

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 8 月 18 日 第 25 卷 第 23 期 (Volume 25 Number 23)**



**23 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

# 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由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  
陈明镭教授  
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  
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  
庾必光教授  
宛新建教授  
汪安江副主任医师  
汪余勤副主任医师

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



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

#### 消化外科学

白日星主任医师  
白松主任医师  
白雪副主任医师  
白雪巍副主任医师  
白玉作教授  
白月奎主任医师  
卜献民教授  
蔡建春教授  
蔡建辉教授  
蔡金贞教授  
柴新群主任医师  
陈炳官教授  
陈大伟主任医师  
陈光教授  
陈海龙教授  
陈积圣教授  
陈进宏主任医师  
陈凇教授  
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  
杜满副教授

范应方主任医师  
范跃祖教授  
方哲平主任医师  
房学东教授  
傅红副教授  
傅廷亮教授  
傅小云副主任医师  
傅晓辉副教授  
高军副主任医师  
高毅教授  
葛海燕教授  
耿庆教授  
耿智敏主任医师  
宫轲教授  
龚建平主任医师  
顾国利副主任医师  
顾晋教授  
顾岩教授  
管小青教授  
韩天权教授  
郝纯毅主任医师  
何向辉主任医师  
何裕隆教授  
侯纯升主任医师  
胡安斌副教授  
黄成副主任医师  
黄耿文副主任医师  
黄恺主任医师  
计勇教授  
姜卫东教授  
贾云鹤教授  
江艺主任医师  
姜波健教授  
姜洪伟主任医师  
蒋小华副教授  
焦作义教授  
金黑鹰教授  
金山主任医师  
靖昌庆主任医师  
鞠少卿教授  
康春博主任医师  
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  
石毓君副教授  
帅晓明副教授  
宋京海主任医师  
宋武教授  
宋新明教授  
宋振顺教授  
苏松副教授  
孙诚谊教授  
孙光副主任医师  
孙文兵教授  
孙象军副主任医师  
孙星副主任医师

孙学英教授  
孙勇副主任医师  
孙勇伟主任医师  
孙昀副主任医师  
谭晓冬副教授  
汤朝晖主任医师  
汤绍涛教授  
唐南洪教授  
唐哲教授  
陶凯雄教授  
田虎主任医师  
佟立权教授  
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  
祝晨藺教授

**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  
符壮英教授  
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  
江海清教授  
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  
刘小鹏教授  
柳长柏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
陆斌副教授  
孟立娜教授  
聂飏副主任医师  
朴龙镇副教授  
曲春枫教授  
沈克平主任医师  
史颖弘副教授  
隋红副教授  
谭煌英主任医师  
谭宁副研究员  
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  
张静殊研究员  
张偶主任医师  
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  
周建英教授

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

#### 消化病理学

陈云昭副教授  
樊祥山主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
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  
丁煥娟副主任护师  
方英副主任护师  
房辉副教授  
高薇副主任护师  
葛淑芝副主任护师  
谷敏副主任护师  
郭会敏主管护师  
郭巧珍主管护师  
赫玲玲主任护师  
黄砚萍副主任护师  
惠娜主管护师  
吉建华副主任护师  
江丽萍副主任护师  
江萍主任护师

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

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



## 述评

- 2071 集束化护理在重症急性胰腺炎患者胃肠功能恢复中的应用

李雪, 杨文晴, 周谊霞

- 2080 Tim-3在肝脏疾病中的调节作用

唐映梅, 徐加敏

- 2088 溃疡性结肠炎的外科微创治疗

何安琪, 刘刚

- 2095 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识

朱元氏, 李琳

- 2102 *Vav*基因家族的分子调控机制及其与消化系恶性肿瘤的关系

李勇, 檀碧波

## 基础研究

- 2109 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华

## 临床研究

- 2117 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石

## 文献综述

- 2123 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况

吴兰婷, 刘玉兰



2133 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展

虞佳音, 汪静宇

## 临床实践

2139 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

2144 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响

姚吉, 占鹏程, 程伟

2150 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析

朱英芳

2155 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素

王义和

## 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

- 2079 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2087 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2094 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2101 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2149 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2160 《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, 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究. 现任河北医科大学第四医院副院长、外三科主任、河北省肿瘤研究所副所长等. 获全国及河北省优秀科技工作者、全国优秀教师、国务院特贴专家、省管专家、卫生部及省突出贡献专家等荣誉, 为普通外科、肿瘤学科国家临床重点专科学科带头人. 担任10余种杂志编委及SCI杂志审稿专家. 获省部级奖励14项, 市厅级奖励16项. 承担各级科研课题40余项, 发表论文341篇、专著13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 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-08-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王峻平, 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: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@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](mailto: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(Cheical 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.





### EDITORIAL

- 2071 Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis

*Li X, Yang WQ, Zhou YX*

- 2080 Regulatory role of Tim-3 in liver diseases

*Tang YM, Xu JM*

- 2088 Minimally invasive treatment of ulcerative colitis

*He AQ, Liu G*

- 2095 New recognition of gut microbiota and related diseases

*Zhu YM, Li L*

- 2102 Relationship between Vav family members and digestive system malignancies

*Li Y, Tan BB*

### BASIC RESEARCH

- 2109 Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis

*Cui M, Tan F, Wang HK, Yao P, Tan QH*

### CLINICAL RESEARCH

- 2117 Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis

*Wang GS, Yu LL, Liu LL, Jin MS*

### REVIEW

- 2123 Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis

*Wu LT, Liu WL*

- 2133 Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors

*Yu JY, Wang JY*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 2139 Effect of matrine combined with Weifuchen tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis

*Xu HB, Chen QE, Chen CJ*

- 2144 Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy

*Yao J, Zhan PC, Cheng W*

- 2150 Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms

*Zhu YF*

- 2155 Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin

*Wang YH*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 23 August 18, 2017

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

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

#### PUBLISHER

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

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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.

## 集束化护理在重症急性胰腺患者胃肠功能恢复中的应用

李雪, 杨文晴, 周谊霞

李雪, 杨文晴, 周谊霞, 贵州医科大学附属医院护理学院  
贵州省贵阳市 550004

周谊霞, 教授, 主要从事护理学基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31360280; 国家  
人社部科研基金资助项目, 人社厅函[2015] No.192; 贵州省科  
学基金资助项目, 黔科合外G字[2012] No. 7039.

作者贡献分布: 本文由李雪与杨文晴共同完成; 周谊霞审校.

通讯作者: 周谊霞, 教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京  
路9号, 贵州医科大学附属医院护理学院.  
zhouyixia@gmc.edu.cn  
电话: 0851-88416221

收稿日期: 2017-03-21  
修回日期: 2017-05-15  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

### Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis

Xue Li, Wen-Qing Yang, Yi-Xia Zhou

Xue Li, Wen-Qing Yang, Yi-Xia Zhou, Nursing School,  
The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University,  
Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation  
of China, No. 31360280; Scientific Research Project  
of Ministry of Human Resources and Social Security,  
Ren She Ting Han [2015] No. 192; Guizhou Science  
Foundation, Qian Ke He Wai G Zi [2012] No. 7039.

Correspondence to: Yi-Xia Zhou, Professor, Nursing  
School, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical  
University, 9 Beijing Road, Yunyan District, Guiyang  
550004, Guizhou Province,  
China. zhouyixia@gmc.edu.cn

Received: 2017-03-21  
Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

### Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a severe disease with high morbidity, many complications and high mortality. The main cause of high mortality is that SAP can easily lead to multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Systemic inflammation response syndrome (SIRS) is important for the development of MODS, and the gastrointestinal tract is the source of SIRS. Thus, gastrointestinal dysfunction plays an important role in the process of SAP. Accordingly, early recovery of gastrointestinal function can promote disease recovery and prevent complications. The application of bundle care can help patients acquire efficient remedy in short time. This article mainly discusses the application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with SAP.

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

Key Words: Bundle care; Severe acute pancreatitis; Gastrointestinal function; Continuous blood purification

Li X, Yang WQ, Zhou YX. Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2071-2079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2071>

### 摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,

### 背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)目前虽然探索出更好的治疗和护理技术,但是SAP仍然是具有较高并发症和死亡率的严重疾病.

### 同行评议者

谢晓芬, 主管护师, 山西省人民医院消化科; 朱颖, 副主任护师, 开滦总医院门诊部

#### ■ 研发前沿

集束化概念已广泛用于临床治疗和护理领域, 主要用于危急重症救治; 在医院感染预防与控制、围生期护理、器官或功能恢复、慢性病管理等方面也取得一些成绩。针对SAP患者治疗的连续性血液净化治疗(continuous blood purification, CBP)集束化护理方案是该领域亟待研究的问题。

SAP)是临床中常见的发病率高、并发症多、死亡率较高的疾病, 其死亡的主要原因是并发了不同程度的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是导致MODS的重要基础, 而胃肠功能障碍又是激发SIRS的源头。因此, 胃肠功能障碍在该病的发生发展过程中起重要作用, 早期胃肠功能恢复有助于疾病的恢复和并发症的预防。集束化护理的运用, 可以使每一位患者在有限的时间内, 得到最有效的治疗, 这是集束化护理最突出的特点。文章就集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用进行简要综述, 为临床工作提供循证参考。

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

**关键词:** 集束化护理; 重症急性胰腺炎; 胃肠功能; 连续性血液净化

**核心提要:** 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是以病情危重, 病死率高为特点的临床急腹症, 而胃肠功能衰竭是其治疗的重点和难点。本文就肠内营养、导管相关血流感染、胃肠减压、中医药及连续性血液净化的集束化护理在SAP患者胃肠功能恢复中的应用进行综述。

李雪, 杨文晴, 周谊霞. 集束化护理在重症急性胰腺患者胃肠功能恢复中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2071-2079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2071>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是外科常见急腹症, 病情凶险、并发症多、死亡率高、治疗周期长, 常伴发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和局部并发症, 需要多学科协作诊治<sup>[1]</sup>。现如今, 在全球每年急性胰腺炎的发病率仍然在不断增加, 尽管人们改进了生活的方式, 并且不断改进与探索出了更好的护理技术、影像技术和介入技术等, SAP仍然有很高的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。SAP在发病早期引起的损伤会导致炎症介质释放, 缺血还造成肠道黏膜屏障受损, 会对胃肠道功能产生严重的影响, 而胃肠功能

障碍又可激发SIRS, 进而导致MODS, 因此胃肠功能障碍既是SAP的严重并发症又是促使SAP病情恶化及死亡的重要因素之一<sup>[3]</sup>。所以, 在SAP患者治疗过程中促进胃肠功能恢复, 对防止并发症的发生是十分必要的。

集束化护理(the bundle care)是指为提高护理质量, 针对某种问题而制定的一系列有循证支持的联合护理措施, 可以明显提高护理效果, 降低疾病发病率和病死率<sup>[4,5]</sup>。这一理念最早在2001年由美国卫生保健质量改进研究所(the institute for health care improvement, IHI)提出。其最初是重症监护病房(intensive care unit, ICU)专业的概念, 后随着研究的不断深入, 集束化护理目前也被用于除ICU外的临床护理的其他领域, 如医院感染预防与控制、围生期护理、器官或功能恢复、慢性病管理等<sup>[6,7]</sup>。其中每一个元素都必须经临床实践接受并证实能改善患者预后, 具有较强的可操作性, 同时他们的共同实施比单独执行更能改善患者的预后<sup>[8-11]</sup>, 能帮助医护人员为患者提供尽量优化的医疗服务。近年来, 临床发现SAP患者胃肠功能恢复早者, 病情好转均较快<sup>[12]</sup>, 保守治疗逐渐成为SAP治疗的主要方式, 护理干预显得更为重要<sup>[13]</sup>。尽早促进肠功能蠕动, 保护胃肠黏膜屏障功能, 能防止并发症的进一步发展, 降低病死率<sup>[14]</sup>。因此, 通过就集束化护理在SAP患者胃肠功能恢复中的应用进行综述, 为集束化护理在国内临床应用提供參考。

## 1 集束化护理方案制定指南

IHI专家提出, 在制定集束化护理方案时可参考以下指南<sup>[15,16]</sup>: (1)每个集束化护理方案包括一组护理措施, 这些措施必须运用循证医学证据评价的方法, 从试验设计、实践的可行性、各专业领域的临床医生对措施的认同性来综合性的分析; (2)方案里各措施之间应没有联系, 都是相对独立的措施, 且应考虑到患者的各个方面来制定的措施; (3)方案应由各个领域的专家来共同制定; (4)方案的执行不具备强制性, 允许实施医院自行制定并进行适当的调整, 并根据患者的具体情况可以纳入或排除一些元素; (5)方案的依从性采用“全有或全无”(all-or-none measurement)原则来评价, 也就是方案内的所有措施都必须完成, 假如其中一项措施不论什么原因被遗漏或者没有做完, 该方



案就不算完成。

## 2 SAP与胃肠功能障碍的关系

由于SAP的发病机制复杂,涉及多种因素的参与,在早期提出的“胰酶自身消化学说”是其基本的发病机制,但是目前研究出其他较多的学说。大量研究表明,炎症因子在导致SAP中起着至关重要的作用,可以促进疾病进展成为MODS,若能在早期通过合适的方法清除内毒素和炎性介质等,可以有效地阻止疾病的进一步发展。肠道细菌移位学说可以更进一步的说明SAP治疗中恢复胃肠功能的重要性,当发生SAP时会有大量的炎症因子释放,会引起肠道毛细血管通透性增加,导致肠管炎性水肿,导致消化、吸收功能障碍,同时肠道蠕动功能降低,肠管积气,肠道菌群移位,引起腹腔或全身的感染<sup>[17]</sup>;各种炎症介质通过诱导肠黏膜细胞的凋亡,从而破坏肠道黏膜屏障的完整性<sup>[18]</sup>;当肠道黏膜受到破坏后,又会进一步刺激炎症细胞产生大量炎性介质,对机体造成更严重的打击。虽然各种中西医结合治疗已经取得很大的进展,但是其病死率仍然在20%左右<sup>[19]</sup>。胰腺为腹膜后器官,其周围组织坏死,可导致自主神经功能紊乱,对肠道的调节功能出现障碍,导致肠道蠕动功能下降<sup>[20]</sup>;同时由于这些坏死组织导致腹腔炎性渗出增加,形成大量的炎性腹腔积液,加重腹腔炎症反应,也严重影响肠道的功能,引起腹胀,形成腹腔高压<sup>[21]</sup>,进而导致腹腔内高压(intra-abdominal hypertension, IAH);除此之外,在SAP治疗早期需要进行液体复苏治疗,若液体控制管理不佳也会导致IAH;IAH又可导致胃肠道灌注减少,导致肠系膜缺血、肠道黏膜酸中毒、毛细血管渗漏、肠道水肿、肠道菌群异位,导致胃肠功能障碍<sup>[22-24]</sup>,最终形成恶性循环。因此通过一系列的机制恢复和改善胃肠动力,是缓解和预防胃肠功能衰竭最有效的方法,进而对SAP的治疗有良好的治疗意义。在恢复和改善胃肠动力及保护胃肠道黏膜功能中,临床上通过尽早实施肠内营养、使用生长抑制剂、调节肠道菌群等方法,可以降低SAP感染并发症,从而改善预后<sup>[25,26]</sup>。

## 3 集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用

集束化护理统集了一系列具有循证基础的治疗与护理措施,特别针对各种难治的临床疾

患<sup>[27]</sup>。在集束化护理过程中不能单独实施某一项或几项措施,必须持续、完整执行集束化护理里的各项措施,才能起到集束化护理的作用,从而达到预期的目的。

3.1 肠内营养的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 由于胃肠道进食会刺激胰液的分泌,加重胰腺的负担,进而加重胰腺自身的炎症反应。因此长期以来全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)是SAP患者的首选<sup>[28]</sup>,但是TPN也有其不可避免的不良反应<sup>[29,30]</sup>。随着营养制剂和支持途径及方式的改进,国内外学者<sup>[31-35]</sup>将研究转向肠内营养(enteral nutrition, EN),指出早期应用EN支持能促进胃肠黏膜的恢复,尽快恢复患者的胃肠功能,控制炎症反应,显著减少并发症的发生,降低病死率,改善患者预后,是目前认为经济、安全、有效的一种途径。

为了让SAP患者的胃肠功能尽早恢复,有大量研究者将集束化护理理念贯彻实施在如何对患者进行有效的肠内营养中,并取得了显著效果。根据研究<sup>[36-39]</sup>显示,对SAP患者进行EN的集束化护理主要从培训模式、EN护理路径、精神心理因素、持续质量改进等4个方面整体改进,其中在EN护理路径中主要从以下几个方面进行:鼻肠胃管的选择、鼻肠胃管管理、肠内营养制剂选择、肠内营养液的配置、肠内营养液输注的护理、加强病情观察及口腔护理。根据临床指南<sup>[40]</sup>其具体的护理措施包括:加强EN置管护理要点培训;妥善固定鼻肠胃管,定时测量鼻肠胃管外露长度;EN前抬高床头30-45度,定时回抽胃内容物测量残余量;遵循营养液滴注原则,采用营养泵24 h均匀滴入,温度维持在40℃左右;滴注营养液前后均用温开水或盐水30 mL冲洗;密切观察患者的病情变化并详细记录。通过对SAP患者EN的集束化管理,保障了EN的规范执行,降低EN并发症,促进患者的胃肠功能恢复,降低SAP并发症的发生,整体提高了患者满意度。

目前EN恢复SAP胃肠功能的集束化护理有了一定的方案,但是实施的大多数措施仍然缺乏更强大的循证医学证据及更多的临床验证结果来支持,需要通过评价验证其有效性;而且集束化护理不是一成不变的,需根据证据的动态性原则因地制宜,不断更新细化,才能优化方案,更有利于在临床的推广运用。另外

### ■ 创新亮点

本文综合了大量文献资料,就集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用进行了分析、归类、提炼,内容全面。

# 应用要点

针对SAP患者的治疗, 目前国内相关CBP集束化护理方案研究很少, 具有潜在的应用前景。

其形成的集束化护理方案的过程描述不清, 没有说明方案的证据来源, 未分析方案形成的过程, 只是将患者所需要的护理措施综合汇总。

3.2 导管相关血流感染的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 由于SAP疾病发展迅速、并发症严重, 因此在临床治疗SAP工作中, 必须对患者采取各种导管进行治疗。目前静脉置管在国内外医疗机构中都已熟练运用, 其运用的范围也越来越广, 例如: 急危重患者的抢救、中心静脉压测定、稳定输液状态等方面<sup>[41]</sup>。大量研究表明, 除了炎症因子等因素会造成SAP胃肠道黏膜的损伤, 组织的微循环障碍也是其主要原因。在SAP疾病的发生发展过程中不仅存在着胃肠黏膜的损伤, 而且还有缺血再灌注损伤的存在。在SAP疾病早期容易出现血容量不足, 需要大量液体进行复苏, 在治疗过程中需要给予中心静脉置管和输液管等, 尽早缓解组织的微循环障碍, 对于SAP患者胃肠道功能的恢复起着重要作用; 如果患者病情严重者需要通过桡动脉插管检测动脉血压以及及时发现危重患者的血压变化。随着治疗手段的更新, 目前临床通过血液净化治疗手段清除SAP中的炎症因子等有害物质来达到延缓疾病的病程、改善患者症状、恢复患者胃肠功能等目的, 在进行血液净化治疗前就需要进行股静脉置管; 患者进行手术后还要留置尿管、腹腔引流管、T形管等多种管道。

导管相关血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)成为继尿路感染、肺炎之后列为第3位危害患者健康的医院获得性感染<sup>[42]</sup>。对SAP患者而言通过各种导管进行相应治疗并控制好CRBSI对患者疾病的恢复, 促进其胃肠功能恢复至关重要。在陈燕春等<sup>[43]</sup>、邹毓媚等<sup>[44]</sup>、Longmate等<sup>[45]</sup>和翟巾帼等<sup>[46]</sup>大量研究中证实集束化护理措施可以降低CRBSI的发生率。集束干预措施参照2011美国疾病预防控制中心发布的CRBSI预防控制指南制定, 共11条内容: (1)科室成立院感指导小组, 由经过相关培训的专业人员组成; (2)小组的职责是定期组织培训考核, 制定操作流程、组织实施集束化护理措施、监督执行情况和效果评价; (3)定期评估行血管内导管置入术及其护理的相关人员对指南的知晓度和依从性; (4)仅允许经过培训并经过考核的医疗人员进行导管置入和护理工作; (5)导管及插管部位的选择, 尽量

选用能满足患者治疗所需最少接口数或腔体数的导管; (6)根据需要尽早拔除所有血管内导管; (7)手卫生与无菌操作; (8)最大无菌屏障措施; (9)行置管前使用消毒剂消毒皮肤; (10)插管部位敷料应用: 使用无菌纱布或无菌透明、半透明敷料覆盖插管部位; (11)置管操作中的监督: 授权责任护士在每次置管前监督操作者手卫生, 有效皮肤消毒, 最大无菌屏障等, 发现违反操作规范时及时制止并补救。

目前国内对集束化护理在CRBSI中的应用比较成熟完善, 但如果其不能被很好地完成, 再全面的方案也是无意义的, 需要认真落实每项措施; 同时国内实践在CRBSI中的集束化护理还缺乏设计严格地随机对照实验证据来构建集束。

3.3 胃肠减压的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 禁食、胃肠减压是SAP非手术治疗的重要手段, 有效的胃肠减压治疗和护理, 能够减少十二指肠内部酸性胃内容物的水平, 还可以减少内源性胰腺酶的刺激作用, 减少腹胀与呕吐等胃肠道症状的发生<sup>[47]</sup>。随着临床对SAP的发病机制及病理生理等研究的深入及各项新技术的应用, 采用留置胃管持续胃肠减压引流综合治疗SAP已在临床达成共识<sup>[48,49]</sup>。也有研究<sup>[50,51]</sup>表明EN与清洁灌肠配合, 有利于维持患者正常新陈代谢, 减轻胃肠道压力, 促进胃肠道蠕动和胃肠道功能的恢复。通过对腹压监测可以及时、客观的了解患者胃肠道压力, 并给予减压干预有利于避免SAP进一步发展成为MODS。

在李静等<sup>[52]</sup>从留置胃管的术前、术中、术后3个方面执行集束化护理的研究中, 表明集束化护理用于SAP患者留置胃管, 提高其胃肠减压的依从性中起到明显效果。而在张爱娥等<sup>[37]</sup>、吴永红等<sup>[53]</sup>、孙祝英等<sup>[54]</sup>、李颖等<sup>[55]</sup>的研究中, 表明通过一系列的促进肠道运动、清洁灌肠、早期腹压监测等减轻胃肠压力、保护胃肠功能集束化护理, 能多方面兼顾患者的需要, 可行性好, 可以有效改善患者的病情、保护胃肠黏膜、恢复患者胃肠功能, 提高患者生存质量。

由于护理工作的特殊性, 而集束化是多学科合作的, 涉及医学伦理、患者自身方面等多方的因素, 看是理想化, 但将其推广还是有一定的局限性。

3.4 中医药的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 中医药是我国的瑰宝,在我国从古至今的发展过程中对患者的疾病治疗起着重要作用。在西医治疗的基础上,结合中医药的治疗,会明显提高治疗效果。在中医理念中,SAP是脾胃积热,肝邪气滞所致,治疗主要采取疏肝理气、清热燥热、通里攻下和活血化瘀的方法。据大量研究<sup>[56-59]</sup>表明,丹参、大黄等中药在治疗SAP中具有对胰腺细胞的保护作用,可有效防止SAP并发症的发生,尤其对胃肠道黏膜的保护作用和促进患者胃肠道功能恢复效果明显。中药清胰汤一直被用于治疗SAP,在魏睦新等<sup>[60]</sup>、罗少媚等<sup>[61]</sup>的研究中也表明清胰汤具有强有力的消化道平滑肌兴奋作用,能改善胃肠道动力,提高疗效。通过将治疗SAP的中药进行胃管注入、灌肠等多途径给药,可促进胃肠功能恢复,改善微循环,有效恢复SAP患者胃肠功能<sup>[62,63]</sup>。除此之外,还有人<sup>[64-66]</sup>研究通过穴位注射法、穴位按摩、针灸刺激等中医药方法进行治疗也可以有效缓解SAP患者的胃肠功能障碍,降低其并发症的发生率和死亡率,减轻患者痛苦。

随着集束化观念在我国的深入,有人将中医药治疗和集束化护理结合起来就改善SAP患者胃肠功能进行研究,表明中医药集束化护理可以有效改善SAP患者的胃肠功能,提高临床疗效<sup>[67,68]</sup>。其集束化护理的措施主要有:中药胃管注入或灌肠、穴位针灸、脾胃相关穴位按摩、芒硝外敷等,在临床具有推广价值。

以上所述,中医药集束化护理对SAP患者胃肠功能恢复的研究包括临床的症状、体征、实验室检查结果等多种客观指标,问题是对其抗炎、免疫方面的详细作用机制尚待进一步做大样本详细、系统的研究,同时还缺乏客观科学评价与形成可供推广的公认标准,其推广还需要更多的学者进行有证据的研究支持。除此之外,中医药集束化护理不仅需要坚实的护理理论知识和实践经验,还需要掌握中医药的基础知识,将两者按照循证的理念有机结合起来才能制定出更加合理、有效的集束化护理措施。

3.5 连续性血液净化治疗的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用

3.5.1 连续性血液净化治疗在SAP患者胃肠功能恢复的应用机制:连续性血液净化治疗

(continuous blood purification, CBP)也叫连续性肾脏替代治疗,是以缓慢的血液流速和透析液流速,通过弥散或对流原理进行溶质交换和水分清除的血液净化方式<sup>[69]</sup>。早期连续性血液净化治疗SAP纳入了SAP的治疗指南<sup>[70]</sup>。在SAP发病过程中,胃肠道是最易受累的器官之一,其功能的正常与否,直接影响患者预后<sup>[71]</sup>。CBP可以清除SAP产生的大量的炎性因子,减轻其引起的肠道水肿,同时亦可减轻炎性因子对自主植物神经的影响,促使肠道蠕动增加,使肠道的黏膜屏障功能保持完整<sup>[72]</sup>。除此之外,采取CBP治疗后SAP患者生命体征、血乳酸、血钙水平、内皮细胞功能、肠黏膜通透性、IAH均较前明显改善<sup>[73-75]</sup>。因此,通过CBP治疗SAP患者并恢复患者的胃肠功能上有着显著的疗效,值得在临床上推广和应用。

3.5.2 连续性血液净化治疗的集束化护理:目前CBP广泛应用于治疗SAP,可是我国集束化护理起步较晚,研究集中于感染预防与控制领域,仍有许多尚未解决的问题及未涉及的领域,对集束化护理的研究和应用与国外还存在一定的差距<sup>[76,77]</sup>。因此针对CBP的集束化护理更多研究者将目光集中在预防CRBSI上,对于CBP本身的集束化护理研究很少。魏学玲等<sup>[78]</sup>的研究结果表明集束化护理可以降低CBP体外循环的凝血的发生率,但是其研究对象为ICU患者,集束化护理方案包括:(1)在治疗中给予患者一定的心理护理或按原则给予镇静处理;(2)进行CBP的主要护理风险评估;(3)做好液体平衡的管理;(4)治疗前将滤器和管路按照一定步骤进行预冲;(5)准确、及时处理机器报警以及突发事件。集束化护理强调的是治疗护理过程中的管理,CBP的集束化护理就是指执行所有与CBP体外循环有关的一系列有循证的护理措施。但是在此研究中的集束化护理方案有一定的不足之处,他研究样本少,分析元素不全面,并未将抗凝方式选择这一元素考虑在内;实验干预时间短,无法精确评估此方案对改善患者预后的效果和意义等。

虽然魏学玲的CBP集束化护理方案研究是针对ICU患者,但是其在SAP患者的治疗中也有一定的借鉴使用性,只是此方案尚还需要大量的样本研究统计,进一步完善和验证,需要更加完善的实验设计做出科学、合理的实验结果,并针对SAP患者的CBP集束化护理方

#### ■名词解释

集束化护理:指为提高护理质量,针对某种问题而制定的一系列有循证支持的联合护理措施,可以明显提高护理效果,降低疾病发病率和病死率。



# 同行评价

本文思路清晰、全面, 具有科学性和可读性, 对相关研究者有一定的指导意义。

案持续质量改进, 建立科学、可行的评价标准, 才有可能在临床大力推广应用, 也才能给临床护理事业带来重大的变革。因此, 由于目前相关的研究很少, CBP的集束化护理对SAP患者胃肠功能恢复的有效性与安全性有待进一步的研究。

## 4 结论

SAP是临床较为常见的急重症之一, 是以病情危重, 病死率高为特点的临床急腹症<sup>[79]</sup>。SIRS又是导致SAP进一步发展成MODS的重要基础, 胃肠道功能障碍又是激发SIRS的源头。因此, 胃肠功能衰竭是SAP治疗的难点和重点, 预防SAP患者胃肠功能紊乱并促进胃肠功能的恢复是有效预防MODS的门户, 是综合治疗SAP的关键之一。按照目前医学理念, 将治疗和护理有效结合可以有效改善患者病情, 而采取集束化护理的最终目的是帮助医护人员对患者提供全面的、系统的、更加优质的护理服务, 进而有效改善患者的预后和提高医疗质量, 他可以相互促进、聚众所长, 有效提高护理质量<sup>[80]</sup>。例如集束化护理可以实施关键环节的程序化护理以及PDCA护理循环改进护理质量, 也可以通过对潜在风险并发症的评估制定出预见性护理措施等, 这些护理措施相互独立, 但经论证又与疾病的治愈相关联, 其共同为提高治病的效率集合在一起, 这是集束化护理的精髓所在, 进而带动整个护理学科乃至医疗事业的发展。但是集束化护理在以下两个方面值得我们思考与讨论。

一是集束化护理自身存在一些不可控的因素。集束化护理本身就是特别理想状态下的护理过程, 但是我们不能排除一些不可控的因素存在: (1)患者的不配合性(例如对护理措施的不配合以及疼痛而导致心理状态的改变), 虽然可以通过医护人员的心理辅导或者充分有效的沟通而改变, 但是具体情况因人而异; (2)实施的医务人员的自身因素占到30.55%<sup>[81]</sup>, 主要因为个别集束化护理小组成员未能充分领会实施集束化护理措施的意义, 并且出现由于工作繁忙而忽略甚至遗漏执行集束化护理相关操作规程的现象。各元素不执行或不充分执行的情况可导致集束化护理方案无效; (3)由于SAP起病急, 病情危重, 病程复杂, 并且还诱发多种并发症, 疾病的发展有许多影响因素,

因此不能保证集束化护理措施的完全落实, 导致集束化护理的效果不佳。因为方案的依从性采用“全有或全无”的原则来评价, 因此任何一个环节的效果受到影响, 都会导致整个集束化护理失败。

二是集束化护理是在不断的探索中逐渐成熟。首先一个集束化干预的临床效应依赖于所推荐治疗及护理措施的证据强度及推荐意见的实施和推广情况<sup>[82]</sup>。这就要求我们不断的更新我们的知识库, 了解前沿的护理理论知识, 并学有所用的制定出更符合每一个患者的优质护理措施。在实施集束化护理过程中, 应通过变革理论提高执行力和依从性, 促进患者结局向积极方向转变<sup>[83]</sup>。其次, 集束化护理对已经表明有治疗效果的措施进行归纳、优选, 形成集束化或者捆绑式, 避免单个学科的孤军奋战, 这就要求协调好各个科室之间的联系, 很好的配合进而根据治疗需要按时间顺序制定出详细的流程图。

总之, 在我国集束化护理起步较晚, 涉及领域不广泛, 其研究和应用与国外存在一定差距, 并且在应用集束化护理过程中普遍存在一些误区, 大多数学者在构建集束化护理方案过程中忽略了循证的思想, 而且方案中各个措施之间缺乏逻辑关联的理论论证和实践验证, 他并不是患者所需所有护理措施的综合简单叠加; 同时还忽略了集束化护理的内容不是一成不变的, 他是一个持续质量改进的过程, 需要根据具体情况对其组成“集束”的项目进行不断发展改进; 最大的问题是套用了集束化护理的概念, 未在真正意义上理解其本质。因此, 集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用, 今后还需要大量优秀的学者正确认识和应用集束化护理, 进行更有证据性的研究支持, 将集束化护理在临床上推广和使用, 不断推进集束化护理在国内的发展, 促进护理质量的持续改进。

## 5 参考文献

- 1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 2 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*



- 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
- 3 黄宗文, 郭佳, 何馥倩. 胰源性胃肠功能衰竭. 现代临床医学 2007; 33: 240-243
- 4 Hiramatsu T, Sugiyama M, Kuwabara S, Tachimori Y, Nishioka M. Effectiveness of an outpatient preoperative care bundle in preventing postoperative pneumonia among esophageal cancer patients. *Am J Infect Control* 2014; 42: 385-388 [PMID: 24679565 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.11.017]
- 5 Chien CY, Lin CH, Hsu RB. Care bundle to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sternal wound infection after off-pump coronary artery bypass. *Am J Infect Control* 2014; 42: 562-564 [PMID: 24773797 DOI: 10.1016/j.ajic.2014.01.016]
- 6 Hopkinson NS, Englebrechtsen C, Cooley N, Kennie K, Lim M, Woodcock T, Laverty AA, Wilson S, Elkin SL, Caneja C, Falzon C, Burgess H, Bell D, Lai D. Designing and implementing a COPD discharge care bundle. *Thorax* 2012; 67: 90-92 [PMID: 21846790 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200233]
- 7 Stano P, Avolio M, De Rosa R, Modolo ML, Basso SM, Lumachi F, Camporese A. An antibiotic care bundle approach based on results of rapid molecular screening for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *In Vivo* 2012; 26: 469-472 [PMID: 22523301]
- 8 Lavu H, Klinge MJ, Nowcid LJ, Cohn HE, Grenda DR, Sauter PK, Leiby BE, Croker SP, Kennedy EP, Yeo CJ. Perioperative surgical care bundle reduces pancreaticoduodenectomy wound infections. *J Surg Res* 2012; 174: 215-221 [PMID: 22036201 DOI: 10.1016/j.jss.2011.09.028]
- 9 Lawrence P, Fulbrook P. Effect of feedback on ventilator care bundle compliance: before and after study. *Nurs Crit Care* 2012; 17: 293-301 [PMID: 23061619 DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00519.x]
- 10 Yang F, Xie J, Wang W, Xie Y, Sun H, Jin Y, Xu D, Chen B, Andersson R, Zhou M. Regional arterial infusion with lipoxin A4 attenuates experimental severe acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e108525 [PMID: 25265022 DOI: 10.1371/journal.pone.0108525]
- 11 Xu L, Yang F, Lin R, Han C, Liu J, Ding Z. Induction of m2 polarization in primary culture liver macrophages from rats with acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e108014 [PMID: 25259888 DOI: 10.1371/journal.pone.0108014]
- 12 张枉鹏, 孙家邦, 李非. 急性胰腺炎时肠道动力抑制及其临床意义. 中国家庭医学研究杂志 2000; 2: 4-6
- 13 Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2523-2526 [PMID: 25268099]
- 14 宋文蔚, 宋欣伟. 参附注射液合中药灌肠对急性胰腺炎肠麻痹疗效观察. 浙江中医学院学报 2005; 29: 22-23
- 15 Nolan T, Berwick DM. All-or-none measurement raises the bar on performance. *JAMA* 2006; 295: 1168-1170 [PMID: 16522838 DOI: 10.1001/jama.295.10.1168]
- 16 Schouten M, van 't Veer C, van der Poll T, Levi M. Effect of the factor V Leiden mutation on the incidence and outcome of severe infection and sepsis. *Neth J Med* 2012; 70: 306-310 [PMID: 22961823]
- 17 Siddiqui AA, Easler J, Strongin A, Slivka A, Kowalski TE, Muddana V, Chennat J, Baron TH, Loren DE, Papachristou GI. Hydrogen peroxide-assisted endoscopic necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis: a dual center pilot experience. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 687-690 [PMID: 24282052 DOI: 10.1007/s10620-013-2945-x]
- 18 Liu H, Li W, Wang X, Li J, Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 192-196 [PMID: 18376312 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815a399f]
- 19 Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 675-684 [PMID: 18205255 DOI: 10.3748/wjg.14.675]
- 20 Shen HN, Lu CL. Incidence, resource use, and outcome of acute pancreatitis with/without intensive care: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pancreas* 2011; 40: 10-15 [PMID: 20938365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e750]
- 21 常志刚, 林泽韦, 乔江春, 韦军民, 杨尹默. 重症急性胰腺炎急性反应期的重症监护治疗: 多中心回顾性研究. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 401-404
- 22 李俊英, 董芸, 章晓红, 陈友岱, 郑君, 苏明华. 中心静脉导管引流重症急性胰腺炎腹腔积液的临床研究. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 1096-1099
- 23 Shen Q, Gan H, Yang M, Huang Y, Du XG, Chen D, Zhang H. Improving RhoA-mediated intestinal epithelial permeability by continuous blood purification in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 812-820 [PMID: 24338656 DOI: 10.5301/ijao.5000256]
- 24 Cheng J, Hu S, Lu H, Lei Q, Liu J, Yuan F, Chen R. Comparison of the therapeutic effectiveness of sustained low-efficiency dialysis (SLED) with continuous blood purification (CBP) in critically ill patients. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 923-927 [PMID: 23543426 DOI: 10.1007/s12013-013-9583-y]
- 25 Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 248-251 [PMID: 19910834 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6370]
- 26 Besselink MG, Timmerman HM, Goskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4: 12 [PMID: 15456517 DOI: 10.1186/1471-2482-4-12]
- 27 胡敏. 集束化护理在胸部外伤患者中的应用研究. 中华现代护理杂志 2014; 49: 824-826
- 28 Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51: 523-530 [PMID: 22449657 DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6685]

- 29 Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189: 273-277 [PMID: 15792749 DOI: 10.1016/j.jamsurg.2004.11.013]
- 30 Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-420 [PMID: 12673741 DOI: 10.1002/bjs.4179]
- 31 Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-2262 [PMID: 12358242 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05979.x]
- 32 鲍劲松, 靖大道, 汪佩文, 王兴鹏. 早期空肠内营养在重症急性胰腺炎综合治疗中的疗效观察. *胃肠病学* 2006; 11: 259-262
- 33 崔熙娟, 李小妹, 乔丽娜, 单涛, 陈鑫. 早期肠内营养促进重症急性胰腺炎预后效果的系统评价. *护理管理杂志* 2013; 13: 536-538
- 34 Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2327-2335 [PMID: 25399541 DOI: 10.12659/MSM.892770]
- 35 张捷先. 肠内肠外营养支持治疗重症胰腺炎疗效评价. *中国实用医药* 2013; 8: 65-66
- 36 刘芳, 陈丽丽, 王宣丽, 汪敏. 集束化护理在重症急性胰腺炎患者肠内营养管理中的应用及评价. *泸州医学院学报* 2016; 39: 276-279
- 37 张爱娥, 温晓红. 集束化护理预防脓毒症患者胃肠功能障碍的临床应用. *中国医药导报* 2015; 12: 117-121
- 38 张雪梅. 早期集束化护理对小儿脓毒症患者肠功能的预防效果观察. *中国现代医生* 2015; 53: 144-146
- 39 王丽娜, 宋敏, 柏玲, 杨雪, 王维霞. 集束化护理干预在急性重症胰腺炎肠内营养中的应用. *中华全科医学* 2015; 13: 1534-1536
- 40 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). *中国实用内科杂志* 2013; 33: 530-535
- 41 刘晶星, 温娜, 王海莲, 张艳萍. 深静脉置管的临床应用及护理进展. *护理研究* 2007; 21: 616-663
- 42 Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 Suppl 2: S89-S107 [PMID: 25376071 DOI: 10.1086/676533]
- 43 陈燕春, 王玺, 陈倪, 刘敏, 田荣. 集束化护理预防导管相关性血流感染的探讨. *四川医学* 2013; 34: 448
- 44 邹毓媚, 吴益芬, 李俊儿. 集束化护理在预防血液透析导管相关血流感染的效果分析及护理. *护士进修杂志* 2013; 28: 665-667
- 45 Longmate AG, Ellis KS, Boyle L, Maher S, Cairns CJ, Lloyd SM, Lang C. Elimination of central-venous-catheter-related bloodstream infections from the intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 174-180 [PMID: 21303772 DOI: 10.1136/bmjqs.2009.037200]
- 46 翟巾帼, 张利岩, 高艳红, 毛莎. 集束化策略在防止中心静脉导管相关性血流感染中的应用. *护理研究* 2010; 24: 2345-2346
- 47 周小丽. 循证护理在重症急性胰腺炎护理中的应用分析. *吉林医学* 2013; 34: 7039
- 48 龚爱民. 胰腺炎的治疗. *中华医学研究杂志* 2010; 8: 8-10
- 49 郑兴学, 王廷明, 魏洪斌, 张志明, 李永忠, 刘玉豪. 老年重症胰腺炎经腹腔镜腹腔置管灌洗引流治疗的体会. *腹腔镜外科杂志* 2009; 8: 56-57
- 50 Sackley CM, Burton CR, Herron-Marx S, Lett K, Mant J, Roalfe AK, Sharp LJ, Sheehan B, Stant KE, Walker ME, Watkins CL, Wheatley K, Williams J, Yao GL, Feltham MG. A cluster randomised controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke living in UK care homes (OTCH): study protocol. *BMC Neurol* 2012; 12: 52 [PMID: 22776066 DOI: 10.1186/1471-2377-12-52]
- 51 Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M, Boule A, Georgeu D, Colvin CJ, Lewin S, Faris G, Cornick R, Draper B, Tshabalala M, Kotze E, van Vuuren C, Steyn D, Chapman R, Bateman E. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 889-898 [PMID: 22901955 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60730-2]
- 52 李静, 张志贤, 易代碧. 集束干预策略在重症胰腺炎患者留置胃管中的应用. *中国医药指南* 2015; 13: 189-190
- 53 吴永红, 高丽琴, 李琴. 集束化护理在重症急性胰腺炎患者早期护理的应用. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 45-47
- 54 孙祝英, 梁韶春, 张燕, 柴贺贺. 急性重症胰腺炎的集束化护理体会. *大家健康* 2015; 9: 227-228
- 55 李颖, 孙雪梅, 陆霞. 集束化护理在重症胰腺炎肠功能障碍中的应用. *护士进修杂志* 2014; 29: 250-251
- 56 Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520 [PMID: 17555143]
- 57 楼恺嫔, 龚自华, 袁耀宗. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织TGFβ1表达的影响. *中国中西医结合杂志* 2001; 21: 433-436
- 58 陈德昌, 景炳文, 张翔宇, 王越波. 大黄对肠粘膜屏障的保护作用. *中国危重病急救医学* 1994; 6: 329-331
- 59 李云霞. 新生儿急性胃肠功能衰竭的X线诊断. *中国临床医生* 2004; 32: 53-54
- 60 魏睦新, 李建军, 江幼学, 轩原清史. 急性胰腺炎大鼠清胰汤治疗的肠动力作用机制. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1369-1372
- 61 罗少媚, 叶营, 陈华梅. 中药清胰汤治疗重症急性胰腺炎的临床观察. *中国实用医药* 2015; 10: 155-156
- 62 成向进, 张会哲, 林朝亮, 朱红林. 大承气汤加味治疗急性胰腺炎合并胃肠功能障碍的临床研究. *中国中医急症* 2014; 11: 2091-2092
- 63 蔡玲. 大承气汤对改善重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍临床观察. *中国中医急症* 2014; 23: 155-156
- 64 桑怡, 何嘉莹, 何侠垠, 王小奇, 刘庆生. 电针对重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍及炎症因子的影响. *浙江中医药大学学报* 2014; 8: 1016-1018
- 65 王彪猛, 刘德科, 马强, 张永聪, 杨永林, 洪金鹏, 陈嘉屿. 穴位注射新斯的明序贯治疗重症急性胰腺炎肠功能障碍的临床观察. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 9: 634-636
- 66 刘迪, 甘慧玲, 童巧薇. 综合性护理干预对胃肠道手术患者术后胃肠蠕动功能和并发症的影响. *中国现代医生* 2014; 52: 114-116
- 67 陈丽华. 集束化护理联合中医护理干预在重症急

- 性胰腺炎中的效果分析. 辽宁中医杂志 2015; 42: 1340-1342
- 68 张清云. 集束化护理在75例重症急性胰腺炎中的应用. 河南医学高等专科学校学报 2016; 28: 237-238
- 69 邱晓华, 邱海波. CRRT在重症感染患者中的应用进展. 中华急诊医学杂志 2011; 20: 774-776
- 70 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 71 黄朝晖, 彭侃夫, 李宁, 吴忆, 张莹, 吴雄飞. 重症急性胰腺炎血液净化模式和时机的选择. 中国中西医结合急救杂志 2013; 20: 332-336
- 72 杨林, 钟文旗, 彭爱民, 夏敬彪. 血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2012; 19: 107-108
- 73 Wang S, Xu L, Feng X, Li S, Feng Q, Liu C, Zhang X, Zhao Q. Is continuous venovenous hemofiltration effective against severe acute pancreatitis? *Artif Organs* 2013; 37: 615-622 [PMID: 23461644 DOI: 10.1111/aor.12051]
- 74 Zhang J, Yuan C, Hua G, Tong R, Luo X, Ying Z. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 706-715 [PMID: 21077043]
- 75 Chen ZH, Liu ZH, Yu C, Ji DX, Li LS. Endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: improved by continuous blood purification therapy. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 393-400 [PMID: 17551902]
- 76 Zhang L, Song TT, Dai SY, Zhang L, Li XM, Rui ZR, Gui YY. The research progress on application of cluster of intervention for nursing. *Journal of Nurses Training* 2012; 27: 2038-2040
- 77 Guo XM, Zhang CM, Liu Y, Yu GY. Research progress on application of bundles of care. *Zhongguo Huli Yanjiu* 2015; (6): 647-649
- 78 魏学玲, 程青虹, 闫婷. 集束化护理在ICU患者行CRRT体外循环中的应用. 临床医学专集 2015; 416-417
- 79 Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T, Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014; 43: 1244-1248 [PMID: 25084001 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000200]
- 80 Zhu B, Zheng F, Liu N, Zhu MH, Xie J, Ye JR, Zhang J, Jiang DQ, Yang C, Jiang Y. Diagnostic value of surfactant protein-a in severe acute pancreatitis-induced acute respiratory distress syndrome. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1728-1734 [PMID: 25256693 DOI: 10.12659/MSM.891272]
- 81 宛丽干, 巧秀, 王红. 集束化护理应用于预防手术部位感染的探讨. 护士进修杂志 2014; 29: 1334-1336
- 82 单君, 朱健华, 顾艳茹. 集束化护理理念及其临床应用的研究进展. 护士进修杂志 2010; 25: 889-891
- 83 Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality[EB/OL].[2013-03-20]. Available from: URL: <http://www.ihi.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/UsingCareBundles.aspx>

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;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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。



## Tim-3在肝脏疾病中的调节作用

唐映梅, 徐加敏

### ■背景资料

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3是Tim家族中的重要一员, 作为负性调控因子下调I型T淋巴细胞免疫。Tim-3对天然免疫和适应性免疫的调控, 进而参与多种免疫性疾病。Tim-3分子的多态性与疾病易感性也有一定关系, 因此将Tim-3作为一种新靶点, 为临床治疗提供新的策略。

唐映梅, 徐加敏, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省肝病研究中心 云南省昆明市 650101

唐映梅, 副主任医师, 主要从事自身免疫性肝病方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360072, 81660102.

