶出现; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤退缩≥50%维持4 wk以上, 同时无新病灶出现; 无变化(stable disease, SD): 肿瘤退缩50%以下或增大<25%, 时间至少维持4 wk以上, 同时没有新病灶出现; 病变进展(progress disease, PD): 肿瘤增大25%以上或出现新的病灶. 有效为CR+PR, 局部控制为CR+PR+SD.

1.3.3 不良反应: 主要从胃肠道反应、血液系统毒性、肝肾功能损伤等方面, 采用美国癌症研究所通用不良反应标准NCI-CTC3.0版, 3、4级为严重不良反应.

1.3.4 生存时间: 从治疗开始之日起计算患者生存时间.

2 结果

2.1 2组患者临床受益指数比较 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组(χ^2 = 4.251, *P* = 0.029, 表2).

创新盘点

本研究采用吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 充分发挥化疗与放疗的优势, 二者起协同作用, 安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

应用要点

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌总有效率60.4%, 局部控制率94.4%; 1年生存率62.3%, 2年生存率22.6%, 无1例4级不良反应, 严重不良反应发生率9.4%.

名词解释
强调放疗(IMRT): 是在各处辐射野与靶区外形一致的条件下, 针对靶区三维形状和要害器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节, 单个辐射野内剂量分布是不均匀的但是整个靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀.

表 3 2组肿瘤退缩情况比较 *n*(%)

分组	*n*	CR	PR	SD	PD	总有效率	局部控制率
观察组	27	10(37.04)	7(25.93)	8(29.63)	2(7.41)	17(62.96)	25(92.59)
对照组	26	6(23.08)	4(15.38)	5(19.23)	11(42.31)	10(38.46)	15(57.69)
χ^2值						4.105	8.717
*P*值						0.041	0.005

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 无变化; PD: 病变进展.

表 4 2组生存率比较

分组	*n*	中位生存期	1年生存率(%)	2年生存率(%)
观察组	27	14.0(CI: 12.5–16.1)	62.96	25.93
对照组	26	8.0(CI: 6.5–11.4)	34.62	7.41
χ^2值			4.258	2.067
*P*值			0.029	0.075

2.2 2组肿瘤退缩情况比较 治疗结束2 mo后, 53例患者全部行上腹部增强CT检查, 观察组总有效率和局部控制率均明显对照组(均$P<0.05$), 差异有统计学意义(表3).

2.3 2组生存率比较 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今. 观察组1年生存率明显高于对照组($P<0.05$), 两年生存率观察组高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 表4).

2.4 不良反应 主要不良反应为消化系统症状、骨髓抑制、血液系统不良反应、口腔黏膜炎及肝功能损伤, 2组均无1例4级不良反应.

3 讨论

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤之一. 随着人们物质生活水平的提高, 胰腺癌的发病率和死亡率也随之逐年升高, 2015年美国肿瘤发病率排行榜中胰腺癌排第10位, 而在肿瘤相关死亡率排行中高居第4位[7]. 近几十年来, 胰腺癌的治疗效果一直不能令人满意, 5年生存率仅为2%-5%[8,9], 所以胰腺癌又有“癌中之王”的称号. 目前, 胰腺癌唯一有望根治的治疗方式是手术切除[10], 但由于胰腺所处位置较深, 发病早期又缺乏典型的临床表现, 至发现确诊85%以上的患者已经无法手术切除. 不能手术切除患者5年生存率不足1%[11]. 局部晚期胰腺癌失败的重要原因是局部控制无效, 往往导致胃十二指肠阻塞、溃疡、出血及弹道阻塞等, 这也是重要致死因素之一[12]. 国外的研究[13]结果表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 吉西他滨是二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 主要用于不能手术的晚期胰腺癌、肺癌、膀胱癌及乳腺癌的治疗. 既往研究[14,15]提示吉西他滨不良反应较轻、在延长生存率方面具有一定的优势, 目前临床上常将吉西他滨作为首选[10], 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸.

