

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年8月28日 第25卷 第24期 (Volume 25 Number 24)



# 24/2017

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  
陈明锴教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授

陈源副教授  
程斌教授  
池肇春教授  
迟宝荣教授  
迟雁副教授  
褚传莲副教授  
崔立红教授  
戴菲主任医师  
丁浩主治医师  
丁士刚教授  
丁雯瑾主治医师  
丁震教授  
董蕾教授  
董卫国教授  
董雅菊教授  
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

董卫国教授  
董雅菊教授  
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  
张秋贇主任医师  
张涛副主任医师

张伟副主任医师	范应方主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张炜副教授	范跃祖教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张小晋主任医师	方哲平主任医师	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
张燕主任医师	傅廷亮教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
邹敏副教授	耿智敏主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟碧慧教授	宫轲教授	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
钟英强教授	顾晋教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周国雄主任医师	顾岩教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周力主任医师	管小青教授	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
周新民教授	韩天权教授	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱强教授	何向辉主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
	黄成副主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
消化外科学	黄耿文副主任医师	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白日星主任医师	黄恺主任医师	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白松主任医师	计勇教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白雪副主任医师	英卫东教授	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉作教授	江艺主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
白月至主任医师	姜波健教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
卜献民教授	姜洪伟主任医师	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建春教授	蒋小华副教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
蔡金贞教授	金黑鹰教授	齐清会教授	王铮副研究员	郑建勇副教授
柴新群主任医师	金山主任医师	乔世峰主任医师	王志明教授	郑民华教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	支巧明主治医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	秦建民主任医师	尉继伟教授	智绪亭教授
陈光教授	康春博主任医师	秦仁义教授	魏东主任医师	周进学副教授
陈海龙教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周平红教授
陈积圣教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周彤教授
陈进宏主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周伟平教授
陈凜教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周翔宇副主任医师
陈龙奇主任医师	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周志祥教授
陈平教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	朱海宏副主任医师
陈汝福教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱继业教授
陈思曾教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱建平主任医师
陈晓鹏教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建伟教授
陈钟教授	李宁主任医师	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱世凯副教授
程树群副教授	李胜研究员	沈世强教授	吴学东教授	朱小朝副主任医师
迟天毅副教授	李涛主任医师	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱正纲教授
仇毓东教授	李文岗教授	施宝民教授	向国安主任医师	朱志军教授
褚海波主任医师	李小荣教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	邹小明教授
崔清波副教授	李晓武教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	
崔彦主任医师	李徐奇副教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	消化感染病学
崔云甫教授	李旭副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	白浪副教授
戴朝六教授	李旭教授	宋武教授	谢敏主任医师	陈国凤主任医师
戴冬秋教授	李勇教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈红松研究员
单云峰主任医师	李幼生教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈建杰教授
丁健华主任医师	李玉民教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈良主任医师
丁义涛教授	李元新教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈茂伟教授
丁永斌主任医师	李云龙副教授	孙光副主任医师	徐进副教授	程明亮教授
杜国盛主任医师	李哲夫主任医师	孙文兵教授	徐迅迪教授	程书权教授
杜顺达副教授	李正荣副教授	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	戴二黑教授
杜潇副教授		孙星副主任医师	许洪卫主任医师	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  
祝晨教授  
消化肿瘤学  
曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副研究员  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波副研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师  
侯凤刚副教授  
胡冰教授  
胡兵副研究员

胡国清教授  
华东教授  
华海清教授  
江家骥教授  
江建新主任医师  
姜又红教授  
蒋敬庭教授  
蒋晓东教授  
金晶主任医师  
靖大道教授  
李成刚副教授  
李杰主任医师  
李苏宜教授  
李伟华教授  
李子禹教授  
梁国刚教授  
梁后杰教授  
梁颖讲师  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘国龙教授  
刘国彦教授  
刘云鹏教授  
柳长柏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
陆斌副教授  
孟立娜教授  
聂颀副主任医师  
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  
王阎教授  
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  
张僑主任医师  
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  
杨微副教授  
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  
邱阜生主任医师  
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  
黄亮亮主任检验师  
黄文林教授  
姜宏教授  
蒋炜副教授  
雷招宝主任药师  
黎观红教授  
李东辉教授  
李刚教授  
李瀚旻教授  
李君文研究员  
李玲副教授  
李孟森教授  
李姝副主任医师  
李树德副教授  
李文贵副教授  
李夏青教授  
李欣副教授  
李欣教授  
李焱副研究员  
李增山副教授  
李铮教授  
林香春主任医师  
刘克辛教授  
刘起胜副教授  
刘树业主任技师  
刘松林教授  
刘旭东副主任医师  
刘长征副教授  
柳增善教授