作者贡献分布: 本文由唐映梅与徐加敏共同完成。

通讯作者: 唐映梅, 副主任医师, 650101, 云南省昆明市滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南省肝病研究中心. tangyingmei\_med@kmmu.edu.cn  
电话: 0871-63402288

收稿日期: 2017-03-21

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-18

### Regulatory role of Tim-3 in liver diseases

Ying-Mei Tang, Jia-Min Xu

Ying-Mei Tang, Jia-Min Xu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Research Center for Liver Diseases, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360072 and No. 81660102.

Correspondence to: Ying-Mei Tang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Research Center for Liver Diseases, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. tangyingmei\_med@kmmu.edu.cn

Received: 2017-03-21

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-18

### Abstract

T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule (Tim)-3 is a member of the Tim family. As a newly found type-1 surface molecule in recent years, Tim-3 is specifically expressed on T helper 1(Th1) cells and acts as a negative regulator of Th1 cell function by triggering cell death upon interaction with its ligand, galectin-9. Tim-3 is also expressed on other cell types, such as natural killer cells, dendritic cells and monocytes. Furthermore, Tim-3 participates in the regulation of autoimmune diseases and other immune-mediated diseases. An understanding of the function of Tim-3 in different cell types under different immune conditions and the underlying regulatory mechanism will be helpful to reveal the therapeutic potential of Tim-3. Numerous studies have demonstrated a strong association between Tim-3 pathway and the development of liver diseases in recent years. Here we review the regulatory role of Tim-3 in liver diseases.

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

Key Words: Tim-3; Liver diseases; Immunomodulatory

Tang YM, Xu JM. Regulatory role of Tim-3 in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2080-2087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2080>

### 摘要

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell

### ■同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心



immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3是Tim家族中的一员, 为近年来新发现的一种在辅助I型T淋巴细胞(Help T cell 1, Th1)上特异性表达的I型细胞表面分子. Tim-3作为负性调节因子通过与其配体Galectin-9结合引起细胞死亡, 进而调控Th1型细胞功能. Tim-3还表达于其他类型细胞表面, 如自然杀伤细胞、树突状细胞和单核细胞, 对自身免疫性疾病和其他免疫介导的疾病进行免疫调控. 对Tim-3在不同细胞不同免疫条件下的功能以及如何调节进行研究, 将有利于研发Tim-3的潜在治疗作用. 近年来大量研究显示Tim-3通道与肝脏疾病发生发展有着密切关系, 本文就其在肝脏疾病中的调节作用做一总结.

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

关键词: Tim-3; 肝脏疾病; 免疫调节

**核心提要:** T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3在维持宿主免疫耐受中具有十分重要的作用, 通过对天然免疫和适应性免疫进行调节广泛参与多种肝脏疾病的发生发展. 通过对Tim-3功能及其调节方式的研究, 将有助于研发其潜在的治疗效用, 尤其在自身免疫性肝病临床治疗中.

唐映梅, 徐加敏. Tim-3在肝脏疾病中的调节作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2080-2087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2080>

## 0 引言

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3为一种表达于辅助I型T淋巴细胞(Help T cell 1, Th1)上的特异性表面分子, 是Tim家族的成员之一, 在免疫介导的疾病中具有十分重要的作用. Tim-3可通过与天然配体半乳糖凝集素-9(Galectin-9)结合, 给T淋巴细胞提供一种负性共刺激信号, 触发Th1细胞死亡进而下调Th1型细胞活性<sup>[1,2]</sup>. 研究<sup>[3]</sup>显示, Tim-3/Galectin-9通道可抑制幼稚T细胞向能分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)的Th17细胞分化. Tim-3信号通道在体内有抑

制Th1和Th17细胞相关的适应性炎症反应和维持机体免疫耐受能力. 此外, Tim-3也表达于活化后的Th17细胞、CD8<sup>+</sup>和细胞毒性T淋巴细胞表面, Tim-3在CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>上表达失调与自身免疫性疾病、病毒感染和肿瘤疾病密切相关<sup>[4-6]</sup>.

Tim-3除了与适应性免疫有关外, 还调节天然免疫<sup>[7,8]</sup>. 大量研究表明, Tim-3也表达于树突状细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和单核细胞上, 而Tim-3在这些细胞上过表达与病情恶化有关. Tim-3分子的多态性与疾病易感性也有一定关系, 研究<sup>[9-11]</sup>发现慢性乙型肝炎和丙型肝炎发生发展与Tim-3多态性有关. Tim-3/Galectin-9通道参与多种疾病发生发展, 包括过敏、自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤、感染等多种疾病, Tim-3分子在未来临床治疗中将成为新的靶点<sup>[12-14]</sup>. 近年来Tim-3在肝脏疾病方面研究成为新的热点, Tim-3对肝脏疾病的影响日益受到人们的重视, 以下就Tim-3分子在肝脏疾病中的调节作用给予综述.

## 1 Tim-3与病毒性肝炎

近年来, 大量研究凸显出Tim-3在肝炎病毒感染过程中对宿主免疫调节的重要性. Tim-3作为负性调节因子, 能够下调天然免疫和适应性免疫, 这对肝炎病毒逃避宿主免疫攻击十分有利. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者易演变成为慢性感染, 可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 而Tim-3的多态性对肝炎病毒感染慢性化以及进一步恶化为肝硬化和HCC有一定作用, 但目前研究依然停留在对Tim-3表达与病毒感染之间的关系的研究, 对具体调控机制尚未完全知晓.

**1.1 Tim-3与甲型病毒性肝炎** Tim-3在甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染中的相关研究相对较少, 但有提示二者存在一定关系. HAV经粪-口在人群中传播, 首先识别宿主细胞相应的受体并黏附于细胞表面, 进而侵入细胞体内. 上个世纪末, 曾在非洲绿猴细胞上鉴定出HAV细胞受体-1(HAV cellular receptor-1, HAVcr-1), 随后发现人类也存在相应HAV受体HuHAVcr-1<sup>[15,16]</sup>. HuHAVcr-1即Tim-1, 也是Tim家族中的一员, 在肾脏和肝脏中最先被发现, 选择性表达于分化的Th2细胞表面, 参与Th2型

## ■ 研究前沿

Tim-3在病毒持续感染、肿瘤微环境和自身免疫性肝病中具有十分重要调节作用, 可减轻宿主-移植物之间的排斥反应. 但是, 目前仍然处于对Tim-3表达的研究阶段, 在不同的疾病中不同的细胞上以及具体的调节通道尚需要大量的深入研究来阐明.

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了Tim-3研究在肝脏疾病中免疫调节的重要性, 以及揭示亟待解决的问题, 为后续研究提供一定的指导。

免疫应答反应. Tim-3又名HAVcr-2, 其胞外段免疫球蛋白区与Tim-1具有57%的同源性<sup>[17]</sup>, 因此Sui等<sup>[18]</sup>推断Tim-3为HAV的另一细胞受体, 他们的后续研究结果表明Tim-3分子并未与HAV直接结合, 但是能够促进HAV侵入靶细胞内. Tim-3/HAVcr-2能够调节巨噬细胞活性和功能<sup>[1]</sup>, 且在Th1型免疫调节中作为负性细胞因子, Tim-3可能通过其信号通道转换为一种对Th1细胞、巨噬细胞及DC细胞等适应性或天然免疫细胞的负性调节信号, 进而有利于HAV对机体的侵入. 目前, Tim-3在HAV感染方面研究甚少, Tim-3对HAV感染的促进关系尚缺乏足够证据, 其具体机制仍需大量研究进一步明确.

1.2 Tim-3与乙型病毒性肝炎 Tim-3在乙型病毒性肝炎中具有十分重要作用, 尤其对慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的演变及进程的调节更为突出. 研究<sup>[4]</sup>发现, 同健康人群比较, 急性乙型病毒性肝炎(acute hepatitis B, AHB)和CHB患者外周血CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞Tim-3表达明显增多. 在CHB患者中, 重度组Tim-3<sup>+</sup>T淋巴细胞比例多于中度组, 且与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶、总胆红素及国际标准化比值呈正相关, 经抗病毒治疗后, 处于缓解期的CHB和康复期的AHB患者外周血CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞Tim-3表达均有下降, 提示Tim-3基因高表达在CHB患者肝脏免疫损伤调节中占有十分重要的作用.

Tim-3还可能参与HBV感染慢性化过程. 近年来, 大量研究发现CHB患者特异性T淋巴细胞耗竭和免疫应答能力减弱甚至缺失, 由于CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞应答不足, HBV清除受限, 进而促进HBV感染慢性化, 而该现象与Tim-3有着千丝万缕的关系. Dinney等<sup>[19]</sup>研究发现, 在无症状HBV感染、活动期CHB和HBV相关性HCC三组患者中, 特异性CD8<sup>+</sup>T细胞数相似, 但第一组较后两组能分泌大量干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 且Tim-3阴性细胞频数较高. Nebbia等<sup>[20]</sup>发现CHB患者Tim-3和Galectin-9表达增高. Tim-3高表达于HBV特异性T淋巴细胞, 尤其是CD8<sup>+</sup>效应T淋巴细胞. 这些表达Tim-3的特异性T淋巴细胞易触发Galectin-9而引发自身凋亡, 分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的能力下降. 封闭Tim-3/Galectin-9

通道后, 特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞功能明显恢复, IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 大量分泌, 对HBV的免疫应答效率增高<sup>[20]</sup>. 通过以上结果提示Tim-3在CHB患者T淋巴细胞耗竭中起到关键的调节作用. 除T淋巴细胞耗竭现象外, Gao等<sup>[21]</sup>还在他们研究中发现, 包括免疫耐受期和免疫活动期在内的CHB患者外周血CD14<sup>+</sup>单核细胞(mononuclear cells, Mo)表面Tim-3分子及其mRNA表达均显著高于健康对照组, 其中免疫活动期CHB患者外周血CD14<sup>+</sup>Mo细胞表面Tim-3分子表达还与ALT呈正相关. 可见Mo细胞表面Tim-3分子表达与CHB发作密切相关, 但无论在T淋巴细胞耗竭还是Mo细胞免疫应答调节中, Tim-3/Galectin-9信号通路通过何种机制进行调节, 目前仍不能够明确, 还需进一步深入研究.

Tim-3的多态性在HBV感染中有一定影响作用. 研究<sup>[9]</sup>发现, Tim-3多态性基因片段-1516G/T能够影响CHB易感性和HBV感染相关性HCC, 研究结果也潜在揭示Tim-3在慢性HBV感染及HBV感染相关性HCC中可诱导HBV特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞失能和耗竭. 另一项研究<sup>[10]</sup>显示, Tim-3基因变异在HBV感染进程中具有十分重要作用, 一些特定的多肽性基因还可能增加患HBV相关性HCC的几率, 促进乙肝表面抗原的清除. 对Tim-3多态性和表观遗传学的研究, 有助于预防HBV感染以及对感染后期各阶段实施针对性干扰, 实现个性化治疗的目的.

1.3 Tim-3与丙型病毒性肝炎 大量研究结果表明, 慢性丙型病毒性肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者同样存在Tim-3介导的T淋巴细胞失能和耗竭现象, 导致HCV持续感染. Tim-3在HCV感染过程中作为负性调节因子高表达于CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等淋巴细胞表面, 封闭Tim-3/Galectin-9通道能够逆转效应细胞的凋亡, 恢复宿主抗病毒能力. Tim-3还能调控调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)与效应T细胞之间的平衡, 一方面促进Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞增殖, 上调Treg细胞功能, 一方面诱导抗HCV效应T细胞凋亡, 降低宿主抗病毒免疫应答能力, 导致机体免疫耐受<sup>[22,23]</sup>. 在对HCV的天然免疫应答中, Tim-3的负性调节作用尤为关键, Tim-3可协同程序性死亡因子1和抑制性细胞因子1, 限制信号转导子和转录激动子1的磷酸化

水平, 进而调控单核/巨噬细胞, 抑制IL-12的分泌<sup>[24]</sup>. Tim-3通过对Mo细胞的免疫调节影响IL-12/IL-23之间的平衡, 促进Th17淋巴细胞的分化, 大量分泌IL-17, 为HCV持续感染及自身免疫性疾病的形成创造良好的环境<sup>[25]</sup>. NK细胞是免疫系统不可缺少的天然免疫细胞, 能够通过直接或间接致死靶细胞, 清除入侵的病毒. HCV能够破坏机体正常的免疫系统, 以利于逃避宿主免疫攻击和持续感染. 研究<sup>[26,27]</sup>发现, CHC患者体内NK细胞明显减少, 其免疫功能也出现异常. 然而Tim-3高表达于NK细胞, 尤其是CD56<sup>dim</sup>NK细胞. 可见, Tim-3在HCV感染过程中对NK细胞免疫功能进行调节. Tim-3被认为是NK细胞成熟的标记物之一, 通过与其抗体相互作用后可抑制NK细胞杀伤活性, 提示与表达Tim-3配体的靶细胞作用后对NK细胞功能进行下调<sup>[28]</sup>. 值得注意的是, Tim-3高表达可能是HCV感染引起的NK细胞功能失调的结果, 而不是失调的原因. miR-155可通过调控Tim-3的表达进而影响NK细胞IFN- $\gamma$ 的分泌<sup>[26]</sup>, 其调节机制可能为抗HCV治疗提供新靶点.

## 2 Tim-3与自身免疫性肝病

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由自身免疫介导的慢性肝胆系统损伤性疾病, 包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁胆管炎和原发性硬化性胆管炎, 其病因及发病机制目前尚未完全知晓. 近年来Tim-3在自身免疫性疾病中的研究已成为焦点, 但是在AILD方面的研究较少.

CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞在AIH中占有主导地位, 能通过大量增殖和分泌IFN- $\gamma$ 损伤肝细胞. Longhi等<sup>[29-31]</sup>研究表明, 在AILD中CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞免疫应答能力取决于Treg细胞免疫调节功能. 而由于Treg细胞功能缺陷导致不能正常调控效应细胞的增殖和IFN- $\gamma$ 等效应细胞因子的释放. 此后研究<sup>[5]</sup>发现AIH患者Tim-3和Galectin-9均低表达于效应T淋巴细胞和Treg细胞表面, 并导致Treg细胞功能缺陷和效应T淋巴细胞对Treg细胞调控的敏感性降低. Galectin-9<sup>+</sup>Treg细胞除了能够诱导效应细胞凋亡外, 还能通过分泌IL-10抑制免疫反应<sup>[5]</sup>. Th17细胞也参与AILD的发生发展, Lv等<sup>[32]</sup>研究提示Tim-3可能通过Treg细胞对Th17细胞进

行免疫调控.

效应T淋巴细胞和Treg细胞功能缺陷现象不仅出现在AIH中, 还出现在自身免疫性肝炎/原发性硬化性胆管炎重叠综合征中, Tim-3和Galectin-9表达也较健康受试者下调<sup>[5]</sup>. 此外, 研究<sup>[33]</sup>发现通过干扰Tim-3/Galectin-9信号通道能够改善刀豆素A诱导的免疫性肝损伤. Galectin-9能够有选择的诱导CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞凋亡, 还能有效地减少IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 和IL-6等促炎因子释放. Tim-3/Galectin-9信号通道能够提高效应T淋巴细胞凋亡敏感性和Treg细胞凋亡耐受性<sup>[23]</sup>, 因此Tim-3可能通过调控CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞和Treg细胞之间的平衡关系, 进而抑制失控的炎性反应, 改善免疫性肝损伤. 综上研究结果, 可推测在AILD中Tim-3和Galectin-9的表达减少, 进而丧失限制炎性免疫的能力, 但是此推测尚缺乏大量的研究证实.

## 3 Tim-3与非酒精性脂肪性肝病

近期有研究提示Tim-3参与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展. Tim-3/Galectin-9信号通道一方面诱导激活的NKT细胞凋亡, 一方面又通过调控肝Kuffer细胞分泌IL-15促进NKT细胞的增殖, 进而影响NKT细胞数量及功能, 调节肝脏局部微环境<sup>[34]</sup>. NKT细胞在NAFLD形成机制中具有十分重要作用, 局部或其他微环境因素引起的NKT细胞的凋亡可导致慢性炎症产生, 进一步形成肝细胞脂肪变性和胰岛素抵抗<sup>[35,36]</sup>. 增加肝NKT细胞能够逆转肝细胞脂肪变性和胰岛素抵抗, 还能下调炎性信号通道. Tim-3主要表达于CD4<sup>+</sup>NKT细胞表面, 上调Tim-3表达后肝细胞脂肪变性持续进展, 经Galectin-9诱导后大量CD4<sup>+</sup>NKT细胞凋亡<sup>[34]</sup>, 由此可见Tim-3参与肝细胞脂肪变性的发生发展. 除对饮食调节外, 对Tim-3的深入研究将可能为NAFLD的治疗提供新的靶点.

## 4 Tim-3与肝纤维化及肝硬化

近年来有研究提示Tim-3对肝纤维化及肝硬化的形成具有促进作用. Th1/Th2之间免疫平衡影响IFN- $\gamma$ 和IL-4的分泌. NK细胞也能分泌IFN- $\gamma$ 并通过拮抗活化的星状细胞起到抗肝纤维化作用<sup>[37]</sup>, IL-4则能够促进肝纤维化进展. Tim-3负性调控Th1型免疫, 出现Th2型免

### 应用要点

辅助抗病毒和抗癌、抑制自身免疫性肝病炎症反应、减轻移植排斥反应的治疗具有潜在的应用前景.



### ■同行评价

本文对Tim-3分子在肝脏疾病中的调节作用进行了全面综述, 对疗程医务人员开阔视野、把握前沿具有一定参考价值。

疫偏移<sup>[1]</sup>, 进而对肝纤维化进展进行调控<sup>[38]</sup>。Wu等<sup>[39]</sup>研究表明, 晚期血吸虫病患者外周血CD56<sup>+</sup>NK细胞Tim-3表达呈上调, 并与患者肝纤维化指标三型前胶原N端肽、层黏连蛋白、IV型胶原和IL-4水平呈正相关, 与IFN- $\gamma$ 水平呈负相关。Tim-3基因多态性对肝脏疾病病程、肝硬化和HCC的形成也有一定关系<sup>[9,40]</sup>, 而Tim-3/Galectin-9信号通道可通过调节Th1/Th2进而调控肝脏疾病进程<sup>[20]</sup>。目前Tim-3对肝硬化的调节及通过何种方式影响其形成尚缺乏研究证实。

## 5 Tim-3与HCC

近期有研究<sup>[41,42]</sup>突出肿瘤微环境在HCC发生发展、侵袭和转移过程中的重要调节作用, 而包括肿瘤侵袭的淋巴细胞和肿瘤相关巨噬细胞在内的免疫细胞构成了肿瘤微环境的重要间质成分。Yan等<sup>[6]</sup>研究发现Tim-3/Galectin-9信号通道参与HCC的发生发展。Tim-3和Galectin-9在HCC组织中表达明显增多, Galectin-9通过与Tim-3结合促进Treg细胞增殖, 并诱导CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞凋亡, 同时减少IFN- $\gamma$ 的分泌。此外, Tim-3在外周血单核细胞和HCC组织中的巨噬细胞上的表达显著增高, 且Tim-3的表达与HCC分期呈正相关, 与患者存活数呈负相关<sup>[43]</sup>。HCC患者体内转化生长因子- $\beta$ 也明显增多, 并能选择性的激活巨噬细胞和促进Tim-3在其表面大量表达。Tim-3可通过上调IL-6的分泌促进HCC的生长, 对Tim-3进行干扰后, 显著抑制HCC的生长和扩散。根据以上研究结果, Tim-3可下调患者对HCC的免疫应答能力, 以利于癌细胞的持续发展和扩散。Tim-3在HCC中的表达还与其基因多态性有关, rs10053538基因型可显著提高Tim-3在癌组织、癌旁组织和肝硬化组织中的表达<sup>[44]</sup>。然而有报道<sup>[45,46]</sup>Tim-3能够发挥抗肿瘤免疫应答的作用, 其原因可能是不同组织决定Tim-3的表型和在肿瘤微环境中的作用。

## 6 Tim-3与移植免疫

目前肝移植已成为各种原因所致的严重终末期肝病的最佳治疗措施, 但术后排斥反应一直是影响肝移植疗效的重要问题。Tim-3对Th1型免疫进行负性调控<sup>[1]</sup>, 在维持机体正常免疫耐受过程中具有十分重要作用。在同型异体免疫

和移植排斥中, Tim-3具有维持机体内环境稳态的作用。Tim-3通道可通过Treg细胞抑制抗原特异性效应T淋巴细胞功能, 进而下调Th1型免疫介导的免疫损伤, 减少局部炎症反应, 促进免疫耐受的形成。研究<sup>[47,48]</sup>显示在移植抗宿主疾病中, Tim-3及其配体表达显著增多, 尤其Tim-3在包括供体和受体来源的肝CD8<sup>+</sup>T细胞表面表达急剧增加。阻断Tim-3通道后, IFN- $\gamma$ 分泌和供体来源的特异性CD8<sup>+</sup>T细胞数量增加, 抗宿主免疫反应出现恶化<sup>[49]</sup>。Liu等<sup>[50,51]</sup>研究表明, Tim-3/Galectin-9信号通道可通过抑制肝移植受体T淋巴细胞活性和促进CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞凋亡, 进而负性调控Th1型免疫反应, 减轻原位肝移植保存损伤和缺血再灌注损伤。Tim-3通过调节Th1型免疫对维持肝移植患者内环境稳态和减轻免疫损伤具有极其重要的作用, 为解决肝移植免疫损伤提供新的靶点, 提高肝移植的成活率。

## 7 小结

Tim-3作为负性免疫调节因子, 对维持机体免疫耐受和内环境稳态具有十分重要作用。Tim-3不仅对适应性免疫进行调节, 还参与天然免疫, 尤其对NK细胞和单核巨噬系统的调控。在目前Tim-3与肝脏疾病的研究中, 主要集中于对Tim-3表达水平与疾病的关系以及其信号通道对肝脏疾病的免疫调节作用, 但对Tim-3在肝脏疾病中的调节通过何种方式及其具体机制尚缺乏足够研究。近年来在Tim-3基因多态性与肝脏疾病研究也越来越多, 作为新的治疗靶点, 对其调节机制进一步研究, 渴望能够为肝脏疾病临床治疗提供新的治疗方案。

## 8 参考文献

- Freeman GJ, Casasnovas JM, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2010; 235: 172-189 [PMID: 20536563 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00903.x]
- Yang S, Wang J, Chen F, Liu G, Weng Z, Chen J. Elevated Galectin-9 Suppresses Th1 Effector Function and Induces Apoptosis of Activated CD4<sup>+</sup> T Cells in Osteoarthritis. *Inflammation* 2017; 40: 1062-1071 [PMID: 28393295 DOI: 10.1007/s10753-017-0549-x]
- Seki M, Oomizu S, Sakata KM, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, Ito K, Takeshita K, Niki T, Saita N, Nishi N, Yamauchi A, Katoh S, Matsukawa A, Kuchroo V, Hirashima M. Galectin-9 suppresses



- the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol* 2008; 127: 78-88 [PMID: 18282810 DOI: 10.1016/j.clim.2008.01.006]
- 4 Wu W, Shi Y, Li J, Chen F, Chen Z, Zheng M. Tim-3 expression on peripheral T cell subsets correlates with disease progression in hepatitis B infection. *Virology* 2011; 8: 113 [PMID: 21392402 DOI: 10.1186/1743-422X-8-113]
  - 5 Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012; 56: 677-686 [PMID: 22371007 DOI: 10.1002/hep.25682]
  - 6 Yan J, Zhang Y, Zhang JP, Liang J, Li L, Zheng L. Tim-3 expression defines regulatory T cells in human tumors. *PLoS One* 2013; 8: e58006 [PMID: 23526963 DOI: 10.1371/journal.pone.0058006]
  - 7 Mattei F, Schiavoni G. TIM-3 as a molecular switch for tumor escape from innate immunity. *Front Immunol* 2013; 3: 418 [PMID: 23316202 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00418]
  - 8 Han G, Chen G, Shen B, Li Y. Tim-3: an activation marker and activation limiter of innate immune cells. *Front Immunol* 2013; 4: 449 [PMID: 24339828 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00449]
  - 9 Li Z, Liu Z, Zhang G, Han Q, Li N, Zhu Q, Lv Y, Chen J, Xing F, Wang Y, Li F. TIM3 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B virus infection: impact on disease susceptibility and hepatocellular carcinoma traits. *Tissue Antigens* 2012; 80: 151-157 [PMID: 22587604 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2012.01898.x]
  - 10 Liao J, Zhang Q, Liao Y, Cai B, Chen J, Li L, Wang L. Association of T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 (Tim-3) polymorphisms with susceptibility and disease progression of HBV infection. *PLoS One* 2014; 9: e98280 [PMID: 24867713 DOI: 10.1371/journal.pone.0098280]
  - 11 Pei JP, Jiang LF, Ji XW, Xiao W, Deng XZ, Zhou ZX, Zhu DY, Ding WL, Zhang JH, Wang CJ, Jing K. The relevance of Tim-3 polymorphisms and F protein to the outcomes of HCV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1377-1386 [PMID: 27230511 DOI: 10.1007/s10096-016-2676-y]
  - 12 Li X, Zhao YQ, Li CW, Yuan FL. T cell immunoglobulin-3 as a new therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 1145-1149 [PMID: 22998573 DOI: 10.1517/14728222.2012.726616]
  - 13 Yan WJ, Sun P, Wei DD, Wang SX, Yang JJ, Li YH, Zhang C. T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 on CD14<sup>+</sup> monocytes serves as a novel biological marker for diabetes duration in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 867-873 [PMID: 27182056 DOI: 10.1111/jdi.12523]
  - 14 Du W, Yang M, Turner A, Xu C, Ferris RL, Huang J, Kane LP, Lu B. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E645 [PMID: 28300768 DOI: 10.3390/ijms18030645]
  - 15 Feigelstock D, Thompson P, Mattoo P, Kaplan GG. Polymorphisms of the hepatitis A virus cellular receptor 1 in African green monkey kidney cells result in antigenic variants that do not react with protective monoclonal antibody 190/4. *J Virol* 1998; 72: 6218-6222 [PMID: 9621093]
  - 16 Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, Akatsuka T, Moritsugu Y, Feinstone SM. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996; 15: 4282-4296 [PMID: 8861957]
  - 17 Sui L, Zhang W, Liu Q, Chen T, Li N, Wan T, Yu M, Cao X. Cloning and functional characterization of human septin 10, a novel member of septin family cloned from dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 393-398 [PMID: 12711328 DOI: 10.1016/S0006-291X(03)00601-6]
  - 18 Sui L, Zhang W, Chen Y, Zheng Y, Wan T, Zhang W, Yang Y, Fang G, Mao J, Cao X. Human membrane protein Tim-3 facilitates hepatitis A virus entry into target cells. *Int J Mol Med* 2006; 17: 1093-1099 [PMID: 16685421 DOI: 10.3892/ijmm.17.6.1093]
  - 19 Dinney CM, Zhao LD, Conrad CD, Duker JM, Karas RO, Hu Z, Hamilton MA, Gillis TR, Parker TM, Fan B, Advani AH, Poordad FB, Faucella PL, Kirsch KM, Munk PT, Ladanyi MP, Bochner BA, Bekelman JA, Grandori CM, Olson JC, Lechan RD, Abou GM, Goodarzi MA. Regulation of HBV-specific CD8(+) T cell-mediated inflammation is diversified in different clinical presentations of HBV infection. *J Microbiol* 2015; 53: 718-724 [PMID: 26428923 DOI: 10.1007/s12275-015-5314-y]
  - 20 Nebbia G, Peppas D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2012; 7: e47648 [PMID: 23112829 DOI: 10.1371/journal.pone.0047648]
  - 21 Gao X, Li C, Pan X, Li L, Fu J, Yao W. [Expression and significance of Tim-3 on peripheral blood monocytes in patients with chronic hepatitis B]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2013; 29: 739-743 [PMID: 23837986]
  - 22 Moorman JP, Wang JM, Zhang Y, Ji XJ, Ma CJ, Wu XY, Jia ZS, Wang KS, Yao ZQ. Tim-3 pathway controls regulatory and effector T cell balance during hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2012; 189: 755-766 [PMID: 22706088 DOI: 10.4049/jimmunol.1200162]
  - 23 Ji XJ, Ma CJ, Wang JM, Wu XY, Niki T, Hirashima M, Moorman JP, Yao ZQ. HCV-infected hepatocytes drive CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur J Immunol* 2013; 43: 458-467 [PMID: 23161469 DOI: 10.1002/eji.201242768]
  - 24 Zhang Y, Ma CJ, Wang JM, Ji XJ, Wu XY, Jia ZS, Moorman JP, Yao ZQ. Tim-3 negatively regulates IL-12 expression by monocytes in HCV infection. *PLoS One* 2011; 6: e19664 [PMID: 21637332 DOI: 10.1371/journal.pone.0019664]
  - 25 Wang JM, Shi L, Ma CJ, Ji XJ, Ying RS, Wu XY, Wang KS, Li G, Moorman JP, Yao ZQ. Differential regulation of interleukin-12 (IL-12)/IL-23 by Tim-3 drives T(H)17 cell development

- during hepatitis C virus infection. *J Virol* 2013; 87: 4372-4383 [PMID: 23388728 DOI: 10.1128/JVI.03376-12]
- 26 Cheng YQ, Ren JP, Zhao J, Wang JM, Zhou Y, Li GY, Moorman JP, Yao ZQ. MicroRNA-155 regulates interferon- $\gamma$  production in natural killer cells via Tim-3 signalling in chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2015; 145: 485-497 [PMID: 25772938 DOI: 10.1111/imm.12463]
  - 27 Golden-Mason L, Waasdorp Hurtado CE, Cheng L, Rosen HR. Hepatitis C viral infection is associated with activated cytolytic natural killer cells expressing high levels of T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3. *Clin Immunol* 2015; 158: 114-125 [PMID: 25797693 DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.008]
  - 28 Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1061-1069 [PMID: 23022478 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.008]
  - 29 Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 31-37 [PMID: 15246204 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.008]
  - 30 Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006; 176: 4484-4491 [PMID: 16547287 DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4484]
  - 31 Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, Hussain MJ, Ma Y, Lenzi M, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D, Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 999-1007 [PMID: 20683931 DOI: 10.1002/hep.23792]
  - 32 Lv K, Zhang Y, Zhang M, Zhong M, Suo Q. Galectin-9 ameliorates Con A-induced hepatitis by inducing CD4(+)CD25(low/int) effector T-Cell apoptosis and increasing regulatory T cell number. *PLoS One* 2012; 7: e48379 [PMID: 23118999 DOI: 10.1371/journal.pone.0048379]
  - 33 Ju Y, Shang X, Liu Z, Zhang J, Li Y, Shen Y, Liu Y, Liu C, Liu B, Xu L, Wang Y, Zhang B, Zou J. The Tim-3/galectin-9 pathway involves in the homeostasis of hepatic Tregs in a mouse model of concanavalin A-induced hepatitis. *Mol Immunol* 2014; 58: 85-91 [PMID: 24333756 DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.001]
  - 34 Tang ZH, Liang S, Potter J, Jiang X, Mao HQ, Li Z. Tim-3/galectin-9 regulate the homeostasis of hepatic NKT cells in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Immunol* 2013; 190: 1788-1796 [PMID: 23296703 DOI: 10.4049/jimmunol.1202814]
  - 35 Tajiri K, Shimizu Y. Role of NKT Cells in the Pathogenesis of NAFLD. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 850836 [PMID: 22577564 DOI: 10.1155/2012/850836]
  - 36 Li Z, Soloski MJ, Diehl AM. Dietary factors alter hepatic innate immune system in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 880-885 [PMID: 16175608 DOI: 10.1002/hep.20826]
  - 37 Glässner A, Eisenhardt M, Kokordelis P, Krämer B, Wolter F, Nischalke HD, Boesecke C, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U, Nattermann J. Impaired CD4<sup>+</sup> T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *J Hepatol* 2013; 59: 427-433 [PMID: 23665286 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.029]
  - 38 Tanabe K, Taura K, Koyama Y, Yamamoto G, Nishio T, Okuda Y, Nakamura K, Toriguchi K, Takemoto K, Yamanaka K, Iwaisako K, Seo S, Asagiri M, Hatano E, Uemoto S. Migration of splenic lymphocytes promotes liver fibrosis through modification of T helper cytokine balance in mice. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1054-1068 [PMID: 25724556 DOI: 10.1007/s00535-015-1054-3]
  - 39 Wu QW, Zhu X, Fu X, Yang JS, Cao ZG, Pu C. Expression of Tim-3 on Peripheral CD56(+) NK Cells and Its Correlation with Liver Fibrosis in Patients with Advanced Schistosomiasis. *Zhongguo Jishengchongxue Yu Jishengchongbing Zazhi* 2015; 33: 346-350 [PMID: 26931038]
  - 40 Li Z, Li N, Zhu Q, Zhang G, Han Q, Zhang P, Xun M, Wang Y, Zeng X, Yang C, Liu Z. Genetic variations of PD1 and TIM3 are differentially and interactively associated with the development of cirrhosis and HCC in patients with chronic HBV infection. *Infect Genet Evol* 2013; 14: 240-246 [PMID: 23291409 DOI: 10.1016/j.meegid.2012.12.008]
  - 41 Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E405 [PMID: 28216578 DOI: 10.3390/ijms18020405]
  - 42 Chew V, Abastado JP. Immunomodulation of the tumor microenvironment by Toll-like receptor-3 (TLR3) ligands. *Oncoimmunology* 2013; 2: e23493 [PMID: 23734310 DOI: 10.4161/onci.23493]
  - 43 Yan W, Liu X, Ma H, Zhang H, Song X, Gao L, Liang X, Ma C. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- $\beta$ -mediated alternative activation of macrophages. *Gut* 2015; 64: 1593-1604 [PMID: 25608525 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307671]
  - 44 Li Z, Li N, Li F, Zhou Z, Sang J, Chen Y, Han Q, Lv Y, Liu Z. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5749 [PMID: 28033288 DOI: 10.1097/MD.00000000000005749]
  - 45 Nagahara K, Arikawa T, Oomizu S, Kontani K, Nobumoto A, Tatenno H, Watanabe K, Niki T, Katoh S, Miyake M, Nagahata S, Hirabayashi J, Kuchroo VK, Yamauchi A, Hirashima M. Galectin-9 increases Tim-3<sup>+</sup> dendritic cells and CD8<sup>+</sup> T cells and enhances antitumor immunity via galectin-9-Tim-3 interactions. *J Immunol* 2008; 181: 7660-7669 [PMID: 19017954 DOI: 10.4049/jimmunol.181.11.7660]
  - 46 Simmons WJ, Koneru M, Mohindru M, Thomas R, Cutro S, Singh P, Dekruyff RH, Inghirami G, Coyle AJ, Kim BS, Ponzio NM. Tim-3<sup>+</sup> T-bet<sup>+</sup> tumor-specific Th1 cells colocalize with and inhibit development and growth of murine neoplasms. *J Immunol* 2005; 174: 1405-1415 [PMID: 15661898 DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1405]

- 47 Oikawa T, Kamimura Y, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Takahashi H, Zeniya M, Tajiri H, Azuma M. Preferential involvement of Tim-3 in the regulation of hepatic CD8<sup>+</sup> T cells in murine acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 2006; 177: 4281-4287 [PMID: 16982862 DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4281]
- 48 Hansen JA, Hanash SM, Tabellini L, Baik C, Lawler RL, Grogan BM, Storer B, Chin A, Johnson M, Wong CH, Zhang Q, Martin PJ, McDonald GB. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1323-1330 [PMID: 23791624 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.011]
- 49 Veenstra RG, Taylor PA, Zhou Q, Panoskaltsis-Mortari A, Hirashima M, Flynn R, Liu D, Anderson AC, Strom TB, Kuchroo VK, Blazar BR. Contrasting acute graft-versus-host disease effects of Tim-3/galectin-9 pathway blockade dependent upon the presence of donor regulatory T cells. *Blood* 2012; 120: 682-690 [PMID: 22677125 DOI: 10.1182/blood-2011-10-387977]
- 50 Liu Y, Ji H, Zhang Y, Shen X, Gao F, He X, Li GA, Busuttil RW, Kuchroo VK, Kupiec-Weglinski JW. Recipient T cell TIM-3 and hepatocyte galectin-9 signalling protects mouse liver transplants against ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2015; 62: 563-572 [PMID: 25450716 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.034]
- 51 Liu Y, Ji H, Zhang Y, Shen XD, Gao F, Nguyen TT, Shang X, Lee N, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Negative CD4 + TIM-3 signaling confers resistance against cold preservation damage in mouse liver transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 954-964 [PMID: 25676534 DOI: 10.1111/ajt.13067]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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: <sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05 不注)。如同一表中另有一套 *P* 值, 则<sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01; 第 3 套为<sup>e</sup>*P*<0.05, <sup>f</sup>*P*<0.01。*P* 值后注明何种检验及其具体数字, 如<sup>a</sup>*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*/°C 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 7.5 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。

## 溃疡性结肠炎的外科微创治疗

何安琪, 刘刚

### 背景资料

大约20%-30%的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者需要接受手术治疗。目前由于回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)手术在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势,已成为UC的标准术式。微创IPAA手术正处于蓬勃发展时期,但仍未达到标准化、规范化水平。

何安琪, 刘刚, 天津医科大学总医院普通外科 天津市 300052  
刘刚, 主任医师, 主要从事结直肠肛门外科、炎症肠病方向的研究。

作者贡献分布: 本文由何安琪完成初稿; 刘刚审核。

通讯作者: 刘刚, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普通外科。liugang@tjmugh.com.cn  
电话: 022-60363901

收稿日期: 2017-04-26  
修回日期: 2017-06-06  
接受日期: 2017-06-19  
在线出版日期: 2017-08-18

### Minimally invasive treatment of ulcerative colitis

An-Qi He, Gang Liu

An-Qi He, Gang Liu, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Gang Liu, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. liugang@tjmugh.com.cn

Received: 2017-04-26  
Revised: 2017-06-06  
Accepted: 2017-06-19  
Published online: 2017-08-18

### Abstract

Surgical treatment is an important part of comprehensive treatment of ulcerative colitis (UC), and restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) has become the standard surgical procedure for UC. In recent years, the rapid development and wide application of minimally invasive

surgical technology have made laparoscopic IPAA be adopted in more and more medical centres. The advantages of laparoscopic IPAA over open IPAA in terms of short-term and long-term effects have gradually been recognized, and there has been a consensus on its security and effectiveness. At present, surgeons are trying to apply more minimally invasive surgical techniques to IPAA. However, owing to the intrinsic characteristics of UC and the complexity of IPAA, laparoscopic IPAA has not yet achieved standardization and normalization. This article will update the reasonable applications and postoperative efficacy of laparoscopic IPAA.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Ileal pouch; Anastomosis surgery; Laparoscopy; Minimally invasive surgery

He AQ, Liu G. Minimally invasive treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2088-2094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2088>

### 摘要

外科治疗是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的重要组成部分,全结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)已成为标准术式。近年来在微创外科技术的迅猛发展与普及下,越来越多医疗中心开展腹腔镜IPAA手术。腹腔镜IPAA手术相比于开腹手术的在术后近、远期疗效中的优势逐渐突显,且其安全有效性已达成共

### 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



识. 目前更多更为微创的技术也陆续尝试应用于IPAA手术. 但是由于UC患者自身疾病的特点和IPAA术式的复杂性, 腹腔镜IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平. 本文主要针对UC微创外科术后疗效和合理应用的研究进展作一述评.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 回肠贮袋; 吻合手术; 腹腔镜; 微创手术

**核心提要:** 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)严重影响患者生活质量, 近年来我国需行外科手术治疗的患者逐年增多, 回肠贮袋肛管吻合术是UC外科治疗的标准术式, 而微创外科技术在UC外科治疗中的合理应用将使患者获益良多.

何安琪, 刘刚. 溃疡性结肠炎的外科微创治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2088–2094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2088>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是累及全结肠黏膜的肠道炎症性疾病, 常为连续性病变, 具有复发与缓解交替出现的特点. 大约20%-30%的患者需要接受手术治疗<sup>[1]</sup>. UC外科治疗的术式几经变迁, 回直肠吻合术术后虽然并发症较少、对女性生育功能影响较小, 但是由于远期较高的病变复发率、癌变几率和手术切除率, 应用范围较为狭窄, 仅适用于直肠无病变、括约肌功能正常且随访顺应性良好的患者<sup>[2,3]</sup>. 既往人们通过Kock贮袋构建可控性回肠造口, 但因为其术后过高的感染率、排空障碍与梗阻并发症发生率, 目前已非UC治疗的主流术式<sup>[4]</sup>. 目前, 由于全结肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势, 已成为UC的标准术式. 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)在第3版UC诊断与治疗欧洲循证共识<sup>[5]</sup>中指出, 在患者具有良好的肛门括约肌功能的前提下, 年龄不再是IPAA术式的限制因素, 这为其应用提供了更为广阔的空间<sup>[6]</sup>. 在手术观念逐渐由有创向微创方向发展潮流的推动下,

1992年Peters<sup>[7]</sup>首次将腹腔镜技术应用于IPAA手术. 早期由于学习曲线的影响, 腹腔镜IPAA手术的开展举步维艰, 而近年来, 腹腔镜IPAA手术相比于开腹手术的优势逐渐突显, 且腹腔镜技术已被推荐应用于UC的外科治疗<sup>[5]</sup>. 但是, 由于UC患者自身疾病的特点及IPAA术式的复杂性, 微创IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平. 本文对该领域的研究进展作一综述, 旨在对UC微创外科治疗的优势及存在的问题进行阐述.

## 1 腹腔镜IPAA的疗效评价

**1.1 腹腔镜IPAA的近期疗效** 对于腹腔镜IPAA近期(术后1 mo内)疗效评价主要涉及术后肠道功能恢复时间、术后早期并发症、住院时间、术后恢复情况等方面. 多项Meta分析<sup>[8-12]</sup>对此进行系统评价, 结果略有差异. 其中最新的一项Meta分析<sup>[12]</sup>结果显示, 腹腔镜组住院时间短、术后感染率低且肠道功能恢复时间短. 但是研究者认为由于随机对照试验的缺乏, 现有证据不足以说明2组术后近期并发症发生率的差异. 事实上, 迄今仅有2项关于腹腔镜IPAA与开腹IPAA手术术后疗效比较的随机对照试验<sup>[13,14]</sup>. 这2项随机对照试验均显示, 腹腔镜组和开腹组在术后镇痛药物使用和住院时间上没有统计学差异. 但是, 由于越来越多的患者更倾向于选择腹腔镜手术而导致开腹组样本量不足, Schiessling等<sup>[14]</sup>不得不中止研究; 而另一项随机对照试验<sup>[13]</sup>年代较为久远, 难免受当时腹腔镜手术发展水平的限制, 其研究成果的参考价值有待商榷. 近几年来, 多个医学中心<sup>[15-17]</sup>陆续通过回顾性研究对UC患者腹腔镜和开腹手术的近期疗效进行评价, 虽然研究结果略有差异, 但是腹腔镜手术在降低术口感染率、减少腹腔脓肿形成、缩短住院时间中的优势已达成共识<sup>[5]</sup>.

术后早期并发症的发生及围手术期恢复情况常与手术创伤所致的机体应激状态有关. 其中, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-1ra在手术创伤的病理机制中处于关键地位<sup>[18,19]</sup>, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是术后系统急性时相反应的标志物、能够衡量机体损伤程度<sup>[18-20]</sup>. 研究<sup>[16]</sup>表明, 腹腔镜IPAA术后IL-6、IL-1ra及CRP低于开腹组, 即接受腹腔镜手术的UC患者具有更低的应激反应. 而术后机体

## ■ 研发前沿

更多更新的微创外科技术, 如单孔腹腔镜手术、经自然腔道内镜手术以及机器人手术也在尝试应用于IPAA手术, 但是并非所有的外科医生均可开展该项手术且能够达到良好效果, 仍需要更多实践与普及工作.