虽然胰腺癌对放射线不是特别敏感, 但其周围组织器官如肝脏、脊髓对放射线十分敏感, 耐受量较低, 所以常规放疗时受周围组织的影响, 剂量无法提高, 并且放疗的不良反应较大, 故临床约有60%以上的患者无法接受放射治疗. 随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适行放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 最大程度地降低了肿瘤周围组织器官的剂量, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量, 从而提高放射治疗的疗效, 并可提高患者生存率和肿瘤局部控制率. 本研究采用吉西他滨联合IMRT的治疗方式, 结果显示, 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组, 提示这种治疗方式可改善患者生活质量, 缓解疼痛症状. 疗效方面, 吉西他滨联合IMRT的治疗方案, 总有效率62.96%, 局部控制率92.59%, 而对照组总有效率为38.46%, 局部控制率57.69%; 1年生存率62.3%, 2年生存率25.93%, 对照组1年生存率34.62%, 2年生存率7.41%. 表明吉西他滨联合IMRT的治疗方案可

明显提高有效率、局部控制率及生存率, 安全方面, 2组均无1例严重不良反应发生.

总之, 吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

4 参考文献

1 Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim J, Hwang JH. Serum interleukin-6 is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma progression pattern. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e5926 [PMID: 28151872 DOI: 10.1097/MD.0000000000005926]

2 Frank C, Sundquist J, Yu H, Hemminki A, Hemminki K. Concordant and discordant familial cancer: Familial risks, proportions and population impact. *Int J Cancer* 2017; 140: 1510-1516 [PMID: 28006863 DOI: 10.1002/ijc.30583]

3 Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2014; 26: 560-568 [PMID: 25001636 DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.002]

4 Shapiro JP, Komar HM, Hancioglu B, Yu L, Jin M, Ogata Y, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Lesinski GB, Conwell DL. Laser Capture Microdissection of Pancreatic Acinar Cells to Identify Proteomic Alterations in a Murine Model of Caerulein-Induced Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e89 [PMID: 28406494 DOI: 10.1038/ctg.2017.15]

5 郑伟, 聂青, 康静波, 张丽萍. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 995-1000

6 潘德键, 王标, 周锡建, 李相勇, 范晓强, 周仁贵, 唐新宇. 盐酸吉西他滨联合伽玛射线立体定向体部放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床研究. 现代肿瘤医学 2015; 23: 363-366

7 Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727-1733 [PMID: 19396496 DOI: 10.1245/s10434-009-0408-6]

8 Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229 [PMID: 11147592 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2222::AID-CNCR10>3.0.CO;2-V]

9 Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]

10 Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-628; discussion 628-630 [PMID: 16269290 DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044]

11 Minsky BD, Hilaris B, Fuks Z. The role of radiation therapy in the control of pain from pancreatic carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 199-205 [PMID: 2461422 DOI: 10.1016/0885-3924(88)90031-0]

12 Montemaggi P, Dobelbower R, Crucitti F, Caracciolo F, Morganti AG, Smaniotto D, Luzi S, Cellini N. Interstitial brachytherapy for pancreatic cancer: report of seven cases treated with 125I and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 451-457 [PMID: 2061121 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90795-6]

13 Wang J, Jiang Y, Li J, Tian S, Ran W, Xiu D. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 88 [PMID: 19545454 DOI: 10.1186/1756-9966-28-88]

14 Zhongmin W, Yu L, Fenju L, Kemin C, Gang H. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 1786-1791 [PMID: 20069424 DOI: 10.1007/s00330-009-1703-0]

15 Grahm AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549 [PMID: 9438600 DOI: 10.1159/000201499]

同行评价

本文选题紧贴临床, 具有一定的临床应用意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1516-1520

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1516

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估

王颖瑛, 李素红, 许爱萍

背景资料

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 该疾病在老年人群中发病率较高, 且随着人们生活方式的改变, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势, 严重影响我国老年患者健康, 如何更好地提高患者护理治疗依从性及生活质量在临床中具有重要的意义.

王颖瑛, 李素红, 许爱萍, 松阳县人民医院内二科 浙江省丽水市 323400

王颖瑛, 主管护师, 主要从事临床护理、护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王颖瑛完成; 研究过程由王颖瑛、李素红及许爱萍完成; 试剂提供与数据分析由王颖瑛、李素红及许爱萍完成; 本论文写作由王颖瑛完成.

通讯作者: 王颖瑛, 主管护师, 323400, 浙江省丽水市松阳县西屏镇长松东路21号, 松阳县人民医院内二科. wangyingying158@sina.cn

收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer

Ying-Ying Wang, Su-Hong Li, Ai-Ping Xu

Ying-Ying Wang, Su-Hong Li, Ai-Ping Xu, Second Department of Internal Medicine, Songyang People's Hospital, Lishui 323400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Ying Wang, Nurse-in-Charge, Second Department of Internal Medicine, Songyang People's Hospital, 21 Changsong East Road, Xiping Town, Songyang County, Lishui 323400, Zhejiang Province, China. wangyingying158@sina.cn

Received: 2017-04-07
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To observe the effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer.