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

胥萍主任技师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赫宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员  
  
消化病理学  
陈云昭副教授  
樊祥山主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
刘芳芳副教授  
刘丽江教授

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

#### 消化护理学

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

金凤娟副主任护师  
金爽主任护师  
靳雁副主任护师  
孔德玲副主任护师  
李金娜主任护师  
李俊玲主任护师  
李卡副主任护师  
李丽副主任护师  
李连红主任护师  
李珑主任护师  
李敏香副主任护师  
李雯副主任护师  
李秀芬副教授  
李淳副主任护师  
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  
周谊霞教授  
朱秀琴副主任护师  
朱颖副主任护师

述评

2161 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展

朱焕兵, 李江涛

2167 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治

孙艳, 迟宝荣

2174 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠?

孙昀

2181 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考

雷招宝

2187 结直肠癌分子异质性与免疫治疗

周彤, 李利发

基础研究

2200 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙

临床研究

2209 ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性

2214 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果

徐赟, 高利云, 徐丹

研究快报

2220 下消化道出血常见病因的单中心报告

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青

临床实践

2224 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响

盛俊霞, 章海华, 黄荣水

2230 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价

陈婧

2235 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果

杨建香

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2173 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2180 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
2199 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2208 《世界华人消化杂志》正文要求  
2213 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2219 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2234 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2240 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委,周彤,教授,主任医师,硕士生导师,637000,四川省南充市顺庆区文化路63号,川北医学院附属医院胃肠外科(二);川北医学院肝胆胰肠研究所.主要从事miRNA与结直肠癌方面的研究.四川省学术技术带头人后备人选,中国医师协会大肠癌专委会外科分会委员,中国医师协会肛肠专委会委员,四川省预防医学会盆底疾病专委会副主任委员,四川省外科专委会营养学组委员,四川省中西医结合学会大肠肛门病专委会委员.2013年被评为四川省卫生系统先进个人.主持完成了四川省卫生厅、教育厅、南充市科技支撑计划项目等多项课题,发表学术论文30余篇,其中被SCI收录的论著14篇

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属

第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学

医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军

济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨

医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十

人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学

附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民

解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山

西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福

建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南

通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科

大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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

<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**

2161 Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

*Zhu HB, Li JT*

2167 Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine

*Sun Y, Chi BR*

2174 Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding?

*Sun Y*

2181 Off-label use of proton pump inhibitors

*Lei ZB*

2187 Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer

*Zhou T, Li LF*

**BASIC RESEARCH**

2200 Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology

*Jiang Q, Li Q, Zhang Z, Xiao P, Wang H, Li L*

**CLINICAL RESEARCH**

2209 Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda  
in Uyghur people

*Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Wu GX, Abulaiti Ahemaiti, Zhang JP, Zhong L, Kurexi Yunusi*

2214 Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing  
anterior resection

*Xu Y, Gao LY, Xu D*

**RAPID COMMUNICATION**

2220 Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding

*Guo XL, Yao SW, Cui PL, Xu YQ*

**CLINICAL PRACTICE**

2224 Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease

*Sheng JX, Zhang HH, Huang RS*

2230 Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

*Chen J*

2235 Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture

*Yang JX*

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

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

**COVER** Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tong Zhou, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan 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: *Ran-Ran Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 28, 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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@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.

## 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展

朱焕兵, 李江涛

朱焕兵, 李江涛, 浙江大学医学院附属第二医院外科 浙江省杭州市 310009

李江涛, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆胰外科的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81570559.

作者贡献分布: 本文由朱焕兵与李江涛共同完成.

通讯作者: 李江涛, 主任医师, 博士生导师, 310009, 浙江省杭州市上城区解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院外科. [zjulijiangtao@163.com](mailto:zjulijiangtao@163.com)  
电话: 0571-89713727

收稿日期: 2017-04-14

修回日期: 2017-06-03

接受日期: 2017-06-19

在线出版日期: 2017-08-28

### Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

Huan-Bing Zhu, Jiang-Tao Li

Huan-Bing Zhu, Jiang-Tao Li, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570559.