## ■ 相关报道

贮袋炎是发生于IPAA术后的特异性肠道炎症性疾病, 以腹痛、腹泻、便急、便血等为主要临床表现, 尤其在UC患者术后十年其发病率可超过50%, 与原发疾病存在诸多差异, 发病机制尚未明确。

应激状态常受术中操作及参数的影响。虽然当前腹腔镜技术在减少IPAA手术时间上无明显优势, 但是大多医疗中心可通过腹腔镜操作降低术中出血量并有效避免传统开腹手术中从剑突下延续至耻骨联合上方的长切口<sup>[15,16,21,22]</sup>, 从而在一定程度上减轻术中操作对患者机体内环境的骚扰、减少术口相关并发症及术后镇痛药物的使用。因此, 熟练掌握腹腔镜IPAA技术、通过对术中参数的控制可在一定程度上提高术后近期疗效。

**1.2 腹腔镜IPAA的远期疗效** 相比于在近期疗效方面的差异, 关于腹腔镜IPAA术后远期疗效的各项研究成果显示出高度一致性。腹腔镜IPAA远期疗效的评价主要是针对患者贮袋功能和生活质量。贮袋炎是影响UC患者贮袋功能的重要因素, 也是其最常见的远期并发症<sup>[23-27]</sup>, 大约50%的患者术后发生贮袋炎<sup>[28,29]</sup>。当前研究<sup>[12,17,30,31]</sup>结果显示行腹腔镜手术与开腹手术的UC患者贮袋炎发病率无统计学差异, 手术对于贮袋炎发病率的影响主要体现在贮袋的重建方式, 其中S型贮袋会增加贮袋炎风险<sup>[32]</sup>。除贮袋炎外, 贮袋容量过小、吻合口炎、吻合口狭窄、封套炎<sup>[33]</sup>、贮袋易激惹<sup>[34]</sup>等均可影响贮袋正常功能。目前对于患者术后生活质量的评定大多采用SF-36和GIQLI调查问卷<sup>[13,35,36]</sup>, 也有通过SIBDQ问卷<sup>[37]</sup>或其他标准<sup>[38]</sup>对腹腔镜手术和开腹手术术后生活质量进行研究分析, 结果均显示2组术后生活质量无显著差异。但是腹腔镜IPAA术后似乎可以获得更为满意的术后排便次数<sup>[12,30,31]</sup>, 这可能与腹腔镜手术中神经损伤较少、对肠道刺激较小有关。

由于患者发病高峰年龄常处于青壮年时期, 除上文提及的远期疗效, 对患者生育功能和性功能的评定也尤为重要。传统开腹IPAA术后女性患者不孕症的发病率高, 可达正常人群的3倍<sup>[39]</sup>, 这可能与术后盆腔粘连导致的输卵管闭塞、肠道功能紊乱等有关, 而IPAA对男性患者生育功能的影响主要体现在盆腔神经损伤导致的射精功能障碍。腹腔镜手术在提高女性患者术后12 mo自然受孕率和总体生育功能方面的优势相继得以证实<sup>[40,41]</sup>, 并纳入指南。但是目前关于腹腔镜和开腹手术对患者性功能的影响仅有小范围的研究而无共识。Larson等<sup>[38]</sup>的调查显示腹腔镜组术后男性性功

能优于开腹组, 而在女性患者中得出相反结论; Kjaer等<sup>[37]</sup>则认为无论男性还是女性患者, 腹腔镜组和开腹组术后性功能没有统计学差异。无论如何, 腹腔镜技术为降低UC患者IPAA术后不孕症和性功能障碍的发生率提供了曙光。

总之, 多个医疗中心在分别比较2组手术方式近期和远期疗效时, 研究结果所表现出的差异和统一, 提示腹腔镜技术水平的成熟度主要影响患者围手术期应激状态和术后近期并发症发生率, 而随着术后时间的延长, 手术技术对贮袋状况的影响将趋于消退, 但在生殖功能方面仍有明显优势。正是由于腹腔镜IPAA手术展露的优势, 因此ECCO推荐在经验丰富的医疗中心开展UC的微创外科治疗。

## 2 腹腔镜IPAA的合理应用

**2.1 腹腔镜IPAA的病例选择** 严谨合理的病例选择是成功实施腹腔镜手术的先决条件, 因此明确其适应证和禁忌证至关重要。多个医疗中心对此进行了积极的研究探索, 并取得了较为满意的结果。尤其是关于腹腔镜IPAA手术在急性重度UC外科治疗中的研究结论, 几乎推翻了早期人们对腹腔镜手术持有的否定观点。梅奥诊所<sup>[42]</sup>和克利夫兰诊所<sup>[43]</sup>相继对腹腔镜手术和开腹手术在急性重度UC患者外科治疗中的效果进行比较研究, 在排除中毒性巨结肠和穿孔等情况后, 均得出腹腔镜手术具有安全性和可行性的结论, 且腹腔镜手术具有肠道功能恢复时间短、术后肠梗阻发病率低、住院时间短等优势。此后, 亦有研究<sup>[31,44]</sup>结果对此进行佐证: 与开腹手术相比, 多项术中参数和术后并发症发生率没有显著差异, 甚至某些并发症的发生率在腹腔镜组更低, 患者术后生活质量良好。

美国结直肠外科医师学会和ECCO对IPAA用于UC治疗的适应证和禁忌证做出阐述, 但是均未发布腹腔镜IPAA手术的规范化应用指南, 这可能与缺乏关于腹腔镜IPAA的多中心大样本临床研究有关。但是ECCO对腹腔镜手术在UC外科治疗中的应用价值做出了肯定, 并声明腹腔镜手术可以作为UC患者结肠切除急诊手术的一种术式选择。这似乎意味着, 除中毒性巨结肠、穿孔等极为严峻的并发症外, 腹腔镜手术几乎可以覆盖传统开腹IPAA手术的适用范围。目前关于腹腔镜IPAA

手术的研究已经取得了长足进展,但仍需要更多的临床研究和实践为UC、特别是急性重度UC患者微创外科治疗的规范化病例选择提供循证医学依据。

**2.2 腹腔镜IPAA分期术式选择** 与传统开腹IPAA手术相同,腹腔镜IPAA手术也有三种分期术式设计。尽管一期腹腔镜IPAA手术理论上无造瘘口相关并发症、总体住院时间最短,但是患者吻合口瘘的风险大,仅适用于经过高度选择的患者<sup>[44]</sup>。腹腔镜技术越来越多地应用于二期IPAA手术(IPAA+造口还纳)和三期IPAA手术(结肠次全切除术+IPAA+造口还纳)。数个医疗中心<sup>[44-46]</sup>对二期和三期腹腔镜IPAA手术后疗效进行研究,旨在为今后不同患者腹腔镜IPAA手术分期术式的选择提供参考依据。研究结果显示,二期和三期腹腔镜IPAA术后总体并发症发生率相同,但是三期术后造瘘口相关并发症较多,这可能与病例选择有关。他们认为,二期LAP-IPAA由于手术步骤少、术中麻醉药物使用少、术后总体住院时间短、恢复快、花费少等多项优势而更受部分外科医师青睐,但是二期腹腔镜IPAA手术仅用于择期、低危且近期无激素或者抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)使用的患者;而三期腹腔镜IPAA手术似乎更适用于部分急性结肠炎以及有吻合口瘘或者盆腔感染高危风险(长期激素或者抗TNF治疗,或者术前营养状态差)的患者。近期,在第3版UC诊断与治疗欧洲循证共识中明确指出,急性结肠炎、长期口服激素(泼尼松龙>20 mg/d,超过6 wk)以及应用抗TNF制剂患者行IPAA手术,分期术式是更为明智的决定,且在技术成熟的医疗中心推荐腹腔镜手术。腹腔镜IPAA分期术式设计的主要目的在于,通过合理的分期术式选择降低患者吻合口瘘和盆腔感染的风险,使患者获得满意的手术疗效并尽快恢复健康。

并不是所有的患者都能按计划完成腹腔镜手术,总有一部分患者需要中转开腹手术。就其本身来说,中转开腹并不是腹腔镜手术的并发症,但是中转开腹常与较高的术中失血量、并发症发生率、死亡率联系在一起。因此,术前合理的病例评估和手术方案制定对于降低开腹中转率、术中和术后并发症甚至死亡率至关重要。

### 3 UC微创外科治疗的多元化

**3.1 传统腹腔镜技术在UC中的应用** 传统腹腔镜IPAA手术方式包括:手助腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术和完全腹腔镜手术。完全腹腔镜手术在IPAA中的应用并不多见,前两者是IPAA的主要手术方式,它们在中转开腹率、术中失血量、术后并发症、住院时间等方面没有统计学差异<sup>[47]</sup>。主要区别在于腹腔镜辅助手术切口更小,而手助腹腔镜手术时间更短,且在手助腹腔镜手术中术者能如开腹手术一般直接触摸腹腔脏器,以便于感受其张力并易于形成合适的对抗牵引<sup>[39]</sup>以及识别重要神经血管结构<sup>[48]</sup>。因此,手助腹腔镜IPAA手术更适用于腹腔镜经验不足的外科医生和解剖结构较复杂的患者,可能对于初步开展UC微创治疗的医学中心似乎更为合适。

**3.2 新型微创外科技术在UC领域的萌芽** 当腹腔镜技术日臻成熟,而传统腹腔镜手术已经无法满足医生及患者对降低手术侵袭性的要求时,单孔腹腔镜手术、经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)以及机器人手术<sup>[21]</sup>在IPAA中的应用开始萌芽。单孔腹腔镜手术联合NOTES,即单孔腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, TaTME)是近年来实现IPAA手术由“微创”向“无创”方向发展的新的手术方式。该术式中,在预计造口部位(通常为右髂窝)置入GelPoint单孔腹腔镜设备并建立气腹(压力保持在12 mmHg),于左髂窝另做1个5 mm的切口(该切口以后用于放置腹腔引流)以便于形成操作三角。同时在肛门固定Lonestar拉钩然后置入GelPoint设备行TaTME。通过这种上下会师的方式完成直肠切除后,在造瘘口处取出标本并拖出回肠做贮袋,最后通过手吻或者器械吻合重建肠道连续性,并做预防性造口、放置腹腔引流<sup>[49]</sup>,也可经肛门取出标本而无需造口<sup>[50]</sup>。

通过单孔腹腔镜联合TaTME完成IPAA手术拥有传统腹腔镜手术的所有优点并解决了既往手术操作过程中由于低位直肠系膜周围间隙分离不佳而造成的标本切除质量差及相关副损伤等问题,但是需要进一步评估该术式的术后并发症和疗效,尤其是盆腔感染和肠道功能。另外,目前仍存在技术上的困难,如不易

#### ■创新盘点

本文结合最新欧洲克罗恩病和结肠炎组织关于UC外科治疗的指南,对UC外科微创治疗较传统开腹手术存在的优势及劣势、其病例和分期术式选择中合理应用及微创外科技术在IPAA中的研究进展进行阐述。



### 应用要点

微创外科技术已在国际上确立了毋庸置疑的主导地位,但由于UC患者自身疾病的特点和IPAA术式的复杂性,微创IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平,其证据等级尚不充分,仍存在极大的发展空间。

形成操作三角、视野受限、操作者对于器官的感知觉下降等。由于IPAA手术范围广泛、需要处理的重要神经血管多、切除部位与周围重要组织器官毗邻关系复杂,因此在尝试单孔腹腔镜IPAA手术之前,要求术者手术技术娴熟、经验丰富,且有多功能、高质量、高清晰度的腹腔镜器械和切割缝合、腔内止血、吻合器械作保证。虽然单孔腹腔镜手术取代传统腹腔镜手术以完善IPAA尚需时日,但是其所倡导的无创观念是腹腔镜IPAA手术的发展方向。

## 4 结论

虽然目前腹腔镜技术在UC治疗中的可行性和安全性已成为共识,并取得了较为满意的近、远期疗效,更多更新的微创外科技术也在尝试应用于IPAA手术,但是并非所有的外科医生均可开展该项手术且能够达到良好效果。相较于其他结直肠手术,腹腔镜IPAA手术对于术者手术技术和围手术期管理的要求更为严格,目前仅在经验丰富的医学中心推荐实施。微创外科技术已确立在UC治疗中国际上毋庸置疑的主导地位并得到规范化应用,但在炎性肠病诊疗水平发展不均衡的我国,仍需要更多实践与普及工作。

## 5 参考文献

- 1 刘刚. 溃疡性结肠炎的规范化外科治疗. 临床荟萃 2016; 31: 843-846
- 2 Leijonmarck CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 195-200 [PMID: 2311462 DOI: 10.1007/BF02134178]
- 3 Lepistö A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 40-42 [PMID: 15865115 DOI: 10.1177/145749690509400110]
- 4 Sagar PM, Pemberton JH. Ileal-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997; 15: 172-188 [PMID: 9158926 DOI: 10.1159/000171597]
- 5 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-670 [PMID: 28158501 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008]
- 6 Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, Church JM,

- Lavery IC, Hammel J, Fazio VW. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011; 13: 184-190 [PMID: 19906054 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02127.x]
- 7 Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: report of two cases. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 175-178 [PMID: 1535812 DOI: 10.1089/lps.1992.2.175]
- 8 Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis - a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 626-636 [PMID: 16970571 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00971.x]
- 9 Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, Purkayastha S, Constantinides V, Nicholls RJ, Tekkis PP. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 531-542 [PMID: 16900339 DOI: 10.1007/s00384-006-0177-7]
- 10 Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006267 [PMID: 19160273 DOI: 10.1002/14651858.CD006267.pub2]
- 11 Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 949-957 [PMID: 20162423 DOI: 10.1007/s00384-010-0898-5]
- 12 Singh P, Bhangu A, Nicholls RJ, Tekkis P. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2013; 15: e340-e351 [PMID: 23560590 DOI: 10.1111/codi.12231]
- 13 Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, van Bodegraven AA, Bemelman WA. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240: 984-991; discussion 991-992 [PMID: 15570204]
- 14 Schiessling S, Leowardi C, Kienle P, Antolovic D, Knebel P, Bruckner T, Kadmon M, Seiler CM, Büchler MW, Diener MK, Ulrich A. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial)-a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 807-816 [PMID: 23686277 DOI: 10.1007/s00423-013-1088-z]
- 15 Shimada N, Ohge H, Yano R, Murao N, Shigemoto N, Uegami S, Watadani Y, Uemura K, Murakami Y, Sueda T. Hand-assisted laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 578-582 [PMID: 27648162 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i8.578]
- 16 Okita Y, Araki T, Hiro J, Ide S, Imaoka H, Kondo S, Kawamura M, Fujikawa H, Inoue M, Toiyama Y, Ohi M, Tanaka K, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Systemic Acute-phase Response in Laparoscopic and Open Ileal Pouch Anal Anastomosis in Patients With Ulcerative Colitis: A Case-matched Comparative Study. *Surg Laparosc*



- Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 424-429 [PMID: 25730740 DOI: 10.1097/SLE.000000000000128]
- 17 Browne C, Shaikh F, Iqbal N, McGovern B, Rowe S, Neary P. Quality of life, continence and frequency of pouchitis following laparoscopic versus open colectomy and ileal pouch-anal anastomosis: an Irish perspective. *Ir J Med Sci* 2015; 184: 655-658 [PMID: 25422064 DOI: 10.1007/s11845-014-1233-x]
  - 18 Carter JJ, Whelan RL. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 655-677 [PMID: 11685934]
  - 19 Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc* 2004; 18: 1022-1028 [PMID: 15136930 DOI: 10.1007/s00464-003-9169-7]
  - 20 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454 [PMID: 9971870 DOI: 10.1056/NEJM199902113400607]
  - 21 Mark-Christensen A, Pachler FR, Nørager CB, Jepsen P, Laurberg S, Tøttrup A. Short-term Outcome of Robot-assisted and Open IPAA: An Observational Single-center Study. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 201-207 [PMID: 26855394 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000540]
  - 22 Ozawa H, Nakamura T, Ikeda A, Naito M, Sato T, Onozato W, Ogura N, Watanabe M. Benefits of a straight laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis: a retrospective case-matched study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 118-121 [PMID: 22487623 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182447a88]
  - 23 Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994; 107: 1856-1860 [PMID: 7958702 DOI: 10.1016/0016-5085(94)90832-X]
  - 24 Magro F, Lopes S, Rodrigues S, Azevedo I. How to manage pouchitis in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1454-1461 [PMID: 21466487 DOI: 10.2174/138945011796818144]
  - 25 Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, Brzezinski A, Khandwala F, Liu W, Bambrick ML, Bast J, Lashner B. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 93-101 [PMID: 15654787 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40778.x]
  - 26 Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000; 24: 851-856 [PMID: 10833254 DOI: 10.1007/s002680010136]
  - 27 Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, Ilstrup D. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-239 [PMID: 8801203 DOI: 10.1136/gut.38.2.234]
  - 28 Karlbohm U, Lindfors A, Pahlman L. Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2012; 14: 977-984 [PMID: 22053822 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02873.x]
  - 29 Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2008; 4: 355-361 [PMID: 21904509]
  - 30 Berdah SV, Mardion RB, Grimaud JC, Barthet M, Orsoni P, Moutardier V, Brunet C. Mid-term functional outcome of laparoscopic restorative proctocolectomy: a prospective study of 40 consecutive cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 485-488 [PMID: 19489673 DOI: 10.1089/lap.2008.0390]
  - 31 Tajti J Jr, Simonka Z, Paszt A, Ábrahám S, Farkas K, Szepes Z, Molnár T, Nagy F, Lázár G. Role of laparoscopic surgery in the treatment of ulcerative colitis; short- and mid-term results. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 406-412 [PMID: 25615512 DOI: 10.3109/00365521.2014.985705]
  - 32 Lipman JM, Kiran RP, Shen B, Remzi F, Fazio VW. Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 311-317 [PMID: 21304302 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fded4d]
  - 33 Shen B, Lashner BA, Bennett AE, Remzi FH, Brzezinski A, Achkar JP, Bast J, Bambrick ML, Fazio VW. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1527-1531 [PMID: 15307872 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30518.x]
  - 34 Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Brzezinski A, Soffer EE, Remzi FH, Bevins CL, Fazio VW. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 972-977 [PMID: 12003434 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05617.x]
  - 35 Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, van Duijvendijk P, Gouma DJ. Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1800-1807 [PMID: 11742165 DOI: 10.1007/BF02234458]
  - 36 Polle SW, van Berge Henegouwen MI, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, Bemelman WA. Total laparoscopic restorative proctocolectomy: are there advantages compared with the open and hand-assisted approaches? *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 541-548 [PMID: 18301949 DOI: 10.1007/s10350-007-9168-1]
  - 37 Kjaer MD, Laursen SB, Qvist N, Kjeldsen J, Poornoroozy PH. Sexual function and body image are similar after laparoscopy-assisted and open ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg* 2014; 38: 2460-2465 [PMID: 24711157 DOI: 10.1007/s00268-014-2557-4]
  - 38 Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, Cima RR, Wolff BG, Young-Fadok TM. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1845-1850 [PMID: 16175324 DOI: 10.1007/s10350-005-0143-4]

## ■名词解释

全结肠直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术在回肠末端做一贮袋用以代替切除的结肠功能,在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势,已成为UC的标准术式,此外也用于家族性腺瘤性息肉病、部分需要全结肠切除的其他疾病的治疗。

# ■ 同行评价

文章主要针对UC微创外科术后疗效和合理应用的研究进展作了综述, 有一定的临床意义。

- 39 Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. *Surg Today* 2015; 45: 933-938 [PMID: 25346254 DOI: 10.1007/s00595-014-1053-7]
- 40 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048 [PMID: 22609840 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9]
- 41 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
- 42 Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 187-192 [PMID: 19279410 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819a5cc1]
- 43 Gu J, Stocchi L, Remzi FH, Kiran RP. Total abdominal colectomy for severe ulcerative colitis: does the laparoscopic approach really have benefit? *Surg Endosc* 2014; 28: 617-625 [PMID: 24196546 DOI: 10.1007/s00464-013-3218-7]
- 44 Mège D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 898-904 [PMID: 26874347 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw040]
- 45 Hicks CW, Hodin RA, Bordeianou L. Possible overuse of 3-stage procedures for active ulcerative colitis. *JAMA Surg* 2013; 148: 658-664 [PMID: 23700124 DOI: 10.1001/2013.jamasurg.325]
- 46 Lefevre JH, Bretagnol F, Ouassini M, Taleb P, Alves A, Panis Y. Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 166-173 [PMID: 18814000 DOI: 10.1007/s00464-008-0121-8]
- 47 Tsuruta M, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Hibi T, Kitagawa Y. Hand-assisted versus conventional laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 52-56 [PMID: 19238068 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31818a93d6]
- 48 Nakajima K, Nezu R, Ito T, Nishida T. Hand-assisted laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: the optimization of instrumentation toward standardization. *Surg Today* 2010; 40: 840-844 [PMID: 20740347 DOI: 10.1007/s00595-009-4157-8]
- 49 Leo CA, Samaranayake S, Perry-Woodford ZL, Vitone L, Faiz O, Hodgkinson JD, Shaikh I, Warusavitarne J. Initial experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis by transanal total mesorectal rectal excision and single-incision abdominal laparoscopic surgery. *Colorectal Dis* 2016; 18: 1162-1166 [PMID: 27110866 DOI: 10.1111/codi.13359]
- 50 de Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, D'Hoore A. Transanal completion proctectomy after total colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a modified single stapled technique. *Colorectal Dis* 2016; 18: O141-O144 [PMID: 26850365 DOI: 10.1111/codi.13292]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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。

## 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识

朱元民, 李琳

朱元民, 李琳, 北京大学航天中心医院消化内科 北京市 100049

朱元民, 副教授, 主任医师, 主要从事消化内科临床工作及结直肠癌早期发病机制的研究。

基金项目: 中国航天科工集团公司医疗卫生科研基金资助项目, No. 2016-LCYL-001.

作者贡献分布: 本文由朱元民与李琳完成。

通讯作者: 朱元民, 副教授, 主任医师, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天中心医院消化内科。

zhuyuanmin@asch.net.cn  
电话: 010-59975349

收稿日期: 2017-03-20

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-18

### New recognition of gut microbiota and related diseases

Yuan-Min Zhu, Lin Li

Yuan-Min Zhu, Lin Li, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Supported by: Medical and Health Research Program of China Aerospace Science and Industry Corporation, No. 2016-LCYL-001.

Correspondence to: Yuan-Min Zhu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. zhuyuanmin@asch.net.cn

Received: 2017-03-20

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-18

### Abstract

The gut microbiota (GM), playing a critical role in many physiological processes, is regarded as an important “organ” in the human body. The dysbiosis of GM is related to metabolic syndrome, autoimmune disorders, and certain types of tumors. Infection with opportunistic pathogens will give rise to some severe illnesses. Currently, fecal microbiota transplantation, probiotic supplement and antibiotics are major therapeutic measures for intestinal flora disturbance. Clinical treatment of *Clostridium difficile* infection by fecal microbiota transplantation has shown satisfactory curative effects. As research continues, GM may become a new research direction for the prevention and control of multiple diseases in the future.

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

Key Words: Gut microbiota; Gut health; Fecal microbiota transplantation; Probiotics

Zhu YM, Li L. New recognition of gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2095>

### 摘要

肠道菌群(gut microbiota, GM)承担人体诸多生理功能, 因而被视为人体“器官”, GM紊乱与代谢性疾病、免疫性疾病以及部分恶性肿瘤的发病密切相关, 机会致病菌的感染可以导致众多疾病的发生。针对

### 背景资料

人体与肠道细菌长期处于共生关系状态, 肠道菌群(gut microbiota, GM)一直是国内外研究的热点。对GM与疾病关系进行探索, 有助于更好地理解肠道微生态维持机体健康的重要意义, 同时为制定合理的治疗性干预措施提供参考。

### 同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学院制药工程系; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院



#### ■ 研发前沿

GM发挥作用依赖于菌群的多样性、结构的稳定性及微生态的平衡性。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等治疗方式可以改善菌群紊乱,但其作用机制、安全性及应用规范性亟待进一步研究。

GM紊乱,可采取粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌、抗生素等治疗途径。目前FMT在治疗难辨梭状芽孢杆菌感染等疾病中已取得了满意的疗效。随着肠道微生态研究深入,基于GM的药物开发和临床治疗有望成为疾病防控的新方向。

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

关键词: 肠道菌群; 肠道健康; 粪菌移植; 益生菌

**核心提要:** 肠道菌群在人体机能中承担着诸多功能,在一些代谢性、免疫性、肿瘤性疾病等疾病过程中起着重要作用,研究结果应用于相关疾病的预防、诊断、治疗等,并且前景光明。

朱元民, 李琳. 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2095>

## 0 引言

近年来随着肠道菌群(gut microbiota, GM)研究日益深入,肠道细菌对人体健康的重要性更加明确,肠道微生态改变与身体多系统疾病的发病关系也逐渐清晰。GM紊乱被认为是多种疾病的发病源头,通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等方式改变GM结构,纠正菌群紊乱,在一些疾病治疗中已取得了令人信服的结果。GM的研究在医学上呈现出一个广阔的新领域,为一些疾病的防治展示了光明的前景。

## 1 GM是人的一个重要“器官”

人体肠道定植着数目庞大、结构复杂的菌群。肠道细菌有1000种以上,数量达到 $10^{14}$ 左右,是人体细胞总数的10倍,共包含100多万个基因,被称为“人体的第二基因组”<sup>[1]</sup>。GM主要包括拟杆菌门(*bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)两个优势菌门。在属水平上,拟杆菌(*bacteroid*)、柔嫩梭菌(*Clostridium* *tende*)、乳酸菌(*lactobacillus*)以及双歧杆菌(*bifidobacterium*)是四类与人体健康密切相关的优势菌。各类细菌在肠道内保持共生或拮抗关系,共同形成一个动态平衡的微生态系统,参与调控机体生理功能。GM的主要作用包括:(1)维持肠黏膜屏障;(2)参与免疫系统的建立

及免疫调节;(3)合成重要维生素;(4)通过竞争性摄取营养物质或分泌细菌素,阻止潜在致病菌在肠道定植;(5)利用低聚糖等未消化碳水化合物发酵产生短链脂肪酸,为肠黏膜细胞提供能量,并起到抗炎症、抗肿瘤等作用。新近研究<sup>[2]</sup>发现,GM通过其代谢产物调控机体免疫系统活性;也可以通过表观遗传方式影响宿主对疾病的易感性<sup>[3]</sup>。鉴于GM的诸多生理作用,它被视为具有重要功能的人体“器官”。GM功能状态的改变与感染性疾病、炎症性疾病、过敏性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤等的发生密切相关。

## 2 GM紊乱与疾病

Bischoff<sup>[4]</sup>于2014年提出了“肠道健康(gut health)”的概念:肠道健康的人没有胃肠症状主诉,没有发生肠道疾病的危险因素以及胃肠疾病的发生。肠道健康主要包括两个重要内容,即GM健康和肠黏膜屏障健康。GM在丰度、多样性、稳定性等方面发生改变,称为GM紊乱(microbial dysbiosis)<sup>[5]</sup>。目前有较多证据表明,多种肠内疾病(如炎症性肠病、结肠癌、伪膜性肠炎等),肠外疾病(如皮疹、哮喘、肥胖、糖尿病、自身免疫性疾病、乳腺癌、子宫内膜癌等)均与GM紊乱存在密切联系。现就GM在相关疾病发病与治疗方面的最新研究进展作一综述。

**2.1 免疫性疾病** 胎儿在母体内处于无菌状态,在分娩接触母体产道及外界环境的过程中,细菌快速在皮肤、口腔以及消化道定植,顺产和剖腹产儿童出生后肠道内优势菌群有明显差异<sup>[6]</sup>。婴幼儿时期的喂养方式、辅食添加、抗生素使用等因素对GM构成也有巨大影响,是GM作为“器官”形成的重要阶段,与机体的免疫功能建立、成熟有着密切的联系<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>发现,剖宫产配方奶喂养的儿童出现皮疹、哮喘、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等自身免疫性疾病的机会显著增加。早期使用抗生素可导致GM多样性减低,幼年时哮喘的发生明显升高<sup>[9]</sup>。此外,IBD发病机制目前推崇“卫生学说(hygiene hypothesis)”<sup>[10]</sup>,即幼年期饮食习惯,如富含动物脂肪、蛋白的西方化饮食,相对洁净的饮水,冰箱食物等因素可引起GM结构改变,影响免疫功能的成熟,这种不健全的免疫状态易

导致机体对食物抗原的反应过度, 从而在青少年时期易于罹患IBD. 最新研究<sup>[11]</sup>发现, 一种肠道细菌*Atopobium parvulum*在儿童克罗恩病患者体内富集, 并通过抑制线粒体功能影响病变严重程度, 提示调控GM或可成为IBD治疗的新靶点.

**2.2 代谢性疾病** 肥胖、糖尿病、高血压等代谢性疾病逐渐成为我国高发病, 也是动脉粥样硬化、脂肪肝以及部分恶性肿瘤的重要发病因素. GM在代谢综合征发病中起到关键作用. 将常规饲养小鼠的粪便移植给无菌小鼠, 2 wk后小鼠体内脂肪含量、血糖、胰岛素水平均有显著的提高, 说明肠道细菌参与胰岛素抵抗的形成过程<sup>[12]</sup>, 该项研究掀起了GM与代谢综合征关系的研究热潮. 有学者发现肥胖人群与消瘦体型人群的GM结构不同, 把双胞胎中肥胖者的粪便移植到小鼠可导致小鼠体重显著增加, 而体重正常者粪便移植则不会引起小鼠体重改变<sup>[13]</sup>. 类似研究<sup>[14]</sup>也表明, 从肥胖患者粪便中分离出的阴沟肠杆菌B29株移植给无菌小鼠可引起小鼠体重、空腹血糖、胰岛素等指标显著增高, 提示肠道细菌或成为肥胖及相关代谢性疾病防治的新靶点. 除此之外, 拟杆菌门也被认为是一类与代谢性疾病高度相关的细菌<sup>[15]</sup>. 变形菌门被证实动脉粥样硬化斑块中有较高丰度, 并参与疾病发展<sup>[16]</sup>. 目前已有一些通过益生菌干预来抵抗肥胖及相关疾病的探索, 益生菌可以通过减少肠道细菌脂多糖, 降低脂肪储存等方式拮抗脂类代谢<sup>[17]</sup>.

**2.3 消化道肿瘤** 传统观点认为肿瘤发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果. 有研究<sup>[18]</sup>显示, 1/3肿瘤的发生与微生物感染有关. Tjalsma<sup>[19]</sup>于2012年首次提出肠道细菌致癌的“driver-passenger”模型. 该模型认为, 特定肠道致病菌可以作为“driver”, 诱发肠上皮细胞DNA损伤, 启动细胞癌变. 随着测序和组学技术的进展, 大量研究<sup>[20,21]</sup>显示结肠癌患者GM结构相比健康人群发生特异性改变, 主要表现为细菌多样性减低以及特定致病菌定植增多. 目前已有部分机会致病菌与结直肠癌发生的相关性得到验证, 如肠毒素脆弱杆菌(*Enterotoxigenic bacteroides fragilis*)<sup>[22,23]</sup>、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)<sup>[24]</sup>、含*pks*基因的大肠杆菌(*pks+E. coli*)<sup>[25,26]</sup>等. 这些潜在促癌致病菌的共同特征是在肿瘤患者体内定植

增多, 并通过分泌细菌毒素、调控炎症与免疫反应、影响基因组稳定性等途径参与肿瘤发生. 宏基因组学研究<sup>[27]</sup>发现, 结肠癌患者肠道内富集大量消化链球菌, 该细菌通过提高细胞活性氧ROS水平以及增强胆固醇合成, 促进肿瘤细胞增殖. 由此推测, 针对致病菌的早期治疗性干预或能够通过改善肠道微生物组成来降低个体患癌风险.

值得注意的是, 肿瘤治疗过程也受到GM的调控和影响. 研究<sup>[28]</sup>发现“宿主-细菌-药物”之间存在相互作用关系. 一方面, 肠道细菌可以帮助活化药物成分, 增强抗肿瘤效果; 另一方面, 细菌影响细胞代谢, 使之易于发生药物诱导的凋亡和自噬. 此外, 药物作用也与GM调控自身免疫息息相关. Sivan等<sup>[29]</sup>利用黑色素瘤小鼠模型研究发现, 口服或移植双歧杆菌可以显著抑制肿瘤生长, 并协同增强PD-L1单抗的肿瘤杀伤作用. 其机制主要是双歧杆菌增强树突细胞功能, 促进CD8<sup>+</sup>T细胞在肿瘤区的迁移聚集, 从而加强抗肿瘤免疫应答的作用. 由此可知, GM的差异可以影响药物作用效果, 选择性调控肠道细菌, 对提高现有抗肿瘤疗法的治疗效果有潜在价值.

**2.4 中枢神经系统疾病** 人体大脑和胃肠道之间存在“脑-肠轴”进行双向关联, 近年研究发现GM可与“脑-肠轴”相互作用, 在神经内分泌、中枢情感、认知等方面发挥一定作用. 肠道细菌对中枢神经系统的影响起始于胎儿出生后GM定植阶段, 并可通过调控脑源性神经营养因子等分子促进大脑发育<sup>[30]</sup>. GM紊乱可以对中枢神经系统造成一定影响, 与焦虑症、抑郁症以及其他神经系统疾病的发生具有相关性<sup>[31]</sup>. 健康妇女服用经多种益生菌发酵的牛奶, 4 wk后接受头颅核磁共振检查, 中脑受任务相关的干扰信号较对照组显著减少<sup>[32]</sup>. 肠易激综合征患者与健康人相比, 存在GM紊乱的证据, 并常伴有焦虑状态. 将IBS患者的FMT到无菌小鼠体内, 小鼠除表现出胃肠道症状外, 焦虑样行为也显著增多<sup>[33]</sup>. 目前GM在神经精神疾病中的治疗价值愈加受到关注. 动物实验发现, 双歧杆菌可以通过提高大脑5-羟色胺和苯丁酸的浓度, 改善抑郁状态<sup>[34]</sup>. 一项随机对照研究<sup>[35]</sup>则显示, 补充乳酸杆菌和双歧杆菌可以改善慢性疲劳综合征患者的焦虑状态.

#### ■ 相关报道

Scott等的研究提示“宿主-细菌-药物”在疾病治疗中存在相互作用关系. 肠道细菌可以影响药物活性及机体对药物打击的敏感性, 起到增强或减弱疗效的作用.

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了肠道细菌在多种疾病发生和治疗中的关键作用, 并分析了现有治疗方式的应用现状和前景。

## 3 针对GM紊乱的治疗

针对GM紊乱相关性疾病的治疗, 目前最具有循证医学证据的是通过FMT的方式治疗难辨梭状芽胞杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。益生菌、益生元等微生物制剂的临床应用也在逐渐发展并规范, 其安全性和有效性均得到初步验证。

**3.1 FMT** FMT是将健康人新鲜粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 重建具有正常功能的GM, 以期治疗与菌群失调有关的疾病。目前美国食品药品监督管理局已把FMT归于药物类治疗, 这在极大程度上促进了该技术的推广。研究显示FMT一次治疗CDI的有效率可达85%-90%, 二次治疗有效率可达100%, 已于2013年被写入美国CDI治疗指南, 是目前难治性及复发性CDI的首选治疗方案。一项随机双盲研究<sup>[36]</sup>显示, 复发性CDI患者接受FMT治疗后总体缓解率可达87%, 且移植粪菌的新鲜程度有助于提高治疗效果。

FMT技术的另一重要临床实践是用于IBD治疗。IBD患者接受FMT的成功案例可以追溯到1989年<sup>[37]</sup>。Meta分析<sup>[38]</sup>显示, FMT治疗IBD的临床缓解率可达到45%, 其中克罗恩病患者的缓解率为60.5%, 明显优于溃疡性结肠炎患者(22%)。FMT的疗效存在个体差异, 或与IBD疾病本身发病机制的异质性有关, 目前该方法仅试验性用于药物治疗失败而只能手术的患者<sup>[39]</sup>。进一步精细和优化治疗方案能有助于提高疗效。近期有研究<sup>[40]</sup>发现, FMT联合果胶治疗IBD, 可以长期维持移植后菌群多样性。溃疡性结肠炎患者接受FMT前行抗生素预处理, 能有效改善疾病缓解率(54.0% vs 25.1%)<sup>[41]</sup>。

此外, FMT在酒精性肝病<sup>[42]</sup>、代谢性疾病<sup>[43]</sup>等的临床前研究中也表现出了潜在研究和应用价值。目前关于FMT治疗尚无严重副作用的报道, 仅观察到有短暂的腹部不适和腹胀。但该治疗方式有传播传染性疾病如HIV、病毒性肝炎等的风险。临床实践中需要对粪便供体进行严格的筛选。事实上FMT更符合“器官移植”, 且没有排异反应, 操作相对简单, 适应证广泛, 适宜推广。但作为一种新型的治疗方式, 其伦理和规范问题值得进一步完善探讨<sup>[44]</sup>。

**3.2 益生菌** 益生菌(probiotics)是一类对人体的健康有益的活菌, 目前在临床中应用广泛,

在急性胃肠炎、预防及治疗抗生素相关性腹泻、湿疹、哮喘、糖尿病、高血压、高血脂、便秘、肝损伤、肠易激综合征等方面均有肯定价值的研究报告<sup>[45-47]</sup>。益生元是膳食补充剂, 可以被肠道内益生菌分解吸收, 具有调节肠道免疫、葡萄糖代谢的作用。菊粉是目前广泛认同的益生元。多中心随机对照研究<sup>[48]</sup>表明, 长期使用益生菌和益生元可以提高肠道产乳酸细菌水平, 减少结直肠癌的发生。Johnston等<sup>[49]</sup>的分析发现预防性使用鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)和布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)能减低儿童抗生素相关性腹泻的发生率。益生菌作为一种治疗方式的医学实践经历了传统益生菌到活体生物治疗药物开发的过程, 新型益生菌更关注于特定菌治疗某一疾病的靶向性<sup>[50]</sup>。肠道细菌 *Akkermansia muciniphila* 既往被证实可以通过抑制炎症反应降低肥胖相关并发症的发生<sup>[51]</sup>, 而最新研究<sup>[52]</sup>进一步发现, 从该菌外膜中分离出的Amuc\_1100蛋白, 同样具有改善胰岛素抵抗和血脂异常的作用, 由此可见对益生菌制剂的开发不仅局限于肠道细菌本身。

**3.3 抗生素** 使用抗生素根除幽门螺杆菌后, 痤疮、皮疹、血小板减少性紫癜等症状伴随好转, 既往认为这是根除幽门螺杆菌的直接作用, 但新近研究支持抗生素改变GM, 使免疫、感染等因素得到纠正, 从而帮助相关疾病好转。有研究<sup>[53]</sup>发现, 在使用益生菌前辅助给予抗生素, 可以有效提高生物体内乳酸杆菌的定植和活性, 但该方式有赖于精细的延迟给药方法, 虽暂缺乏推广应用条件但提供了新的治疗思路。抗生素治疗对于消除肠道致病菌而言是一种理想化治疗方式, 但同时也可能对正常菌群造成影响, 引起机体其他功能改变。此外, 即使短期使用抗生素, 也容易在细菌中产生耐药基因, 因此在没有取得充分依据之前, 并不提倡滥用抗生素治疗GM相关疾病。

## 4 结论

GM与疾病的研究虽然有长久的历史, 但近十余年呈井喷式的爆发, 随着GM元基因组的研究开展, GM对人体健康的作用, 与疾病发生发展的关系更加明晰, 为相关疾病的诊治, 尤其是自身免疫性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤的预防、诊治概念带来重大提升, 也无疑是人类的福音。但同时我们也应充分认识到所



面临的问题. 首先, GM的多样性决定了其功能机制的复杂性, 而环境、饮食习惯等因素也造成不同个体间GM的异质性, 这对GM的机制研究和治疗探索提出更高要求. 其次, 临床前研究多采用动物模型, 并不能完全反映人体肠道微生态情况, 如何保证临床实践的安全性和有效性也有待进一步验证. 随着今后对GM功能研究的不断深入, 将对探索相关疾病的发生、发展及治疗起到至关重要作用.

## 5 参考文献

- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
- Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017; 35: 8-15 [PMID: 27883933 DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003]
- Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982-992 [PMID: 27889451 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025]
- Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med* 2011; 9: 24 [PMID: 21401922 DOI: 10.1186/1741-7015-9-24]
- Yang Y, Jobin C. Microbial imbalance and intestinal pathologies: connections and contributions. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1131-1142 [PMID: 25256712 DOI: 10.1242/dmm.016428]
- Kuang YS, Li SH, Guo Y, Lu JH, He JR, Luo BJ, Jiang FJ, Shen H, Papasian CJ, Pang H, Xia HM, Deng HW, Qiu X. Composition of gut microbiota in infants in China and global comparison. *Sci Rep* 2016; 6: 36666 [PMID: 27827448 DOI: 10.1038/srep36666]
- Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR. The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005997 [PMID: 28006021 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005997]
- van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948-955.e1-e3 [PMID: 21872915 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027]
- Carstens LE, Westerbeek EA, van Zwol A, van Elburg RM. Neonatal antibiotics in preterm infants and allergic disorders later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 759-764 [PMID: 27434167 DOI: 10.1111/pai.12614]
- Gearry RB, Dodgshun AJ. The "hygiene hypothesis" in IBD. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 869; author reply 870 [PMID: 22561885 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.010]
- Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA, Brandel A, Zhou H, Shokralla S, Hajibabaei M, Singleton R, Benchimol EI, Jobin C, Mack DR, Figeys D, Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun* 2016; 7: 13419 [PMID: 27876802 DOI: 10.1038/ncomms13419]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 1-8 [PMID: 27900395 DOI: 10.1007/s00109-016-1492-2]
- Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 79-87 [PMID: 27905479 DOI: 10.1038/nrcardio.2016.183]
- Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S, Puniya AK, Shukla P. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol* 2017; 8: 563 [PMID: 28421057 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00563]
- de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 183-194 [PMID: 18805702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.07.021]
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
- Shen XJ, Rawls JF, Randall T, Burcal L, Mpande CN, Jenkins N, Jovov B, Abdo Z, Sandler RS, Keku TO. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1: 138-147 [PMID: 20740058 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12360]
- Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1907-1911 [PMID: 24316595 DOI: 10.1093/jnci/djt300]
- Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL,

## 应用要点

不同个体间GM的组成存在差异, 如何实现个体化、规范化调节患者GM将是益生菌制剂和FMT技术应用的关键.

## ■名词解释

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人新鲜粪便中的功能菌群, 通过灌肠、鼻饲、胃镜、结肠镜等方式移植到菌群失调的受菌者胃肠道内, 帮助其重建正常的GM, 以起到疾病治疗的目的。

- Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
- 23 Wu S, Morin PJ, Maouyo D, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124: 392-400 [PMID: 12557145 DOI: 10.1053/gast.2003.50047]
- 24 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- $\kappa$ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
- 25 Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, Roberts CL, Song F, Flanagan PK, Knight P, Codling C, Marchesi JR, Winstanley C, Hall N, Rhodes JM, Campbell BJ. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut* 2014; 63: 761-770 [PMID: 23846483 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739]
- 26 Cougnoux A, Dalmaso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, Sauvanet P, Darcha C, Déchelotte P, Bonnet M, Pezet D, Wodrich H, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63: 1932-1942 [PMID: 24658599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305257]
- 27 Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, Sheng J, Nakatsu G, Ng SC, Chan AWH, Chan FKL, Sung JY, Yu J. *Peptostreptococcus anaerobius* Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 1419-1433.e5 [PMID: 28126350 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.009]
- 28 Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, Lui PP, Wilson MP, Leung KY, Herrera-Dominguez L, Sudiwala S, Pessia A, Clayton PT, Bryson K, Velagapudi V, Mills PB, Typas A, Greene NDE, Cabreiro F. Host-Microbe Co-metabolism Dictates Cancer Drug Efficacy in *C. elegans*. *Cell* 2017; 169: 442-456.e18 [PMID: 28431245 DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.040]
- 29 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 30 Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-379 [PMID: 23400224 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.497]
- 31 Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 69-70 [PMID: 28053341 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.200]
- 32 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Troten B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401, 1401.e1-1401.e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
- 33 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI, Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: 379 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
- 34 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174 [PMID: 18456279 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009]
- 35 Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1: 6 [PMID: 19338686 DOI: 10.1186/1757-4749-1-6]
- 36 Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, DuPont AW, Wong MC, Alexander A, Ke S, DuPont HL. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 899-908 [PMID: 28220514 DOI: 10.1111/apt.13969]
- 37 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]
- 38 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 39 Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature* 2016; 540: S109-S112 [PMID: 28002392 DOI: 10.1038/540S109a]
- 40 Wei Y, Gong J, Zhu W, Tian H, Ding C, Gu L, Li N, Li J. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *BMC Microbiol* 2016; 16: 255 [PMID: 27809778 DOI: 10.1186/s12866-016-0869-2]
- 41 Keshteli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 565-566 [PMID: 28000680 DOI: 10.1038/mi.2016.123]
- 42 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D,

- Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
- 43 Cammarota G, Pecere S, Ianaro G, Masucci L, Currò D. Principles of DNA-Based Gut Microbiota Assessment and Therapeutic Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2016; 34: 279-285 [PMID: 27027524 DOI: 10.1159/000443362]
- 44 Ma Y, Liu J, Rhodes C, Nie Y, Zhang F. Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice. *Am J Bioeth* 2017; 17: 34-45 [PMID: 28430065 DOI: 10.1080/15265161.2017.1299240]
- 45 Yu T, Zheng YP, Tan JC, Xiong WJ, Wang Y, Lin L. Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation. *Am J Med Sci* 2017; 353: 282-292 [PMID: 28262216 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.09.014]
- 46 Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, Diaz H, Backer J, Ma M, Churchill T, Madsen K. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology* 2007; 46: 841-850 [PMID: 17659579 DOI: 10.1002/hep.21750]
- 47 Mai V, Colbert LH, Berrigan D, Perkins SN, Pfeiffer R, Lavigne JA, Lanza E, Haines DC, Schatzkin A, Hursting SD. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res* 2003; 63: 1752-1755 [PMID: 12702556]
- 48 Coleman OI, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. *Biores Open Access* 2016; 5: 279-288 [PMID: 27790385 DOI: 10.1089/biores.2016.0028]
- 49 Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA* 2016; 316: 1484-1485 [PMID: 27727371 DOI: 10.1001/jama.2016.11838]
- 50 O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17057 [PMID: 28440276 DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57]
- 51 Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, Gomis R, Claret M, Cani PD. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015; 5: 16643 [PMID: 26563823 DOI: 10.1038/srep16643]
- 52 Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-113 [PMID: 27892954 DOI: 10.1038/nm.4236]
- 53 Govender M, Choonara YE, van Vuuren S, Kumar P, du Toit LC, Erlwanger K, Pillay V. A Dual-Biotic System for the Concurrent Delivery of Antibiotics and Probiotics: In Vitro, Ex Vivo, In Vivo and In Silico Evaluation and Correlation. *Pharm Res* 2016; 33: 3057-3071 [PMID: 27599992 DOI: 10.1007/s11095-016-2030-1]

#### 同行评价

GM生理病理及治疗研究为当前研究热点,近年来进展迅速。该文提纲挈领综述GM近期研究进展,并阐述GM紊乱与部分疾病关系以及治疗进展并提出自己的观点,对该领域的基础与临床研究具有一定的指导作用。

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

# Vav基因家族的分子调控机制及其与消化系恶性肿瘤的关系

李勇, 檀碧波

## 背景资料

胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌等消化系统恶性肿瘤均在发病率死亡率的前列。积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子有重要的意义。由于Vav基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能。

李勇, 檀碧波, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 河北省自然科学基金资助面上项目, No. H2016206173; 河北省科技支撑基金资助项目, No. 14277779D; 河北省卫生和计划生育委员会医学重点研究课题, Nos. 20150340, 20160176。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 檀碧波负责本文的文献收集与英文摘要撰写、论文及图片编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科。  
[liyong1958@hebm.edu.cn](mailto:liyong1958@hebm.edu.cn)  
电话: 0311-86095678

收稿日期: 2017-04-10  
修回日期: 2017-05-02  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

## Relationship between Vav family members and digestive system malignancies

Yong Li, Bi-Bo Tan

Yong Li, Bi-Bo Tan, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Provincial Natural Science Foundation of Hebei Province, No. H2016206173; Science and Technology Project of Hebei Province, No. 14277779D; Medical Project of Health Department of Hebei Province, No. 20150340 and No. 20160176.

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road,

Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. [liyong1958@hebm.edu.cn](mailto:liyong1958@hebm.edu.cn)

Received: 2017-04-10  
Revised: 2017-05-02  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

## Abstract

*Vav1*, *Vav2*, and *Vav3* genes are three members of the Vav family, which play important roles in physiological and pathological processes. In recent years, it has been reported that Vav family members are closely associated with malignant digestive system tumors. However, there are still some inconsistent results. Thus, it is valuable to investigate the molecular mechanisms of Vav family members in malignant digestive system tumors, which may be beneficial in understanding the pathogenesis of these malignancies and identifying new therapeutic targets. In this paper, we review the functions, regulatory mechanisms, and roles of Vav family members in digestive system malignancies, and discuss their potential application value.