METHODS

Two hundred and twenty-eight elderly patients with peptic ulcer admitted from February 2015 to July 2016 were randomly divided into a control group (n = 114) and an observation group (n = 114). Both groups were given conventional nursing care. The observation group was additionally given evidence-based nursing care. Treatment compliance was assessed with regard to behavior, exercise, diet and medication. The World Health Organization quality of life questionnaire was used to assess the patient's quality of life. The nursing effect, treatment compliance, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

There were no statistically significant differences in treatment compliance in both groups between before and after nursing (P > 0.05). However, the compliance with regard to behavior, exercise, diet, and medication in the observation group was better than that in the control group (P < 0.05). The scores of quality of life in the observation group were higher than those in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Evidence-based nursing care combined with conventional nursing can improve treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer.

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

同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院住院部人工肝病房; 王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

Key Words: Peptic ulcer; Behavior; Exercise; Diet; Medication

Wang YY, Li SH, Xu AP. Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1516-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1516.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1516

摘要

目的

观察老年消化性溃疡患者的护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响.

方法

取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 采用随机数字法分为对照组(n = 114)和观察组(n = 114). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合循证护理, 从行为、运动、饮食及用药4方面对患者治疗依从性进行评估, 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对患者躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活质量进行评估, 比较2组护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响.

结果

2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性高于对照组(P<0.05); 观察组护理后生活质量评分高于对照组(P<0.05); 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

老年消化性溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 值得推广应用.

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

关键词: 消化性溃疡; 行为; 运动; 饮食; 用药

核心提要: 临床中对于老年消化性溃疡的护理采用循证护理能提高护理治疗依从性, 提高患者生活质量. 同时, 该方法的实施能降低临床复发率, 临床应用价值高.

王颖瑛, 李素红, 许爱萍. 消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1516-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1516.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1516

0 引言

消化溃疡是临床上常见的疾病, 主要发生在十二指肠与胃部, 且在老年人群中发生率较高, 患者发病后临床上表现为反酸、恶心呕吐、嗳气等, 影响患者健康和生活[1]. 目前, 临床上对于消化性溃疡以药物治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是部分患者由于年龄较大、对于疾病缺乏了解等, 导致患者预后较差, 难以达到预期的治疗效果[2]. 文献报道[3]显示: 循证护理能有效地改善老年消化性溃疡患者治疗依从性及精神状态, 从而能改善患者生活质量, 但是该结论尚未得到进一步证实[4]. 为了探讨循证护理在老年消化性溃疡患者中的护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响. 取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组114例, 男58例, 女56例, 年龄为60-87岁, 平均年龄为65.4岁±4.2岁, 病程为4 mo-5年, 平均病程为3.4年±1.2年. 患者中, 35例胃溃疡, 64例十二指肠溃疡, 15例复合型溃疡. 观察组114例, 男60例, 女54例, 年龄为61-89岁, 平均年龄为66.1岁±4.6岁, 病程为5 mo-6年, 平均病程为3.6年±1.4年. 患者中, 37例胃溃疡, 65例十二指肠溃疡, 12例复合型溃疡. 纳入标准: (1)符合老年消化性溃疡临床诊断标准; (2)经过生化指标、胃肠镜检查得到确诊; (3)入院时未见消化道出血、穿孔等并发症. 排除标准: (1)排除不符合纳入标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并心脑血管疾病、肺部疾病者. 2组患者性别、年龄、病程及疾病类型比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 护理: 2组入院后均给予抗生素、质子泵抑制剂根除*H. pylori*三联疗法治疗, 对照组采用常规方法护理方法: 入院后向患者、家属宣传教育疾病相关知识, 告知患者即将进行的治

研发前沿
老年消化性溃疡的预防一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 提高护理依从性及生活质量均是临床护理过程中需要考虑的问题.

相关报道
老年消化性溃疡的预防已经有相关的报道, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是患者护理依从性较差, 患者生活质量较低, 总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 老年消化性溃疡应用循证护理效果理想, 能获得更好的预防效果.