Correspondence to: Jiang-Tao Li, Chief Physician, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, 88 Jiefang Road, Shangcheng District, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. [zjulijiangtao@163.com](mailto:zjulijiangtao@163.com)

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-06-03

Accepted: 2017-06-19

Published online: 2017-08-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by portal vein tumor thrombus (PVTT) is associated with a poor prognosis and limited treatment options. Currently, there is no international guideline to standardize the management of PVTT. In this review, we aim to discuss the incidence, mechanism, diagnosis, classification, and treatment of HCC with PVTT.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Classification

Zhu HB, Li JT. Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2161-2166 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2161>

### 摘要

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响HCC患者的预后、HCC复发以及治疗方法的选择. 目前, 国际上还没有统一的指南来规范诊断和治疗. 本文就HCC合并PVTT的诊断和治疗进展进行述评.

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

关键词: 肝癌; 门静脉癌栓; 分型

### 背景资料

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响HCC患者的预后、HCC复发以及治疗方法的选择. 目前, 国际上对HCC合并门静脉的诊治标准仍未达成共识, 东西方国家诊治存在差异. 我国的HCC诊治规范中对HCC合并PVTT的治疗提出了可选用包括索拉非尼、手术、放疗及肝动脉化疗栓塞术等治疗方案.

### 同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心

### 研究前沿

HCC形成PVTT的机制目前仍不明确, 虽有研究发现癌栓形成过程中的某些信号分子表达水平的变化, 但尚不能作为癌栓标志物, 这方面需要更多的研究。

**核心提要:** 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)应当遵循多学科诊治模式, 制定规范化诊治策略。诊断明确, 确立分型后, 评估HCC的可切除性及肝功能储备。对于HCC可切除的I、II型PVTT应首选HCC切除及取栓术; III型PVTT可选择术前放疗, 手术治疗。对于HCC不可切除的I、II、III型PVTT首选放疗、介入治疗; IV型癌栓行放疗。

朱焕兵, 李江涛. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2161-2166 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2161>

## 0 引言

肝细胞癌是世界第6大恶性肿瘤, 也是肿瘤引起死亡的第3位原因<sup>[1]</sup>。肝癌的特征是易于侵犯肝脏的血管系统, 包括大血管侵犯和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)。大血管侵犯是指侵犯门静脉主干及其分支、肝静脉及上腔静脉, MVI主要指显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团<sup>[2]</sup>。肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响肝癌患者的预后、肝癌复发以及治疗方法的选择。

## 1 发病率和发病机制

HCC易于侵犯门静脉系统, 有10%-40%的患者在首次确诊肝癌时就合并PVTT<sup>[3]</sup>, 在肝切除的患者中有5.4%-26.0%发生PVTT<sup>[4,5]</sup>, 在非手术治疗的患者中有11.3%-38.0%发生PVTT<sup>[6,7]</sup>, 在尸体解剖时发生率为44.0%-62.2%<sup>[8]</sup>。门静脉系统的微血管癌栓发病率更高, 在2 cm以下的小肝癌中为20%, 2-5 cm的肝癌中为30%-60%, 在>5 cm的肝癌中可达到60%-90%<sup>[9]</sup>。肝癌预后不佳的一个重要原因就是形成PVTT, 一旦形成, 病情发展迅速, 引起门静脉高压、黄疸、腹水、肝内外转移。未经治疗的肝癌合并PVTT的中位生存期只有2.7 mo, 不合并PVTT的中位生存期可以达到24 mo<sup>[10]</sup>。

在临床上PVTT的形成与肿瘤大小、数目、肿瘤级别、肝功能储备以及甲胎蛋白水平密切相关。目前PVTT的具体形成机制仍不清楚, 由于大多数癌栓是发生在肿瘤原发灶周围, 传统观点认为肿瘤向外直接浸润扩展导致

肝动脉-门静脉瘘从而形成PVTT。但是也有少见的癌栓类型, 其远离肝癌原发病灶, 称作异位癌栓<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>认为门静脉流速低、甚至逆流、黏度高、富含营养等因素与癌栓形成有关。通过对来源于肝癌合并PVTT患者的原代培养的细胞系的研究, 发现miRNA-135a高表达, 通过抑制miRNA-135a可降低PVTT的发生率, 进而研究出FOXO1-miR-135a-MTSS1通路在癌栓形成中的作用<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>指出, PVTT与肝炎病毒的状态、转化生长因子的活动、miRNA-34a、CCL22以及调节性T细胞这一通路有关。