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

Key Words: Vav family; Malignant digestive system tumors; Molecular mechanisms; Application

Li Y, Tan BB. Relationship between Vav family members and digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2102-2108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院内镜中心



## 摘要

*Vav*基因家族包括*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因,在生理及病理过程中都发挥着重要的调控作用。近年来发现*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤有较为密切的关系,已取得了一些研究成果。但迄今为止有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究还不全面,且有一些结果不一致。因此,总结*Vav*基因家族成员的调控机制并分析其在消化系统恶性肿瘤中发挥的作用有可能对阐明发病机制、提出新的治疗靶点有益。故本文对*Vav*基因家族的分子功能、调控机制及在消化系统恶性肿瘤中的作用进行了综述及总结,并对该基因家族的潜在价值进行了预测。

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

关键词: *Vav*基因家族; 消化系统恶性肿瘤; 分子调控机制; 应用

**核心提要:** *Vav*基因家族的成员通过其广泛的基因调控功能参与了消化系统恶性肿瘤的生物学活动,与肿瘤进展相关,深入研究其作用机制可能对消化系统恶性肿瘤的综合诊治有益。

李勇, 檀碧波. *Vav*基因家族的分子调控机制及其与消化系统恶性肿瘤的关系. 世界华人消化杂志. 2017; 25(23): 2102-2108  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 0 引言

消化系统恶性肿瘤在我国发病率、死亡率均居于恶性肿瘤前列。其中胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌均在发病率死亡率的前十位之内<sup>[1-3]</sup>。因此,积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子对于筛选肿瘤标志物、鉴定潜在的治疗靶标有重要的意义。这一领域是近年来研究的热点,已有多种基因、RNA、蛋白等分子被证实参与了消化系统恶性肿瘤的发生及进展<sup>[4-6]</sup>。*Vav*基因家族成员也被证实包括消化系统恶性肿瘤在内的多种疾病中发挥了重要作用<sup>[7-9]</sup>。由于*Vav*基因家族成员参与多条信号通路,具有较为广泛的调控功能,因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注。但相关研究开展时间较短,且以基础研究为主,因而得到的结果较为分散,尚未形成完整的研究体系。本文对目前本领域所

取得的成果进行了总结综述,进而对*Vav*基因家族研究的前景及价值进行了预测。

## 1 *Vav*基因家族的分子结构及功能概述

*Vav*基因家族是受酪氨酸激酶调控的一组基因,其主要功能是作为鸟嘌呤核苷酸交换因子在细胞调控中发挥作用<sup>[10-12]</sup>。*Vav*基因家族包括3个成员,即*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因<sup>[13-15]</sup>。其中*Vav1*基因位于人染色体19p13.3,全长84.7 kb,包括27个外显子,编码的蛋白包括790个氨基酸,能够调整细胞骨架,调控T、B淋巴细胞的功能<sup>[16,17]</sup>。*Vav2*基因位于人染色体9q34.2,全长230.5 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由878个氨基酸构成,*Vav2*基因可在大多组织中检测到,发挥着多种转录功能<sup>[18,19]</sup>。*Vav3*基因位于人染色体1p13.3,全长393.8 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由875个氨基酸组成,可与Rho蛋白家族的成员Rho A、Rac1结合而发挥作用<sup>[20,21]</sup>。*Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域简图如图1。*Vav*家族的蛋白功能主要是与小G蛋白超家族的亚家族Rho家族的成员结合,可参与细胞的骨架构建及黏着斑复合体组装、促进细胞的伪足及皱褶的形成等作用,在细胞内信号转导过程中能发挥分子开关作用,调控信号转导通路的活性,从而发挥其作用<sup>[22]</sup>。*Vav*家族成员的主要调节功能如图2。

## 2 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系

**2.1 *Vav*基因家族成员与口腔癌的关系** 口腔为消化道的起始部分,该部位发生的恶性肿瘤多为鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。有关*Vav*基因与口腔癌的研究较为少见。Trenkle等<sup>[23]</sup>研究发现*Vav3*的同源异构体(isoform)*Vav3.1*在OSCC组织中表达降低,作者认为*Vav3.1*能够通过直接或间接竞争性调节*Vav3*的表达而在OSCC的转移进展中发挥了作用。但有关*Vav*基因在口腔癌细胞中的调控机制目前还不明确,需要深入研究。

**2.2 *Vav*基因家族成员与食管癌的关系** 食管癌的发生率和死亡率均居于我国恶性肿瘤的前列<sup>[24,25]</sup>,探讨食管癌的发病机制有明显的临床意义,因此食管癌的相关基因研究为肿瘤研究的热点之一。但有关*Vav*基因家族与食管癌关系的报道罕见。张强<sup>[26]</sup>研究发现木犀草素作用于食管癌细胞株后可以诱导细胞周期停滞、促进凋亡,细胞的*Vav3*表达下降,提示*Vav3*可

## ■ 研究前沿

探讨*Vav*家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系对于阐明肿瘤发病机制、确定标志物及新的治疗靶基因有重要价值。

### ■ 相关报道

报道显示 *Vav* 基因家族成员在消化系统恶性肿瘤中发挥了重要作用。由于 *Vav* 基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能, 因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注并取得了许多研究成果。

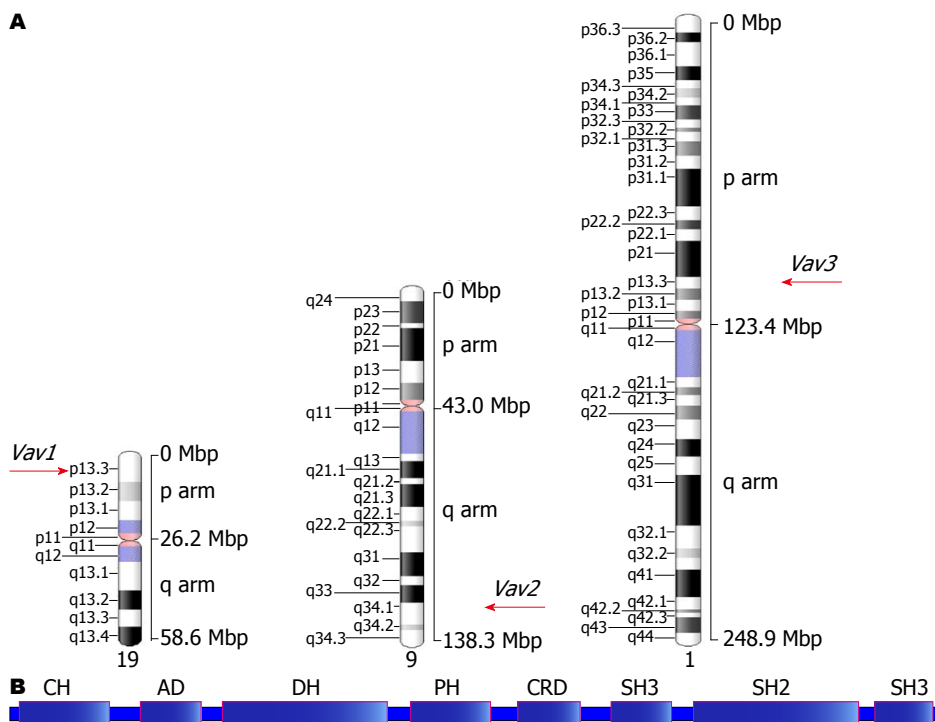


图1 *Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域。A: *Vav*家族成员在染色体的基因定位; B: *Vav*蛋白的结构域简图。

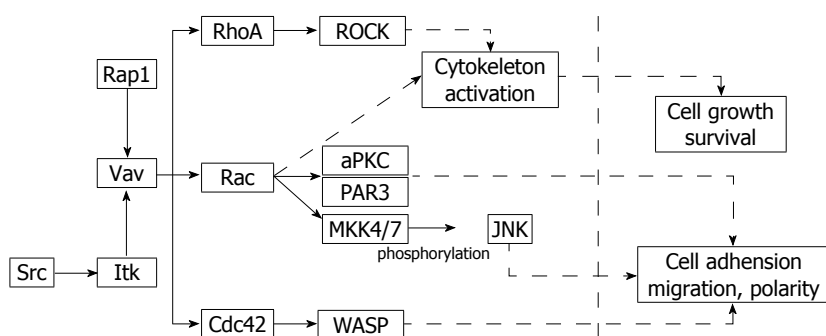
能与食管癌细胞的增殖及凋亡有关。但迄今还没有关于食管癌中 *Vav* 基因家族作用的直接证据, 相关研究还有待深入。

**2.3 *Vav* 基因家族成员与胃癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族中的 *Vav1*、*Vav3* 与胃癌的关系研究报道较多, 研究大多证实 *Vav* 基因在胃癌的发生、进展过程中都发挥了重要的作用, 可能作为胃癌标志物或治疗的靶点对胃癌的综合诊治作出贡献。

**2.3.1 *Vav1* 与胃癌的关系:** Shin等<sup>[27]</sup>研究发现合并活动性幽门螺杆菌胃癌患者的 *Vav1* 甲基化水平升高, 提示 *Vav1* 与胃癌发病有关。张明明等<sup>[28]</sup>研究发现 *Vav1* 在胃癌患者外周血中表达水平增高, 且证实 *Vav1* 基因E59K位点多态性与胃癌有关。这些研究提示 *Vav1* 基因可能是导致胃癌发病的重要因素, 且有可能作为新的胃癌分子标志物。本课题组研究<sup>[29]</sup>发现, *Vav1* 蛋白可能促进了胃癌的侵袭转移, 胃癌组织中 *Vav1* 蛋白高表达是患者预后差的标志, *Vav1* 蛋白参与胃癌侵袭转移可能是通过调控基质金属蛋白酶-基质金属蛋白酶抑制剂系统而实现的。赵志华等<sup>[30]</sup>的研究也得到了与我们相似的结果。这些研究都证实 *Vav1* 基因与胃癌有关, 但研究比较分散, 所得到的结论是否有临床应用价值还有待深入分析。

**2.3.2 *Vav3* 与胃癌的关系:** *Vav3* 基因与胃癌的关系在目前有较多研究报道。Li等<sup>[31]</sup>研究发现, 胃癌患者血清中 *Vav3* 的甲基化率为54.2%, 作者认为检测血清中的 *Vav3* 甲基化情况对诊断胃癌有帮助。Lin等<sup>[32]</sup>的队列研究证实, *Vav3* 蛋白在胃癌组织中表达增高, 是肿瘤侵袭转移及预后不良的标志; 研究还发现, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 表达后细胞的增殖能力减弱, 说明 *Vav3* 是导致胃癌进展的重要因素。关于 *Vav3* 基因在胃癌细胞中的调控机制, 本课题组进行了比较深入的研究。本课题组研究<sup>[33]</sup>发现, 胃癌组织中 *Vav3* 的表达增高, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 基因表达可以通过调控 *PCNA*、*cyclin E1*、*MMP*、*MMP-7*、*P21*、*P27*、*TIMP-1*、*TIMP-2* 等基因而使胃癌细胞的增殖和侵袭迁移能力减弱。本课题组还发现<sup>[34]</sup>, 抑制胃癌耐药细胞的 *Vav3* 表达可以逆转细胞对化疗药物的耐药性, 其机制与 *Vav3* 基因通过调控 *JNK* 信号通路影响 *MDR1/P-gp*、*GST-π*、*Bcl-2* 等耐药基因表达有关。这些结果提示 *Vav3* 的异常表达(甲基化、表达增加等)在胃癌进展中发挥了重要作用, 深入研究可能确定新的胃癌治疗靶基因。

**2.4 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌的关系已有

图2 *Vav*家族成员的主要调控功能。

## ■ 创新盘点

本文根据各学者的研究结果初步总结了 *Vav* 基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现 *Vav* 家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用。

一些报道, 大多认为 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌有关, 但整体研究还不完整, 有待系统化及深入化。

**2.4.1 *Vav1* 与结直肠癌的关系:** 张明明等<sup>[35]</sup>应用免疫组织化学技术检测结直肠癌组织中的 *Vav1* 表达, 结果发现肿瘤组织中的 *Vav1* 蛋白存在高表达, 作者推断 *Vav1* 可能通过调控肿瘤细胞的增殖相关基因促进了肿瘤的进展。Huang 等<sup>[36]</sup>研究发现, *Vav1* 基因与结直肠癌的预后有关, 并可作为结直肠癌放疗预测的标志物。这些研究结果提示 *Vav1* 基因在结直肠癌中具有原癌基因的特征, 在促进结直肠癌的进展中可能发挥了作用。但 Zenker 等<sup>[37]</sup>的动物实验结果显示, *Vav1* 表达的缺失并不能阻断肿瘤的发生。因此, 有关 *Vav1* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.2 *Vav2* 与结直肠癌的关系:** 目前还未见有关 *Vav2* 在结直肠癌组织中表达的相关报道。Doleman 等<sup>[38]</sup>进行的体外研究发现, 应用鱼油的重要成分二十碳五烯酸作用于结肠癌细胞株 HT-29 后细胞中的 *Vav2* 基因发生明显变化, 这为 *Vav2* 用于结直肠癌的治疗提供了一些线索。但目前研究过少, *Vav2* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.3 *Vav3* 与结直肠癌的关系:** Uen 等<sup>[39]</sup>研究发现, *Vav3* 表达是结直肠癌预后的独立危险因素, 这一结论与 Vuong 等<sup>[40]</sup>的研究结果符合。这些都提示 *Vav3* 在结直肠癌的进展转移过程中发挥了重要作用, 深入研究 *Vav3* 的作用机制对深入阐明结直肠癌的发病机制有帮助。

**2.5 *Vav* 基因家族成员与肝癌的关系** 关于 *Vav* 基因与肝癌的关系迄今未见直接的研究结果。Wang 等<sup>[41]</sup>研究发现, miR-195 可以通过抑制肝癌细胞中的 *Vav2* 表达而抑制肝癌的血管生成及转移。这一结果间接证实 *Vav2* 有促进肝癌进

展的作用。但这种间接的、非系统研究的结果还不能证实 *Vav2* 与肝癌的关系, 具体情况还有待深入研究。Qi 等<sup>[42]</sup>应用蛋白质组学技术检测了三萜黄芩甲苷(triterpenoid astragaloside, IV)作用后肝癌细胞株 HepG2 蛋白质的变化, 结果发现 IV 可以抑制 HepG2 细胞的生长, 细胞中 *Vav3* 表达受到抑制, 提示 *Vav* 蛋白可能参与了肝癌细胞的生长。但这些研究尚待进一步深入, 以阐明 *Vav* 基因与肝癌的关系。

**2.6 *Vav* 基因家族成员与胰腺癌的关系** 关于 *Vav* 基因与胰腺癌关系的研究开展的时间较长, 取得的结果也较多, 对于 *Vav* 基因在胰腺癌中的价值已有了一定的研究基础。

**2.6.1 *Vav1* 与胰腺癌的关系:** Lazer 等<sup>[43]</sup>认为在胰腺癌等肿瘤的治疗中, *Vav1* 是有潜在治疗价值的靶基因。Fernandez-Zapico 等<sup>[44]</sup>在 2005 年的研究中就发现 *Vav1* 表达阳性的胰腺癌患者预后较差。作者进一步通过细胞实验及体内研究证实 *Vav1* 具有调控胰腺癌细胞增殖、凋亡的作用, 对 *Vav1* 与胰腺癌的关系进行了较为深入的阐述。Yeh 等<sup>[45]</sup>也认为 *Vav1* 可能为胰腺癌治疗的靶基因。Razidlo 等<sup>[46]</sup>的研究发现 *Vav1* 与胰腺癌对化疗药物的耐药有关, 硫唑嘌呤可以通过抑制 *Vav1* 表达而抑制 *Vav1* 阳性胰腺癌的肿瘤生长, 提示此类药物用于 *Vav1* 阳性胰腺癌的治疗可能取得更好的效果。这些研究都证实 *Vav1* 与胰腺癌关系密切, 将基础研究结果转化应用于胰腺癌临床治疗可能对改善胰腺癌综合诊治水平有益。

**2.6.2 *Vav2* 与胰腺癌的关系:** 关于 *Vav2* 与胰腺癌关系尚无直接关系的报道。有研究发现 *Vav2* 可以激活胰腺细胞中 Rac1 的表达<sup>[47]</sup>, 而 Rac1 则对胰腺癌的进展有促进作用<sup>[48]</sup>。综合上述研究结果, 可以推测 *Vav2* 在胰腺癌中可能发挥了作用, 但 *Vav2* 与胰腺癌的确切关系及分子机制还



## ■应用要点

从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

有待深入研究。

2.6.3 *Vav3*与胰腺癌的关系: 关于*Vav3*与胰腺癌关系报道较少。Tsuboi等<sup>[49]</sup>的报道显示*Vav3*能促进胰腺癌的侵袭, *Vav3*阳性表达是预后差的标志。Ouyang等<sup>[50]</sup>应用转录组测序技术确定胰腺癌相关基因, 发现*Vav3*与胰腺癌关系密切。有关*Vav3*与胰腺癌的研究目前较为零散, 因而还没有统一认识, 有待深入研究。

### 3 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤研究中存在的问题及展望

虽然*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究已开展10余年且取得了可观的成果, 但本领域的研究仍然处于初始阶段。目前仍存在许多问题, 需要继续深入。主要的问题存在于下列方面: (1)*Vav*家族的成员由于具有较为广泛的调控作用, 且能够影响多条信号通路的状态, 因而该家族成员可从多个方面参与肿瘤的恶性生物学行为, 为消化系统恶性肿瘤的诊治提供了新的思路。但同时这种广泛的调控作用有可能导致比较明显的非特异性效应, 使基因的靶向性减弱, 从而影响其进一步应用; (2)有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究较为分散, 尚未形成大规模的纵深研究。就研究领域而言, 基础研究较多而临床研究较少。在临床研究中, 单中心、小样本研究多, 多中心、大样本研究少见; (3)就基础研究的方法而言, 对*Vav*基因的干扰技术仍以RNA干扰为主, 而从DNA水平进行基因敲除的研究较少, 因而在*Vav*的分子功能研究方面尚有待进一步改进技术, 深入研究。但从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

### 4 结论

本文根据研究结果初步总结了*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现*Vav*家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用, 深入研究*Vav1-3*的功能具有潜在的临床价值, 逐渐将结果应用于临床可能对改善消化系统恶性肿瘤的诊治水平有益。将*Vav*基因家族成员的功能与临床相结合可能发现新的肿瘤标志物及治疗靶基因, 对提高肿瘤的综合诊治水平有益。

### 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 33-41 [PMID: 28443201 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, Sausen M, Phallen J, Hruban CA, Tokheim C, Niknafs N, Nesselbush M, Lytle K, Sassi F, Cottino F, Migliardi G, Zanella ER, Ribero D, Russolillo N, Mellano A, Muratore A, Paraluppi G, Salizzoni M, Marsoni S, Kragh M, Lantto J, Casingena A, Li QK, Karchin R, Scharpf R, Sartore-Bianchi A, Siena S, Diaz LA, Trusolino L, Velculescu VE. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015; 526: 263-267 [PMID: 26416732 DOI: 10.1038/nature14969]
- Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70233-4]
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- Bustelo XR. Vav family exchange factors: an integrated regulatory and functional view. *Small GTPases* 2014; 5: 9 [PMID: 25483299 DOI: 10.4161/21541248.2014.973757]
- Jiang K, Lu Q, Li Q, Ji Y, Chen W, Xue X. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 195-202 [PMID: 27930970 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.001]
- Huang PH, Lu PJ, Ding LY, Chu PC, Hsu WY, Chen CS, Tsao CC, Chen BH, Lee CT, Shan YS, Chen CS. TGFβ promotes mesenchymal phenotype of pancreatic cancer cells, in part, through epigenetic activation of VAV1. *Oncogene* 2017; 36: 2202-2214 [PMID: 27893715 DOI: 10.1038/onc.2016.378]
- Roth S, Bergmann H, Jaeger M, Yeroslaviz A, Neumann K, Koenig PA, Prazeres da Costa C, Vanes L, Kumar V, Johnson M, Menacho-Márquez M, Habermann B, Tybulewicz VL, Netea M, Bustelo XR, Ruland J. Vav Proteins Are Key Regulators of Card9 Signaling for Innate Antifungal Immunity. *Cell Rep* 2016; 17: 2572-2583 [PMID: 27926862 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.018]

- 11 Luft V, Reinhard J, Shibuya M, Fischer KD, Faissner A. The guanine nucleotide exchange factor Vav3 regulates differentiation of progenitor cells in the developing mouse retina. *Cell Tissue Res* 2015; 359: 423-440 [PMID: 25501893 DOI: 10.1007/s00441-014-2050-2]
- 12 Sebban S, Farago M, Rabinovich S, Lazer G, Idelchuck Y, Ilan L, Pikarsky E, Katzav S. Vav1 promotes lung cancer growth by instigating tumor-microenvironment cross-talk via growth factor secretion. *Oncotarget* 2014; 5: 9214-9226 [PMID: 25313137 DOI: 10.18632/oncotarget.2400]
- 13 Chen CH, Piraner D, Gorenstein NM, Geahlen RL, Beth Post C. Differential recognition of syk-binding sites by each of the two phosphotyrosine-binding pockets of the Vav SH2 domain. *Biopolymers* 2013; 99: 897-907 [PMID: 23955592 DOI: 10.1002/bip.22371]
- 14 Wan YJ, Yang Y, Leng QL, Lan B, Jia HY, Liu YH, Zhang CZ, Cao Y. Vav1 increases Bcl-2 expression by selective activation of Rac2-Akt in leukemia T cells. *Cell Signal* 2014; 26: 2202-2209 [PMID: 24880064 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.05.015]
- 15 Nomura T, Yamasaki M, Hirai K, Inoue T, Sato R, Matsuura K, Moriyama M, Sato F, Mimata H. Targeting the Vav3 oncogene enhances docetaxel-induced apoptosis through the inhibition of androgen receptor phosphorylation in LNCaP prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Mol Cancer* 2013; 12: 27 [PMID: 23566222 DOI: 10.1186/1476-4598-12-27]
- 16 Fry AL, Laboy JT, Huang H, Hart AC, Norman KR. A Conserved GEF for Rho-Family GTPases Acts in an EGF Signaling Pathway to Promote Sleep-like Quiescence in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2016; 202: 1153-1166 [PMID: 26801183 DOI: 10.1534/genetics.115.183038]
- 17 Helou YA, Petrashen AP, Salomon AR. Vav1 Regulates T-Cell Activation through a Feedback Mechanism and Crosstalk between the T-Cell Receptor and CD28. *J Proteome Res* 2015; 14: 2963-2975 [PMID: 26043137 DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00340]
- 18 Cho CY, Lee KT, Chen WC, Wang CY, Chang YS, Huang HL, Hsu HP, Yen MC, Lai MZ, Lai MD. MST3 promotes proliferation and tumorigenicity through the VAV2/Rac1 signal axis in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 14586-14604 [PMID: 26910843 DOI: 10.18632/oncotarget.7542]
- 19 Fabbiano S, Menacho-Márquez M, Sevilla MA, Albarrán-Juárez J, Zheng Y, Offermanns S, Montero MJ, Bustelo XR. Genetic dissection of the vav2-rac1 signaling axis in vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 4404-4419 [PMID: 25288640 DOI: 10.1128/MCB.01066-14]
- 20 Hirai K, Nomura T, Yamasaki M, Inoue T, Narimatsu T, Chisato Nakada PD, Yoshiyuki Tsukamoto PD, Matsuura K, Sato F, Moriyama M, Mimata H. The Vav3 oncogene enhances the malignant potential of prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Urol Oncol* 2014; 32: 101-109 [PMID: 23403204 DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.09.005]
- 21 Aguilar H, Urruticoechea A, Halonen P, Kiyotani K, Mushihirota T, Barril X, Serra-Musach J, Islam A, Caizzi L, Di Croce L, Nevedomskaya E, Zwart W, Bostner J, Karlsson E, Pérez Tenorio G, Fornander T, Sgroi DC, Garcia-Mata R, Jansen MP, García N, Bonifaci N, Climent F, Soler MT, Rodríguez-Vida A, Gil M, Brunet J, Martrat G, Gómez-Baldó L, Extremera AI, Figueras A, Balart J, Clarke R, Burnstein KL, Carlson KE, Katzenellenbogen JA, Vizoso M, Esteller M, Villanueva A, Rodríguez-Peña AB, Bustelo XR, Nakamura Y, Zembutsu H, Stål O, Beijersbergen RL, Pujana MA. VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R53 [PMID: 24886537 DOI: 10.1186/bcr3664]
- 22 Barreira M, Fabbiano S, Couceiro JR, Torreira E, Martínez-Torrecuadrada JL, Montoya G, Llorca O, Bustelo XR. The C-terminal SH3 domain contributes to the intramolecular inhibition of Vav family proteins. *Sci Signal* 2014; 7: ra35 [PMID: 24736456 DOI: 10.1126/scisignal.2004993]
- 23 Trenkle T, Hakim SG, Jacobsen HC, Sieg P. Differential Gene Expression of the Proto-oncogene VAV3 and the Transcript Variant VAV3.1 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2593-2600 [PMID: 25964534]
- 24 Bode AM, Dong Z, Wang H. Cancer prevention and control: alarming challenges in China. *Natl Sci Rev* 2016; 3: 117-127 [PMID: 27308066 DOI: 10.1093/nsr/nwv054]
- 25 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2013年中国老年人群恶性肿瘤发病和死亡分析. *中华肿瘤杂志* 2017; 39: 60-66
- 26 张强. 黄酮和黄酮醇对两株人食管癌细胞的抑制作用. 哈尔滨: 东北农业大学, 2008
- 27 Shin CM, Kim N, Park JH, Kang GH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prediction of the risk for gastric cancer using candidate methylation markers in the non-neoplastic gastric mucosae. *J Pathol* 2012; 226: 654-665 [PMID: 22252584 DOI: 10.1002/path.2990]
- 28 张明明, 檀碧波, 贾晓梅, 赵培, 霍丽静. 结直肠癌组织Vav1蛋白表达与肿瘤转移关系研究. *中华肿瘤防治杂志* 2016; 23: 1361-1365, 1371
- 29 范立侨, 谭明, 李勇, 檀碧波, 王冬, 刘庆伟. 胃癌组织中Vav1蛋白表达与胃癌临床生物学行为及预后的关系. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 4-8
- 30 赵志华, 陈可欣. Vav1在胃癌中的表达及其与预后的相关性. *天津医药* 2016; 44: 1120-1123
- 31 Li WH, Zhou ZJ, Huang TH, Guo K, Chen W, Wang Y, Zhang H, Song YC, Chang DM. Detection of OSR2, VAV3, and PPFIA3 Methylation in the Serum of Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 5780538 [PMID: 27143812 DOI: 10.1155/2016/5780538]
- 32 Lin KY, Wang LH, Hseu YC, Fang CL, Yang HL, Kumar KJ, Tai C, Uen YH. Clinical significance of increased guanine nucleotide exchange factor Vav3 expression in human gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 750-759 [PMID: 22544459 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0598-T]
- 33 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Wang D, Liu Y. Inhibition of gastric cancer cell growth and invasion through siRNA-mediated knockdown of guanine nucleotide exchange factor Vav3. *Tumour Biol* 2014; 35: 1481-1488 [PMID: 24072493 DOI: 10.1007/s13277-013-1204-2]
- 34 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Liu Y, Wang D,

#### 同行评价

本文总结了*Vav*基因家族在消化系恶性肿瘤发生、发展过程中的作用, 对消化系恶性肿瘤诊断治疗具有一定参考价值。

- Zhao X. Inhibition of Vav3 could reverse the drug resistance of gastric cancer cells by downregulating JNK signaling pathway. *Cancer Gene Ther* 2014; 21: 526-531 [PMID: 25430880 DOI: 10.1038/cgt.2014.59]
- 35 张明明, 檀碧波, 卢亚敏, 隋爱霞, 高伟. 结直肠癌组织中Vav1、Rac1、CyclinD1、p21表达的意义. *肿瘤学杂志* 2016; 22: 708-712
- 36 Huang MY, Wang JY, Chang HJ, Kuo CW, Tok TS, Lin SR. CDC25A, VAV1, TP73, BRCA1 and ZAP70 gene overexpression correlates with radiation response in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 1297-1306 [PMID: 21344162 DOI: 10.3892/or.2011.1193]
- 37 Zenker S, Neurath MF, Atreya I. Targeted inhibition of Vav1 activity does not favour development of colitis-associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: E72-E73 [PMID: 23435399 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827eeabe]
- 38 Doleman JF, Eady JJ, Elliott RM, Foxall RJ, Seers J, Johnson IT, Lund EK. Identification of the Eph receptor pathway as a novel target for eicosapentaenoic acid (EPA) modification of gene expression in human colon adenocarcinoma cells (HT-29). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 56 [PMID: 20624275 DOI: 10.1186/1743-7075-7-56]
- 39 Uen YH, Fang CL, Hseu YC, Shen PC, Yang HL, Wen KS, Hung ST, Wang LH, Lin KY. VAV3 oncogene expression in colorectal cancer: clinical aspects and functional characterization. *Sci Rep* 2015; 5: 9360 [PMID: 25791293 DOI: 10.1038/srep09360]
- 40 Vuong H, Cheng F, Lin CC, Zhao Z. Functional consequences of somatic mutations in cancer using protein pocket-based prioritization approach. *Genome Med* 2014; 6: 81 [PMID: 25360158 DOI: 10.1186/s13073-014-0081-7]
- 41 Wang R, Zhao N, Li S, Fang JH, Chen MX, Yang J, Jia WH, Yuan Y, Zhuang SM. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42. *Hepatology* 2013; 58: 642-653 [PMID: 23468064 DOI: 10.1002/hep.26373]
- 42 Qi H, Wei L, Han Y, Zhang Q, Lau AS, Rong J. Proteomic characterization of the cellular response to chemopreventive triterpenoid astragaloside IV in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Int J Oncol* 2010; 36: 725-735 [PMID: 20126993]
- 43 Lazer G, Katzav S. Guanine nucleotide exchange factors for RhoGTPases: good therapeutic targets for cancer therapy? *Cell Signal* 2011; 23: 969-979 [PMID: 21044680 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.022]
- 44 Fernandez-Zapico ME, Gonzalez-Paz NC, Weiss E, Savoy DN, Molina JR, Fonseca R, Smyrk TC, Chari ST, Urrutia R, Billadeau DD. Ectopic expression of VAV1 reveals an unexpected role in pancreatic cancer tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 39-49 [PMID: 15652748 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.024]
- 45 Yeh JJ, Der CJ. Targeting signal transduction in pancreatic cancer treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 673-694 [PMID: 17465725 DOI: 10.1517/14728222.11.5.673]
- 46 Razidlo GL, Magnine C, Sletten AC, Hurley RM, Almada LL, Fernandez-Zapico ME, Ji B, McNiven MA. Targeting Pancreatic Cancer Metastasis by Inhibition of Vav1, a Driver of Tumor Cell Invasion. *Cancer Res* 2015; 75: 2907-2915 [PMID: 25977335 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3103]
- 47 Veluthakal R, Tunduguru R, Arora DK, Sidarala V, Syeda K, Vlaar CP, Thurmond DC, Kowluru A. VAV2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1, regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2015; 58: 2573-2581 [PMID: 26224100 DOI: 10.1007/s00125-015-3707-4]
- 48 Yan Y, Ouellette MM. Rac1 GTPase in pancreatic cancer. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 609-610 [PMID: 26420819 DOI: 10.18632/aging.100804]
- 49 Tsuboi M, Taniuchi K, Furihata M, Naganuma S, Kimura M, Watanabe R, Shimizu T, Saito M, Dabanaka K, Hanazaki K, Saibara T. Vav3 is linked to poor prognosis of pancreatic cancers and promotes the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Pancreatol* 2016; 16: 905-916 [PMID: 27453460 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.002]
- 50 Ouyang Y, Pan J, Tai Q, Ju J, Wang H. Transcriptomic changes associated with DKK4 overexpression in pancreatic cancer cells detected by RNA-Seq. *Tumour Biol* 2016; 37: 10827-10838 [PMID: 26880586 DOI: 10.1007/s13277-015-4379-x]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

谭庆华, 四川大学华西医院消化科 四川省成都市 610041

崔旻, 住院医师, 主要从事炎症性肠病及重症急性胰腺炎方向的基础研究。

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2014211C033.

作者贡献分布: 此课题由姚萍与谭庆华设计; 研究过程由崔旻、谭芳及王海昆操作完成; 数据分析由崔旻与谭芳完成; 本文写作由崔旻与姚萍完成。

通讯作者: 姚萍, 教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化科, pingyaozh@sina.com  
电话: 0991-4361523

收稿日期: 2017-06-10

修回日期: 2017-07-05

接受日期: 2017-07-11

在线出版日期: 2017-08-18

## Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Qing-Hua Tan

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Qing-Hua Tan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation, No. 2014211C033.

Correspondence to: Ping Yao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2017-06-10

Revised: 2017-07-05

Accepted: 2017-07-11

Published online: 2017-08-18

## Abstract

To genotype nine single nucleotide polymorphism (SNP) loci of the *IL-23R* gene in Uygur and Han patients with ulcerative colitis (UC) to identify the loci associated with susceptibility to UC.

## METHODS

The SNaPshot SNPS genotyping technology was used to assay nine SNP loci of the *IL-23R* gene in 263 samples. The genotype frequency and allele frequency of the above loci were compared between Han UC patients and Uygur UC patients, between Uygur UC patients and normal controls, and between Han UC patients and normal controls to identify the loci associated with susceptibility to UC. The possible differences in the loci associated with susceptibility to UC between Uygur and Han populations were also explored.

## RESULTS

The genotypes of rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Uygur

## 背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发病率逐年增高, 国内外大量研究认为 UC 的发病可能与遗传、免疫密切相关, 白介素23受体 (interleukin-23 receptor, IL-23R) 在 UC 的发生发展中有着重要作用, 其发病还有一定种族和地区差异。本研究选择维汉 UC 患者及对照组 IL-23R 基因中9个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点进行, 以探讨 IL-23R 与 UC 易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性。

## 同行评议者

迟雁, 博士, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 霍丽娟, 博士, 山西医科大学第一医院消化内科

## ■ 研究背景

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第三代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一。国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关。

UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Han UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of the nine SNP loci showed no differences between the Uygur UC group and the Han UC group ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

The rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci of the IL-23R gene may be associated with susceptibility to UC. The nine SNPs studied show no difference between the Uygur UC group and the Han UC group.

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

**Key Words:** Ulcerative colitis; Single nucleotide polymorphism; Interleukin-23 receptor; Uygur and Han Chinese

Cui M, Tan F, Wang HK, Yao P, Tan QH. Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2109>

## 摘要

### 目的

初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点。

### 方法

采用SNaPshot SNP分型技术对263个样本进行9个SNP位点基因分型, 分析上述位点基因型, 对比维汉民族、维吾尔族UC组与对照组, 汉族UC组与对照组上述位点基因型频率、等位基因频率, 探索IL-23R基因的UC易感位点及其在维汉民族间有无差异。

### 结果

与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。维吾尔族UC组与汉族UC组在上

述9个SNP位点的基因型差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018可能是影响UC发病的易感位点, 但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

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

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 单链核苷酸多态性; 白介素23受体; 维汉民族

**核心提要:** 本研究初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点及民族易感性位点。

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2109>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发病率约为11.6/10万, 呈逐年增高趋势<sup>[1,2]</sup>。UC的病因和发病机制尚不十分清楚, 国内外大量研究<sup>[3,4]</sup>认为UC的发病可能与遗传、免疫、环境、肠道菌群、精神及心理等多种因素的相互作用有关, 部分家族聚集性和双生子的研究<sup>[5]</sup>表明, UC有很强的基因易感性。目前认为其是在一定的遗传背景下, 人体免疫系统对肠道微生物出现局部免疫高反应所致<sup>[6,7]</sup>, 特定的遗传变异是炎症性肠病发病的一个直接原因。其中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)在UC的发生发展中有着重要作用<sup>[8,9]</sup>。UC的发病存在一定的种族和地区差异, 这可能与患者居住的环境、卫生条件、生活水平、饮食习惯等相关。新疆是一个多民族聚集地, 由于独特的地理环境、气候、饮食结构等特点, 使许多疾病的发病情况和临床特点表现出独特

表 1 各基因位点引物序列

位点	上游引物	下游引物	PCR产物(bp)
rs1004819	TGCACTGACCTGCTTTATGC	TAAGCACCTCAAGGCCATA	207
rs10489629	TCGTGGACTTTAGATGCCATT	CCCAGTTTCCGCTTTTGTA	210
rs11805303	TCCCAGTCTCCAGTGTGTCTT	AAAAGGCAAGTGGATCGTTT	208
rs2201841	TCAAGAACTCTGCCACCTT	GATTTCAGCCCAGTGGTTGT	227
rs1495965	CCCATGGCTCTTCCAGTTA	GAAGTGGGCTAGCTTTGG	235
rs1343151	TTTTCCCTCCTGTGATGGT	AGCAAATGATGGCAAGAAGG	242
rs17375018	CCTGAATCTCCCTTCACTG	GCCCAGCCCTCTTCTCTAAT	353
rs1884444	TGCTCTGTTTCCTTCCTCC	CCATGACACCAGCTGAAGAGTA	256
rs10889677	CATGTTTTCATTTCCCTTGA	TCCACCTTCGGGACCTTAAT	219

之处, 据相关调查显示新疆汉族与维吾尔族 UC 的发病情况及临床特点不同, 但导致这种差异的原因目前尚不清楚<sup>[10]</sup>. 通过查阅大量文献, 本研究选择维汉 UC 患者及健康对照组 IL-23R 基因中 9 个与 UC 发病密切相关的 SNP 位点(rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs10489629、rs10889677、rs1343151、rs11805303、rs17375018)<sup>[11-17]</sup>进行研究, 以探讨 IL-23R 与 UC 易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象与分组: 收集 2015-06/2016-10 在新疆医科大学第一附属医院消化科住院的 UC 患者 181 例及正常对照组 82 例. UC 的诊断采用 2012 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病组《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[18]</sup>, 所有 UC 患者均接受肠镜检查并随访半年以上, 其中维吾尔族 UC 组 92 例, 汉族 UC 组 89 例, 所有 UC 患者排除合并肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肠梗阻、肠结核、阿米巴肠病、急性肠道感染、肿瘤患者及溃疡性结肠炎合并艰难梭菌、巨细胞病毒感染等. 同时选取正常对照组 82 例, 其中维吾尔族对照组 45 例, 汉族对照组 37 例, 均为健康体检者, 完善肠镜检查未发现肠道病变, 除外合并心肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肿瘤病变等. 该研究经新疆医科大学第一附属医院伦理审批通过(伦理号: 20140818-03), 所有样本的获取均获得研究对象的知情同意. 研究所用新试剂与分析工具由新疆医科大学第一附属医院科研平台提供.

1.1.2 主要试剂: HotStar HiFidelity Polymerase Kit(Qiagen), DL2,000 DNA Marker(上海捷瑞), SNaPshot<sup>®</sup> MuLtiplex Kit(ABI), GeneScanTM-120 GeneScan(ABI), Hi-Di<sup>™</sup> Formamide(ABI), 外切酶 I (EXO- I)、Taq 酶、dNTP(Fermentas 公司)等.

1.1.3 主要仪器: 漩涡混合器, 台式低速离心机, DK-8D 型电热恒温水槽, Tanon-3500R 凝胶成像仪, 紫外分析装置, 多用电泳仪电源, 立式压力蒸汽灭菌器, PCR 仪, Thermal Cycler, 台式微量高速离心机, 3730xl genetic analyze, 离心机, 微量可调移液器, Nano-100 核酸蛋白定量仪等.

### 1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取: 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 2 mL, 冻存于 -80 °C 冰箱, 待所有样本收集后统一置于 37 °C 恒温溶解用来提取 DNA, 在进行提取前彻底混匀后备用, 提取血液基因组 DNA, 核酸蛋白定量仪检测 DNA 浓度( $A_{260/280}$  为 1.6-1.9), 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 完整性.

1.2.2 多重 PCR 反应: 加入引物, 引物采用在线 Primer3 软件设计, 乌鲁木齐易欧生物医学科技有限公司设计提供(表 1)、10\* buffer、ddH<sub>2</sub>O、DNTP 进行 Touch-down 反应(反应条件: 前 11 个循环, 每循环温度减少 0.5 °C, 退火温度 60 °C, 延伸温度 72 °C; 后 24 个循环, 退火温度 54 °C, 延伸温度 72 °C), 后行 PCR 产物纯化(37 °C 15 min, 80 °C 15 min)后进行延伸反应.

1.2.3 SNaPshot 多重单碱基延伸反应: 延伸引物(表 2), 反应条件(退火温度 52 °C, 延伸温度 60 °C), 延伸产物纯化.

1.2.4 分析: 延伸产物上 ABI3730XL 测序仪, 收集的原始数据用 GeneMapper4.1(Applied Biosys

## ■ 相关报道

沈方程等研究了中国 UC 发病易感性和 IL-23R 的 rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026 位点 SNP 间的关系, 发现 IL-23R rs7530511 位点突变是 UC 的保护性因素, rs6677188 多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关. Duerr 发现 IL-23R 的 rs10889677、rs1004819、rs2201841、rs11805303、rs11209032 位点与 UC 的易感性相关. Yu 及陈正彦的研究考虑 rs11805303 与 UC 的易感性相关, Einarsdottir 考虑 rs1495965、rs17375018 是 UC 的易感基因.



■ 创新盘点

该研究为新疆维吾尔自治区多民族UC患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料, 包括相关基因多态性方面的研究、治疗提供更好的依据。

表 2 各位点延伸引物序列

位点	等位基因	延伸引物
rs1004819	[A/G]	CCTGCTTTATGCTGTGATTCTTACT
rs10489629	[C/T]	TTTTTTTTGTTTGATTATGATGTCAGCCA
rs11805303	[C/T]	TTTTTTTTTAATAAAAGGCAAGTGGATCGTTT
rs2201841	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTGCCTATGATTATGCTTTTTCTTGA
rs1495965	[C/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGCTTTGGAAAATGTTCTCTTC
rs1343151	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGACTTGAATGTTCTTTGCC
rs17375018	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTAAATAAATCCCATTAACTGGC
rs1884444	[G/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTGCTTCCAGACATGAATCA
rs10889677	[A/C]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAATTTAGCCATTCTTCTGCCT

表 3 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较 (mean ± SD)

	维吾尔族	汉族	χ <sup>2</sup> 或t值	P值
UC患者例数	92	89		
UC患者年龄(岁)	38.30 ± 11.46	37.53 ± 10.69	0.27	0.79
UC患者例数(女/男)	30/62	27/62	2.61	0.11
正常对照组例数	45	37		
正常对照组年龄(岁)	37.77 ± 10.70	37.53 ± 10.84	0.08	0.93
正常对照组例数(女/男)	18/27	17/20	0.29	0.59

UC: 溃疡性结肠炎。

tems Co., Ltd., United States)来分析。

**统计学处理** 所有组别进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验确定样本群体的代表性。计数资料直接给出具体数值。基因频率采用直接计数法。两组基因频数及等位基因频数的比较采用卡方检验。统计均采用SPSS19.0进行分析,  $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较** 可见各组性别构成及年龄方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 维吾尔族与汉族UC组及正常对照组性别构成及年龄方面资料数据平衡(表3)。

本研究探讨了263个样本的9个SNP位点基因型, 分别对比维吾尔族UC组与维吾尔族对照组、汉族UC组与汉族对照组、维吾尔族UC组与汉族UC组, Hardy-Weinberg平衡检验各组均达到遗传平衡群体( $P>0.05$ ), 每组样本均具有群体代表性。

**2.2 维吾尔族UC组和维吾尔族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、

rs17375018位点基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs11805303位点上, 维吾尔族UC组基因型(TT 53.3% TC37% CC9.8%), 维吾尔族对照组(TT 33.3% TC42.2% CC24.4%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 维吾尔族UC组基因型(GG 78.3% GA 21.7% AA 0.0%), 维吾尔族对照组(GG 55.6% GA 44.4% AA 0.0%), GA型的基因型出现增多为保护因素(表4)。

**2.3 汉族UC组和汉族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs1495965位点上, 汉族UC组基因型(AA 16.9% AG 39.3% GG 43.8%), 汉族对照组(AA 27.0% AG 54.1% GG 18.9%), 等位基因A出现增多为保护因素。基因rs11805303位点上, 汉族UC组基因型(TT 53.9% TC 37.1% CC 9.0%), 汉族对照组(TT29.7% TC 43.2% CC 27.0%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 汉族UC组基因型(GG 78.7% GA 21.3% AA 0.0%), 汉族对照组(GG 56.8% GA 43.2% AA 0.0%), GA型的基因型出

表 4 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和维吾尔族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.026	0.270	0.304	1.070	0.301	0.756
		维吾尔族对照组	17(0.378)	23(0.511)	5(0.111)						
rs1495965	A/G	维吾尔族UC组	22(0.239)	39(0.424)	22(0.239)	0.014	0.508	0.451	0.581	0.446	0.822
		维吾尔族对照组	11(0.244)	23(0.511)	11(0.244)						
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.000	0.985	0.293	0.006	0.937	1.022
		维吾尔族对照组	23(0.511)	18(0.400)	4(0.089)						
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.020	0.373	0.272	1.534	0.215	1.408
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.975	0.212	0.038	0.846	1.062
		维吾尔族对照组	28(0.622)	14(0.311)	3(0.067)						
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.990	0.348	0.003	0.956	0.985
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.476	0.490	0.038	0.493	0.483	0.575
		维吾尔族对照组	43(0.956)	2(0.044)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.072	0.027	0.283	8.063	0.005	0.471
		维吾尔族对照组	15(0.333)	19(0.422)	11(0.244)						
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	7.536	0.006	0.109	6.248	0.012	0.427
		维吾尔族对照组	25(0.556)	20(0.444)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

表 5 SNP位点基因型在汉族UC组和汉族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)	0.036	0.169	0.303	0.555	0.456	0.804
		汉族对照组	14(0.378)	20(0.541)	3(0.081)						
rs1495965	A/G	汉族UC组	15(0.169)	35(0.393)	39(0.438)	0.071	0.029	0.365	6.614	0.010	0.489
		汉族对照组	10(0.270)	20(0.541)	7(0.189)						
rs1884444	T/G	汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)	0.002	0.896	0.267	0.239	0.625	0.861
		汉族对照组	19(0.514)	14(0.378)	4(0.108)						
rs2201841	C/T	汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)	0.009	0.652	0.303	0.096	0.757	0.910
		汉族对照组	18(0.486)	17(0.459)	2(0.054)						
rs10489629	A/G	汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)	0.001	0.964	0.219	0.034	0.853	1.063
		汉族对照组	23(0.622)	11(0.297)	3(0.081)						
rs10889677	A/C	汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)	0.002	0.890	0.343	0.017	0.895	1.039
		汉族对照组	17(0.459)	14(0.378)	6(0.162)						
rs1343151	C/T	汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)	0.592	0.442	0.034	0.568	0.451	1.638
		汉族对照组	33(0.892)	4(0.108)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)	0.095	0.009	0.275	10.431	0.001	0.401
		汉族对照组	11(0.297)	16(0.432)	10(0.270)						
rs17375018	G/A	汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)	6.245	0.012	0.107	5.238	0.022	0.433
		汉族对照组	21(0.568)	16(0.432)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

现增多为保护因素(表5).