创新盘点
本研究对老年消化性溃疡的护理方法进行分析, 并且认为循证护理在老年消化性溃疡患者护理中具有显著的效果.

表 1　2组护理前、护理后治疗依从性比较 [n = 114, n(%)]

分组	行为		运动		饮食		用药	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	74(64.91)	110(96.49)	71(62.28)	112(98.24)	73(64.04)	108(94.73)	72(63.15)	111(97.37)
对照组	72(63.15)	91(79.82)	73(64.04)	101(88.60)	72(63.15)	89(78.7)	74(64.91)	93(81.58)
χ^2值	0.192	6.471	1.204	7.396	0.736	5.216	1.002	6.493
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

疗方法、治疗过程中相关注意点等, 提高患者治疗依从性[5].

观察组在对照组基础上联合循证护理方法: (1)循证问题. a: 老年消化性溃疡患者对于疾病认知水平较差, 导致患者治疗依从性较差, 难以达到预期的治疗效果; b: 老年消化性溃疡患者由于长期受到疾病的困扰, 导致患者生活质量较差; (2)循证支持: 针对循证问题查阅相关资料进行考证, 通过讨论、分析等找出相关的证据及解决方法, 结合每一位患者实际情况制定相应的护理方案[6]; (3)a: 健康教育. 针对老年消化性溃疡患者对疾病缺乏了解, 认知水平相对较差, 入院后护士向患者宣传教育疾病诱发因素, 告知患者发病机制等, 加强患者疾病宣传教育, 让患者保证自觉的纠正不良行为, 叮嘱患者加强锻炼, 提高机体免疫[7]; b: 用药指导. 治疗过程中护士应加强患者用药指导, 告知患者按时、按量用药的重要性, 做好药物使用过程中不良反应的预防护理, 提高患者治疗依从性[8]. 同时, 护士应加强患者心理辅导, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 消除内心的负性情绪; c: 饮食护理. 针对循证问题中患者生活质量较低问题, 护士应该加强患者饮食干预, 让患者养成良好的生活习惯, 遵循“细嚼慢咽、多餐少饮”的原则, 患者尽可能饮食营养价值较高的食物[9]; d: 并发症护理. 老年消化性溃疡患者如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发幽门梗阻、消化道出血等并发症, 增加休克、死亡风险. 因此, 治疗期间应密切观察患者生命体征, 动态了解患者病情变化情况, 针对并发症发生特点做好预见性护理[10].

1.2.2 观察指标: (1)护理依从性. 观察2组护理前、后护理依从性情况, 包括: 行为、运动、饮食及用药; (2)SF-36量表评分. 采用SF-36量表对2组治疗前、后生活质量进行评价, 该量表包括8个纬度, 即: 生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、心理健康, 每项总分100分, 得分越高, 治疗效果越理想[11]; (3)满意度. 采用自拟问卷调查表对2组护理后满意度情况进行评分, 总分100分, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分在70-90分一般, 得分<70分不满意[12].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、护理后治疗依从性比较 2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性, 高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理后生活质量评分比较 2组治疗前SF-36量表评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能以及心理健康评分, 高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理满意度比较 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 该疾病在老年人群中发病率较高, 且随着人们生活方式的改变, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势, 严重影响我国老年患者健康[13]. 目前, 临床上对于老年消化性溃疡以质子泵抑制剂、抗生素等治疗为主, 但是患者治疗过程中由于对疾病缺乏了解, 导致治疗后复发率较高, 影响患者生活质量. 近年来, 循证护理在老年消化性溃疡患者中得到应用, 且效果理想[14]. 本研究

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对老年消化性溃疡的预防具有指导作用, 且临床中应用循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 临床应用前景也比较广泛.

表 2　2组护理后生活质量评分比较 (n = 70, mean ± SD)

SF-36量表评分	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	67.42 ± 4.63	86.31 ± 5.01	68.19 ± 4.67	79.46 ± 5.04
生理职能	68.19 ± 4.81	89.47 ± 5.74	69.13 ± 4.90	78.41 ± 4.85
躯体疼痛	69.10 ± 4.85	90.01 ± 5.91	67.42 ± 4.79	83.26 ± 5.36
总体健康	66.03 ± 4.61	88.82 ± 6.03	67.17 ± 4.69	81.47 ± 5.21
活力	70.16 ± 4.95	93.26 ± 5.92	69.89 ± 4.98	80.49 ± 4.16
社会功能	71.25 ± 5.08	90.63 ± 5.89	70.94 ± 5.09	84.36 ± 4.74
情感职能	69.75 ± 5.02	94.31 ± 4.87	71.03 ± 5.07	85.16 ± 4.83
心理健康	71.36 ± 4.99	91.46 ± 4.09	72.16 ± 5.92	81.36 ± 4.84