## 2 诊断和临床分型

在肝癌诊断的基础上, 若存在以下PVTT的征象<sup>[15]</sup>, 即可诊断为肝癌合并PVTT: B超提示门静脉内充满或部分填充性低回声占位; CT增强时门静脉内可见条状低密度充盈缺损影, 部分患者可见动门静脉瘘的征象。磁共振成像示门静脉占位性病变T1加权呈腔内等或低信号, 质子像及T2加权呈条状高信号, 增强示充盈缺损。磁共振门静脉成像(magnetic resonance portal vein imaging, MRP)对门静脉主干及肝内各级分支显示清晰, 能够及早发现肝内小分支的微小栓子, 利用MRP检查对肝癌PVTT分型与其他影像学检查方法比较更加准确<sup>[16]</sup>。

PVTT的诊断需要与门静脉血栓进行鉴别。门静脉血栓多继发于严重肝硬化或近期有脾脏切除和门静脉断流手术史, 诊断性口服溶栓性药物可逐渐消退。PVTT多从肝内门静脉末梢向肝外蔓延, 而门静脉血栓多由肝外门静脉向肝内门静脉分支发展。若肝癌较大, 术后出现门静脉内占位, 首先考虑为PVTT。当肝内未见明显肿瘤病灶、甲胎蛋白升高不具诊断意义以及癌栓强化不明显时, 鉴别诊断极为困难, 超声内镜下细针穿刺活检可作为选择。

PVTT的病理分型按癌栓坏死的程度、肿瘤细胞的活跃程度及有无纤维肉芽组织和新生毛细血管形成分3型: 增殖型、坏死型和机化型。手术中, 以坏死为主的PVTT较易剥离, 而增生为主与中等分支以下的PVTT与血管壁黏连紧密, 较难剥离<sup>[17]</sup>。

PVTT发生的部位和范围影响预后, 目前国际上的关于肝癌的TNM分期、BCLC分期均没有对PVTT细化分型。目前较常用的分型包括我国学者提出的程氏分型和日本的VP分

型. 程氏分型<sup>[18]</sup>依据癌栓侵犯门静脉范围分为: I型, 癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支; II型, 癌栓侵犯至门静脉左支或右支; III型, 癌栓侵犯至门静脉主干; IV型, 癌栓侵犯至肠系膜上静脉; 术后病理学诊断微血管癌栓为I<sub>0</sub>型. 日本VP分型<sup>[19]</sup>中VP<sub>0</sub>代表无PVTT, VP1为门静脉III级分支癌栓, VP2为门静脉II级分支癌栓, VP3为门静脉I级分支即门脉左右支癌栓, VP4为门静脉主干癌栓. 研究表明, 程氏分型能更科学地对我国的PVTT患者进行分型、制定治疗方案及判断预后.

### 3 治疗策略

目前, 国际上对肝癌合并门静脉的诊治标准仍未达成共识, 东西方国家诊治存在差异. 欧美肝癌指南以将肝癌合并PVTT归入进展期(BCLC C期), 推荐分子靶向药物索拉非尼作为唯一治疗方法. 亚太肝脏研究协会将手术列为部分合并PVTT的肝癌患者的潜在根治性治疗手段. 我国的肝癌诊治规范中对HCC合并PVTT的治疗提出了可选用包括索拉非尼、手术、放疗及肝动脉化疗栓塞术等治疗方案.

**3.1 手术治疗** 手术适应证为: 患者全身情况可以耐受手术, 肝功能Child-Pugh分级为A级, ICG15在正常范围, 肝脏病灶可以切除, 无可切除的肝外转移病灶, 预留肝体积可以代偿肝功能.

肝癌合并PVTT的手术方式包括: 肝癌切除术、经肝断面门静脉断端取栓术、门静脉部分切除重建术及门静脉断端取栓并内膜剥脱术. 肝切除适用于肝癌和癌栓局限在可切除的肝范围内. 门静脉取栓术包括门静脉断端取栓和门静脉切开取栓. 常用的是肝断面门静脉断端取栓术.