2.4 维吾尔族UC组和汉族UC组在各个位点基

因频数的比较 与汉族UC组相比, 维吾尔族UC

组在上述9个SNP位点的基因频数分布上均差

**应用要点**

基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 后续可结合新疆地区不同民族UC患者基因多态性情况提供更好的治疗依据.

■名词解释

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP): 基因组DNA序列中由于单个核苷酸的突变而引起的多态性。一个SNP指在基因组某个位点上有一个核苷酸的变化, 源于单个碱基的转换或颠换。

表 6 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和汉族UC组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
			1/1	1/2	2/2		
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.000	0.989
		汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)		
rs1495965	G/A	维吾尔族UC组	31(0.337)	39(0.424)	22(0.239)	0.024	0.300
		汉族UC组	39(0.438)	35(0.393)	15(0.169)		
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.004	0.825
		汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)		
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.008	0.678
		汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)		
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.986
		汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)		
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.992
		汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)		
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.051	0.821
		汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)		
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.000	0.983
		汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)		
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	0.004	0.949
		汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)		

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. UC: 溃疡性结肠炎.

异无统计学意义( $P>0.05$ , 表6).

3 讨论

UC的病因目前尚不明确, 可能与环境、遗传、免疫、饮食等因素有关. 较多观点认为, UC是携带遗传易感基因的宿主在环境因素作用下, 自身免疫功能紊乱导致的一种非特异性炎症反应性疾病. 近年来中国UC的发病率呈逐年上升趋势<sup>[19]</sup>.

新疆具有特殊的地理位置和气候, 维吾尔族和汉族人群存在明显不同的生活方式和饮食习惯, 遗传背景存在显著差异, UC的临床特点亦存在差异, 有研究<sup>[10,20,21]</sup>表明: 维吾尔族UC检出率明显高于汉族, 且发病年龄小于汉族, 农村患者比例、伴有里急后重和明显消瘦比例以及抗中性粒细胞胞浆抗体阳性率均高于汉族, 而导致这种差异可能与遗传背景相关, 研究表明, 同卵双生人群中的UC患病一致率为5%-20%, 当一级亲属中有UC患者时, UC患病风险会明显上升, 故其易感基因位点成为UC研究的热点之一.

IL-23是目前针对自身免疫性疾病研究的细胞因子热点, 有研究发现IL-23及其受体在IBD患者炎症肠黏膜组织中表达升高, IL-23

可诱导IBD患者淋巴细胞分泌高水平的炎症介质, 考虑IL-23参与了肠黏膜炎症损伤<sup>[8,22]</sup>. IL-23功能的实现依赖于其受体IL23R, IL23R定位于染色体1p32.1-p31.2, 编码区 $2.9\times 10^3$ , 由11个外显子组成<sup>[23]</sup>. 他可以通过结合细胞膜表面IL-23R复合物, 刺激细胞内信号传导系统, 如JAK2、STAT3途径引起肠黏膜非特异性炎症反应, IL-23/IL-17轴在UC的发展中也起着重要作用<sup>[24-27]</sup>.

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第3代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一. 国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关. 沈方程等<sup>[11]</sup>研究了中国UC发病易感性和IL-23R的rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026位点SNP间的关系, 发现 IL-23R rs7530511位点突变是UC的保护性因素, rs6677188多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关. Duerr等<sup>[12]</sup>发现IL-23R的rs10889677、rs1004819、



rs2201841、rs11805303、rs11209032位点与UC的易感性相关。谢庆云等<sup>[28]</sup>发现: rs10889677与类风湿关节炎之间存在相关性, 从功能学上分析, rs10889677位于3'-UTR端, 可能会通过增加mRNA的稳定性使得IL-23R过度表达, 促进T细胞向Th17细胞亚群分化, 最终引起炎症细胞因子升高促发炎症反应。Safrany等<sup>[13]</sup>研究了UC患者IL-23R上的rs1884444、rs11805303、rs7517847、rs2201841、rs10889677和rs11209032位点基因突变情况, 发现rs1884444增加UC的风险。

新疆维吾尔自治区是一个多民族聚集的区域, 因前期研究已显示出维汉民族间UC患者临床表现的差异, 本研究通过查阅大量文献, 对两个民族的UC患者与正常人群做了IL-23R上的9个与UC发病可能相关的SNP位点进行研究。结果表明IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018位点可能是影响UC发病的易感位点, 其中rs11805303与溃疡性结肠炎的易感关系分析中, 与Yu等<sup>[14]</sup>及陈正彦等<sup>[15]</sup>的研究一致, 其影响基因功能的机制尚不清楚, 可能是由于碱基的改变影响该基因的转录或转录后mRNA的剪切, 甚至作为一个远程控制元件影响该基因的功能。rs1495965、rs17375018作为UC的易感基因, 与Einarsdottir等<sup>[16]</sup>的研究一致。但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 如Cravo等<sup>[17]</sup>的发现: IL23R的位点基因多态性与有肠外反应的UC患者及对5-ASA复合物和激素无反应的患者相关。

因本研究所选的样本数量仍较少, 为小样本的初步研究, 而新疆维吾尔自治区属于一个多民族聚集地区, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点, 为新疆维吾尔自治区多民族溃疡性结肠炎患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料, 并为后续的治疗提供更好的依据。

#### 4 参考文献

1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing

incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]

2 Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1322-1328 [PMID: 22923336 DOI: 10.1007/s10620-012-2373-3]

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

4 Cammarota G, Ianaro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212 [PMID: 25561343 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006]

5 Zheng CQ, Hu GZ, Zeng ZS, Lin LJ, Gu GG. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1646-1656 [PMID: 12918095 DOI: 10.3748/wjg.v9.i8.1646]

6 Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223-233 [PMID: 24011513 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.008]

7 Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen Resistance Mediated by IL-22 Signaling at the Epithelial-Microbiota Interface. *J Mol Biol* 2015; 427: 3676-3682 [PMID: 26497621 DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.013]

8 刘占举, 杨丽, 崔轶, 黄志刚, 黄培新, 郭传勇, 王兴鹏. 白细胞介素-23在炎症性肠病的表达升高并诱导促炎细胞因子分泌. *中华消化杂志* 2009; 27: 370-373

9 Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, Wetzke M, Lohse P, Glas J, Tillack-Schreiber C, Schnitzler F, Beigel F, Brand S. Lipocalin-2 Is a Disease Activity Marker in Inflammatory Bowel Disease Regulated by IL-17A, IL-22, and TNF- $\alpha$  and Modulated by IL23R Genotype Status. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2327-2340 [PMID: 26263469 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000515]

10 卢加杰, 高峰, 米热阿依, 艾合买江, 李月嫻. 维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎临床特征分析. *中华实用诊断与治疗杂志* 2013; 27: 390-392

11 沈方程, 张红杰, 王亚民, 屠惠明, 杨晓钟, 邵雅宏, 施瑞华. 白细胞介素-23受体基因多态性与中国江苏地区汉族炎症性肠病的关系. *中华消化杂志* 2011; 31: 587-590

12 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton

#### 同行评价

本文有一定的临床创新性和临床意义, 但作为基因多态性的研究, 样本量偏小, 作为机制研究, 研究位点数偏少, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点。

- A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JL, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463 [PMID: 17068223 DOI: 10.1126/science.1135245]
- 13 Safrany E, Szabo M, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyari L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z, Melegh B. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res* 2013; 62: 195-200 [PMID: 23093364 DOI: 10.1007/s00011-012-0566-z]
- 14 Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, Tu H, Yang X, Shi R, Zhang H. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7: e44380 [PMID: 22984500 DOI: 10.1371/journal.pone.0044380]
- 15 陈正彦, 智发朝, 智佳, 姚国鹏, 林勇, 关婧. 白细胞介素-23受体基因多态性与炎症性肠病关系的初步研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 369-372
- 16 Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, Zibera F, Korponay-Szabo IR, Kurppa K, Kaukinen K, Adány R, Pocsai Z, Széles G, Färkkilä M, Turunen U, Halme L, Paavola-Sakki P, Not T, Vatta S, Ventura A, Löfberg R, Torkvist L, Bresso F, Halfvarson J, Mäki M, Kontula K, Saarialho-Kere U, Kere J, D'Amato M, Saavalainen P. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet* 2009; 10: 8 [PMID: 19175939 DOI: 10.1186/1471-2350-10-8]
- 17 Cravo ML, Ferreira PA, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, de Deus JR, Ministro P, Peixe P, Correia LA, Velosa JF, Maio RF, Brito M. IL23R polymorphisms influence phenotype and response to therapy in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 26-32 [PMID: 24168842 DOI: 10.1097/MEG.000000000000004]
- 18 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 19 刘占举, 冯百岁. 我国炎症性肠病研究进展和挑战. *中华消化杂志* 2014; 34: 221-223
- 20 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 21 卢加杰, 高峰, 刘兴, 黄晓玲, 李莉, 木尼拉•买买提. 998例维吾尔族及汉族溃疡性结肠炎的人口特征分析. *国际消化病杂志* 2014; 34: 341-343
- 22 程细祥, 万荣, 卢大儒, 沈洁, 苏婧玲. 白细胞介素23受体、白细胞介素17A在炎症性肠病患者中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4010-4013
- 23 Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002; 168: 5699-5708 [PMID: 12023369 DOI: 10.4049/jimmunol.168.11.5699]
- 24 Sarra M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1808-1813 [PMID: 20222127 DOI: 10.1002/ibd.21248]
- 25 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27: 17-23 [PMID: 16290228 DOI: 10.1016/j.it.2005.10.003]
- 26 Fransen K, van Sommeren S, Westra HJ, Veenstra M, Lamberts LE, Modderman R, Dijkstra G, Fu J, Wijmenga C, Franke L, Weersma RK, van Diemen CC. Correlation of genetic risk and messenger RNA expression in a Th17/IL23 pathway analysis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 777-782 [PMID: 24662057 DOI: 10.1097/MIB.000000000000013]
- 27 Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 97-110 [PMID: 18976050 DOI: 10.1146/annurev.med.60.051407.123757]
- 28 谢庆云, 魏萌, 符培亮, 孙久一, 钱齐荣. 白细胞介素23受体的基因多态性与类风湿关节炎的相关性. *临床荟萃* 2016; 31: 40-44

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



# 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石

王国胜, 刘玲玲, 温州市龙湾区第一人民医院检验科 浙江省温州市 325024

余玲玲, 温州医科大学附属第二医院检验科 浙江省温州市 325027

金明石, 温州市龙湾区第一人民医院外科 浙江省温州市 325024

王国胜, 副主任技师, 主要从事检验诊断与研究.

**作者贡献分布:** 课题设计由余玲玲完成; 研究方案的设计与研究过程的实施以及论文的撰写由王国胜完成; 资料搜集整理由刘玲玲与金明石完成; 统计分析由王国胜、刘玲玲及金明石完成; 文章修改与审阅由余玲玲完成.

**通讯作者:** 余玲玲, 主任技师, 325027, 浙江省温州市鹿城区学院西路109号, 温州医科大学附属第二医院检验科.  
yulingling@wzhealth  
电话: 0577-88002865

收稿日期: 2017-06-29

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

## Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis

Guo-Sheng Wang, Ling-Ling Yu, Ling-Ling Liu, Ming-Shi Jin

Guo-Sheng Wang, Ling-Ling Liu, Department of Clinical Laboratory, Wenzhou Longwan First People's Hospital, Wenzhou 325024, Zhejiang Province, China

Ling-Ling Yu, Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

Ming-Shi Jin, Department of Surgery, Wenzhou Longwan

First People's Hospital, Wenzhou 325024, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Ling-Ling Yu, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 109 Xueyuan West Road, Lucheng District, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. yulingling@wzhealth

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

## Abstract

**AIM**  
To analyze the clinical significance of serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in persistent organ failure (POF) associated with acute pancreatitis.

## METHODS

We conducted a retrospective study of 165 patients with acute pancreatitis admitted to Wenzhou Longwan First People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University between January 2012 and December 2016. Within 72 h of the onset of symptoms, the clinical data and laboratory data were collected. The patients were divided into two groups: 127 cases without POF (NO-POF) and 38 cases with POF. Multivariate Logistic regression analysis was used to evaluate the predictive ability of serum calcium for POF, and the operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to obtain the cut-off value of serum calcium.

## RESULTS

Serum level of  $\text{Ca}^{2+}$  was significantly lower in

## 背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 进展快, 死亡率达20%-50%。目前研究发现 $\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞内的重要信使, 对胰腺炎的发生及发展有重要的作用, 不仅参与胰腺腺泡细胞内重要信号的传递, 还参与腺泡细胞内蛋白酶的活化。因此本研究探讨住院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 在急性胰腺炎持续性器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)中的相关性及其预测价值。

## 同行评议者

吴建胜, 主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科



## ■ 研究前沿

目前国内外学者对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的始动因素进行了大量研究, 钙稳态失调、胰酶活化机制、胰腺泡细胞内信号传导紊乱成为研究的热点。

the POF group than in the NO-POF group. Multivariate Logistic regression analysis showed that serum calcium was an independent risk factor for POF (OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76). ROC curve analysis showed an under curve area of 0.764 (95%CI: 0.27-0.58,  $P < 0.001$ ) for serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) to predict POF. With the optimal cut-off value of 1.84 mmol/L, serum calcium had a sensitivity of 75.4% and a specificity of 72.5% for predicting POF.

## CONCLUSION

Serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) was independently associated with acute pancreatitis-associated POF and can be used as a potential prognostic factor.

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

Key Words: Serum calcium; Acute pancreatitis; Persistent organ failure

Wang GS, Yu LL, Liu LL, Jin MS. Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(23): 2117-2122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2117.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2117>

## 摘要

### 目的

探讨血清钙离子(serum calcium  $\text{Ca}^{2+}$ )在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)持续性器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)中的临床意义。

### 方法

选取2012-01/2016-12温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院进行治疗的AP患者165例, 收集患者在症状发作72 h内的临床资料及实验室数据, 分为AP非持续性器官功能衰竭(non persistent organ failure, NO-POF)127例和POF 38例两组, 多因素Logistic回归分析用于评价血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的预测能力, 采用工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析计算血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的截断值。

### 结果

经急性胰腺炎NO-POF 127例和POF 38例临床资料及实验室数据比较, 血清 $\text{Ca}^{2+}$  POF组明显低于NO-POF组, 差异有统计学意义

( $P < 0.001$ ); 多因素Logistic回归分析, 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 是急性胰腺炎POF的独立危险因素(OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76); ROC分析结果显示: 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 预测急性胰腺炎POF的曲线下面积为0.764(95%CI: 0.27-0.58,  $P < 0.001$ ), 其最佳预测截点1.84 mmol/L, 预测POF的敏感性为75.4%, 特异性为72.5%。

## 结论

入院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 与急性胰腺炎POF独立相关, 可作为一个潜在的预后因素。

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

关键词: 血清钙离子; 急性胰腺炎; 持续性器官功能衰竭

**核心提要:** 血清钙离子是一种测量简便、便宜且应用广泛的生化指标, 对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭早期预测具有较好的临床应用价值。对评估病情的严重程度有重要意义, 从而指导临床治疗策略。

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石. 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2117-2122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2117.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2117>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 病程以局部及全身免疫反应为特点, 可导致全身炎症反应综合征器官衰竭(organ failure, OF)死亡<sup>[1,2]</sup>。AP患者大多数为轻症AP, 病情稳定, 呈一过性, 预后良好; 15%-30%发展为重症AP(severe acute pancreatitis, SAP), 病情凶险, 进展快, 死亡率达20%-50%<sup>[3]</sup>。根据2012修订的亚特兰大为AP分类以及中国胰腺炎诊治指南(2013上海)<sup>[4-6]</sup>, SAP已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h)。AP的发病机制是一个复杂的、多因素参与的病理及生理过程, 其发病机制至今尚未完全阐明<sup>[7]</sup>。目前研究<sup>[8]</sup>发现 $\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞内的重要信使, 对胰腺炎的发生及发展有重要的作用, 不仅参与胰腺腺泡细胞内重要信号的传递, 还参与腺泡细胞内蛋白酶原的活化, 导致低钙血症更容易出现在SAP中。研究<sup>[9]</sup>表明, 细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的增加主要

## ■ 相关报道

$\text{Ca}^{2+}$ 信号通路在生物机体的病理生理过程普遍存在, 在AP的发病机制研究中, 胆囊收缩素、非氧化酒精代谢物乙酯脂肪酶、胆盐均能诱导胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的持续升高, 造成钙超载, 导致腺泡细胞受损, 同时诱导氧自由基的释放、激活Capase通路、活化核因子- $\kappa\text{B}$ , 产生促炎因子以及促进胰酶提前活化。

表 1 POF的类型及死亡情况  $n(\%)$

器官衰竭	POF( $n = 38$ )	死亡( $n = 13$ )
单个器官衰竭	22	5(22.7)
呼吸功能衰竭	20(90.9)	5(25.0)
肾功能衰竭	2(9.1)	0(0)
循环衰竭	0(0)	0(0)
多器官衰竭	16	8(50)
呼吸+肾功能衰竭	9(56.2)	3(33.3)
呼吸+循环衰竭	4(18.8)	2(50)
呼吸+肾+循环衰竭	3(25.0)	3(100)

POF: 持续性器官功能衰竭。

来自于内质网和酸性池, 内质网主要位于细胞基底部, 酸性池主要位于细胞顶部。危重患者, 为维持 $\text{Ca}^{2+}$ 的稳态, 通常导致循环 $\text{Ca}^{2+}$ 水平的降低。因此本研究探讨住院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 在急性胰腺炎POF中的相关性及其预测价值, 为SAP的及时发现, 早期干预, 提供临床依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2012-01/2016-12于温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院进行治疗的AP患者165例。男/女比值为1.35(95/70), 中位年龄为48.5岁。38例患者进展为POF, 其中22例为单一器官衰竭(20例为呼吸功能衰竭、2例为肾功能衰竭), 16例为多器官衰竭(9例为呼吸+肾功能衰竭、4例为呼吸+循环衰竭、3例为呼吸+肾+循环衰竭), 13例急性胰腺炎POF(34.2%)患者住院期间死亡。NO-POF组未出现死亡病例, 如表1。所有实验性指标均为患者入院后第1天收集, 常规生化指标: 血常规、肝肾功能电解质、血清淀粉酶等检查结果于温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院检验科完成检测。患者的基本个人信息、电子病历信息、实验室数据、疾病严重程度由同一个医师进行统计。本研究遵循赫尔辛基宣言的原则, 医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断与排除标准:** 诊断标准: 符合中国胰腺炎诊治指南(2013上海)<sup>[6]</sup>, 以下3项临床特征中至少出现2项: (1)AP特征性腹痛; (2)血清淀粉酶和/或脂肪酶升高 $\geq$ 正常上限值的3倍; (3)增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)腹部超声符合AP的影像学改变; 排除标准: (1)

腹痛发作入院 $\geq 72$  h; (2)年龄 $< 18$ 岁; (3)有复发胰腺炎或慢性胰腺炎病史; (4)慢性心肺或肾脏疾病史; (5)有创伤或妊娠诱发的胰腺炎。

**1.2.2 试验分组:** 纳入研究对象165例AP患者, 分为NO-POF与POF两组。根据修订后的2012亚特兰大分类确定疾病的严重程度<sup>[4,5]</sup>。OF诊断标准: (1)呼吸衰竭:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg; (2)肾功能衰竭: 血肌酐 $\geq 170$   $\mu\text{mol/L}$ ; (3)循环衰竭: 收缩压 $\leq 90$  mmHg, 且补液不能纠正。POF定义为OF持续时间 $> 48$  h。

**1.2.3 临床资料收集:** 详细收集患者的临床资料, 比较两组临床指标, 包括年龄、性别、饮酒、吸烟、病因、各项实验室检查、BISAP评分<sup>[10]</sup>、结局。多因素Logistic回归分析用于评价急性胰腺炎POF的危险因素, 采用工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析计算血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的截断值。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料用mean $\pm$ SD表示, 组间比较用 $t$ 检验; 非正态分布定量指标采用秩和检验, 定性指标采用 $\chi^2$ 检验; 采用多因素Logistic回归分析急性胰腺炎POF的危险因素, 并以ROC曲线来描述血清 $\text{Ca}^{2+}$ 对急性胰腺炎POF的预测价值。  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者NO-POF组及POF组比较** 比较两组临床指标, 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU $> 7$  d、死亡均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而年龄、性别、饮酒、吸烟、病因、红细胞压积、血小板、总胆红素, 谷草转氨酶均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表2)。

**2.2 多因素Logistic回归分析急性胰腺炎POF的危险因素** 对患者的临床指标: 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU $> 7$  d vs  $\leq 7$  d变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示: 白蛋白(OR = 0.84, 95%CI: 0.83-0.96,  $P < 0.01$ )血尿素(OR = 1.67, 95%CI: 1.16-2.46,  $P < 0.01$ )血钙(OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76,  $P = 0.011$ )BISAP评分(OR = 1.80, 95%CI: 1.09-2.98,  $P = 0.022$ )ICU $> 7$  d vs  $\leq 7$  d(OR = 2.10, 95%CI: 1.38-3.22,  $P < 0.001$ )是急性胰腺炎POF的独立危险因素(表3)。

**2.3 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的ROC曲线分析** 采用ROC曲

### ■ 创新点

以往研究表明,  $\text{Ca}^{2+}$ 信号在AP发生发展中的重要作用, 但血清 $\text{Ca}^{2+}$ 与急性胰腺炎POF的相关性, 尚无报道。本研究结果表明: 低血清 $\text{Ca}^{2+}$ 血钙为急性胰腺炎POF的独立危险因素。

应用要点

入院患者血清Ca<sup>2+</sup>与急性胰腺炎POF独立相关, 可作为一个潜在的预后因素. 对急性胰腺炎进行早期预测, 早期干预, 早期强化治疗, 改善预后.

表 2 两组患者的临床指标比较 *n*(%)

临床指标	NO-POF( <i>n</i> = 127)	POF( <i>n</i> = 38)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	47.35 ± 14.63	50.16 ± 16.27	0.313
性别			0.964
男	73(57.2)	22(56.4)	
女	54(42.8)	16(43.6)	
饮酒			0.614
是	56(43.8)	15(39.2)	
否	71(56.2)	23(60.8)	
吸烟			0.156
是	60(47.7)	13(34.2)	
否	67(52.3)	25(65.8)	
病因			0.926
胆道疾病	82(64.5)	26(68.4)	
饮酒	28(22.1)	7(18.4)	
高脂血症	15(11.8)	4(10.6)	
特发性	2(1.6)	1(2.6)	
实验室检查			
白细胞(× 10 <sup>9</sup> /L)	13.26 ± 4.51	15.22 ± 5.28	0.025
红细胞压积(%)	41.25 ± 4.36	42.37 ± 5.12	0.184
血小板(× 10 <sup>9</sup> /L)	189.53 ± 78.62	179.34 ± 87.83	0.496
血糖(mmol/L)	8.18 ± 2.84	10.26 ± 5.43	0.002
总胆红素(μmol/L)	27.89 ± 23.42	35.21 ± 25.33	0.099
谷草转氨酶(U/L)	98.63 ± 96.17	105.78 ± 92.57	0.685
白蛋白(g/L)	37.25 ± 4.68	31.27 ± 6.75	<0.001
血尿素(mmol/L)	4.57 ± 2.41	9.87 ± 5.79	<0.001
血肌酐(μmol/L)	59.87 ± 22.56	138.92 ± 98.77	<0.001
血钙(mmol/L)	2.06 ± 0.69	1.61 ± 0.45	<0.001
BISAP评分(分)	1.65 ± 0.58	2.96 ± 1.17	<0.001
结局 <i>n</i> (%)			
ICU>7 d	46(36.2)	38(100)	<0.001
死亡	0(0)	13(34.2)	<0.001

POF: 持续性器官功能衰竭; NO-POF: 非持续性器官功能衰竭.

线分析结果显示, 血清Ca<sup>2+</sup>预测急性胰腺炎POF的曲线下面积为0.764(95%CI: 0.27-0.58, *P*<0.001), 预测POF的最佳截点1.84 mmol/L, 其敏感性为75.4%, 特异性为72.5%(图1).

3 讨论

SAP已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h)<sup>[4,5]</sup>, 是由多种致病因子导致胰酶异常激活和释放, 激活单核巨噬细胞和中性粒细胞, 激活细胞因子及炎症介质大量释放, 形成“瀑布样效应”过程, 引起全身炎症反应综合征, 导致器官衰竭<sup>[11]</sup>. 目前国内外学者对AP的始动因素进行了大量研究, 钙稳态失调、胰酶活化机制、胰腺泡细胞内信号传导紊乱成为研究

的热点<sup>[7,12]</sup>. Ca<sup>2+</sup>作为第二信使, 在胰腺泡细胞的生理及病理过程起重要作用, 在AP过程中, 产生大量促炎因子以及放大炎症反应, 导致病情进一步恶化<sup>[13]</sup>. 由此可见, 细胞因子及炎症介质在AP特别是SAP的发生及发展中, 发挥重要作用. 因此, 寻找监测炎症水平的生化指标, 对评估病情的严重程度有重要意义, 从而指导临床治疗策略. 本研究基于此目的, 探讨住院患者血清Ca<sup>2+</sup>在急性胰腺炎POF中的相关性及其预测价值.

急性胰腺炎POF, 造成患者死亡主要在住院2 wk内出现, 死亡率为20%-50%<sup>[3]</sup>, 本研究中患者死亡率为34.2%; 主要特点为病情凶险, 进展快. 早期评估AP患者发展为持续性器官功能



表 3 POF多因素Logistic回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P值	OR	95%CI
白细胞( $\times 10^9/L$ )	0.63	0.38	2.74	0.097	1.87	0.89-3.96
血糖(mmol/L)	0.20	0.16	1.50	0.219	1.22	0.89-1.68
白蛋白(g/L)	-0.19	0.07	7.11	0.008	0.84	0.83-0.96
血尿素(mol/L)	0.52	0.19	7.32	0.007	1.67	1.16-2.46
血肌酐(mol/L)	1.33	0.75	3.14	0.07	3.81	0.87-16.75
血钙(mmol/L)	-1.20	0.47	6.54	0.011	0.30	0.12-0.76
BISAP评分	0.59	0.26	5.25	0.022	1.80	1.09-2.98
ICU>7 d vs $\leq 7$ d	0.74	0.22	11.78	<0.001	2.10	1.38-3.22

POF: 持续性器官功能衰竭; ICU: 重症监护室。

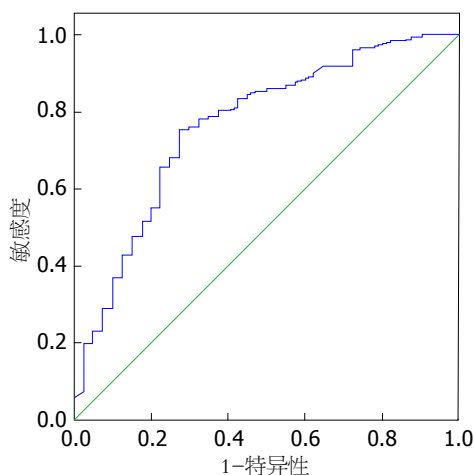


图 1 血清 $Ca^{2+}$ 评估患者急性胰腺炎POF的ROC曲线。POF: 持续性器官功能衰竭; ROC: 受试者工作特征曲线。

衰竭的能力是非常有意义的, 能给予临床早期治疗和干预。本研究中, 患者NO-POF组及POF组比较, 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU>7 d、死亡均有统计学意义( $P<0.05$ ), 结果证实, 入院时POF组血清 $Ca^{2+}$ 明显低于NO-POF组。进一步用多因素Logistic回归分析, 结果证实: 低血清 $Ca^{2+}$ 血钙(OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76,  $P = 0.011$ )为急性胰腺炎POF的独立危险因素。白蛋白、血糖、血尿素、BISAP评分、ICU住院时间也是急性胰腺炎POF的独立危险因素, 这与相关研究结果一致<sup>[14-16]</sup>。结果表明, 血清 $Ca^{2+}$ 对急性胰腺炎POF有预测价值。 $Ca^{2+}$ 信号通路在生物机体的病理生理过程普遍存在, 在AP的发病机制研究中, 胆囊收缩素、非氧化酒精代谢物乙酯脂肪算、胆盐均能诱导胞内 $Ca^{2+}$ 的持续升高, 造成钙超载, 导致腺泡细胞受损, 同时诱导氧自由基的释放、激活Capase通路、活化核

#### 名词解释

重症急性胰腺炎(SAP): 已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h), 是由多种致病因子导致胰酶异常激活和释放, 激活单核巨噬细胞和中性粒细胞, 激活细胞因子及炎症介质大量释放, 形成“瀑布样效应”过程, 引起全身炎症反应综合征及局部并发症, 导致器官衰竭。

因子- $\kappa B$ , 产生促炎因子以及促进胰酶提前活化<sup>[17,18]</sup>。然而通过阻断 $Ca^{2+}$ 通道降低钙超载, 从而减少腺泡细胞的凋亡, 在动物模式实验中, 阻断钙释放激活钙通道, 减少了胰腺炎进展的风险, 保护细胞器免受损害, 呈现良好的细胞器官保护作用<sup>[19,20]</sup>。以上研究表明:  $Ca^{2+}$ 信号在AP发生发展中的重要作用, 但血清 $Ca^{2+}$ 与急性胰腺炎POF的相关性, 尚无报道。本研究结果表明: 低血清 $Ca^{2+}$ 血钙为急性胰腺炎POF的独立危险因素, 同时ROC曲线分析, 预测POF的最佳截点1.84 mmol/L, 具有较好的敏感性及特异性。

总之, 血清 $Ca^{2+}$ 是一种测量简便、便宜且应用广泛的生化指标, 对急性胰腺炎POF早期预测具有较好的临床应用价值。但本研究也存在局限性, 样本量较少, 其结论尚需多中心大样本的研究来进一步验证。本研究初步探讨了血清 $Ca^{2+}$ 对胰腺癌预后的判断价值, 为下一步的研究提供了重要的依据。

#### 参考文献

- Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 446-451 [PMID: 24646880 DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158]
- Gao E, Jiang Y, Li Z, Xue D, Zhang W. Association between high mobility group box-1 protein expression and cell death in acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2017; 15: 4021-4026 [PMID: 28440506 DOI: 10.3892/mmr.2017.6496]
- Bruennler T, Hamer OW, Lang S, Gruene S, Wrede CE, Zorger N, Herold T, Siebig S, Rockmann F, Salzberger B, Feuerbach S, Schoelmerich J, Langgartner J. Outcome in a large unselected series of patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 871-876 [PMID: 19621720]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege

# 同行评价

本文构思完善, 统计方法无误, 文章条理较清楚, 具有一定的参考价值。

- SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 5 Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1911-1917 [PMID: 24126632 DOI: 10.1038/ajg.2013.348]
- 6 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 217-222
- 7 陈靖华, 陈恩, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2478-2483
- 8 Huang W, Cane MC, Mukherjee R, Szatmary P, Zhang X, Elliott V, Ouyang Y, Chvanov M, Latawiec D, Wen L, Booth DM, Haynes AC, Petersen OH, Tepikin AV, Criddle DN, Sutton R. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated  $Ca^{2+}$  release. *Gut* 2017; 66: 301-313 [PMID: 26642860 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309363]
- 9 Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One* 2014; 9: e95204 [PMID: 24736693 DOI: 10.1371/journal.pone.0095204]
- 10 李素清, 马小彬, 滑立伟, 庞凤兰, 张坤均. BISAP评分对急性胰腺炎严重程度预后评估的临床价值. *中国老年学* 2013; 33: 4873-4874
- 11 Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159 [PMID: 28381378 DOI: 10.1016/S1499-3872(16)60163-7]
- 12 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
- 13 Criddle DN. Reactive oxygen species,  $Ca^{2+}$  stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium* 2016; 60: 180-189 [PMID: 27229361 DOI: 10.1016/j.ceca.2016.04.007]
- 14 Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 1026-1032 [PMID: 28238002 DOI: 10.12659/MSM.900383]
- 15 Cui J, Xiong J, Zhang Y, Peng T, Huang M, Lin Y, Guo Y, Wu H, Wang C. Serum lactate dehydrogenase is predictive of persistent organ failure in acute pancreatitis. *J Crit Care* 2017; 41: 161-165 [PMID: 28554094 DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.001]
- 16 Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated Serum Triglycerides in the Prognostic Assessment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 586-593 [PMID: 28682990 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000846]
- 17 Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which way to die: the regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology* 2011; 140: 1876-1880 [PMID: 21524653 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.025]
- 18 Tripathi A, Chaube SK. High cytosolic free calcium level signals apoptosis through mitochondria-caspase mediated pathway in rat eggs cultured in vitro. *Apoptosis* 2012; 17: 439-448 [PMID: 22311472 DOI: 10.1007/s10495-012-0702-9]
- 19 Rahimian R, Zirak MR, Seyedabadi M, Keshavarz M, Rashidian A, Kazmi S, Jafarian AH, Karimi G, Mousavizadeh K. Protective effects of tropisetron on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 589-595 [PMID: 28686973 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.067]
- 20 Gerasimenko JV, Gryshchenko O, Ferdek PE, Stapleton E, Hébert TO, Bychkova S, Peng S, Begg M, Gerasimenko OV, Petersen OH.  $Ca^{2+}$  release-activated  $Ca^{2+}$  channel blockade as a potential tool in antip pancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13186-13191 [PMID: 23878235 DOI: 10.1073/pnas.1300910110]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



# 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况

吴兰婷, 刘文兰

吴兰婷, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

吴兰婷, 15级长学制临床(5+3)二班, 主要从事肝纤维化病理机制的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573879; 北京市自然科学基金资助项目, No. 81273668; 首都中医药研究专项重点课题基金资助项目, No. 15ZY03。

作者贡献分布: 本文综述由吴兰婷完成; 刘文兰审校。

通讯作者: 刘文兰, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院。  
wenlanliu1900@ccmu.edu.cn  
电话: 010-83911670

收稿日期: 2017-04-11

修回日期: 2017-05-20

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-08-18

## Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis

Lan-Ting Wu, Wen-Lan Liu

Lan-Ting Wu, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing National Natural Science Foundation, No. 81273668; Key Scientific Project of Capital Traditional Chinese Medicine Research, No. 15ZY03.

Correspondence to: Wen-Lan Liu, Associate Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@ccmu.edu.cn

Received: 2017-04-11

Revised: 2017-05-20

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-08-18

## Abstract

Liver fibrosis is a repair response to chronic liver injury. It is common pathological changes resulting from chronic liver damage or exposure to fibrosis stimulators. Liver fibrosis has become a serious global health problem now. According to recent clinical studies, liver fibrosis or even cirrhosis caused by viral hepatitis in some patients can be reversed after successful treatment. Therefore, studying and understanding the mechanism of liver fibrosis reversal can help to discover new targets of treatment for liver fibrosis. This review discusses the mechanism to reverse liver fibrosis according to studies in recent years and gives an overview of its treatment.

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

Key Words: Liver fibrosis; Reverse; Hepatic stellate cells; Treatment

Wu LT, Liu WL. Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2123-2132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2123>

## 摘要

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应, 多是持续性肝脏损伤或纤维化刺激因子刺激产生的共有病理改变, 是一项严重的全球性健康难题。近年来临床研究发现, 由病毒性肝炎造成肝纤维化或肝硬化的患者, 在

## 背景资料

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应, 多是持续性肝脏损伤或纤维化刺激因子刺激产生的共有病理改变, 是一项严重的全球性健康难题。近年来临床研究发现, 由病毒性肝炎造成肝纤维化或肝硬化的患者, 在成功接受病毒性肝炎治疗后, 其肝纤维化甚至肝硬化发生了逆转现象。

## 同行评议者

张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室



## ■ 研究前沿

肝纤维化以及肝硬化主要是慢性肝病造成的, 已经成为世界性的难题。目前临床对晚期肝硬化唯一有效的方法仍是肝移植。但是这种技术的应用受限, 况且肝纤维化初期临床表现不明显, 易被人们所忽视。因此肝纤维化有无逆转的可能性, 对于研究治疗方法是一个关键性的环节。

成功接受病毒性肝炎治疗后, 其肝纤维化甚至肝硬化发生了逆转现象。因此研究和了解肝纤维化逆转的机制有利于发现新的针对肝纤维化的治疗靶向。本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作一综述, 以期为肝纤维化的研究提供帮助。

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

关键词: 肝纤维化; 逆转; 肝星状细胞; 治疗

**核心提要:** 研究和了解肝纤维化逆转的机制有利于发现新的针对肝纤维化的治疗靶向。本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作一综述, 以期为肝纤维化的研究提供帮助。

吴兰婷, 刘文兰. 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2123-2132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2123>

## 0 引言

时至今日, 除了去除根本发病原因以及肝移植以外, 在临床上并无对于肝纤维化有效可行的疗法<sup>[1]</sup>。这让肝纤维化成为除癌症外急需临床医学研究的领域。

目前认为, 肝纤维化时肝组织中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的病理性改变是由于控制ECM形成及降解的稳态机制失调所致。任何原因使得ECM形成过多或降解减少均可导致ECM过度沉积。肝纤维化过程中肝细胞会发生持续、反复的坏死或炎症, 大量纤维增生同时伴有纤维降解的相对或绝对不足, 细胞外基质在肝内大量沉积并最终演变为肝硬化。而一旦发展为肝硬化, 患者则处于极高危的患肝细胞癌的风险中<sup>[2]</sup>。肝纤维化如果进展为肝硬化甚至肝细胞癌, 会出现一系列并发症如食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水、肝肾综合征等, 给患者带来巨大的痛苦甚至威胁其生命<sup>[3,4]</sup>。

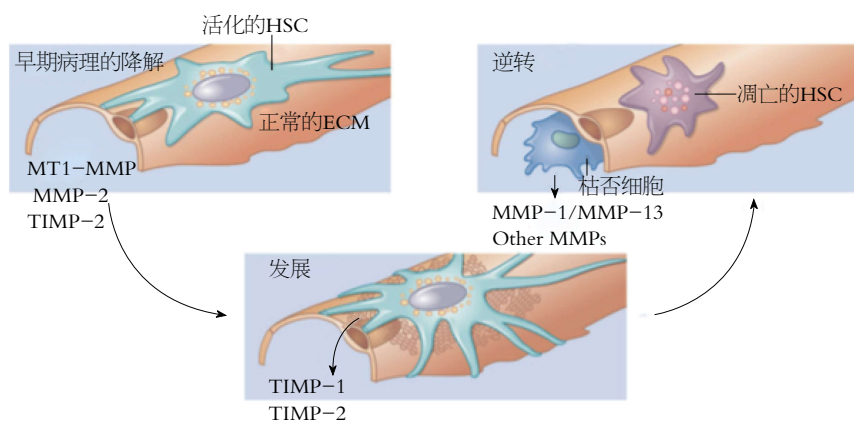
## 1 肝纤维化的可逆性

肝纤维化以及肝硬化主要是慢性肝病造成的, 已经成为世界性的难题。目前临床对晚期肝硬化唯一有效的方法仍是肝移植。但是, 即使在一些发达国家, 由于可利用的捐献器官少并且接受移植者的病情复杂化, 限制了这种技术的

应用。况且肝纤维化初期临床表现不明显, 易被人们所忽视。因此肝纤维化有无逆转的可能性, 对于研究其治疗方法是一个关键性的环节。

关于肝纤维化可逆的现象很早就已经被提出了。Popper和Udenfreind<sup>[5]</sup>在1970年发表的文章中提出此观点并强调了酶促过程对肝纤维化逆转的重要性。近年来, 学者也进行了大量实验及临床研究, 以探讨肝纤维化的可逆性。在一些动物模型上, 如CCl<sub>4</sub>(carbon tetrachloride)模型、大鼠胆管结扎梗阻性模型、血吸虫性模型、硫乙酰胺模型等证明了肝纤维化是可逆的<sup>[6-10]</sup>。对于临床患者, 也逐渐有一些证据证明人类的肝纤维化也是可逆的。例如血色病、Wilson病、原发性胆汁性肝硬化<sup>[11,12]</sup>等。其中一些现象被认为是肝纤维化逆转的决定性因素, 包括: 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的减少, 巨噬细胞分泌胶原酶的增加(在机体创伤修复过程中, 巨噬细胞能大量分泌多种生物活性物质以及酶类物质, 其中酶类物质主要包括胶原酶、弹性蛋白酶、纤溶酶原激活剂等, 直接引导着机体修复的整体进程), 以及组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMP)含量的降低等<sup>[13]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解ECM的主要酶系, 而其组织抑制因子TIMP通过抑制MMP, 阻止ECM的降解, 从而形成或促进肝纤维化。活化的HSC由于缺乏致纤维化的细胞因子可能经历衰老和受体介导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

那么肝硬化又是否可逆呢? 第1篇有关人类肝硬化逆转的文章“Regression of Human Cirrhosis: Morphologic Features and the Genesis of Incomplete Septal Cirrhosis”, 由Ian R. Wanless, Eisuke Nakashima以及Morris Sherman发表<sup>[15]</sup>。在他们的文章中, Wanless和他的同事描述了一个由乙型肝炎病毒诱发肝硬化的患者, 经拉米夫定治疗后肝硬化有明显逆转的现象。受此现象影响, 他们继续进行深入研究, 观察到该逆转过程的微观特点, 他们称之为“肝修复复合体”。并且基于研究得出了“小叶间隔和实质中大部分纤维化区域可以被逆转为正常形态”的结论<sup>[16]</sup>。而后, Xu等<sup>[17]</sup>研究发现慢性乙型肝炎患者经过长期的(实验为10年)拉米夫定治疗后, 19例患者中有4例肝纤维化/肝硬化得到了完全逆转, 9例患者肝纤维化/肝硬



### ■ 相关报道

Huang等的Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis一文提供了肝纤维化可以逆转的证据并整理了HSC对肝纤维化的调控机制。

图1 慢性肝病中早期病理的基质降解、纤维化发展、纤维化的逆转机制。肝星状细胞的活化是肝纤维化的重要环节。摘自文献[69]。HSC: 肝星状细胞; ECM: 细胞外基质; MMP: 基质金属蛋白酶。

化程度得到不同程度改善, 但是仍有6例患者的肝纤维化/肝硬化状况没有得到改善。由此证明慢性乙型肝炎患者经长期拉米夫定治疗可以改善病情恶化, 并有实现肝纤维化/肝硬化逆转的可能。Zimmermann和Tacke<sup>[18]</sup>提出: 近期临床研究中病毒性肝炎患者治疗成功的例子, 显示出肝纤维化甚至肝硬化均可能被逆转。

总的来说, 积累的资料证明, 肝纤维化是可以逆转的, 肝硬化的逆转也是可能的。但肝硬化的完全逆转例子较少, 且在研究样本中完全逆转的患者所占比例较低, 因此, 肝硬化的可逆性仍有待研究。可以预见, 这些能够逆转肝纤维化的方法将利于抗纤维化技术的发展, 使纤维化基质降解为正常组织<sup>[19]</sup>。

## 2 肝纤维化逆转的途径

关于肝纤维化逆转的途径, 2015年Zimmermann提出肝纤维化的逆转主要遵循四个机制, 包括: (1)终止肝脏所受到的慢性损伤; (2)抑制肝脏炎症反应; (3)减弱肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)活化作用; (4)降解基质。同年, Scott L. Friedman也发表文章, 认为逆转肝纤维化的主要靶向为: (1)控制发病原; (2)减轻肝脏损伤; (3)抑制MFB活化; (4)刺激基质降解; (5)促进细胞凋亡或促进活化的星状细胞逆转。下面就近年来研究的肝纤维化逆转途径进行归纳与总结。

2.1 控制发病原 正如酒精性肝纤维化应先戒酒, 慢性病毒性肝炎给予抗病毒治疗, 血吸虫性肝纤维化给予吡喹酮杀灭血吸虫, 以及用静脉切放血术治疗遗传性血色沉着症(静脉切放血术是治疗这类卟啉症的方法之一: 静脉切开放血以耗竭过多储存铁, 口服氯喹均能

改善皮损, 一些患者甚至长期消退)等等<sup>[20]</sup>。控制发病原, 减轻肝脏的炎症损伤, 是首先要做并且非常重要的事。因减轻炎症坏死, 就能减少转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )等细胞因子的释放, 进而减少刺激HSC活化的因素, 减少ECM的产生。在啮齿类动物肝纤维化模型的研究发现, 移除病原体、中断发病原刺激下的肝纤维化可以得到逆转。此结论已经在CCl<sub>4</sub><sup>[8-10]</sup>、酒精以及胆道结扎(bile duct ligation, BDL)<sup>[11,12]</sup>诱发肝纤维化的模型中得以证实<sup>[13]</sup>。

2.2 抑制HSC活化, 促进HSC表型逆转或凋亡 HSC是肝脏间质细胞之一, 位于窦周间隙, 正常情况下HSC呈静止状态, 在肝脏中的生理功能主要有参与维生素A的代谢, 储存脂肪的功能, HSC的胞浆中含有类视黄醇物质的脂滴, 是维生素A的主要储存处, HSC还有调节血管和肝窦血流的作用。在病理条件下如肝脏受到物理、化学及病毒感染生物因素的刺激时, HSC增殖并激活, 转变为MFB<sup>[21]</sup>, 表达 $\alpha$ -平滑肌动蛋白、合成ECM等。在CCl<sub>4</sub>和BDL诱发的大鼠肝纤维化模型中, HSC的减少可以显著地减弱肝纤维化以及肝脏损伤<sup>[22]</sup>。自然杀伤细胞(natural killer, NK)和NKT也涉及肝纤维化逆转的过程。被干扰素 $\alpha$ 激活后, NK与NKT迅速杀死HSC。此外, 近期研究<sup>[23,24]</sup>表明, 除了细胞衰老和凋亡, 活化的肝星状细胞也可以在肝纤维化逆转进程中恢复到静息表型。

减少活化的HSC数量是逆转肝纤维化的关键之一。3个减少活化HSC的途径是: (1)促进细胞凋亡<sup>[25]</sup>; (2)促进细胞衰老<sup>[21]</sup>; (3)逆转为静息表型<sup>[23]</sup>(图1)。促进活化HSC的凋亡从而

### 创新盘点

本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作综述,总结了肝纤维化的多方面逆转机制,并以图文结合的形式阐释部分机制。

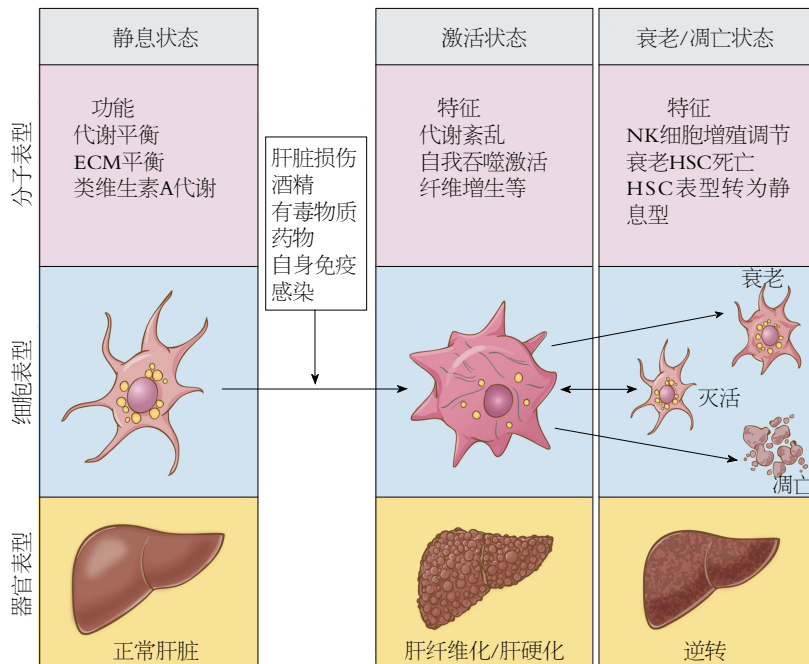


图2 HSC在正常肝脏和纤维化的肝脏中的功能、特点及表型. 摘自文献[3]. ECM: 细胞外基质.