表 3　2组护理满意度比较 (n = 114, n(%))

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	93(81.58)	18(15.79)	3(2.63)	111(97.37)
对照组	81(71.05)	15(13.16)	18(15.69)	96(84.21)
χ^2值				6.015
P值				<0.05

中, 2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性, 高于对照组(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施有助于提高患者治疗依从性, 促进患者早期恢复. 循证护理是20世纪90年代提出的一种新型护理理念, 根据临床患者护理中存在的实际问题, 循证可靠的循证证据, 结合每1例患者护理情况实施相应的护理干预, 从而能达到疾病预防, 提高患者生活质量的目的. 本研究中, 2组治疗前SF-36量表评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能以及心理健康评分, 高于对照组(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施能提高患者的生活质量, 减轻患者疼痛, 促进患者恢复. 临床上, 将循证护理运用于老年消化性溃疡患者中护理效果理想, 不仅能改善患者负性情绪, 还能提高患者治疗依从性, 从而能提高患者生活质量, 能有效地提高患者护理满意度[15]. 本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施能提高护理满意度.

总之, 老年消化性溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 值得推广应用.

名词解释

消化溃疡: 消化溃疡是临床上常见的疾病, 主要发生在十二指肠与胃部, 且在老年人群中发生率较高, 患者发病后临床上表现为反酸、恶心呕吐、嗳气等, 影响患者健康和生活.

4　参考文献

1 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX.Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]

2 袁梅, 杨芳, 黄翠红, 唐潘红, 杨梅展. 综合护理干预对慢性胃炎及消化性溃疡患者生活质量的影响. 检验医学与临床 2014; 11: 695-696

3 陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2180-2184

4 刘淑秀. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2016; 54: 141-143

5 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30

6 Jackson C, Shahsahebi M, Wedlake T, DuBard CA. Timeliness of Outpatient Follow-up: An Evidence-Based Approach for Planning After Hospital Discharge. *Ann Fam Med* 2015; 13: 115-122 [PMID: 25755032 DOI: 10.1370/afm.1753]

7 敖登其木格. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用效果. 内蒙古医学杂志 2016; 48: 750-752

8 曹玉洁. 循证护理在提高消化性溃疡患者治疗效果中的应用. 中国现代药物应用 2014; 15: 210-211

9 郝海红, 张素军. 循证护理改善消化性溃疡患者焦虑和抑郁情绪的效果观察. 中国卫生标准管理 2015; 6: 230-232

10 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从

同行评价
本文从一个角度关注患者的反应, 从而进行相关的干预措施, 保障患者诊断前检查的顺利进行, 值得推广.

性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30
11 苏玉兰. 循证护理干预对消化性溃疡伴抑郁症患者睡眠质量的影响. 转化医学电子杂志 2014; 1: 134-136
12 刘清娥, 张粉利. 循证护理在老年消化性溃疡患者中的应用方法及临床效果. 山西医药杂志 2015; 44: 2184-2185
13 吕春梅, 师海霞. 循证护理对胃溃疡患者生活质量及并发症的影响. 河北医药 2013; 35: 2395-2396
14 李红玉. 综合护理干预对消化性溃疡患者生活方式和治疗效果的影响. 中国医药指南 2013; 11: 420-421
15 Chayama K, Takahashi S, Toyota J. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742-748 [PMID: 21987462 DOI: 10.1002/hep.24724]

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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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.

■《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.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[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; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: https://www.baishideng.com. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I

www.wjgnet.com

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

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

崔立红 教授
海军总医院消化内科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

何清 主任医师
深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

李正荣 主任医师
南昌大学附属第一医院胃肠外科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

宋艳燕 副主任护师
黑龙江省哈尔滨市哈尔滨医科大学附属第二医院

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

庹必光 教授
遵义医学院附属医院消化科

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王永兵 教授
上海市浦东新区人民医院普外科

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

姚登福 教授
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院护理部

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张雅丽主任医师
黑龙江省中医药科学院消化科

张志宏 副主任医师
人民医院消化内科

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.