逆转肝纤维化已经在啮齿动物实验模型(胆管结扎和CCl<sub>4</sub>模型)中被证明. 细胞衰老从遗传角度看是一个细胞超过其限定的增殖能力后的调控过程. 实验性肝纤维化模型中HSC经历衰老后积累, 衰老的HSC在体内仍可被NK细胞定向清除, 因此也对肝纤维化的逆转起作用. 关于啮齿类动物肝纤维化模型中将活化的HSC逆转为静息表型也有充足的证据<sup>[24]</sup>. 然而, 这些被恢复为静息表型的细胞保留了重新被肝纤维化刺激因素刺激的能力, 且刺激效果更加显著. 目前对于这三种在体内肝纤维化逆转的方法(衰老、凋亡、逆转为静息表型)并不清楚哪一种是对减少活化的HSC最重要的. 但是近年的实验证据表明, 将活化的HSC逆转为静息表型与细胞衰老和凋亡相比, 更占主导地位<sup>[3]</sup>(图2).

**2.3 TGF- $\beta$ /Smad信号通路** TGF- $\beta$ 可以增加ECM中胶原蛋白、纤黏连蛋白的含量和抑制ECM的降解, 对细胞的形态发生、增殖和分化过程起着重要作用, 有利于胚胎发育和细胞修复. TGF- $\beta$ 是肝纤维化发病机制中的关键调节物. TGF- $\beta$ 1可以促进HSC合成胶原、纤维连接蛋白及蛋白多糖等细胞外基质<sup>[26]</sup>. TGF- $\beta$ 1与其相应的受体结合后可发挥其生物学效应. 被活化的TGF- $\beta$ 1受体通过Smad(Smad是TGF- $\beta$ 超家族的特异性受体后信使分子, 介导TGF- $\beta$ 1信号从细胞膜传入细胞核的过程.)等蛋白分

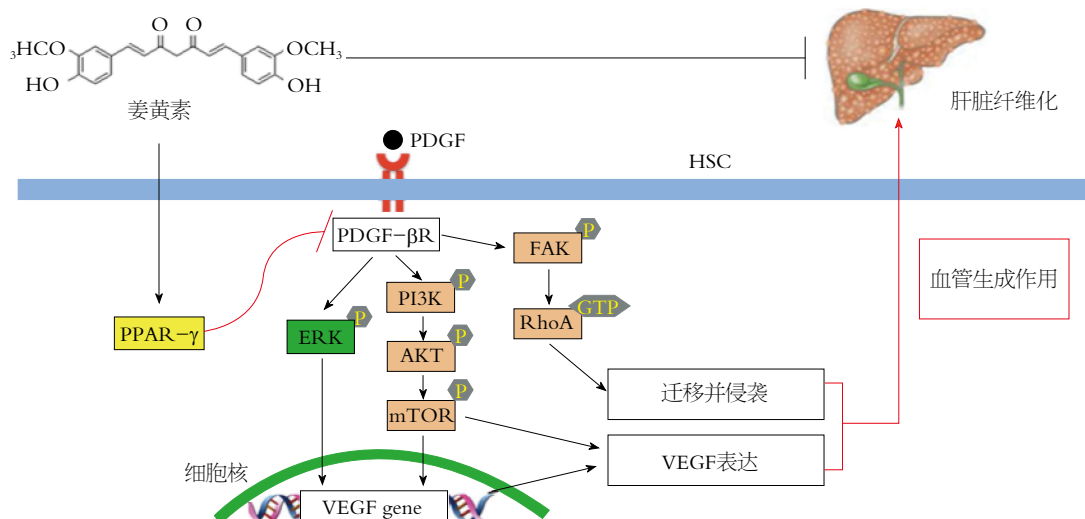
子, 使该信号在胞内逐级传递直至转位细胞核内, 从而调控目的基因表达. TGF- $\beta$ /Smad信号通路在HSC的激活、降解以及ECM积累中起重要作用. 当肝脏受损时, 肝脏内大量TGF- $\beta$ 1与HSC表面的活性T $\beta$ R II (TGF- $\beta$ 受体II)结合, 并吸引T $\beta$ R I, 形成信号复合物. T $\beta$ R I与受体Smad结合, 使受体Smad MH2区的SSXS结构域被磷酸化活化, 因而受体Smad与T $\beta$ R I分离并进入HSC, T $\beta$ R I与通用型Smad结合, 并一起转移至细胞核内, 与DNA转录因子结合, 激活目的基因复制转录, 最终导致大量胶原产生, 引起肝纤维化<sup>[27]</sup>.

槲寄生生物碱可以通过抑制HSC活化、抑制TGF- $\beta$ 1/Smad 2和Smad 7信号通路, 来减少ECM积累. 揭示了槲寄生生物碱可以用于调控肝纤维化进程<sup>[28]</sup>.

Shi等<sup>[29]</sup>研究发现绿原酸也具有抑制HSC活化的能力, 同时可以抑制TGF- $\beta$ 1和血管内皮生长因子的产生, 但是具体作用机制有待进一步研究.

**2.3.1 脂多糖/TLR4信号通路:** Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子, 也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁. TLR是单个的跨膜非催化性蛋白质, 可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子. 当微生物突破机体的物理屏障, 如皮肤、黏膜等时, TLR可以识别他们并激活





#### 应用要点

结合不同肝纤维化逆转机制, 对于研究相关治疗靶点有参考价值。同时通过对相关机制的整理, 指出今后还需深入研究的方向。

图3 姜黄素通过PPAR- $\gamma$ 激活机制作用于HSC。摘自文献[36]。PDGF: 血小板源性生长因子; HSC: 肝星状细胞; PPAR- $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇-3激酶; VEGF: 血管内皮生长因子。

产生细胞免疫应答。目前, 在哺乳动物及人类中已经发现的人TLRs家族成员有11个。脂多糖/TLR4是TLR中最早被发现的1个, 其配体主要是脂多糖。在用CCl<sub>4</sub>建立肝纤维化模型的实验过程中发现, 肝组织损伤程度与TLR4呈正相关<sup>[30]</sup>。HSC受到自身表面的脂多糖/TLR4的调控。脂多糖能通过HSC表面的TLR4信号转导, 活化核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和c-Jun氨基端激酶, 促进炎症因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、单核细胞趋化蛋白1、细胞间黏附分子1和血管细胞黏附分子1的表达, 增强炎症反应, 最终促进肝的纤维化<sup>[31,32]</sup>。Qian等<sup>[33]</sup>提出有力证据, 表明槐果碱对肝纤维化的治疗效果是通过抑制HSC活化和增殖达成的。槐果碱对TLR4信号通路表现出很强的阻碍作用。

**2.3.2 FAK-ERK信号通路:** 有研究指出, 丹参的一个主要生物活性成分——单体IH764-3能够抑制HSC增殖并在体外实验中诱导活化的HSC凋亡。相关机制为抑制黏着斑激酶-细胞外信号调节激酶(focal adhesion kinase-extracellular signal-regulated kinase, FAK-ERK)信号传导通路<sup>[34]</sup>。FAK是整合素信号转导系统中的重要细胞因子。FAK发生磷酸化而活化, 激活下游的蛋白激酶, 其中, 蛋白激酶B被激活后通过调节其下游靶蛋白来调节细胞的黏附、迁移、增殖等活动。FAK的C端包含一个黏着斑定位序列, 其作用是促进FAK定位于黏着斑。黏着斑激酶相关非激酶(FAK-related non-kinase,

FRNK)是FAK单独表达C末端结构域产生的一个FAK相关非激酶蛋白, 虽然FRNK缺乏激酶区, 但可以作为FAK的一种内源性抑制因子, 通过与FAK竞争在黏着斑上的结合位点参与体内FAK功能的负向调节。在FAK活化后, 可通过丝裂原蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)途径引起级联反应, 该信号传导通路可参与细胞迁移、增殖等多种功能活动。随着FAK及其磷酸化水平的上调, ERK磷酸化水平增加, HSC胶原合成增加; FRNK过表达后, 随FAK表达下调, ERK磷酸化水平降低, HSC胶原合成受到抑制。这便是FAK-ERK信号传导通路参与FRNK使HSC胶原合成能力降低的机制。

**2.3.3 PPAR通道:** 过氧化物酶体增殖物激活受体PPAR是一种配体激活受体, 因由过氧化物酶体增殖物激活而得名, 包括PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta$ 、PPAR- $\gamma$  3种表型<sup>[35]</sup>。研究发现, PPAR- $\gamma$ 激动剂能抑制HSC的活化, 且活化的HSC中PPAR- $\gamma$ 的相关表达减少。由此可见, 通过上调PPAR- $\gamma$ 的表达可以抑制HSC增殖和凋亡, 从而逆转肝纤维化。

Zhang等<sup>[36]</sup>实验总结出, 姜黄素在肝纤维化进程中减弱血管生成可能通过PPAR- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )激活机制作用于HSC(图3)。

**2.3.4 血小板源性生长因子通道:** 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种重要的促有丝分裂因子, 具有刺激特定

### ■名词解释

**细胞外基质 (ECM):** 是由细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子, 主要是一些多糖和蛋白或蛋白聚糖。这些物质构成复杂的网架结构, 支持并连接组织结构、调节组织的发生和细胞的生理活动。目前认为, 肝纤维化时肝组织中ECM的病理性改变是由于控制ECM形成及降解的稳态机制失调所致。

**肝星状细胞 (HSC):** 肝星状细胞是ECM的主要来源, HSC激活并转化为肌成纤维细胞样细胞, 各种致纤维化因素均把HSC作为最终靶细胞。正常情况下肝星状细胞处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, 肝星状细胞被激活, 其表型由静止型转变为激活型。

细胞群分裂增殖的能力。在生理状态下, PDGF以 $\alpha$ 颗粒的形式储存于血小板中, 当血液凝固时由崩解的血小板释放出来并且被激活, 具有刺激特定细胞趋化与促进特定细胞生长的生物活性; 在肝受损时, PDGF被巨噬细胞、血小板、浸润的炎细胞、受损的内皮细胞及激活的HSC大量分泌, 并刺激间质HSC增殖, 转化为肌纤维样母细胞, 并促使HSC迁移, 聚集于炎症受损区。而肌纤维样母细胞合成大量ECM沉积于肝细胞间质, 促进肝纤维化发生。有多种信号分子是PDGF受体的底物。这些分子基本都含有一个SH-2的结构区域, 在其被活化后可启动多种信号传导通路, 主要有MAPK、Janus激酶/STAT、磷脂酰肌醇3-激酶等通路, 统称为PDGF通道。

PDGF包含PDGF-AA、BB、AB, 而PDGF-BB在HSC的增殖中演绎着重要角色。PDGF-BB是HSC的促细胞分裂剂, 可以促进肝纤维化。在肝纤维化的发生过程中, PDGF-BB可被多种细胞分泌<sup>[37]</sup>。Liu等<sup>[38]</sup>认为高剂量的大豆异黄酮(soy isoflavone, SI)可以显著地抑制经硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化。其原因是其阻止了HSC活化和增殖。在一个体外实验中, SI中的染料木黄酮成分, 被证实阻止了HSC的增殖和活化。一些研究者<sup>[39-41]</sup>用实验验证, SI可以降低HSC的增殖和活化。SI可以降低血小板源性生长因子PDGF-BB水平。

**2.3.5 骨髓间充质干细胞:** 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)有分泌多种生长因子和细胞因子的能力, 可以逆转肝纤维化并加强肝细胞功能。BM-MSCs显著减少HSC中 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白的产生以及降低活化HSC的生存能力, 诱导活化HSC的细胞凋亡<sup>[42]</sup>。

**2.3.6 Snail-1转录因子:** 近年来研究<sup>[43]</sup>发现, 在肝纤维化进程中Snail-1转录因子可以影响HSC活化。在脊椎动物体内Snail-1被ERK2、NF- $\kappa$ B和磷脂酰肌醇3-激酶等不同的信号通路激活<sup>[44-46]</sup>, 这些通路全部与HSC的活化有关。一些人也认为Snail-1的超表达与ECM的沉积相关联。

Gordillo-Bastidas等<sup>[47]</sup>研究得出, 咖啡因(caffeine, CFA)抑制转录因子Snail-1, 下调纤维发生的相关基因表达并且激活Nrf2诱导的抗氧化酶系统, 阻止炎症反应和肝纤维化。有流

行病学调查数据指出, CFA可以阻止慢性肝病的发展, 并且减轻病情的严重性<sup>[48,49]</sup>。体外实验显示出, 慢性肝脏损伤大鼠体内CFA治疗减弱了Snail-1的表达, 说明CFA有防止HSC活化与增殖的良好影响<sup>[50,51]</sup>。

**2.3.7 A2AR拮抗剂:** A2AR的活化可以促进HSC的活化。Raskovalova等<sup>[52]</sup>和Chiang等<sup>[53]</sup>实验验证在适量乙醇摄入和在体内暴露CCl<sub>4</sub>时, A2AR拮抗剂可以减弱HSC的活化。应用A2AR拮抗剂不仅在实验第2周的模型中阻止了纤维化进程, 也在第5周逆转了肝纤维化。

**2.3.8 LXRb:** 经CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠体内, TGF- $\beta$ 刺激HSC的实验发现, 肝脏X受体(liver X receptors, LXRs)在五加酸减轻肝纤维化中作为调节信号。Bai等<sup>[54]</sup>研究得出结论, 认为五加酸可以激活LXRa和LXR, 通过激活LXRb阻止活化HSC, 进而有逆转CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化的可能。

**2.4 抑制ECM生成和促进ECM降解** 正常情况下纤维生成同时伴以纤维降解。肝纤维化时MMP在早期生成总量虽也略增, 但不及纤维生成明显, 而后期MMP日趋减少以至降解活性不足, 此为肝纤维化形成的机制之一, 也可由此入手逆转肝纤维化。MMP是一类依赖Ca<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>的内源性蛋白酶, 肝内主要由HSC、Kuffer细胞合成, 中性pH条件下可降解多种ECM成分。参与ECM降解的主要是MMP-2。通过肝纤维化可逆性模型研究发现MMP-2基因表达升高了18倍, 当给予CCL<sub>4</sub> 4 wk后停药, 肝纤维化则自发退变, 逆转PCR测定发现MMP-2一直保持较高水平达(76%-88%)<sup>[55]</sup>。在肝纤维化逆转阶段MMP-2表达增加的意义在于其有助于降解组织中过剩的IV型胶原, 以促进肝脏正常结构的恢复<sup>[56]</sup>。

也可通过增加内源基质降解酶活性或者中和天然拮抗剂, 特别是TIMP的拮抗剂, 来逆转肝纤维化。目前已经有了将TIMP拮抗剂成功应用于动物模型的研究<sup>[57]</sup>, 但是对于人类的实验还没有进展。在很多动物模型试验中应用单克隆抗体胶原交联酶赖氨酰氧化酶2<sup>[58]</sup>。目前认为没有充分交联的胶原更有可能被内源胶原酶降解, 但还需要额外的研究。尽管如此, 很多学者正在进行临床尝试, 在肝和肺纤维化中测试这个方法<sup>[59]</sup>。

高迁移率族蛋白1(High mobility group

box-1 protein, HMGB1)可激活纤维蛋白酶, 还能诱导MMP-2、MMP-9的活化, 这样HMGB1就能直接地诱导细胞运动和间接地促进ECM降解, 从而有利于细胞迁移、细胞侵袭、肿瘤生长和转移。由于HMGB1与肿瘤的发生有如此密切的相关性, 使其成为具有希望的抗肿瘤治疗的靶向分子。

Chen等<sup>[60]</sup>在体外实验中发现了新的分子靶点。他们认为在通过晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation end, RAGE)通路激活的纤维化发生过程中血清高迁移率族蛋白-1(Serum high mobility group box 1, HMGB-1)与TGF- $\beta$ 产物及胶原沉积有明确关联。被CCl<sub>4</sub>处理的SD大鼠第2周尾部静脉注射RAGEsiRNA, 第6周显示出血清中炎症细胞因子, NF- $\kappa$ B, III型前胶原以及肝纤维化水平的降低, 这表明HMGB-1/RAGE可能是逆转肝纤维化的一个新的研究靶点。

**2.5 新兴逆转途径** 近年来研究发现, 调节细胞因子微环境和改变炎症细胞组成是新兴的逆转肝纤维化途径。有趣的是, 代表性地被认为有促进肝纤维化和促进生成血管作用的血管内皮生长因子也可能是肝纤维化逆转所需要的条件<sup>[59]</sup>。这意味着在探索逆转途径的时候我们不能只一味地研究那些可以逆转肝纤维化的因素, 还应关注到其他所需要的重要因素。

半乳糖凝集素3蛋白是在炎症反应中显著增多的半乳凝素<sup>[61-63]</sup>, 近年在一些疾病模型中被认为与纤维化的发病机制有关。Traber等<sup>[64]</sup>研究证实, 在毒素诱导的大鼠肝纤维化模型中半乳凝素复合糖类物质可以促进肝纤维化的逆转, 并且与降低门静脉高压有联系。Cha等<sup>[65]</sup>认为, 支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA)通过抑制TGF- $\beta$ 1, 下调对Smad-4、TIMP-1和Col1a2刺激的反应。此外, BCAA抑制肝细胞癌的血管再生及细胞增殖并加大肝脏癌细胞的凋亡。

### 3 肝纤维化治疗概况

目前临床对肝脏纤维化的治疗主要有以下几个方向: (1)保护肝细胞: 如熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、前列腺素E等药物能在各种慢性肝病中保护肝细胞并且抑制其凋亡; (2)抑制或中和细胞因子活性: 如抑制PDGF和TGF- $\beta$ 等调控HSC活化从而抑制纤维化发生; (3)抑

制HSC活性或者促进HSC凋亡: 目前临床治疗常用干扰素阻止HSC的增殖和活化, 减少I、III型胶原成分mRNA的转录, 从而减少ECM的表达。索拉非尼是一种多效激酶抑制剂, 体外实验表明其可以抑制肝纤维化的大鼠和患者肝脏中的HSC活性, 促进其凋亡。沙格雷酯是5-TH2A和5-TH2B受体拮抗剂, 因其可以减轻肝硬化模型肝脏的炎症及降低HSC活性, 有可能被用于肝纤维化的治疗<sup>[66]</sup>; (4)直接抑制肝脏ECM的合成和分泌: 如秋水仙碱直接抑制肝细胞内微管形成、干扰胶原分泌、促进胶原降解, 从而抑制肝脏ECM的合成与分解; (5)改善肝脏微循环: Liu等<sup>[67]</sup>证实HGF具有促新生血管生成作用, 从而改善机体局部微循环, 促进肝功能恢复; (6)基因治疗: 有研究证实rIL-10基因在肝组织中高表达可能通过直接或间接抑制或下调肝组织内肿瘤坏死因子和COX-2的表达而抑制HSC的活化起到抗纤维化作用。Huang等<sup>[68]</sup>证实转染rIL-10可减轻大鼠肝纤维化; (7)中药治疗: 很多中药具有清除氧自由基及抗氧化促进肝细胞再生、增加肝血流量, 改善肝脏微循环、改善缺血缺氧的作用。主要是抑制HSC活化和抑制胶原纤维生成及降解现有胶原、阻断特定信号通路等途径发挥抗肝纤维化作用。

### 4 总结与展望

肝纤维化的形成机制非常复杂, 而HSC的活化与增殖作为肝纤维化的中心环节已得到公认。肝纤维化的可逆性为肝纤维化的治疗提供了很多潜在的方法。目前将HSC作为肝纤维化治疗的靶点已看到可观的前景。但绝大部分研究仍处于动物实验阶段, 并不能完全效仿人类肝病致病因素。在动物实验中有效的方案是否在人体具有同样的效果等问题还有待研究。且除HSC相关途径外其他的逆转途径也不容忽视, 需继续研究。肝纤维化的治疗虽已取得较大进展, 但由于作用靶位单一, 往往导致疗效并不理想。因此, 进一步完善肝纤维化的分子机制, 探索有效的抗肝纤维化方案仍然是研究的重点。

### 5 参考文献

- 1 Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39 Suppl 1: S60-S63 [PMID: 26206574 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.015]
- 2 Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging

### 同行评价

作为综述文章整理了近年来有关肝纤维化逆转的机制和治疗概况。本文多处使用清晰的插图, 可以直观地解释肝纤维化的机制。



- Therapies. *Dig Dis* 2015; 33: 504-507 [PMID: 26159266 DOI: 10.1159/000374098]
- 3 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 4 Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79 [PMID: 19568569 DOI: 10.4103/1319-3767.45072]
- 5 Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med* 1970; 49: 707-721 [PMID: 4924592 DOI: 10.1016/S0002-9343(70)80135-8]
- 6 Morcos SH, Khayyal MT, Mansour MM, Saleh S, Ishak EA, Girgis NI, Dunn MA. Reversal of hepatic fibrosis after praziquantel therapy of murine schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 314-321 [PMID: 3985273 DOI: 10.4269/ajtmh.1985.34.314]
- 7 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/JCI24282]
- 8 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549 [PMID: 9691091 DOI: 10.1172/JCI1018]
- 9 Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, Sands E, Suliman I, Trim N, Knorr A, Arthur MJ, Benyon RC, Iredale JP. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004; 126: 1795-1808 [PMID: 15188175 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.009]
- 10 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557 [PMID: 11247901 DOI: 10.1136/gut.48.4.548]
- 11 Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997; 126: 682-688 [PMID: 9139553 DOI: 10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00002]
- 12 王宝恩. 肝纤维化及肝硬化的可逆性. *医学研究通讯* 2003; 32: 4-5
- 13 Liu X, Xu J, Brenner DA, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. *Curr Pathobiol Rep* 2013; 1: 209-214 [PMID: 24000319 DOI: 10.1007/s40139-013-0018-7]
- 14 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S84-S87 [PMID: 16958681 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04584.x]
- 15 Chejfec G. Controversies in pathology. Is cirrhosis of the liver a reversible disease? *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1585-1586; discussion 1592-1593 [PMID: 11079002 DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<1585:CIP>2.0.CO;2]
- 16 Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1599-1607 [PMID: 11079009 DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<1599:ROHC>2.0.CO;2]
- 17 Xu B, Lin L, Xu G, Zhuang Y, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, Wu S, Bao S, Cai W, Xie Q. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 372-378 [PMID: 25167956 DOI: 10.1111/jgh.12718]
- 18 Zimmermann HW, Tacke F. In search of the magic bullet: can liver inflammation and fibrosis be reversed with medications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 1139-1141 [PMID: 26138749 DOI: 10.1586/17474124.2015.1063417]
- 19 Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443-446 [PMID: 10716665 DOI: 10.1136/gut.46.4.443]
- 20 Duseja A. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis-another evidence. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 167-168 [PMID: 25755493 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.007]
- 21 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]
- 22 Puche JE, Lee YA, Jiao J, Aloman C, Fiel MI, Muñoz U, Kraus T, Lee T, Yee HF, Friedman SL. A novel murine model to deplete hepatic stellate cells uncovers their role in amplifying liver damage in mice. *Hepatology* 2013; 57: 339-350 [PMID: 22961591 DOI: 10.1002/hep.26053]
- 23 Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, Iwaisako K, Moore-Morris T, Scott B, Tsukamoto H, Evans SM, Dillmann W, Glass CK, Brenner DA. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9448-9453 [PMID: 22566629 DOI: 10.1073/pnas.1201840109]
- 24 Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, Dapito DH, Mu X, Hsu CC, Pradere JP, Friedman RA, Schwabe RF. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1073-1083.e22 [PMID: 22750464 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.036]
- 25 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- 26 俞蕾敏, 吕宾. TGF-β<sub>3</sub>mad信号转导通路与肝纤维化的关系. *国际消化病杂志* 2008; 28: 397-400
- 27 Cao S, Yaqoob U, Das A, Shergill U, Jagavelu K, Huebert RC, Routray C, Abdelmoneim S, Vasdev M, Leof E, Charlton M, Watts RJ, Mukhopadhyay D, Shah VH. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 2379-2394 [PMID: 20577048 DOI: 10.1172/JCI41203]
- 28 Jiang Y, Wang C, Li YY, Wang XC, An JD, Wang YJ, Wang XJ. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-β/Smad interference. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 230-238 [PMID:

- 25456431 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.028]
- 29 Shi H, Dong L, Bai Y, Zhao J, Zhang Y, Zhang L. Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 623: 119-124 [PMID: 19786014 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.09.026]
- 30 朱晓静, 张峰, 孔德松. 脂多糖/Toll样受体4信号转导与肝纤维化的研究进展. *中国药理学与毒理学杂志* 2013; 27: 106-108
- 31 Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37: 1043-1055 [PMID: 12717385 DOI: 10.1053/jhep.2003.50182]
- 32 Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, DuPont HL, Shah VH. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 893-899 [PMID: 22173161 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.013]
- 33 Qian H, Shi J, Fan TT, Lv J, Chen SW, Song CY, Zheng ZW, Xie WF, Chen YX. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1822-1832 [PMID: 24587659 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1822]
- 34 Liu L, Wei J, Huo X, Fang S, Yao D, Gao J, Jiang H, Zhang X. The Salvia miltiorrhiza monomer IH764-3 induces apoptosis of hepatic stellate cells in vivo in a bile duct ligation-induced model of liver fibrosis. *Mol Med Rep* 2012; 6: 1231-1238 [PMID: 22971838 DOI: 10.3892/mmr.2012.1076]
- 35 鲍佳春, 袁凤来, 陆伟国. 肝星状细胞激活与增殖相关信号转导通路在肝纤维化中的作用及机制. *中国临床药理学与治疗学* 2009; 14: 455-459
- 36 Zhang F, Zhang Z, Chen L, Kong D, Zhang X, Lu C, Lu Y, Zheng S. Curcumin attenuates angiogenesis in liver fibrosis and inhibits angiogenic properties of hepatic stellate cells. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 1392-1406 [PMID: 24779927 DOI: 10.1111/jcmm.12286]
- 37 Li JF, Chen BC, Lai DD, Jia ZR, Andersson R, Zhang B, Yao JG, Yu Z. Soy isoflavone delays the progression of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 341-349 [PMID: 20969492 DOI: 10.3109/00365521.2010.525662]
- 38 Liu XJ, Yang L, Mao YQ, Wang Q, Huang MH, Wang YP, Wu HB. Effects of the tyrosine protein kinase inhibitor genistein on the proliferation, activation of cultured rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 739-745 [PMID: 12174389 DOI: 10.3748/wjg.v8.i4.739]
- 39 Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development. *Development* 2003; 130: 4769-4784 [PMID: 12952899 DOI: 10.1242/dev.00721]
- 40 Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, Lee LB, McMahon G, Gröne HJ, Lipson KE, Huber PE. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2005; 201: 925-935 [PMID: 15781583 DOI: 10.1084/jem.20041393]
- 41 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283-1316 [PMID: 10508235]
- 42 Jang YO, Jun BG, Baik SK, Kim MY, Kwon SO. Inhibition of hepatic stellate cells by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hepatic fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 141-149 [PMID: 26157751 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.141]
- 43 Scarpa M, Grillo AR, Brun P, Macchi V, Stefani A, Signori S, Buda A, Fabris P, Giordani MT, De Caro R, Palù G, Castagliuolo I, Martines D. Snail1 transcription factor is a critical mediator of hepatic stellate cell activation following hepatic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G316-G326 [PMID: 21088236 DOI: 10.1152/ajpgi.00141.2010]
- 44 Bachelder RE, Yoon SO, Franci C, de Herreros AG, Mercurio AM. Glycogen synthase kinase-3 is an endogenous inhibitor of Snail transcription: implications for the epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2005; 168: 29-33 [PMID: 15631989 DOI: 10.1083/jcb.200409067]
- 45 Barberà MJ, Puig I, Domínguez D, Julien-Grille S, Guaita-Esteruelas S, Peiró S, Baulida J, Francí C, Dedhar S, Larue L, García de Herreros A. Regulation of Snail transcription during epithelial to mesenchymal transition of tumor cells. *Oncogene* 2004; 23: 7345-7354 [PMID: 15286702 DOI: 10.1038/sj.onc.1207990]
- 46 Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003; 278: 21113-21123 [PMID: 12665527 DOI: 10.1074/jbc.M211304200]
- 47 Gordillo-Bastidas D, Ocegüera-Contreras E, Salazar-Montes A, González-Cuevas J, Hernández-Ortega LD, Armendáriz-Borunda J. Nrf2 and Snail-1 in the prevention of experimental liver fibrosis by caffeine. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9020-9033 [PMID: 24379627 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9020]
- 48 Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia* 2010; 81: 297-305 [PMID: 19825397 DOI: 10.1016/j.fitote.2009.10.003]
- 49 Gressner OA. Less Smad2 is good for you! A scientific update on coffee's liver benefits. *Hepatology* 2009; 50: 970-978 [PMID: 19610047 DOI: 10.1002/hep.23097]
- 50 Gressner OA, Lahme B, Rehbein K, Siluschek M, Weiskirchen R, Gressner AM. Pharmacological application of caffeine inhibits TGF-beta-stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPARGgamma and SMAD2/3-dependent pathways. *J Hepatol* 2008; 49: 758-767 [PMID: 18486259 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.029]
- 51 Uemura M, Swenson ES, Gaça MD, Giordano FJ, Reiss M, Wells RG. Smad2 and Smad3 play different roles in rat hepatic stellate cell function and alpha-smooth muscle actin organization. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4214-4224 [PMID: 15987742 DOI: 10.1091/mbc.E05-02-0149]
- 52 Raskovalova T, Huang X, Sitkovsky M, Zacharia LC, Jackson EK, Gorelik E. Gs protein-coupled adenosine receptor signaling and lytic function of activated NK cells. *J Immunol* 2005; 175: 4383-4391 [PMID: 16177079 DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4383]
- 53 Chiang DJ, Roychowdhury S, Bush K, McMullen

- MR, Pisano S, Niese K, Olman MA, Pritchard MT, Nagy LE. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis. *PLoS One* 2013; 8: e69114 [PMID: 23874883 DOI: 10.1371/journal.pone.0069114]
- 54 Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, ameliorates the development of liver fibrosis via LXR $\alpha$  signals. *Chem Biol Interact* 2014; 218: 63-70 [PMID: 24802811 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.04.016]
- 55 Lee HS, Huang GT, Chen CH, Chiou LL, Lee CC, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1312-1315 [PMID: 11677953]
- 56 童丽娟, 程飞. 基质金属蛋白酶-2与肝纤维化逆转关系探讨. 中外健康文摘 2012; 9: 94-95
- 57 Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, Cheung E, Schauer M, Knorr A, Krebs B, Kraft S, Zahn S, Brocks B, Feirt N, Mei B, Cho MS, Ramamoorthi R, Roldan G, Ng P, Lum P, Hirth-Dietrich C, Tomkinson A, Brenner DA. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2004; 40: 1106-1115 [PMID: 15389776 DOI: 10.1002/hep.20425]
- 58 Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffryar-Eilol S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017 [PMID: 20818376 DOI: 10.1038/nm.2208]
- 59 Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, Mukhopadhyay D, Schuppan D, Bi Y, Simonetto D, Shah VH. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1339-1350.e1 [PMID: 24503129 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061]
- 60 Chen RJ, Wu HH, Wang YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1727-1750 [PMID: 25963329 DOI: 10.1007/s00204-015-1525-6]
- 61 Iacobini C, Menini S, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Scipioni A, Salvi L, Cordone S, Delucchi F, Serino M, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: a major scavenging role for galectin-3 in liver. *J Hepatol* 2011; 54: 975-983 [PMID: 21145823 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.020]
- 62 Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T, Simpson AJ, Forbes SJ, Hirani N, Gauldie J, Sethi T. Regulation of transforming growth factor- $\beta$ 1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 537-546 [PMID: 22095546 DOI: 10.1164/rccm.201106-0965OC]
- 63 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, Liu FT, Hughes J, Sethi T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-298 [PMID: 18202187 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070726]
- 64 Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, Friedman SL. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e75361 [PMID: 24130706 DOI: 10.1371/journal.pone.0075361]
- 65 Cha JH, Bae SH, Kim HL, Park NR, Choi ES, Jung ES, Choi JY, Yoon SK. Branched-chain amino acids ameliorate fibrosis and suppress tumor growth in a rat model of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e77899 [PMID: 24223741 DOI: 10.1371/journal.pone.0077899]
- 66 Kim DC, Jun DW, Kwon YI, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS, Kim EK. 5-HT $_{2A}$  receptor antagonists inhibit hepatic stellate cell activation and facilitate apoptosis. *Liver Int* 2013; 33: 535-543 [PMID: 23362947 DOI: 10.1111/liv.12110]
- 67 Liu R, Wu S, Cao G, Wang W, Liu K, Wu S. Transfection of human hepatocyte growth factor gene inhibits advancing pulmonary arterial hypertension induced by shunt flow in a rabbit model. *Transplant Proc* 2013; 45: 705-712 [PMID: 23498810 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.158]
- 68 Huang YH, Chen YX, Zhang LJ, Chen ZX, Wang XZ. Hydrodynamics-based transfection of rat interleukin-10 gene attenuates porcine serum-induced liver fibrosis in rats by inhibiting the activation of hepatic stellate cells. *Int J Mol Med* 2014; 34: 677-686 [PMID: 24993843 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1831]
- 69 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88 [PMID: 16447275 DOI: 10.1002/hep.20974]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展

虞佳音, 汪静宇

虞佳音, 汪静宇, 嘉兴市第一医院病理科 浙江省嘉兴市 314000

虞佳音, 住院医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的病理与基础研究.

基金项目: 嘉兴市科技基金资助项目, No. 2016AY23043; 嘉兴市第一医院“启明星”计划基金资助项目, No. 2017QMX001.

作者贡献分布: 本文综述和文献资料收集由虞佳音完成; 汪静宇审核.

通讯作者: 汪静宇, 助理研究员, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院病理科. 11018140@zju.edu.cn

收稿日期: 2017-05-25

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

## Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors

Jia-Yin Yu, Jing-Yu Wang

Jia-Yin Yu, Jing-Yu Wang, Department of Pathology, the First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Jiaxing, No. 2016AY23043; Rising-Star Program of First Hospital of Jiaxing, No. 2017QM001.

Correspondence to: Jing-Yu Wang, Assistant Researcher, Department of Pathology, the First Hospital of Jiaxing, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 11018140@zju.edu.cn

Received: 2017-05-25

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

## Abstract

The acid phosphatase 5, tartrate resistant or

tartrate-resistant acid phosphatase (ACP5/TRACP/TRAP) is a metalloproteinase of the acid phosphatase family, which is a good marker of bone resorption and osteoclast activity. It has recently been found that the expression of ACP5 in a variety of tumors is significantly higher than that in matched normal tissues. These suggest that ACP5 may play an important role in the occurrence and development of tumors.

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

Key Words: ACP5; Hepatic carcinoma; Gastric carcinoma; Gallbladder carcinoma; Breast cancer; Bone metastasis

Yu JY, Wang JY. Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2133-2138 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2133>

## 摘要

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase/tartrate-resistant acid phosphatase, ACP5/TRACP/TRAP)是酸性磷酸酶家族中的金属蛋白酶, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物. 近来发现ACP5在多种肿瘤中的表达比配对正常组织中的表达显著上调, 该现象提示, ACP5可能肿瘤的发生发展中起到一定的作用.

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

关键词: 抗酒石酸酸性磷酸酶; 肝癌; 胃癌; 胆囊癌; 乳腺癌; 骨转移

## 背景资料

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是酸性磷酸酶家族中的一种高度保守的金属蛋白酶, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物, 当恶性肿瘤发生骨转移和骨破坏时血清ACP5含量明显增高.

## 同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

## ■ 研发前沿

目前有很多学者对ACP5在恶性肿瘤中的指标进行了大量的研究, 证明ACP5在肿瘤的发生、发展及转移中都起着一定的作用。ACP已经作为一类诊断标志物和干预的工具已经广泛应用于临床, 这对ACP5在临床的应用奠定了基础。

**核心提要:** 抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是酸性磷酸酶家族中的一种金属蛋白酶, 而近年研究开始揭示ACP5在恶性肿瘤中的作用, 本文通过复习相关文献, 对ACP5近年来与相关恶性肿瘤病理特征及预后等方面的研究进展作一综述。

虞佳音, 汪静宇. 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2133-2138 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2133>

## 0 引言

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是一种在自然界中广泛存在的酶, 存在于许多动物和植物中<sup>[1]</sup>。目前, ACP作为一类诊断标志物和干预的工具已经广泛应用于临床。ACP是一组在pH低于7的条件下发挥作用最好的同工酶<sup>[2]</sup>, ACP通常以不同的形式存在于人体大多数组织及体液中, 在细胞中ACP不仅定位于溶酶体, 同时也存在于细胞核、胞液、微粒体及高尔基体。根据对酒石酸盐抑制的反应, 将具有抗抑制效应的ACP同工酶分为两类, 即ACP1与ACP5。ACP1只存在于红细胞中, 因而将血浆或血清中的ACP5称为抗酒石酸酸性磷酸酶(ACP5/tartrate resistant/tartrate-resistant acid phosphatase, ACP5/TRACP/TRAP), ACP5是酸性磷酸酶家族中的金属蛋白酶, 主要位于破骨细胞及单核细胞, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物。ACP5根据来源不同, 将破骨细胞来源者称为5b, 非骨源性者为5a, 两者具有不同的功能<sup>[2]</sup>。近来发现ACP5在多种肿瘤的发生、发展及转移过程中起到一定的作用。

## 1 ACP5基因的特点

ACP5基因位于人类19号染色体(19p13.2-13.3)和小鼠9号染色体上<sup>[3]</sup>。蛋白质测序提示, ACP5 DNA在整个哺乳动物中是高度保守的, 同时ACP5基因已经在猪、大鼠、人和小鼠类中成功克隆并测序<sup>[3]</sup>。ACP5由8个外显子和7个内含子组成, mRNA 1640 bp, 编码信号肽的为281.343 CDS区(coding sequence): 281.1258, 编码成熟肽的为: 344.1255, 分子量大约37 kDa, 编码的蛋白质含325个氨基酸, 包括21个氨基酸的信号肽和304个氨基酸的成熟肽, 成熟肽能够分泌到血液中发挥重要作用。

## 2 ACP5的生理特性

ACP5的具体生理功能还不太清楚, 但目前认为其功能主要有骨桥蛋白/骨涎蛋白去磷酸化, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 铁转运以及作为一种细胞生长和分化的因子<sup>[4,5]</sup>。现已证实ACP5广泛表达在树突状细胞、激活的巨噬细胞和破骨细胞/巨噬细胞系, 在各种组织中以骨组织中ACP5表达最高<sup>[6,7]</sup>。在破骨细胞中, ACP5位于溶酶体, 高尔基体和囊泡的皱褶边界区域<sup>[8]</sup>。相关研究<sup>[9]</sup>显示, ACP5敲除的小鼠表现出轻度的骨硬化, 与破骨细胞活性降低有关, 并且, 随着年龄的增长, 这会导致骨皮质增厚和缩短, 股骨远端形成球状畸形, 并且骨髓随着软骨矿化的延迟而扩大。然而在ACP5过表达转基因小鼠则表现出轻度骨质疏松症, 这与成骨细胞活性和骨骼合成的增加有关<sup>[10-12]</sup>。

## 3 ACP5与肿瘤骨转移的关系

基于ACP5的特性, 以往ACP5研究多集中在骨质疏松<sup>[13-18]</sup>、关节炎<sup>[19,20]</sup>、结节病<sup>[21]</sup>、肾病<sup>[22-25]</sup>、免疫性疾病<sup>[26-28]</sup>、代谢性疾病<sup>[29,30]</sup>、甲状旁腺亢进<sup>[31]</sup>、骨肿瘤<sup>[32,33]</sup>和肿瘤骨转移等骨吸收性疾病。最近的相关研究<sup>[34,35]</sup>显示心血管病患者ACP5水平也显著升高。当恶性肿瘤发生骨转移和骨破坏时血清ACP5含量明显增高, 可作为恶性肿瘤预后不良及监测骨转移发生的血清学指标<sup>[36-39]</sup>。其主要原因可能是ACP5的活性增强会影响细胞间钙桥的连接, 促进肿瘤细胞解离, 扩散和浸润。

Chao等<sup>[40]</sup>、Voorzanger-Rousselot等<sup>[41]</sup>以及Korpela等<sup>[42]</sup>的研究均显示, 乳腺癌骨转移时, 血清ACP5含量显著升高, 提示ACP5能够很好地预测及监测乳腺癌骨转移的程度。同时对于那些已发生骨转移, 同时在进行抗肿瘤治疗的乳腺癌患者来说, 监测ACP5能够很好地显示药物抗肿瘤骨转移作用的效果, 并且能够预测乳腺癌骨转移患者的生存预后<sup>[43-46]</sup>。相关研究<sup>[17,38,47-51]</sup>显示, 在前列腺癌骨转移患者中, 血清ACP5浓度显著升高, 能很好地反应转移灶中破骨作用, 通过监测前列腺癌患者的血清ACP5的水平, 可以很好地反映肿瘤的生长状态, 同时对判断肿瘤的进展、预测前列腺癌骨转移的发生具有重要的临床意义。但是, 研究<sup>[48,49]</sup>也表明, 血清ACP5的水平并不能很好地预测前列腺癌骨转移患者的生存预后。相关研究<sup>[52,53]</sup>显

## ■ 相关报道

以往ACP5研究多集中在骨质疏松、关节炎、肾病、骨肿瘤和肿瘤骨转移等骨吸收性疾病, 而最近的研究表明许多恶性肿瘤组织ACP5呈现不同程度的高表达。

示, 在肺癌骨转移中, ACP5水平也明显增高。

#### 4 ACP5与恶性肿瘤的联系

ACP5对恶性肿瘤本身同样具有重要意义, 与他可以发生在不同系统, 不同器官的肿瘤中, 并且与肿瘤的发生发展有密切的联系, 而且这种联系有对肿瘤的转移、迁徙有很大的影响。新近研究发现, 一些未发生骨转移的上皮性恶性肿瘤血清ACP5含量也明显增加, 提示其肿瘤细胞自身能合成和分泌ACP5, 同时其表达水平与这些恶性肿瘤进展、侵袭转移能力及预后密切相关, 高水平表达的恶性肿瘤一般进展迅速, 侵袭能力强, 比较容易发生转移和复发, 且预后也较差。

**4.1 肝癌** Chan等<sup>[54]</sup>通过光谱核型分析显示在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中ACP5出现了频繁的下调。他们对10株肝癌细胞系进行FISH实验, 实验显示有6株细胞系的第19p染色体有结构的变异, 其中有4株易位到了其同源染色体上。通过荧光标记探针, 物理作图可以看到断裂点在19p13.12和19p12之间。同时, 他们检测了肝癌组织中ACP5的表达情况, 发现肝癌肿瘤组织中ACP5表达与正常肝脏组织相比降低18倍。同时, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱导的肝硬化引起的肝癌病例中, ACP5表现出相当高的表达抑制作用, 这表明ACP5在HBV诱导的肝癌发生发展中发挥更重要的作用。然而, Xia等<sup>[55]</sup>研究发现却得出了相反的结果。他们的研究发现, ACP5在肝癌组织中的表达比癌旁组织中的表达显著增高, 同时, ACP5过表达和微血管浸润, 肝癌分化以及TNM分期有关; 此外, ACP5阳性的HCC患者比阴性的患者预后要差。多因素生存分析揭示, ACP5是疾病复发和术后低的生存的一个独立的和显著的危险因素。Transwell小室实验以及常规的转移模型表明上调的ACP5能促进肝癌的侵袭和肺转移, 而将ACP5敲除后, 能够明显的减弱Foxm1促进侵袭和肺转移的作用。在肝癌中, ACP5的表达与FoxM1的表达呈正相关, 并且他们的共表达与HCC的预后较差有关。总之, ACP5在肝癌中的作用和机制仍不明确, 其表现到底是促癌作用还是抑癌作用, 或者说具有双刃剑作用, 这仍需要进一步研究探寻。

**4.2 胃癌** 相关研究<sup>[56-58]</sup>发现, 在诱发小鼠前胃癌和大鼠胃癌癌变过程中, ACP5活性从总体上呈增强趋势, 有远处转移的胃癌患者的预后很差。

Kawamura等<sup>[56]</sup>研究发现, ACP5在胃癌组织比正常癌旁黏膜组织表达明显增高。分析ACP5的表达与胃癌患者临床病理资料发现, ACP5与淋巴结转移, 腹膜播散以及TNM分期具有明显的相关性。同时, 多因素分析显示ACP5的表达是腹膜播散的独立危险因素。此外, ACP5高表达患者的生存时间更短。ACP5表达水平可能是胃癌腹膜转移和生存预后标志物。

**4.3 胆囊癌** 吕芳等<sup>[59]</sup>研究胆囊良恶性病变组织中ACP5表达水平发现, 胆囊腺癌ACP5表达阳性率明显高于癌旁组织、腺瘤性息肉和慢性胆囊炎胆囊上皮。同时, 在所有胆囊癌病例中, 中或低分化腺癌、肿瘤最大直径 $\geq 2$  cm、淋巴结转移阳性和侵犯周围组织患者的ACP5表达阳性率明显高于那些高分化、肿瘤最大直径 $< 2$  cm、无淋巴结转移和未侵犯周围组织的病例。上述结果提示部分胆囊腺癌细胞本身能够分泌ACP5, 其表达水平可能与胆囊腺癌发生发展、侵袭转移以及生存预后明显相关, 但是其确切作用机制有待更深入研究。

**4.4 乳腺癌** Honig等<sup>[60]</sup>发现乳腺癌组织中ACP5表达高于正常组织。而Adams等<sup>[61]</sup>研究也支持上述结果, 他们同时检测了不同乳腺癌细胞系中ACP5的表达情况, 也发现在多种乳腺癌细胞株中TRAP均有表达。Krumpel等<sup>[62]</sup>研究化学酶抑制剂CD13对ACP5抑制作用时发现, CD13能很好地抑制表达TRACP的乳腺癌细胞株MDA-MB-231的侵袭和迁移, 同时发现CD13是通过阻断TRACP5b来发挥抑制作用的。

**4.5 肺癌** Gao等<sup>[63]</sup>研究ACP5在肺腺癌中的表达情况发现, ACP5的高表达与淋巴结转移, TNM分期以及病理分化显著相关。从单变量生存分析及多变量Cox回归分析显示, ACP5表达的高表达是肺腺癌生存的独立预后因素。

**4.6 结肠癌** How等<sup>[64]</sup>研究发现, 即结直肠腺癌患者中, ACP5高表达的患者5年生存率增加约20%, 疾病特异性死亡风险降低47%以上。同时, 该研究还发现上述预后的改善与巨噬细胞表达ACP5相关, 并且意味着ACP5作为结肠癌中的潜在生物标志物。

**4.7 其他恶性肿瘤** 相关研究<sup>[53]</sup>显示, ACP5在黑色素瘤、卵巢癌中高表达, 并与其预后相关。

#### 5 展望

ACP5不仅是一种反应骨吸收的标志, 同时他的表达也影响着肿瘤的发生和发展。从目前

#### ■ 创新盘点

本文复习近年来相关文献, 从分子病理学、肿瘤学、肿瘤转移机制、治疗及预后等方面对ACP5的研究进展予以综述。



## 应用要点

目前ACP5的研究逐步涉及到肿瘤领域, 抗酒石酸酸性磷酸酶在肿瘤组织中的变化是否也出现在血清中, 为将来临床诊断及预后提供帮助。

的研究来看, 多种恶性肿瘤细胞自身能够表达ACP5(包括肝癌、胃癌、胆囊腺癌、结肠癌、乳腺癌等)。因此使得ACP5在肿瘤中有更独特的研究价值。根据ACP5在正常组织和肿瘤组织中的表达差异, 已经有学者开始研究针对ACP5的检测方法应用于肿瘤诊断。而联合其他检测指标, 则能增加肿瘤诊断的灵敏性和准确性。随着人们对ACP5的进一步认识, 针对ACP5的靶向治疗措施将也将得到进一步研究探索, 为肿瘤的诊治提供一个新的方向。

## 6 参考文献

- Bull H, Murray PG, Thomas D, Fraser AM, Nelson PN. Acid phosphatases. *Mol Pathol* 2002; 55: 65-72 [PMID: 11950951 DOI: 10.1136/mp.55.2.65]
- Janckila AJ, Nakasato YR, Neustadt DH, Yam LT. Disease-specific expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoforms. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1916-1919 [PMID: 14584907 DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.10.1916]
- Cassady AI, King AG, Cross NC, Hume DA. Isolation and characterization of the genes encoding mouse and human type-5 acid phosphatase. *Gene* 1993; 130: 201-207 [PMID: 8359686 DOI: 10.1016/0378-1119(93)90420-8]
- Sheu TJ, Schwarz EM, Martinez DA, O'Keefe RJ, Rosier RN, Zuscik MJ, Puzas JE. A phage display technique identifies a novel regulator of cell differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 438-443 [PMID: 12403789 DOI: 10.1074/jbc.M208292200]
- Lamp EC, Drexler HG. Biology of tartrate-resistant acid phosphatase. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 477-484 [PMID: 11342331 DOI: 10.3109/10428190009113378]
- Hayman AR. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity* 2008; 41: 218-223 [PMID: 18365835 DOI: 10.1080/08916930701694667]
- Yaziji H, Janckila AJ, Lear SC, Martin AW, Yam LT. Immunohistochemical detection of tartrate-resistant acid phosphatase in non-hematopoietic human tissues. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 397-402 [PMID: 7572788 DOI: 10.1093/ajcp/104.4.397]
- Ljusberg J, Wang Y, Lång P, Norgård M, Dodds R, Hultenby K, Ek-Rylander B, Andersson G. Proteolytic excision of a repressive loop domain in tartrate-resistant acid phosphatase by cathepsin K in osteoclasts. *J Biol Chem* 2005; 280: 28370-28381 [PMID: 15929988 DOI: 10.1074/jbc.M502469200]
- Hayman AR, Jones SJ, Boyde A, Foster D, Colledge WH, Carlton MB, Evans MJ, Cox TM. Mice lacking tartrate-resistant acid phosphatase (Acp 5) have disrupted endochondral ossification and mild osteopetrosis. *Development* 1996; 122: 3151-3162 [PMID: 8898228]
- Angel NZ, Walsh N, Forwood MR, Ostrowski MC, Cassady AI, Hume DA. Transgenic mice overexpressing tartrate-resistant acid phosphatase exhibit an increased rate of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 103-110 [PMID: 10646119 DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.1.103]
- Halling Linder C, Ek-Rylander B, Krumpel M, Norgård M, Narisawa S, Millán JL, Andersson G, Magnusson P. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int* 2017; 101: 92-101 [PMID: 28303318 DOI: 10.1007/s00223-017-0259-2]
- Naghsh N, Razavi SM, Minaiyan M, Shahaboei M, Birang R, Behfarnia P, Hajisadeghi S. Evaluation of the effects of two different bone resorption inhibitors on osteoclast numbers and activity: An animal study. *Dent Res J (Isfahan)* 2016; 13: 500-507 [PMID: 28182072 DOI: 10.4103/1735-3327.197034]
- Takada J, Ikeda S, Kusanagi T, Mizuno S, Wada H, Iba K, Yoshizaki T, Yamashita T. Comparison of the effects of eldcalcitol with either raloxifene or bisphosphonate on serum tartrate resistant acid phosphatase-5b, a bone resorption marker, in postmenopausal osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13: 25-28 [PMID: 27252739 DOI: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.025]
- Cao Y, Liu X, Xu H. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b, bone alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoporotic fractures in Chinese patients. *Clin Lab* 2012; 58: 845-850 [PMID: 22997989]
- Brady JJ, Crowley RK, Murray BF, Kilbane MT, O'Keane M, McKenna MJ. Limited utility of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b in assessing response to therapy in osteoporosis. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 47-52 [PMID: 23737138 DOI: 10.1007/s11845-013-0970-6]
- Solberg LB, Brorson SH, Stordalen GA, Bækkevold ES, Andersson G, Reinholt FP. Increased tartrate-resistant Acid phosphatase expression in osteoblasts and osteocytes in experimental osteoporosis in rats. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 510-521 [PMID: 24395179 DOI: 10.1007/s00223-013-9834-3]
- 肖恩, 司良毅, 孟萍. 血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b测定在老年人中的临床应用. *重庆医学* 2008; 27: 159-160
- 王毅, 王学谦, 于顺禄, 郭若霖, 邢国胜, 盛莉. 去势大鼠骨质疏松模型药物干预后血清骨酸性磷酸酶5b等骨代谢指标观察. *中华风湿病学杂志* 2004; 8: 466-470
- Seol JW, Lee HB, Kim NS, Park SY. Tartrate-resistant acid phosphatase as a diagnostic factor for arthritis. *Int J Mol Med* 2009; 24: 57-62 [PMID: 19513535]
- Cheng T, Wang M, Chen Z, Eisenberg RA, Zhang Y, Zou Y, Deng Y, Wang M, Zhou L. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a potential biomarker for rheumatoid arthritis: a pilot study in Han Chinese. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 2894-2899 [PMID: 25131223]
- Wu YY, Janckila AJ, Slone SP, Perng WC, Chao TY. Tartrate-resistant acid phosphatase 5a in sarcoidosis: further evidence for a novel macrophage biomarker in chronic inflammation. *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 364-370 [PMID: 24820632 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.033]
- Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;

- 69: 189-196 [PMID: 18221403 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03187.x]
- 23 Zhang J, Zeng H, Fu S, Shi P, Wang M, Guo LI. Changes in the Dickkopf-1 and tartrate-resistant acid phosphatase 5b serum levels in preschool children with nephrotic syndrome. *Biomed Rep* 2016; 4: 605-608 [PMID: 27123255 DOI: 10.3892/br.2016.631]
  - 24 Janckila AJ, Lederer ED, Price BA, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a as an inflammation marker in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2009; 71: 387-396 [PMID: 19356371 DOI: 10.5414/CNP71387]
  - 25 Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Taniguchi M, Haruyama N, Tanaka S, Eriguchi M, Nakano T, Kitazono T. The clinical utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in the assessment of bone resorption in patients on peritoneal dialysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 844-851 [PMID: 23078546 DOI: 10.5411/cen.12070]
  - 26 Briggs TA, Rice GI, Adib N, Barette S, Baskar K, Baudouin V, Cebeci AN, Clapuyt P, Coman D, De Somer L, Finezliber Y, Frydman M, Guven A, Heritier S, Karall D, Kulkarni ML, Lebon P, Levitt D, Le Merrer M, Linglart A, Livingston JH, Navarro V, Okenfuss E, Puel A, Revencu N, Scholl-Bürgi S, Vivarelli M, Wouters C, Bader-Meunier B, Crow YJ. Spondyloenchondrodysplasia Due to Mutations in ACP5: A Comprehensive Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 220-234 [PMID: 26951490 DOI: 10.1007/s10875-016-0252-y]
  - 27 Wu ZQ, Zhang Y, Xie E, Song WJ, Yang RX, Yan CJ, Zhang BF, Xu HG. High Uric Acid (UA) Negatively Affects Serum Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b (TRACP 5b) Immunoassay. *PLoS One* 2016; 11: e0147554 [PMID: 26800211 DOI: 10.1371/journal.pone.0147554]
  - 28 de Bruin C, Orbak Z, Andrew M, Hwa V, Dauber A. Severe Short Stature in Two Siblings as the Presenting Sign of ACP5 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 358-362 [PMID: 26789720 DOI: 10.1159/000443684]
  - 29 Patlaka C, Mira Pascual L, Paulie S, Henriksson AF, Arner P, Lång P, Andersson G. The adipokine tartrate-resistant acid phosphatase 5a in serum correlates to adipose tissue expansion in obesity. *Biomarkers* 2017 Jun 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28532220 DOI: 10.1080/1354750x.2017.1334155]
  - 30 Huang YJ, Huang TW, Chao TY, Sun YS, Chen SJ, Chu DM, Chen WL, Wu LW. Elevated serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a levels in metabolic syndrome. *Oncotarget* 2017 May 13. [Epub ahead of print] [PMID: 28562362 DOI: 10.18632/oncotarget.17839]
  - 31 Hung KC, Huang CY, Liu CC, Wu CJ, Chen SY, Chu P, Wu CC, Lo L, Diang LK, Lu KC. Serum bone resorption markers after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: correlation analyses for the cross-linked N-telopeptide of collagen I and tartrate-resistant acid phosphatase. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 503945 [PMID: 22919331 DOI: 10.1100/2012/503945]
  - 32 Shinozaki T, Saito K, Kobayashi T, Yanagawa T, Takagishi K. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b is a Useful Serum Marker for Diagnosis and Recurrence Detection of Giant Cell Tumor of Bone. *Open Orthop J* 2012; 6: 392-399 [PMID: 22962569 DOI: 10.2174/1874325001206010392]
  - 33 Watanabe N, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Tanizawa T, Gokita T, Motoi N, Ueno T, Koizumi M. Early evaluation of the therapeutic effect of denosumab on tartrate-resistant acid phosphatase 5b expression in a giant cell tumor of bone: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 608 [PMID: 25193435 DOI: 10.1186/1756-0500-7-608]
  - 34 Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, Kusama Y, Shimizu W. Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2017 Apr 19. [Epub ahead of print] [PMID: 28428481 DOI: 10.5551/jat.39339]
  - 35 Janckila AJ, Lin HF, Wu YY, Ku CH, Yang SP, Lin WS, Lee SH, Yam LT, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a (TRACP5a) as a potential risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 963-969 [PMID: 21300043 DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.035]
  - 36 Zenger S, He W, Ek-Rylander B, Vassiliou D, Wedin R, Bauer H, Andersson G. Differential expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoforms 5a and 5b by tumor and stromal cells in human metastatic bone disease. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 65-73 [PMID: 20967488 DOI: 10.1007/s10585-010-9358-4]
  - 37 Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2001; 47: 597-600 [PMID: 11238321]
  - 38 Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Int J Urol* 2008; 15: 419-422 [PMID: 18452459 DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02029.x]
  - 39 Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003; 23: 4095-4099 [PMID: 14666607]
  - 40 Chao TY, Yu JC, Ku CH, Chen MM, Lee SH, Janckila AJ, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful serum marker for extensive bone metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 544-550 [PMID: 15701839]
  - 41 Voorzanger-Rousselot N, Juillet F, Mareau E, Zimmermann J, Kalebic T, Garnero P. Association of 12 serum biochemical markers of angiogenesis, tumour invasion and bone turnover with bone metastases from breast cancer: a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Br J Cancer* 2006; 95: 506-514 [PMID: 16880790 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603285]
  - 42 Korpela J, Tiitinen SL, Hiekkanen H, Halleen JM, Selander KS, Väänänen HK, Suominen P, Helenius H, Salminen E. Serum TRACP 5b and ICTP as markers of bone metastases in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3127-3132 [PMID: 16886645]
  - 43 Tsai SH, Chen CY, Ku CH, Janckila AJ, Yam LT, Yu JC, Chuang KW, Chao TY. The semiquantitative bone scintigraphy index correlates with serum tartrate-resistant acid

# ■名词解释

酸性磷酸酶 (ACP): 是一种在自然界中广泛存在的酶, 在人类中通常以不同的形式存在于大多数组织及体液中, 在细胞中ACP不仅定位于溶酶体, 同时也存在于细胞核、胞液、微粒体及高尔基体。

# 同行评价

本文选题新颖, 文章脉络清晰, 从分子病理学、肿瘤学、肿瘤转移机制、治疗及预后等方面对ACP5作了详细的综述, 对加深ACP5的认识有很大意义, 对临床有一定参考价值。

- phosphatase activity in breast cancer patients with bone metastasis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 917-926 [PMID: 17673059 DOI: 10.4065/82.8.917]
- 44 Chung YC, Ku CH, Chao TY, Yu JC, Chen MM, Lee SH. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 424-428 [PMID: 16537696 DOI: 10.1158/1055-9965.epi-04-0842]
- 45 Wu YY, Janckila AJ, Ku CH, Yu JC, Lee SH, Liu HY, Yam LT, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity as a prognostic marker of survival in breast cancer with bone metastasis. *BMC Cancer* 2010; 10: 158 [PMID: 20416078 DOI: 10.1186/1471-2407-10-158]
- 46 Chen YG, Janckila A, Chao TY, Yeh RH, Gao HW, Lee SH, Yu JC, Liao GS, Dai MS. Association of Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-Expressed Macrophages and Metastatic Breast Cancer Progression. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2165 [PMID: 26632898 DOI: 10.1097/md.0000000000002165]
- 47 Salminen E, Ala-Houhala M, Korpela J, Varpula M, Tiitinen SL, Halleen JM, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of skeletal changes in prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 742-747 [PMID: 16227166 DOI: 10.1080/02841860500327586]
- 48 Kamiya N, Suzuki H, Yano M, Endo T, Takano M, Komaru A, Kawamura K, Sekita N, Imamoto T, Ichikawa T. Implications of serum bone turnover markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Urology* 2010; 75: 1446-1451 [PMID: 20206975 DOI: 10.1016/j.urol.2009.11.049]
- 49 Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004; 111: 783-791 [PMID: 15252851 DOI: 10.1002/ijc.20314]
- 50 楼慧玲, 陈巧聪. 前列腺特异性抗原及骨标志物检测对前列腺癌骨转移患者诊断的意义. *中华老年医学杂志* 2012; 31: 421-424
- 51 王祥卫, 张志宏. TrACP在诊断和预测前列腺癌骨转移中的临床意义. *局解手术学杂志* 2015; 24: 510-512
- 52 Tang C, Liu Y, Qin H, Li X, Guo W, Li J, Wang W, Qu L, Hu H, Xu C, Zheng L, Huang Y, Liu B, Gao H, Halleen JM, Liu X. Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2013; 426: 102-107 [PMID: 24055775 DOI: 10.1016/j.cca.2013.09.011]
- 53 Yao NS, Wu YY, Janckila AJ, Ku CH, Hsieh AT, Ho CL, Lee SH, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) activity as a biomarker for bone metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 181-185 [PMID: 20932965 DOI: 10.1016/j.cca.2010.09.038]
- 54 Chan KY, Wong N, Lai PB, Squire JA, Macgregor PF, Beheshti B, Albert M, To KF, Johnson PJ. Transcriptional profiling on chromosome 19p indicated frequent downregulation of ACP5 expression in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2005; 114: 902-908 [PMID: 15645427 DOI: 10.1002/ijc.20684]
- 55 Xia L, Huang W, Tian D, Chen Z, Zhang L, Li Y, Hu H, Liu J, Chen Z, Tang G, Dou J, Sha S, Xu B, Liu C, Ma J, Zhang S, Li M, Fan D, Nie Y, Wu K. ACP5, a direct transcriptional target of FoxM1, promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2014; 33: 1395-1406 [PMID: 23604121 DOI: 10.1038/onc.2013.90]
- 56 Kawamura M, Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Okigami M, Yasuda H, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatase type-5 expression in human gastric cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3425-3429 [PMID: 24982350]
- 57 张红绪, 刘丹丹, 邢文会, 胡萍, 孔祥会, 李春梅, 冯强, 宋焱艳. HSP70与ACP在小鼠前胃癌及大鼠胃癌癌变过程中表达的比较研究. *河南师范大学学报(自然科学版)* 2006; 34: 134-138
- 58 王莉, 王磊, 金白洁, 白瑞樱. ALP与ACP在小鼠前胃癌和大鼠胃癌癌变过程中表达的比较研究. *健康必读(中旬刊)* 2013; 12: 3-4
- 59 吕芳, 杨竹林, 刘洁琼, 杨乐平, 苗雄鹰. 胆囊良恶性病变组织中PARP和TRAP表达及其临床病理意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 430-433
- 60 Honig A, Rieger L, Kapp M, Krockenberger M, Eck M, Dietl J, Kämmerer U. Increased tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) expression in malignant breast, ovarian and melanoma tissue: an investigational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 199 [PMID: 16869970 DOI: 10.1186/1471-2407-6-199]
- 61 Adams LM, Warburton MJ, Hayman AR. Human breast cancer cell lines and tissues express tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). *Cell Biol Int* 2007; 31: 191-195 [PMID: 17088078 DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.09.022]
- 62 Krumpel M, Reithmeier A, Senge T, Baemler TA, Frank M, Nyholm PG, Ek-Rylander B, Andersson G. The small chemical enzyme inhibitor 5-phenylnicotinic acid/CD13 inhibits cell migration and invasion of tartrate-resistant acid phosphatase/ACP5-overexpressing MDA-MB-231 breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2015; 339: 154-162 [PMID: 26428664 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.09.019]
- 63 Gao YL, Liu MR, Yang SX, Dong YJ, Tan XF. Prognostic significance of ACP5 expression in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Respir J* 2017 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 28398694 DOI: 10.1111/crj.12637]
- 64 How J, Brown JR, Saylor S, Rimm DL. Macrophage expression of tartrate-resistant acid phosphatase as a prognostic indicator in colon cancer. *Histochem Cell Biol* 2014; 142: 195-204 [PMID: 24429833 DOI: 10.1007/s00418-014-1181-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

徐海波, 陈巧恩, 陈成家, 浙江省永康医院消化内科 浙江省永康市 321300

徐海波, 主治医师, 主要从事消化内科方向的研究.

**作者贡献分布:** 课题由徐海波设计; 临床资料由徐海波、陈巧恩及陈成家收集整理; 数据分析与论文写作由陈巧恩与陈成家完成; 文章修改与审阅由徐海波完成.

**通讯作者:** 徐海波, 主治医师, 321300, 浙江省永康市胜利街前花园2号, 浙江省永康医院消化内科.  
13575699570@163.com

收稿日期: 2017-04-28

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-18

## Effect of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital of Zhejiang Province, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Hai-Bo Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital of Zhejiang Province, 2 Qianhuayuan, Shengli Street, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. 13575699570@163.com

Received: 2017-04-28

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-18

## Abstract

### AIM

To explore the influence of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis (CAG).

### METHODS

One hundred and sixty patients with CAG were included and equally divided into either a control group or a study group. The control group was treated with Weifuchun alone, and the study group was treated with Weifuchun tablets combined with matrine. The gastric juice, pathological score, gastroscopic findings before and after treatment, and clinical efficacy between the two groups were compared.

### RESULTS

After treatment, pH value, free acid, bile acid, and pepsin were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was significantly better in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The atrophy, intestinal metaplasia, and dysplasia scores were significantly reduced in both groups ( $P < 0.05$ ), and these scores were significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with ulcer, congestion, edema, erosion, erosion, or bleeding as revealed by gastroscopy was significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.8% vs 86.2%,  $P < 0.05$ ).

## 背景资料

目前认为从正常胃黏膜发展到胃癌的演变模式是慢性浅表性胃炎→CAG→肠上皮化生→异型增生→胃癌(肠型), 肠上皮化生和异型增生被视为癌前病变, 癌变的几率达到9%-10%. 积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节.

## 同行评议者

葛来安, 主任医师, 江西中医药大学附属医院中西医结合消化内科

## ■ 研究前沿

中医学将本病归于“胃痛”、“胃痞”等范畴,慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)伴癌前病变的病因为病机复杂,但不外乎是饮食不规律、情志不遂,运化失司、脾胃虚弱,从而引起食欲减退、气机郁滞、湿浊内阻、热毒蕴结,长此以往,致血脉经络淤阻,最终引起肠上皮化生、异型增生形成。因此,在治疗上需顾及健脾、活血。

## CONCLUSION

Matrine combined with Weifuchun tablets can effectively reverse the precancerous lesions, improve curative effect, and restore gastric acid secretion in patients with CAG.

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

Key Words: Matrine; Weifuchun tablets; Chronic atrophic gastritis; Precancerous lesion; Gastric acid secretion

Xu HB, Chen QE, Chen CJ. Effect of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2139-2143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2139.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2139>

## 摘要

## 目的

探讨苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)癌前病变患者胃酸分泌功能的影响。

## 方法

入选浙江省永康医院消化内科160例CAG癌前病变患者,其中80例予胃复春片治疗为对照组,另80例予胃复春片联合苦参碱治疗为研究组。比较2组治疗前后的胃液检测、病理积分、胃镜检查等结果及临床综合疗效。

## 结果

治疗后,2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P<0.05$ ),研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P<0.05$ );2组萎缩、肠上皮化生、异型增生积分均明显降低( $P<0.05$ ),研究组萎缩、肠上皮化生积分明显低于对照组( $P<0.05$ );研究组胃镜下能观察到的溃疡、充血水肿、糜烂、糜烂、出血斑的比例明显低于对照组( $P<0.05$ );研究组总有效率明显高于对照组(93.8% vs 86.2%,  $P<0.05$ )。

## 结论

苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变,提高疗效,恢复胃酸分泌功能。

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

关键词: 苦参碱; 胃复春片; 慢性萎缩性胃炎; 癌

## 前病变; 胃酸分泌功能

**核心提要:** 积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节。胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药,具有健脾益气、活血解毒的作用,苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成,具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用,苦参碱联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变可有效逆转癌前病变,提高疗效,恢复胃酸分泌功能。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家. 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2139-2143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2139.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2139>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化内科的常见疾病,且与胃癌的关系十分密切,常伴胃黏膜肠上皮化生、异型增生。目前认为从正常胃黏膜发展到胃癌的演变模式是慢性浅表性胃炎→CAG→肠上皮化生→异型增生→胃癌(肠型)<sup>[1]</sup>,肠上皮化生和异型增生被视为癌前病变,癌变的几率达到9%-10%<sup>[2]</sup>。积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节。胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药,具有健脾益气、活血解毒的作用,被广泛应用于慢性浅表性胃炎和癌前病变的治疗。苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成,具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用,过去常用于治疗肝炎和肿瘤等疾病<sup>[3,4]</sup>,但有关治疗CAG癌前病变的研究很少。为此,本研究采用苦参碱联合胃复春片治疗2014-01/2017-01期间浙江省永康医院消化内科收治的80例CAG癌前病变患者,为临床治疗提供参考依据,报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2017-01浙江省永康医院消化内科收治的160例CAG癌前病变患者,随机将其分为2组各80例,对照组男性48例,女性32例,年龄24-68岁,平均年龄47.35岁±6.16岁;研究组男性44例,女性36例,年龄22-67岁,平均年龄45.28岁±7.05岁。2组性别、年龄比较无明显差异( $P>0.05$ )。药物:胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字Z20040003);苦参

## ■ 相关报道

胃复春可促进病灶局部血液循环,促进淋巴细胞转化,增强细胞免疫能力,消除炎症,促进胃黏膜修复,促进癌细胞逆转;苦参碱可通过多途径抗肿瘤,如抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞的增殖转移、抑制端粒酶的活性、提高宿主抗肿瘤免疫反应等。

表 1 2组治疗前后胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶比较 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD)

分组	pH值		游离酸(mmol/L)		胆汁酸(mg/mL)		蛋白酶(U)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	3.29 $\pm$ 0.53	2.12 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	10.93 $\pm$ 1.28	22.84 $\pm$ 2.25 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	76.89 $\pm$ 13.11	150.69 $\pm$ 54.16 <sup>a</sup>
对照组	3.36 $\pm$ 0.34	2.85 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	9.96 $\pm$ 1.18	16.97 $\pm$ 2.31 <sup>a</sup>	0.18 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	77.86 $\pm$ 10.24	129.81 $\pm$ 60.33 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	0.736	4.002	0.570	6.320	0.156	3.927	0.705	9.244
<i>P</i> 值	0.217	0.001	0.411	0.000	0.874	0.068	0.269	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前。

碱注射液(吉林敖东集团力源制药股份有限公司, 国药准字H20040832)。

## 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合《中国慢性胃炎共识意见》<sup>[5]</sup>诊断标准; (2)经胃镜及病理检查明确伴胃黏膜萎缩、肠上皮化生或异型增生; (3)年龄在18-70岁; (4)签署知情同意书。排除标准: (1)合并胃及十二指肠溃疡、糜烂性胃炎及胃部肿瘤; (2)合并严重肝、肾、心、肺等疾病; (3)近期内使用过抑酸药或胃黏膜保护剂等; (4)过敏体质。

1.2.2 治疗: 对照组予胃复春片治疗, 4片/次, 3次/d, 疗程为24 wk。研究组在对照组的基础上静脉推注苦参碱注射液0.15 g, 1次/d, 疗程为24 wk。同时嘱患者用药期间忌烟、酒、油腻辛辣食物。

1.2.3 观察指标: 分别在治疗前后进行1次以下检查或评估: (1)胃液检测: 检测前患者空腹, 取右斜坐位, 吞入胃液采集器, 约15 min后取出, 胃液用4℃冰箱储存待检。检测胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值<sup>[6]</sup>; (2)病理积分<sup>[7,8]</sup>: a胃黏膜萎缩: 无为0分; 胃固有腺体减少<1/3为1分; 减少1/3-2/3为2分; 减少>2/3为3分; b肠上皮化生: 无为0分; 肠上皮化生表面上皮/腺体占整个黏膜的比例<1/3为1分; 1/3-2/3为2分; >2/3为3分; c异型增生: 无为0分; 细胞异型性较轻为1分; 较明显为2分; 很明显为3分; (3)胃镜检查: 胃镜下观察溃疡、充血水肿、糜烂、出血斑等表现; (4)不良反应: 观察用药期间不良反应的发生情况, 治疗前后各作一次血、尿、粪常规及肝肾功能检查。

1.2.4 疗效标准: 胃脘胀痛、反酸烧心、呃气等临床症状及体征消失, 病理检查恢复正常, 胃镜下观察慢性炎症消失或明显改善为痊愈; 临床症状、体征及病理检查明显减轻, 胃镜下观

察慢性炎症有一定改善为有效; 临床症状、体征、病理检查、胃镜均基本无改善或加重为无效<sup>[9]</sup>。

**统计学处理** 使用统计学软件SPSS19.0对数据进行分析处理, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 组间比较使用*t*检验, 计数资料以百分率*n*(%)表示, 组间比较使用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值变化 治疗后2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P < 0.05$ ), 研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义(表1)。

2.2 治疗前后病理积分变化 治疗后2组萎缩、肠上皮化生、异型增生积分均明显降低( $P < 0.05$ ), 研究组萎缩、肠上皮化生积分明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义, 研究组异型增生积分与对照组无明显统计学差异( $P > 0.05$ , 表2)。

2.3 治疗后胃镜检查情况 治疗后研究组胃镜下能观察到的溃疡、充血水肿、糜烂、胆汁反流、出血斑分别为9、20、11、4、9例, 对照组分别24、22、27、19、21例, 比例明显低于对照组( $P < 0.05$ , 表3)。

2.4 2组综合疗效比较 研究组患者痊愈33例, 有效42例, 无效5例, 对照组痊愈14例, 有效55例, 无效11例, 总有效率明显高于对照组(93.8% vs 86.2%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。2组均未见严重药物不良反应。

## 3 讨论

CAG指的是持续性的炎症反复损害胃黏膜上

### ■ 创新点

胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药, 具有健脾益气、活血解毒的作用, 被广泛应用于慢性浅表性胃炎和癌前病变的治疗。苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成, 具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用, 过去常用于治疗肝炎和肿瘤等疾病, 但有关治疗CAG癌前病变的研究很少。

### ■ 应用要点

苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变, 提高疗效, 恢复胃酸分泌功能, 具有临床应用价值。



■名词解释

慢性萎缩性胃炎(CAG): 指的是持续性的炎症反复损害胃黏膜上皮, 造成固有腺体萎缩、减少, 并失去正常结构与功能, 常伴纤维替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生, 是慢性胃炎的一种类型。

表 2 2组治疗前后病理积分变化 (n = 80, mean ± SD)

分组	萎缩		肠上皮化生		异型增生	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	2.88 ± 0.34	0.91 ± 0.03 <sup>a</sup>	2.41 ± 0.47	0.80 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.69 ± 0.11	0.69 ± 0.06 <sup>a</sup>
对照组	2.74 ± 0.37	1.81 ± 0.09 <sup>a</sup>	2.48 ± 0.39	1.64 ± 0.07 <sup>a</sup>	1.56 ± 0.24	0.99 ± 0.09 <sup>a</sup>
t值	0.969	4.184	0.769	4.233	0.785	0.377
P值	0.112	0.005	0.247	0.005	0.206	0.061

<sup>a</sup>P<0.05 vs 本组治疗前。

表 3 2组治疗后胃镜检查结果比较 (n = 80, n(%))

分组	溃疡	充血水肿	糜烂	胆汁反流	出血斑
研究组	9(11.4)	20(25.0)	11(13.8)	4(5.0)	9(11.4)
对照组	24(30.0)	22(27.5)	27(33.8)	19(23.8)	21(26.3)
χ <sup>2</sup> 值	8.314	0.932	7.954	7.684	7.556
P值	0.000	0.103	0.000	0.000	0.000

表 4 2组综合疗效比较 (n = 80, n(%))

分组	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	33(41.3)	42(52.5)	5(6.2)	75(93.8)
对照组	14(17.5)	55(68.8)	11(13.8)	69(86.2)
χ <sup>2</sup> 值				5.114
P值				0.001

皮, 造成固有腺体萎缩、减少, 并失去正常结构与功能, 常伴纤维替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生, 是慢性胃炎的一种类型。中医学将本病归于“胃痞”、“胃痛”等范畴, CAG伴癌前病变的病因病机复杂, 但不外乎是饮食不规律、情志不遂, 运化失司、脾胃虚弱, 从而引起食欲减退、气机郁滞、湿浊内阻、热毒蕴结, 长此以往, 致血脉经络淤阻, 最终引起肠上皮化生、异型增生形成<sup>[10]</sup>。因此, 在治疗上需顾及健脾、活血。

红参健脾温中、补气养血, 香茶菜行气活血、消肿解毒, 佐以枳壳理气, 组成胃复春可扶正祛邪、健脾益气、活血解毒。现代研究<sup>[11]</sup>证明, 胃复春可促进病灶局部血液循环, 促进淋巴细胞转化, 增强细胞免疫能力, 消除炎症, 促进胃黏膜修复, 促进癌细胞逆转。苦参碱含苦参碱、氧化苦参碱等多种生物碱成分, 具有消炎、抗病毒、调节机体免疫等作用。研究<sup>[12,13]</sup>发现, 苦参碱可通过多途径抗肿瘤, 如抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞的增殖转移、抑

制端粒酶的活性、提高宿主抗肿瘤免疫反应等。根据近年研究成果可知, 苦参碱对肺癌、肝癌、子宫内膜癌等均显示出了较好的抗肿瘤效果。研究<sup>[14,15]</sup>发现, 苦参碱可通过抑制Bcl-2、TGF-β、INF-γ等因子表达, 阻止胃黏膜炎性细胞浸润, 从而抑制CAG癌变。

本研究结果显示, 与对照组相比, 研究组萎缩、肠上皮化生积分更低(P<0.05), 胃镜检查病灶改善情况越好(P<0.05), 总有效率更高(P<0.05), 说明与胃复春片单药治疗CAG癌前病变, 联用苦参碱能进一步改善逆转癌前病变, 促进病灶好转, 提高疗效。苦参碱对控制CAG炎症和防止其向胃癌进展有较好的效果。

胃液中各种成分能够反映胃各种细胞功能活动, 胆汁酸可反映十二指肠液返流及胃黏膜的受损程度, 蛋白酶和游离酸可反映主细胞和壁细胞的功能。CAG患者胃液成分的变化主要是pH升高, 胆汁酸升高, 蛋白酶和游离酸下降。从胃镜像来看, CAG伴癌前病变患者胃腑中湿浊久蕴、化热成毒, 致胃络受损, 腐熟运

化功能下降, 气血生化不济, 胃黏膜失于濡养, 进而出现肠上皮化生、异型增生等病理改变。本研究中, 治疗后2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P<0.05$ ), 研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P<0.05$ )。胃复春片可明显改胃黏膜循环、消炎、保护胃黏膜, 加用苦参碱后抗炎作用进一步加强, 逆转癌变病变, 促进胃黏膜修复, 从而恢复胃的分泌功能。

总之, 苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变, 提高疗效, 恢复胃酸分泌功能, 值得临床推广。

#### 4 参考文献

- 1 郑保平. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的病机和证治探讨. 江苏中医药 2010; 42: 8-9
- 2 王俊, 黄雅慧. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜癌前病变病理变化与中医证型及TRPV1、TRPM8的相关性研究. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2627-2630
- 3 白海燕, 刘启泉, 王维, 陈国会, 杜艳茹. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变患者临床研究. 中成药 2012; 34: 991-994
- 4 巢建新, 黄宏琳. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染患者117例临床研究. 中药药理与临床 2015; 31: 105-107
- 5 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2006; 11: 674-684
- 6 周继旺, 丁世玲, 张卫星. 叶酸片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察. 新中医 2017; 49: 42-44
- 7 康耿华, 赵旭, 许君望. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变临床疗效观察. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 320-323
- 8 莫喜品, 韦春回, 陈国忠. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效的系统评价. 辽宁中医杂志 2013; 40: 840-846
- 9 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 10 张于人, 朱金水. 复方苦参碱注射液治疗胃癌的研究进展. 中国肿瘤 2011; 20: 914-917
- 11 刘婷, 苏泽琦, 刘福生, 张寅, 贾梦迪, 龚雪妍, 潘静琳, 丁霞. 调气活血法治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的疗效观察及其影响胃酸分泌的机制. 中华中医药杂志 2016; 31: 4176-4179
- 12 鲍娇琳, 陆金健, 陈修平, 王一涛. 苦参碱与氧化苦参碱抗肿瘤作用及其机制的研究进展. 中药新药与临床药理 2012; 23: 369-373
- 13 韩华, 曹芑桢, 殷鑫, 李正清, 匡海学. 氧化苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展. 现代中药研究与实践 2017; 31: 78-81
- 14 林海. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察. 药物流行病学杂志 2011; 20: 286-288
- 15 曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3261-3264

#### 同行评价

本文通过探讨苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能和治疗效果的影响, 为其临床治疗提供一定依据。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



## 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响

姚吉, 占鹏程, 程伟

### 背景资料

胃癌在我国所有恶性肿瘤中发病率和死亡率都高居二、三位。胃癌术后5年生存率不足10%。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻临床预后不佳, 出现泌尿系梗阻后3年生存率仅为0%。

姚吉, 占鹏程, 程伟, 杭州市萧山区第一人民医院泌尿科浙江省杭州市 311200

姚吉, 副主任医师, 主要从事泌尿系结石肿瘤微创治疗的研究。

作者贡献分布: 课题和文章事项均由姚吉、占鹏程及程伟共同完成。

通讯作者: 姚吉, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区市心南路199号, 杭州市萧山区第一人民医院泌尿科。  
xmhuang33@163.com

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-07-13

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

### Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy

Ji Yao, Peng-Cheng Zhan, Wei Cheng

Ji Yao, Peng-Cheng Zhan, Wei Cheng, Department of Urology, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou City, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ji Yao, Associate Chief Physician, Department of Urology, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou City, 199 Shixin South Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. xmhuang33@163.com

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-07-13

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

### Abstract

#### AIM

To investigate the clinical prognosis of patients

with gastric cancer who develop urinary tract obstruction after total gastrectomy.

### METHODS

Patients with urinary tract obstruction secondary to gastrectomy after total gastrectomy plus Roux-en-Y anastomosis at our department between January 2005 and June 2015 were retrospectively reviewed. All the patients came to our hospital regularly for review. We recorded their gender and age, urinary tract obstruction, chemotherapy, histological type of gastric cancer, gastric cancer stage, metastasis, survival rate, urinary tract obstruction time, survival time, tumor-free survival time, and the remaining survival time.

### RESULTS

Twenty-eight patients with urinary tract obstruction secondary to total gastrectomy were included. In 12 cases, urinary tract obstruction was found for the first time with no evidence of tumor recurrence; their median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy was 18 mo (range, 6-48 mo), median tumor-free survival time was 6 mo (3-22 mo), and median remaining survival time was 8 mo (4-30 mo). In 16 cases, urinary tract obstruction was found for the first time with evidence of tumor recurrence; their median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy was 16 mo (3-42 mo) and median remaining survival time was 6 mo (3-24 mo). There was no significant difference in the median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy or the median remaining survival time ( $P > 0.05$ ). The median

### 同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 颜勇, 南方医科大学附属奉贤区中心医院普外科; 邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科



survival time of 28 patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy was 30 mo (6-72 mo).

## CONCLUSION

The prognosis of patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy is poor. In patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy, tumor recurrence and metastasis should be considered.

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

Key Words: Gastric cancer; Postoperative; Urinary tract obstruction; Total gastrectomy

Yao J, Zhan PC, Cheng W. Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2144-2149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2144>

## 摘要

### 目的

探究出现泌尿系梗阻的全胃切除术后胃癌患者的临床预后。

### 方法

回顾性分析2005-01/2015-06在杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者, 所有患者术后均定期来杭州市萧山区第一人民医院复查。统计分析患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期、转移情况、生存率, 比较分析患者出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间。

### 结果

全胃切除术后泌尿系梗阻的胃癌患者28例。CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据的患者12例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为18 mo(6-48 mo), 中位无瘤生存时间为6 mo(3-22 mo), 中位剩余生存时间为8 mo(4-30 mo)。CT上首次发现泌尿系梗阻时已伴随肿瘤复发征象的患者16例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为16 mo(3-42 mo), 中位剩余生存时间为6 mo(3-24 mo)。比较两组患者术后出现泌尿系梗阻及剩余生存时间, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 结论

全胃切除+Roux-en-Y吻合术继发泌尿系梗阻的患者预后较差, 胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者应考虑肿瘤复发转移。

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

关键词: 胃癌; 术后; 泌尿系梗阻; 全胃切除

**核心提要:** 探究泌尿系梗阻出现对胃癌术后患者的生存影响。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后。

姚吉, 占鹏程, 程伟. 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2144-2149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2144>

## 0 引言

20世纪70年代至90年代胃癌一直位居我国恶性肿瘤死因首位, 目前胃癌在我国所有恶性肿瘤中发病率和死亡率都高居二、三位<sup>[1-3]</sup>。因胃癌其极易出现转移, 所以术后预后欠佳。据国外报道, 胃癌术后5年生存率不足10%<sup>[4]</sup>。泌尿系梗阻多见于泌尿系结石、泌尿系感染、泌尿系肿瘤等, 也有文献<sup>[5]</sup>指出泌尿系梗阻会继发于一些恶性肿瘤。临床上多继发于盆腔恶性肿瘤, 亦可见于非盆腔恶性肿瘤, 如: 胃肠道癌症、肺癌和乳腺癌等<sup>[6,7]</sup>。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻临床预后不佳<sup>[6,8]</sup>, 出现泌尿系梗阻后3年生存率仅为0%<sup>[6,7]</sup>。本文通过回顾性分析2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术、术后出现泌尿系梗阻的患者28例, 收集分析入选患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期、转移情况、出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间、生存率, 探究泌尿系梗阻出现对胃癌术后患者的临床影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切

## ■ 研究前沿

胃癌术后出现泌尿系梗阻是否就可推断胃癌已经复发或转移。化疗是否可以提高胃癌术后泌尿系梗阻患者的生存率和生存时间。

## ■ 相关报道

Migita等的研究统计了恶性泌尿系梗阻的在胃癌患者中的发生率及在胃癌已发生腹膜转移的患者中的发生率。Migita的研究明确化疗能够显著延长患者的生存时间(11.2 mo : 3.1 mo,  $P=0.0002$ )。

创新点

本研究中患者仅为胃癌继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗时影像学及临床症状均未发现转移。

表 1 胃癌术后泌尿系梗阻患者情况 (n = 28)

观察指标	患者情况
年龄(岁)	48(22-60)
性别	
男	15
女	13
复发情况	
否	12
是	16
泌尿系梗阻部位	
双侧	16
单侧	12
泌尿系梗阻处理	
经皮肾穿刺造瘘术	5
双“J”管置入术	15
未处理	8
化疗情况	
未化疗	7
术后化疗	10
术前+术后化疗	11
术后病理类型	
低分化或者未分化腺癌	23
中分化腺癌	4
高分化腺癌	1
术后病理分期	
I 期	12
II 期	6
III 期	10
转移情况	
腹膜播散转移	17
腹膜转移伴肝转移	1
后腹膜淋巴结转移	6
腹壁转移	1
未见明显转移	3

除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者共28例, 随访截止到2017-05-31, 中位随访时间42 mo(18-78 mo)。其中男性15例, 女性13例, 中位年龄为48岁(22-60岁), 如表1(本研究中患者仅为胃癌术后继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗前影像学及临床症状均未提示转移的病例, 而其他研究中的患者多为已经明确出现远处转移, 甚至包括已经失去手术治疗机会的晚期患者。研究对象不同导致数据差异较大。本文为回顾性研究, 统计生存时间开始于术后第1天, 而其他文章的生存时间统计起点为胃癌继发泌尿系梗阻后, 生存时间定义存在差异。但亦不排除因病例数过少所致)。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)手术时年龄在18-60岁; (2)术前血肌酐正常; (3)顺利完成全胃切除+Roux-en-Y吻合术, 术后无严重并发症; (4)随访过程中出现泌尿系梗阻: 不少于1次CT下可见输尿管最大直径>7 mm<sup>[9]</sup>。排除标准: (1)存在非胃癌原因所致泌尿系梗阻, 如泌尿系结石、泌尿系感染、泌尿系原发肿瘤; (2)有严重内科疾病, 影响生存时间的; (3)依从性较差或不接受长期随访的。

1.2.2 观察指标: 收集分析入选患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期(NCCN胃癌分期2015V1)、转移情况、出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间、生存率。

1.2.3 随访观察: 全部患者在术后1年内于第1、3、6、12月分别到门诊随访并复查全腹CT; 2-5年内每6-12 mo随访并复查全腹CT一次; 术后>5年者, 每12 mo随访并复查全腹CT一次。当发现泌尿系梗阻后, 随访时加测血肌酐。观察时间截止到2017-05-31。

**统计学处理** 应用SPSS20统计软件进行统计分析。非正态分布的计量资料, 采用M(P25, P75)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验。检验标准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者共28例。

2.1 泌尿系梗阻情况 16例患者CT首诊时为双侧泌尿系梗阻, 12例CT首诊时为单侧泌尿系梗阻, 4例发病后由单侧进展为双侧泌尿系梗阻。20例双侧泌尿系梗阻行对症治疗, 其中5例行经皮肾穿刺造瘘术, 15例予以双“J”管置入术治疗; 8例单侧泌尿系梗阻患者无明显泌尿系梗阻临床表现, 故未予处理。28例患者中, 16例患者在之后的随访中出现血肌酐异常, 如表1(本研究对象仅为胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者, 胃癌后出现其他部位转移但未出现泌尿系梗阻的患者不在本文研究范围内)。

表 2 胃癌术后泌尿系梗阻患者生存分析 ( $n = 28$ )

生存分析	CT未复发	CT复发	P值
患者数目	12	16	
出现泌尿系梗阻时间	18 mo(6–48 mo)	16 mo(3–42 mo)	>0.05
无瘤生存时间	6 mo(3–22 mo)	–	
剩余生存时间	8 mo(4–30 mo)	6 mo(3–24 mo)	>0.05
结局			
死亡	8	15	
带瘤生存	1	1	
未见复发转移	3	0	

CT: 计算机断层扫描。

2.2 化疗情况 未接受化疗药物治疗的患者7例, 进行了术后化疗的患者10例, 进行了术前及术后化疗的患者11例(表1)。

2.3 病理情况 术后病理类型: 低分化或者未分化腺癌23例, 中分化腺癌4例, 高分化腺癌1例; 术后病理分期(参考NCCN胃癌分期2015V1): I 期12例, II 期6例, III期10例(表1)。

2.4 转移情况 CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据12例, 已伴随肿瘤复发征象16例。经临床随访后, 最终出现腹膜播散转移17例、腹膜转移伴肝转移1例、后腹膜淋巴结转移6例、腹壁转移1例, 未见明显转移3例(表1)。(本文中3例未见明显转移, 主要是依据影像学诊断。文中患者12例最初诊断泌尿系梗阻时都未出现影像学转移证据, 通过随访发现9例在随后的观察中出现转移证据)。

2.5 生存分析 CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据的患者12例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为18 mo(6–48 mo)。9例患者在之后的随访中出现复发或转移证据, 其中8例在之后的随访中因胃癌相关疾病死亡, 1例带瘤生存, 3例随访期间尚未发现胃癌复发及转移表现, 中位无瘤生存时间为6 mo(3–22 mo), 中位剩余生存时间为8 mo(4–30 mo)。CT上首次发现泌尿系梗阻时已伴随肿瘤复发征象的患者16例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为16 mo(3–42 mo); 目前15例患者在之后的随访中因胃癌相关疾病死亡, 1例仍然带瘤生存, 中位剩余生存时间为6 mo(3–24 mo)。比较两组患者术后出现泌尿系梗阻及剩余生存时间, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表2)。28例胃癌术后出现泌尿系梗阻患者的中位生存时间

30 mo(6–72 mo), 3、6 mo、1、5年生存率分别为100%、92.9%、75.4%、3.6%。

### 3 讨论

腹膜转移是胃癌患者病情进展或复发的最常见原因<sup>[10]</sup>, 他可以导致严重的并发症, 如消化道梗阻、腹水和输尿管梗阻。胃癌患者术后输尿管梗阻的临床报道较少, 所以其发生率目前仍不清楚。Migita等<sup>[11]</sup>的研究发现恶性泌尿系梗阻的在胃癌患者中的发生率为3.4%, 在胃癌已发生腹膜转移的患者中的发生率为21%。1997年, Liaw等<sup>[12]</sup>报道了17例胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者, 其中12例为低分化或未分化腺癌, 所有患者均已出现了腹膜转移。近期, 宋斌<sup>[13]</sup>的一项研究报道了25例胃癌术后泌尿系梗阻的患者, 其中有23例出现胃癌复发转移, 最先出现腹膜转移14例, 最先出现后腹膜淋巴结转移5例, 从而提出泌尿系梗阻和胃癌转移(腹膜转移及后腹膜淋巴结转移)的相关性。可见胃癌术后腹膜转移及后腹膜淋巴结转移与泌尿系梗阻密切相关, 本研究中出现例数较多的亦为腹膜播散转移及后腹膜淋巴结转移。

恶性肿瘤来源不同导致其继发的泌尿系梗阻患者生存时间存在差异。与泌尿系及妇科恶性肿瘤继发的泌尿系梗阻生存时间相比, 胃癌继发的泌尿系梗阻的生存时间更短、生存率更低<sup>[8,14]</sup>。这可能是因为胃癌造成泌尿系梗阻的原因不同所致。胃癌多是通过腹膜播散、后腹膜淋巴结转移导致泌尿系梗阻, 而盆腔恶性肿瘤则是通过局部浸润和淋巴结转移造成。泌尿系梗阻亦可继发于后腹膜纤维化, 因输尿管在腹膜后, 硬化的后腹膜造成输尿管的蠕动

### 应用要点

胃癌患者术后输尿管梗阻的临床报道较少, 所以其发生率、生存率目前仍不清楚。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后。



## ■名词解释

出现泌尿系梗阻时间: 全胃切除术后第1天到首次CT下可见输尿管最大直径>7 mm的时间;  
 剩余生存时间: CT首次发现泌尿系梗阻影像到患者死亡的时间;  
 无瘤发生生存时间: CT首次发现泌尿系梗阻影像到肿瘤复发或末次随访时间。

减少输尿管僵直, 所以即使未见明显输尿管占位, 也有可能出现泌尿系梗阻<sup>[15-17]</sup>。少数研究<sup>[18]</sup>指出对胃癌继发泌尿系梗阻的患者进行化疗可以提高其生存时间。有研究<sup>[11]</sup>显示泌尿系梗阻确诊后予以化疗的患者中位生存期比未接受化疗的患者长, 化疗能够显著延长患者的生存时间(11.2 mo : 3.1 mo,  $P = 0.0002$ )、改善患者生活质量。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后<sup>[13]</sup>。

Donat等<sup>[6]</sup>报道了72例继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻患者, 其预后极差, 出现泌尿系梗阻后1、3年生存率分别为12.5%、0%。Migita等<sup>[11]</sup>统计发现胃癌术后出现泌尿系统梗阻后6 mo、1年生存率分别为48%、32%。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻患者的中位生存时间为87 d到8.6 mo<sup>[8,14,19]</sup>。本研究生存率和中位生存时间均长于相关研究, 可能是由于研究对象和随访时间起点设置不同导致的。本研究中患者仅为胃癌术后继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗前影像学及临床症状均未提示转移的病例, 而其他研究中的患者多为已经明确出现远处转移, 甚至包括已经失去手术治疗机会的晚期患者。研究对象不同导致数据差异较大。本文为回顾性研究, 统计生存时间开始于术后第1天, 而其他文章的生存时间统计起点为胃癌继发泌尿系梗阻后, 生存时间定义存在差异。但亦不排除因病例数过少所致。

## 4 参考文献

- 顾景范. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读. 营养学报 2016; 38: 525-529
- 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
- 赵平, 孔灵芝. 中国肿瘤死亡报告--全国第三次死因回顾性抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 2010
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer? *World J Surg* 2001; 25: 1373-1376 [PMID: 11760736 DOI: 10.1007/s00268-001-0143-z]
- Donat SM, Russo P. Ureteral decompression in

- advanced nonurologic malignancies. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 393-399 [PMID: 8790853 DOI: 10.1007/BF02305670]
- Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, Banerjee M, Becker H, Pontes JE, Wood DP Jr. Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. *Cancer* 1999; 85: 998-1003 [PMID: 10091780 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990215)85:43.0.CO;2-F]
- Tanaka T, Yanase M, Takatsuka K. Clinical course in patients with percutaneous nephrostomy for hydronephrosis associated with advanced cancer. *Hinyokika Kyo* 2004; 50: 457-462 [PMID: 15334888 DOI: 10.1016/S0022-474X(02)00096-6]
- Zelenko N, Coll D, Rosenfeld AT, Smith RC. Normal ureter size on unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1039-1041 [PMID: 15039184 DOI: 10.2214/ajr.182.4.1821039]
- Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefani A; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119 [PMID: 12945079 DOI: 10.1002/bjs.4164Perioperative]
- Migita K, Watanabe A, Samma S, Ohyama T, Ishikawa H, Kagebayashi Y. Clinical outcome and management of ureteral obstruction secondary to gastric cancer. *World J Surg* 2011; 35: 1035-1041 [PMID: 21387134 DOI: 10.1007/s00268-011-1016-8]
- Liaw CC, Chuang CK, Chen JS, Chang HK. Gastric cancer with obstructive uropathy: clinical experience with 17 cases. *Changeng Yixue Zazhi* 1997; 20: 286-292 [PMID: 9509657]
- 宋斌. 胃癌术后泌尿系统梗阻患者的临床研究. 杭州: 浙江大学, 2016
- Jeong IG, Han KS, Joung JY, Seo HK, Chung J. The outcome with ureteric stents for managing non-urological malignant ureteric obstruction. *BJU Int* 2007; 100: 1288-1291 [PMID: 17850371 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07172.x]
- Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández-Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-222 [PMID: 10884739 DOI: 10.1259/bjr.73.866.10884739]
- Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 297-303 [PMID: 21454732 DOI: 10.4065/mcp.2010.0663]
- Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 601-605 [PMID: 20957401 DOI: 10.1007/s10067-010-1580-6]
- Tamura S, Miki H, Nakata K, Takiuchi D, Okada K, Nakahira S, Okamura S, Sugimoto K, Tomita N, Takatsuka Y. Intraperitoneal administration of paclitaxel and oral S-1 for a patient with peritoneal dissemination and hydronephrosis due to advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 251-255 [PMID: 18095081 DOI: 10.1007/

s10120-007-0431-x]  
19 Wong LM, Cleeve LK, Milner AD, Pitman AG.  
Malignant ureteral obstruction: outcomes after

intervention. Have things changed? *J Urol* 2007;  
178: 178-183; discussion 183 [PMID: 17499300  
DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.026]

■同行评价  
本文立论新颖,  
论证充分, 分析  
合理, 有一定的  
价值.

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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

## 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析

朱英芳

### ■背景资料

腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种胃肠道功能紊乱疾病,由于诊断缺乏特异性,且病情容易反复发作,迁延不愈,从而严重影响患者生活质量。

朱英芳, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

朱英芳, 护师, 主要从事临床护理学研究。

作者贡献分布: 本文由朱英芳独立完成。

通讯作者: 朱英芳, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院急诊科. nana881980@126.com  
电话: 0579-85209699

收稿日期: 2017-06-06

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-18

### Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms

Ying-Fang Zhu

Ying-Fang Zhu, Department of Emergency Medicine, Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Fang Zhu, Nurse, Department of Emergency Medicine, Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. nana881980@126.com

Received: 2017-06-06

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-18

### Abstract

#### AIM

To evaluate the influence of traditional Chinese

medicine (TCM) nursing intervention on the quality of life, psychological state, and clinical symptoms in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS).

### METHODS

Seventy patients with diarrhea-type IBS were randomly divided into either a control group or an observation group ( $n = 35$  each). Both groups were given routine care, such as health education, psychological nursing, and diet nursing, and the observation group was additionally given TCM nursing intervention. After 2 wk, the quality of life, psychological state, and clinical symptoms were assessed and compared in the two groups.

### RESULTS

After nursing intervention, the scores of physiological function, psychological function, body pain, general health, vitality, social function, emotional function, and mental health were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Self-rating Anxiety Scale and Self-rating Depression Scale scores at 1 wk and 2 wk after nursing intervention were significantly lower than those before nursing in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of abdominal pain, abdominal distension, defecate frequency, mucus, and stool character after nursing intervention were significantly lower than those before nursing in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ).

### ■同行评议者

薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院



## CONCLUSION

TCM nursing intervention can improve quality of life and clinical symptoms and reduce anxiety and depression in patients with diarrhea-type IBS.

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

**Key Words:** Hepatic stagnation and spleen deficiency type; Irritable bowel syndrome; Nursing intervention; Life quality; Anxiety; Depression; Clinical symptoms

Zhu YF. Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2150-2154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2150>

## 摘要

### 目的

观察肝郁脾虚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)应用中医护理效果分析。

### 方法

将90例肝郁脾虚型IBS患者随机分为对照组和观察组,各45例。对照组给予常规护理,如心理护理、生活护理、饮食护理、健康宣教、运动干预等。观察组在对照组基础上应用中医护理,均护理2 wk,观察生活质量评分、心理状态评分和临床症状变化情况。

### 结果

2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分组内比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且护理后观察组评分明显高于对照组( $P<0.05$ )。与护理前比较,2组护理1、2 wk时焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且与对照组同期比较,观察组SAS和SDS评分降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组护理后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等积分均低于治疗前( $P<0.05$ );且护理后观察组症状积分明显低于对照组( $P<0.01$ )。

### 结论

肝郁脾虚型IBS患者应用中医护理后能明显

减轻患者焦虑、抑郁评分,提高患者生活质量和改善临床症状。

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

**关键词:** 肝郁脾虚型; 肠易激综合征; 中医护理; 生活质量; 焦虑; 抑郁; 临床症状

**核心提要:** 本文通过中医护理干预对腹泻型肠易激综合征患者进行了干预,能明显提高生活质量,降低焦虑、抑郁心理状态和改善临床症状,有较好的实用性。

朱英芳. 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2150-2154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2150>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠道疾病,与胃肠道激素分泌失调、内脏高敏感性、菌群失调和精神心理因素等关系密切<sup>[1]</sup>。由于该病属于功能性疾病,尚无构成生命危险,除特有的临床表现外,多伴有不同程度的焦虑和抑郁,严重影响患者的生活质量。因此在药物对症治疗的同时施以合理的护理方法非常重要。以往对该病的护理方法报道较多,但是针对某一证型采用中医护理报道较少。因此我们对45例肝郁脾虚型IBS患者应用中医护理,疗效满意,现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 一般资料:** 选取2015-02/2016-12在浙江省义乌市中心医院住院的肝郁脾虚型IBS患者90例,根据就诊顺序采用随机数字表随机分为对照组和观察组,各45例。对照组中男23例,女22例;年龄26-65岁,平均年龄45.2岁±12.8岁;病程0.5-4.8年,平均病程3.2年±1.3年。观察组中男25例,女20例;年龄24-68岁,平均年龄44.6岁±12.3岁;病程0.6-4.6年,平均病程3.1年±1.2年。2组患者性别、年龄、病程等经统计学分析,差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.1.2 诊断标准:** 西医诊断参照IBS罗马III标准<sup>[2]</sup>,腹痛或腹部不适反复发作,近3 mo内每月发作至少3次,发作时伴有以下2项或2项以上: (1)排

## ■ 研究前沿

通过中医护理干预可进一步提高生活质量,降低焦虑、抑郁心理状态和改善临床症状,对丰富IBS护理服务有重要作用。

## ■ 相关报道

一些研究者发现,护理干预能改善腹泻型IBS患者生活质量和临床症状,值得推广应用。

### ■ 创新亮点

通过对腹泻型IBS患者进行中医护理对丰富IBS护理内容具有重要作用, 临床效果较好, 值得推广应用。

便后症状改善; (2)伴有排便频率的改变; (3)伴有粪便性状(外观)改变。中医诊断参照中华中医药学会脾胃病分会肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010年), 辨证为肝郁脾虚型, 症见肠鸣腹痛腹泻, 泻后舒畅, 反复发作, 多因恼怒、抑郁、情绪紧张发作, 胸脘痞闷, 急躁易怒, 暖气少食, 舌质淡, 苔薄白, 脉弦细。

1.1.3 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)24-68岁; (3)依从性良好者。排除标准: (1)不符合上述诊断标准者; (2)有严重心、肝、肾功能不全者; (3)有恶性肿瘤者; (4)孕妇或哺乳期妇女者; (5)有智力或精神障碍者; (6)不遵从本研究者。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组: 遵照医嘱执行药物治疗, 同时给予常规护理, 如心理护理、生活护理、饮食护理、健康宣教、运动干预等。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上应用中医护理。方法如下: (1)中医情志护理: 对于肝郁脾虚患者, 容易出现恼怒、紧张等情绪, 护士根据中医情志相胜理论, 如“喜胜忧”, 通过讲解开心的事情, 如幽默故事、网络开心段子等抑制患者焦虑抑郁心理, 减少负面情绪的刺激, 从而保持患者心情愉悦。“悲胜怒”是通过讲解能克制患者恼怒情绪的伤心往事来调畅肝气。10 min/次, 1次/d; (2)生活起居护理: 患者脾虚明显者, 大便多呈稀水样, 护士要注意室温的温度, 要求患者做好保暖措施, 防止寒冷湿邪侵犯脾脏, 加重脾虚, 导致腹泻严重。患者肝郁明显者, 护士多鼓励患者与病友交流, 或参加娱乐活动等以放松身心、舒肝解郁, 30 min/d; (3)中医饮食护理: 肝郁脾虚型患者多情志不舒, 不思饮食, 护士建议患者多食舒肝理气健脾食物, 如山楂片, 大枣, 荞麦、蘑菇、萝卜等; 对于饮食不节, 嗜食肥甘厚腻之物, 容易导致脾虚, 尽可能少吃, 饮食要以清淡、富营养、易消化、富含纤维素、低脂食物为宜, 忌食生、冷、辛、辣食物; (4)音乐护理: 五脏配五音, 五音可调和五脏。肝郁脾虚患者病变主要在肝和脾, 肝喜爽朗、豁达, 与五音中的商音相配, 所以选择曲目以《胡笳十八拍》为主, 曲调中还配以水的羽音, 可调和刚脏, 使之柔软顺畅, 聆听时间在19:00-23:00为宜。中医认为脾胃后天之本, 是身体重要能量的来源, 脾气需要温和, 所以选择曲调比较频促的徵音和

宫音, 如《十面埋伏》, 可温和调节脾胃功能, 一般在进餐或餐后欣赏效果较好。10-20 min/次, 2次/d, 早晚各1次。2组均护理2 wk。

1.3 观察指标 观察2组患者生活质量评分, 护理前、护理1、2 wk焦虑、抑郁评分和腹泻症状积分情况。

1.4 疗效标准 生活质量评分采用SF-36量表<sup>[3]</sup>, 共8个维度, 即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康。分数越高, 生活质量越好。护理人员制作好量表, 在护理前后对患者采取面对面形式对每一项条目询问打分, 详细记录, 最后计算每个维度的总和。

心理特征评分参照文献<sup>[4]</sup>, 采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)。护理人员要求患者在平静状态下进行评分, 包括20个项目, 采用四级评分, 所得总分 $\times 1.25$ 为总分, 焦虑评分 $\geq 50$ 分为焦虑状态, 抑郁评分 $\geq 53$ 分为抑郁状态。临床症状评分采用等级计分法<sup>[5]</sup>, 分无、轻、中、重4级, 分别计0、1、2、3分。积分越高症状越重。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 2组护理前后数据为重复测量数据, 采用方差分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者生活质量评分 2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分组内比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且中医护理后观察组评分明显高于对照组( $P < 0.05$ , 表1, 表2)。

2.2 2组患者SDS与SAS变化比较 2组护理1、2 wk时, 与护理前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且与对照组同期比较, 观察组明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

2.3 2组患者临床症状积分比较 2组护理后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便秘结等临床症状积分均低于治疗前( $P < 0.05$ ); 且护理后观察组明显低于对照组( $P < 0.01$ , 表4)。

## 3 讨论

IBS是临床常见的功能性胃肠道疾病之一, 发病以青壮年为主, 由于病情相对较轻, 很容易

### ■ 应用要点

通过中医护理干预, 对改善IBS患者临床疗效具有较好的应用价值。

表 1 2组患者生活质量评分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康
对照组	护理前	75.84 $\pm$ 12.36	45.59 $\pm$ 12.64	52.34 $\pm$ 11.63	51.91 $\pm$ 10.23
	护理后	83.55 $\pm$ 10.24 <sup>a</sup>	53.45 $\pm$ 10.35 <sup>a</sup>	65.21 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>	62.43 $\pm$ 11.28 <sup>a</sup>
观察组	护理前	74.48 $\pm$ 11.98	45.87 $\pm$ 12.22	51.92 $\pm$ 11.32	50.76 $\pm$ 9.88
	护理后	99.23 $\pm$ 9.86 <sup>ac</sup>	72.52 $\pm$ 10.23 <sup>ac</sup>	86.82 $\pm$ 9.87 <sup>ac</sup>	73.25 $\pm$ 9.86 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组护理后.表 2 2组患者生活质量评分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	护理前	66.56 $\pm$ 10.23	65.34 $\pm$ 11.02	4.56 $\pm$ 2.63	68.45 $\pm$ 11.23
	护理后	77.34 $\pm$ 9.87 <sup>a</sup>	74.45 $\pm$ 10.62 <sup>a</sup>	15.65 $\pm$ 4.28 <sup>a</sup>	76.82 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>
观察组	护理前	65.78 $\pm$ 10.32	64.58 $\pm$ 11.24	4.74 $\pm$ 2.57	67.53 $\pm$ 11.88
	护理后	84.36 $\pm$ 9.54 <sup>ac</sup>	83.55 $\pm$ 9.26 <sup>ac</sup>	28.43 $\pm$ 5.61 <sup>ac</sup>	85.73 $\pm$ 9.78 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组护理后.表 3 2组患者SDS、SAS评分变化比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	对照组			观察组		
	护理前	护理1 wk	护理2 wk	护理前	护理1 wk	护理2 wk
SDS	56.3 $\pm$ 7.8	47.2 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	41.6 $\pm$ 6.3 <sup>a</sup>	52.6 $\pm$ 7.1	44.6 $\pm$ 6.7 <sup>ac</sup>	35.4 $\pm$ 6.5 <sup>ac</sup>
SAS	59.4 $\pm$ 7.6	53.5 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>	45.8 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	55.8 $\pm$ 7.4	47.9 $\pm$ 6.3 <sup>ac</sup>	39.8 $\pm$ 6.5 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组同期. SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.表 4 2组患者临床症状积分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		腹痛	腹胀	大便次数	黏液便	大便性状
对照组	护理前	2.34 $\pm$ 0.82	1.18 $\pm$ 0.53	2.23 $\pm$ 0.64	1.68 $\pm$ 0.71	2.23 $\pm$ 0.79
	护理后	1.65 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	0.84 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>	1.52 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	1.23 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>	1.72 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>
观察组	护理前	2.35 $\pm$ 0.83	1.20 $\pm$ 0.52	2.29 $\pm$ 0.66	1.75 $\pm$ 0.74	2.26 $\pm$ 0.74
	护理后	1.18 $\pm$ 0.65 <sup>ad</sup>	0.51 $\pm$ 0.33 <sup>ad</sup>	0.94 $\pm$ 0.45 <sup>ad</sup>	0.69 $\pm$ 0.47 <sup>ad</sup>	1.12 $\pm$ 0.54 <sup>ad</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组护理后.

## ■名词解释

怒为肝至: 怒是人们的情绪激动时的一种情志变化. 肝为刚脏, 主疏泄, 其气主动主升, 体阴而用阳. 故肝的生理病理与怒有密切关系, 尤以病理为最, 所谓“忿怒伤肝”(《灵枢·百病始生》).

被患者忽视. 由于病情反复发作, 对患者的日常生活、工作和社交等方面有很大影响, 再加上不及时正确的治疗不仅消耗大量医疗资源, 而且也对社会带来一定的经济负担. 中医将IBS归属于“腹痛”、“腹泻”范畴, 发病原因多与外感邪气、饮食不节、情志失调等有关. 多种因素可以导致脾虚不能运化水谷, 体内形成水湿、痰凝、食积等, 阻碍中焦气血运行, 脾胃传导功能失常; 或因情志郁结, 肝失疏

泄, 横逆犯脾, 脾气不能升清降浊导致腹胀、腹泻等; 腑气通降不利, 气机阻滞, 不通则通, 则发生腹痛; 肠腑传导紊乱, 水谷不分则腹泻. 可见IBS发病与肝脾二脏关系密切. 因此, 在采取正确治疗的同时配以合理的护理对患者的生活质量具有重要作用. 目前, 临床上关于IBS的治疗和护理干预报道较多<sup>[6]</sup>, 但是通过中医分型护理干预报道较少. 随着中医护理理念的贯彻深入, 针对患者心理、情志护理、饮食等



# 同行评价

本文对中医护理干预的辅助作用进行了研究,属于经验型的总结,有一定的临床价值。

护理干预不再是成为干预IBS的重要手段<sup>[7-9]</sup>,正确的施护才能针对患者个体化的提高护理疗效,既可以降低患者的负面情绪,也可以改善患者的生活质量,减轻临床症状。

中医重视辩证论治,护理也是如此讲究辩证施护,能对某一证型的患者进行辩证护理,从而保证患者得到针对性强的个体化护理,以更好的调节患者生活方式和增强患者自我护理能力。IBS也是一种身心疾病,在受到精神心理因素刺激时容易诱发,加上自主神经和内分泌系统能双重调节消化道功能,这两个系统中枢与情感中枢的皮层下整合中心位于同一解剖部位<sup>[10-12]</sup>,因此IBS临床表现与肠道动力和精神心理因素有关。有研究<sup>[13-15]</sup>表明,心理社会因素在很大程度上影响IBS患者的生活质量,也可作用于疾病整个过程,影响IBS患者的临床症状。所以本研究通过对45例肝郁脾虚型IBS患者分别从中医情志护理、生活起居护理、中医饮食护理、音乐护理等进行护理,结果表明,观察组生活质量评分明显优于对照组( $P<0.05$ );且能明显降低患者SAS和SDS评分( $P<0.05$ )和改善患者的临床症状( $P<0.05$ )。可见辩证施护的重要性。

总之,中医护理能提高肝郁脾虚型IBS患者的生活质量,降低患者焦虑、抑郁的心理状态,改善临床症状,值得护理人员借鉴。

## 参考文献

- 1 Suares NC, Ford AC. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Discov Med* 2011; 11: 425-433 [PMID: 21616041]
- 2 Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]
- 3 李红缨,高丽,李宁秀. IBS-QOL专用量表在肠易激综合征患者中的运用. *中国循证医学杂志* 2004; 4: 875-877
- 4 张明园,主编. 精神科评定量表手册. 第2版. 长沙:

- 湖南科学技术出版社, 1998: 3542-3547
- 5 穆标,刘之武,姚宏昌. 马来酸曲美布汀片治疗肠易激综合征疗效的多中心临床观察. *中国全科医学* 2009; 12: 1215-1216
- 6 崔广梅,何晓荣,赵杨秋. 加强心理护理对腹泻型肠易激综合征患者临床疗效的影响. *中国临床护理* 2014; 6: 160-162
- 7 姜娟娟,韩玉娟. 肠易激综合征患者的心理干预与护理. *医疗装备* 2016; 29: 199-200
- 8 周敏,张铭光,唐莉,许婷. 个体化护理模式干预对肠易激综合征患者的焦虑抑郁和生活质量的影响. *国际精神病学杂志* 2015; 42: 88-90
- 9 孙海利. 中西医结合治疗联合专项护理干预腹泻型肠易激综合征临床观察. *新中医* 2016; 48: 205-207
- 10 Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemière C, Larivée P, Blais L; RESP Investigators. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and  $\beta$ 2-agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respir Med* 2016; 113: 65-73 [PMID: 26896922 DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.002]
- 11 Knowles SR, Austin DW, Sivanesan S, Tye-Din J, Leung C, Wilson J, Castle D, Kamm MA, Macrae F, Hebbard G. Relations between symptom severity, illness perceptions, visceral sensitivity, coping strategies and well-being in irritable bowel syndrome guided by the common sense model of illness. *Psychol Health Med* 2017; 22: 524-534 [PMID: 27045996 DOI: 10.1080/13548506.2016.1168932]
- 12 Rey de Castro NG, Miller V, Carruthers HR, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: a comparison of subtypes. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 279-285 [PMID: 25091059 DOI: 10.1111/jgh.12704]
- 13 Thakur ER, Quigley BM, El-Serag HB, Gudleski GD, Lackner JM. Medical comorbidity and distress in patients with irritable bowel syndrome: The moderating role of age. *J Psychosom Res* 2016; 88: 48-53 [PMID: 27521653 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.07.006]
- 14 Zhu L, Huang D, Shi L, Liang L, Xu T, Chang M, Chen W, Wu D, Zhang F, Fang X. Intestinal symptoms and psychological factors jointly affect quality of life of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 49 [PMID: 25925746 DOI: 10.1186/s12955-015-0243-3]
- 15 Michalsen VL, Vandvik PO, Farup PG. Predictors of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. A cross-sectional study in Norway. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 113 [PMID: 26223784 DOI: 10.1186/s12955-015-0311-8]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素

王又和

王又和, 汉川市人民医院心血管内科 湖北省汉川市 431600

王又和, 副主任医师, 主要从事高血压方向的研究.

作者贡献分布: 本文由王又和独立完成.

通讯作者: 王又和, 副主任医师, 431600, 湖北省汉川市人民大道特1号, 汉川市人民医院心血管内科. [guery11@163.com](mailto:guery11@163.com)

收稿日期: 2017-05-17

修回日期: 2017-06-29

接受日期: 2017-07-11

在线出版日期: 2017-08-18

## Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin

You-He Wang

You-He Wang, Department of Cardiology, People's Hospital of Hanchuan City, Hanchuan 431600, Hubei Province, China

Correspondence to: You-He Wang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, People's Hospital of Hanchuan City, 1 Renmin Avenue, Hanchuan 431600, Hubei Province, China. [guery11@163.com](mailto:guery11@163.com)

Received: 2017-05-17

Revised: 2017-06-29

Accepted: 2017-07-11

Published online: 2017-08-18

## Abstract

### AIM

To identify the factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin.

## METHODS

A total of 214 elderly patients with coronary heart disease who were treated with aspirin from November 2015 to November 2016 at our hospital were retrospectively analyzed, including 51 patients with upper gastrointestinal bleeding. The possible associations of patient's age, gender, duration of medication, dosage, usage of gastric mucosa protective agents, and history of smoking with upper gastrointestinal bleeding were analyzed statistically.

## RESULTS

The incidence of upper gastrointestinal hemorrhage increased significantly with age ( $\chi^2 = 11.526$ ,  $P < 0.01$ ). The rate of upper gastrointestinal bleeding was significantly higher in patients who took aspirin for  $> 3$  mo ( $\chi^2 = 8.530$ ,  $P < 0.01$ ), and in patients who received high dose aspirin than in those who received low dose aspirin ( $\chi^2 = 5.127$ ,  $P < 0.01$ ). Upper gastrointestinal bleeding had no correlation with gender ( $P > 0.05$ ). In patients who took aspirin enteric-coated tablets, the incidence of upper gastrointestinal hemorrhage was significantly higher in patients with a history of gastrointestinal disease or smoking than in those without ( $P < 0.05$ ). The use of gastric mucosal protective agents can effectively reduce the rate of upper gastrointestinal bleeding ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Aspirin enteric-coated tablets combined with gastric mucosal protective agents can reduce the incidence of upper gastrointestinal bleeding in elderly patients with coronary heart disease.

## 背景资料

冠心病是影响老年人身体健康的主要因素, 阿司匹林肠溶片已成为治疗心脑血管的首选药物, 此药物主要作用为: 抑制血小板聚成, 防止血栓形成, 治疗和预防短暂脑缺血发作、脑血栓、冠心病、心肌梗塞、偏头疼、人工心脏瓣膜、动静脉漏和其他手术后的血栓形成, 血栓闭塞性脉管炎等。

## 同行评议者

王迎春, 主任医师, 大连大学附属中山医院消化内科

## ■ 研发前沿

阿司匹林肠溶片在临床中表现出一定的不良反应, 容易对冠心病患者造成上消化道出血的损伤, 但是对心脑血管疾病患者和相关因素的疾病关系报道较少。

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

**Key Words:** Aspirin; Upper gastrointestinal bleeding; Coronary artery disease

Wang YH. Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2155-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2155>

## 摘要

## 目的

研究老年冠心病患者合并上消化出血应用阿司匹林治疗的影响因素分析。

## 方法

选取2015-11/2016-11在湖北省汉川市人民医院采用阿司匹林口服治疗的老年冠心病患者纳入214例进行回顾性分析, 对发生上消化道出血51例患者的年龄、性别、服药时间、剂量、消化道病史、胃黏膜保护剂使用情况和吸烟史等进行分析。

## 结果

患者年龄随着时间逐渐增长, 上消化道出血发生率明显增高( $\chi^2 = 11.526, P < 0.01$ ); 服药时间低于3 mo的患者上消化道出血率显著低于服药超过3 mo的患者, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.530, P < 0.01$ ); 小剂量组患者上消化道出血率明显低于大剂量组, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.127, P < 0.01$ ); 上消化道出血与患者年龄无相关性( $P > 0.05$ ), 老年冠心病患者有消化道病史或吸烟史的服用阿司匹林肠溶片容易造成上消化道出血( $P < 0.05$ ), 阿司匹林联合胃黏膜保护剂同时服用可有效降低上消化道出血发生率( $P < 0.05$ )。

## 结论

阿司匹林肠溶片联合胃黏膜保护剂, 可降低上消化道出血发生率。

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

**关键词:** 阿司匹林; 上消化道出血; 冠心病

**核心提要:** 老年冠心病患者长时间服用阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血病例逐年增加, 本文给予患者阿司匹林肠溶片同时联合胃黏膜保护剂, 可降低上消化道出血发生率。

王义和. 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2155-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2155>

## 0 引言

阿司匹林对治疗心脑血管疾病具有良好的抗凝及抑制血小板聚集的作用, 还可降低脑卒中、心肌梗死、静脉血栓等心脑血管疾病的发生率。依据美国心脏病协会颁布的急性心肌梗死诊断治疗标准、不稳定性心绞痛诊断标准及经皮冠状动脉介入治疗诊断标准中均明确表示, 阿司匹林对此类疾病具有良好的治疗效果, 已被列为临床应用的常规药物<sup>[1,2]</sup>。近年来, 我国逐渐步入老龄化社会, 冠心病的发生率也随着年龄呈上升趋势增加, 服用阿司匹林肠溶片的老年患者也随之增多。临床<sup>[3,4]</sup>研究表明, 老年冠心病患者长时间服用阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血病例逐年增加。本研究选取2015-11/2016-11经湖北省汉川市人民医院收治的214例老年冠心病患者服用阿司匹林肠溶片治疗的情况进行回顾性分析, 对老年冠心病患者因服用阿司匹林肠溶片导致上消化道出血的影响因素进行分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-11/2016-11汉川市人民医院心血管内科、消化科收治的214例老年冠心病患者, 给予口服阿司匹林肠溶片进行治疗, 纳入患者均符合冠心病诊断标准。应用胃镜对214例患者进行检查, 发生上消化道出血的患者51例, 设为研究组; 未发生上消化道出血患者163例, 设为对照组。其中研究组男性25例, 女性26例, 年龄51-85岁, 平均年龄65.4岁 $\pm$ 12.5岁。未同期给予胃黏膜保护剂的76例, 其中男性42例, 女性34例, 年龄60-78岁, 平均年龄62.5岁 $\pm$ 7.5岁, 口服阿司匹林肠溶片造成患者上消化道出血的时间为7-60 d, 平均时间15.4 d $\pm$ 8.2 d; 胃镜检查出上消化道出血的时间: 6-15 d, 平均时间7.3 d $\pm$ 3.2 d。本研究已通过汉川市人民医院伦理委员会批准, 家属与患者均已签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 持续口服阿司匹林肠溶片超过7 d的患者; 确诊为冠心病的老年患者。排除标准: 患有肝肾疾病或长期口



表 1 发生上消化道出血与性别、吸烟史、消化道病史及胃黏膜保护剂之间的相关性  $n(\%)$ 

临床因素	<i>n</i>	上消化道出血	上消化道未出血	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别					
男	105	23(21.9)	82(78.1)	0.004	>0.05
女	109	28(25.68)	91(83.48)		
吸烟史					
是	72	27(37.5)	45(62.5)	18.630	<0.05
否	142	24(16.9)	118(83.1)		
消化道病史					
有	103	37(35.9)	66(64.1)	10.241	<0.05
无	111	14(12.6)	97(87.4)		
胃黏膜保护剂					
使用	62	11(17.7)	59(82.3)	4.764	<0.05
未使用	152	40(26.3)	114(73.7)		

## ■ 相关报道

王克志等研究发现阿司匹林在心脑血管疾病中具有良好的预防与治疗作用。李霞等研究发现,服用小剂量阿司匹林肠溶片可降低老年患者上消化道出血发生率。

服非甾体抗炎药的患者给予排除;急性胃黏膜病变或消化性溃疡引发的上消化道出血;冠心病患者年龄为50岁以下;患有血液病或存在出血症状者。导致上消化道出血的患者均在2 mo内服用过100-300 mg阿司匹林肠溶片,期间未给予抗血小板、抗凝及活血化瘀药物服用。

1.2.2 资料纳入:采用回顾性分析对电话和门诊随访记录、病例及临床资料进行研究,对性别、年龄、吸烟史、饮酒史及消化道病史引发上消化道出血的危险因素进行对比分析。上消化道出血标准:患者具有不同程度呕血、粪便呈深褐色或黑色;应用隐血试验显示为阳性;采用胃镜检查显示上消化道有溃疡、出血、水肿及糜烂。

**统计学处理** 应用SPSS14.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。对阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血采用Logistic回归分析其影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同年龄段造成的上消化道出血情况 51-60岁患者发生上消化道出血14例,发生率为18.4%;61-70岁发生上消化道出血23例,发生率45.0%;70岁发生上消化道出血患者24例,发生率66.6%。患者随着年龄逐渐增长导致上消化道出血发生率明显升高,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 11.526, P<0.01$ )。

2.2 服药时间不同的患者上消化道出血情况 口服阿司匹林肠溶片3 mo内引发出血的患者为12例,发生率16.2%,服药超过3 mo发生出血患者39例,发生率43.8%。口服阿司匹林肠溶片3 mo

以内出血发生率显著低于服药超过3 mo的患者,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 19.107, P<0.01$ )。

2.3 口服剂量不同者上消化道出血的发生情况 口服阿司匹林肠溶片100 mg/d导致上消化道出血的患者15例,发生率18.0%,服用300 mg/d阿司匹林肠溶片造成上消化道出血的患者36例,发生率45.0%。服用100 mg/d者上消化道出血发生率显著低于口服300 mg/d,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.127, P<0.01$ )。

2.4 消化道病史、性别、吸烟史及胃黏膜保护剂与上消化道出血的相关性 发生上消化道出血的51例患者与163例未发生出血的患者对比发现,性别与发生出血无相关性( $P>0.05$ ),患有消化道病史或有吸烟史的患者口服阿司匹林肠溶片可增加上消化道出血的发生率( $P<0.05$ )。阿司匹林肠溶片联合胃黏膜保护剂同期服用可有效降低上消化道出血的发生率,上消化道出血发生率明显低于未服用胃黏膜保护剂的患者,差异显著( $P<0.05$ ,表1)。

2.5 Logistic回归分析上消化道出血的危险因素 将年龄、消化道病史、吸烟史、剂量、服药时间和胃黏膜保护剂设为自变量,上消化道出血设置为因变量采用多元素Logistic回归分析。数据显示,有吸烟史、消化道病史、高龄、服药剂量大、胃黏膜保护剂是上消化道出血的独立危险因素(表2)。

## 3 讨论

临床中阿司匹林属于非甾体抗炎药物,可抑制人体血小板聚集,对抗凝具有良好的作用,其作用机制为抑制环氧化酶从而起到抑制血栓

■ 创新盘点

本文探讨了以非甾体抗炎药物为代表的阿司匹林肠溶片对冠心病老年患者上消化道出血的影响。

表 2 应用Logistic回归分析上消化道出血的影响因素

变量	$\beta$	SE	OR	Wald $\chi^2$ 值	P值	95%CI
有消化道病史	0.96	0.36	8.13	10.12	<0.01	1.72–8.14
高龄	1.02	0.47	6.37	11.47	<0.01	2.41–22.64
大剂量	0.07	0.42	4.65	8.53	<0.01	1.97–27.13
有吸烟史	-1.14	0.39	6.47	5.38	<0.01	1.87–24.47
服药时间	1.01	0.47	3.78	8.31	<0.05	2.67–33.10
胃黏膜保护剂	1.20	0.38	3.42	4.76	<0.05	1.51–17.42

形成目的<sup>[5,6]</sup>。当环氧化酶活性遭到抑制时,胃黏膜中的内源性前列腺素合成逐渐降低,对胃黏膜屏障功能造成损伤,从而导致表面磷脂和黏膜细胞分泌蛋白受到影响<sup>[7-10]</sup>。阿司匹林抑制血栓素A2合成阻止血小板凝集,从而导致了出血率上升。阿司匹林与胃酸结合后会发生离子化作用,合成物具有脂溶性,进入到黏膜上皮细胞后,变化为离子形式,从而增加了黏膜上皮细胞的损伤,导致了上消化道出血的发生几率<sup>[11-15]</sup>。据报道<sup>[16-19]</sup>显示,阿司匹林改为肠溶剂后可有效降低约60%的胃肠道不良反应,但剂型的改变只是单纯降低了阿司匹林对胃黏膜的刺激,其药物经人体吸收后分布到胃肠道黏膜后仍然存在一定的不良反应,因此,长期服用阿司匹林肠溶片导致患者上消化道出血的危险因素属于客观存在的。随着年龄的增长,人体血管会逐渐发生硬化,血管弹性、代谢和排泄能力随之降低,长期服用阿司匹林的患者体内会存留一定的毒性,从而增加了上消化道出血发生率<sup>[20-22]</sup>。

试验结果显示,患者随着年龄的增长,上消化道出血率明显增高( $\chi^2 = 11.526, P < 0.01$ )。研究显示,服药超过3 mo以上的患者上消化道出血发生率显著高于服药低于3 mo的患者,证实长时间服药可增加上消化道出血的发生率。相关文献报道<sup>[23-26]</sup>显示,阿司匹林在人体药物存留逐渐增加会导致上消化道出血的风险上升,与本文研究结果一致。单因素分析显示,性别不是直接导致上消化道出血的主要因素,造成老年冠心病患者上消化道出血的原因很多,经多因素回归分析显示,存在消化道病史和吸烟史的患者口服阿司匹林肠溶片后引发上消化道出血的几率明显高于未有吸烟史和消化道疾病的患者( $P < 0.05$ ),服用阿司匹林肠溶片同期口服胃黏膜保护剂的患者上消化道出血几率明显低于未服用胃黏膜保护剂的患者,将

胃黏膜保护剂、消化道病史设为自变量采用Logistic回归分析显示,服药剂量大、时间长、大剂量、高龄、患有消化道病史。胃黏膜保护剂等属于上消化道出血的独立危险因素<sup>[27-30]</sup>。

总之,口服阿司匹林肠溶片是导致上消化道出血的主要影响因素为服药剂量大、时间长、大剂量、高龄、患有消化道病史及未联合服用胃黏膜保护剂,当患者存在上述因素时,在服用阿司匹林肠溶片时应密切关注上消化道出血的情况,及时给予胃黏膜保护剂,降低上消化道出血的发生率。

4 参考文献

- 1 Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrøm T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2101-2108 [PMID: 25457398 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.037]
- 2 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-2166 [PMID: 25399658 DOI: 10.1056/NEJMoa1409312]
- 3 Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015; 131: 62-73 [PMID: 25400062 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013570]
- 4 温建军. 消化性溃疡合并上消化道出血影响因素研究. *吉林医学* 2012; 33: 7057-7058
- 5 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz

- HH, Wesley DJ; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517 [PMID: 19017521 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.002]
- 6 Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, Dangas GD, Lansky AJ, McLaurin B, Lincoff AM, Feit F, Moses JW, Fahy M, Manoukian SV, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Cox DA, Mehran R. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1293-1302 [PMID: 19778672 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.019]
- 7 刘元山. 急性上消化道出血的病因及相关因素分析. *中国实用医刊* 2016; 43: 21-23
- 8 Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882 [PMID: 19332461 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541]
- 9 张艳, 陈慧, 孙红, 吴小盈. 肠溶阿司匹林在冠心病治疗中致上消化道出血的相关因素分析. *医学综述* 2010; 16: 1918-1920
- 10 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549 [PMID: 21131924 DOI: 10.1038/ajg.2010.445]
- 11 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; European Society of Cardiology. [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012; 13: 171-228 [PMID: 22395108 DOI: 10.1714/1038.11322]
- 12 王克志. 阿司匹林在心脑血管疾病中的预防与治疗作用. *中国实用医药* 2013; 8: 1245-1247
- 13 Pol'ovyi VP, Sydorchuk RI, Heorhitsa VM, Nurdinov KhN. Endoscopic treatment of hemorrhages in patients with ulcerative lesions of the gut. *Klin Khir* 2013; (3): 17-18 [PMID: 23718026]
- 14 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). *中华内科杂志* 2013; 52: 264-270
- 15 Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241 [PMID: 19942100 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.015]
- 16 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-345 [PMID: 20231564 DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-20100316-0-00003]
- 17 李之明. 抗凝或抗血小板药物致消化系统损伤的相关因素分析. *医药前沿* 2015; 94: 59, 60
- 18 王优良. 消化性溃疡合并上消化道出血影响因素研究. *中国卫生产业* 2012; 9: 147
- 19 Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364-1369 [PMID: 17950791 DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.026]
- 20 刘艺. 老年人上消化道出血临床分析. *中国医药导报* 2012; 9: 74-75
- 21 田春阳. 消化性溃疡合并上消化道出血的影响因素探究. *中国社区医师* 2014; 30: 58-59
- 22 Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, Wong GC, Rose B, Grondin FR, Gallo R, Tan M, Casanova A, Eagle KA, Yan AT; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J* 2009; 158: 392-399 [PMID: 19699862 DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.010]
- 23 崔凝, 罗和生. 抗凝或抗血小板药物致消化系统损伤的相关因素分析. *中华医学杂志* 2014; 94: 1553-1558
- 24 刘芳, 徐玲素, 彭杰. 107例老年人上消化道出血临床特征分析. *重庆医科大学学报* 2005; 30: 919-921
- 25 Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference

## ■名词解释

阿司匹林肠溶片: 白色肠溶包衣片, 现多用于预防血栓等疾病, 对血小板聚集起抑制作用。



#### ■同行评价

本文探讨服用阿司匹林合并上消化道出血的影响因素,具有一定的临床指导意义。

- 26 牛浩. 抗血小板聚集药物致上消化道出血的影响因素研究. 中国实用医药 2016; 11: 10-11
- 27 张蓉, 刘涛, 吴小磊. 冠心病患者应用小剂量阿司匹林致消化道出血的相关因素分析. 医学临床研究 2016; 33: 1998-2000
- 28 王振宇. 阿司匹林肠溶片治疗老年冠心病患者引起上消化道出血的影响因素分析. 临床药物治疗杂志 2014; 12: 27-30
- 29 吴云海, 张明香, 张丽瑶, 孙丽. 经急诊内镜止血的肝硬化合并上消化道出血患者预后相关因素分析. 全国中西医结合肝病学术会议, 2015
- 30 Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Major bleeding risk in anticoagulated patients receiving concomitant antiplatelet therapy: a prospective study. *Thromb Res* 2013; 131: 502-507 [PMID: 23726965 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.04.033]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病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、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词典》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M_r$ 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 °C ± 1.2 °C, 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 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , 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<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto: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: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://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/>

陈泽雄 主任医师  
中山大学附属第一医院中西医结合临床

孟繁杰 教授  
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

丁西平 主任医师  
安徽省立医院老年消化病

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院普外科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

宫轲 教授  
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

任浩 副教授  
第二军医大学微生物学教研室

霍丽娟 教授  
山西医科大学第一医院消化内科

沈世强 教授  
武汉大学人民医院普外科

贾永森 副教授  
华北理工大学中医学院基础教学部

石毓君 副研究员  
四川大学华西医院再生医学研究中心

蒋晓东 教授  
第一人民医院肿瘤放疗科

孙冬林 教授  
苏州大学第三附属医院

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

孙文兵 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科

孔德润 教授  
安徽医科大学第一附属医院消化科

涂相林 主任医师  
南昌市第九医院

李苏宜 教授  
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室

林军 教授  
武汉大学中南医院消化内科

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院中西医结合研究所

刘尚国 主任医师  
新乡医学院第一附属医院胸外二科

吴巧凤 研究员  
成都中医药大学针灸推拿学院

毛恩强 教授  
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院普外

门秀丽 教授  
河北联合大学病理生理学

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科

## 志谢

谢仕斌 主任医师  
中山大学附属第三医院感染病科传染病学

谢义民 副主任医师  
重庆三峡中心医院儿外二科小儿胸外

徐阿曼 教授  
安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

徐辉雄 教授  
同济大学附属第十人民医院超声科

许建新 副主任医师  
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科消化内科

严兴科 教授  
甘肃中医药大学针灸推拿学院

杨江华 主任医师  
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授  
厦门大学医学院中医系针灸推拿学

伊力亚尔·夏合丁 教授  
新疆医科大学第一附属医院胸外科

阴赅宏 研究员  
首都医科大学附属北京友谊医院内科

张明辉 教授  
河北省唐山市人民医院传染病

张明鑫 副教授  
第四军医大学唐都医院消化内科

张新晨 教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

赵春华 副主任医师  
宜昌市夷陵医院感染性疾病科

赵秀英 副教授  
清华大学北京清华长庚医院检验医学科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱颖 副主任护师  
漆总医院护理

邹小明 教授  
哈医大附属第二医院胃肠普外科乳腺外科





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