肿瘤切缘与术后生存相关, 研究<sup>[20]</sup>显示肿瘤切缘>1 mm组生存时间明显长于切缘<1 mm组. 研究指出整块(en bloc)切除组, 总体生存率与无病生存率均优于门静脉内膜剥脱(peeling off)组<sup>[21]</sup>. 对此, 香港大学的研究<sup>[22]</sup>认为, 肝切除、整块切除+门静脉重建及取栓术这3种手术方法在生存率、并发症发生率、癌栓复发率上没有显著差别. 对于肝癌合并PVTT的患者, 若癌栓位于所需切除的肝段, 应争取做到整块切除, 而当癌栓累及门静脉主干或对侧时, 不应过度追求整块切除, 对于门脉中残留的癌栓行取栓术是目前较好的处理方法. 肝癌

合并PVTT的预后与取栓时的处理方法有密切关系, 癌栓切取时应阻断门静脉入肝血流或对侧主干血流<sup>[23]</sup>, 可采用球囊导管封堵术. 常规术中B超及时检测以保证癌栓吸除干净, 也有报道<sup>[24]</sup>采用膀胱镜检查门静脉分支有无癌栓残留. 研究<sup>[25]</sup>发现3D成像引导下的解剖性肝切除可提高切除率, 降低后复发风险和肿瘤相关死亡风险. 对于肝癌合并门脉左支癌栓的手术治疗, 研究<sup>[26]</sup>认为行左半肝联合尾状叶切除可获得更好的手术效果. 对于某些病例, 腹腔镜下肝切除与取栓术不失为一种安全可行的方法, 但手术技术操作难度较大. 目前认为PVTT I、II型适于手术治疗并有较好疗效, III、IV型PVTT手术治疗与介入治疗, 疗效相当. 文献报道<sup>[27]</sup>肝癌合并PVTT的围术期死亡率为0%-7.3%, 其中I、II型低于3%, 5年总体生存率10%-59%, III、IV型为0%-26.4%.

肝癌合并PVTT术后的复发率高达59%, 降低复发率是提高手术疗效的关键. 对于肝癌病灶可以切除、PVTT III型的患者是否需要术前降期, 东方肝胆医院的一项前瞻性研究<sup>[28]</sup>发现, 术前三维适型化疗可以提高术后2年生存率及无病生存率. 术前放疗降期后再手术有利于控制原发灶及癌栓, 使对侧肝脏有时间代偿增生, 降低术后复发率, 部分病例甚至可以达到降期后根治性切除的目的. 术前肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)也可以提高PVTT术后的1、3、5年总体生存率, 但仅适用于I、II型癌栓<sup>[29]</sup>. 手术前TACE有可能增加手术风险而丧失手术机会. 术后预防复发的策略包括: 术后辅助性TACE、术后口服索拉菲尼、术后服用抗病毒药物. 目前的多个回顾性研究<sup>[27]</sup>证实了这些辅助治疗在降低术后复发率, 提高生存率方面的价值.

**3.2 介入治疗** 包括肝动脉灌注化疗(transarterial infusion, TAI)或TACE. TAI是治疗不可切除肝癌合并PVTT的常用方法. 已有的研究<sup>[30,31]</sup>显示: TACE的疗效优于仅行TAI或内科治疗. 对于肝癌原发灶不能切除; I、II型PVTT; Child-Pugh分级A级、肝门部有门静脉侧支循环建立的患者可选择TACE, 或联合TAI. III、IV型PVTT慎用TACE. 一般认为: 门脉左或右干癌栓不伴动静脉瘘时, 可行超选择供血动脉内栓塞; 门脉二级分支癌栓可行常规栓塞; 门脉三级分支癌栓由于癌栓的“门脉自家栓塞”作用, TACE实际上起门脉联合栓塞作

**□ 相关报道**  
有研究指出HCC合并PVTT手术治疗时, 整块切除在生存率方面高于门静脉内膜剥脱术及取栓术, 但有研究发现他们没有差别. 另外, 在消融治疗、介入治疗、放化疗的联合治疗方面, 还需要更多的研究.

**创新盘点**  
本文结合了最新的循证医学研究对HCC合并PVTT诊治进展进行综述。

用, 不影响TACE的效果<sup>[32,33]</sup>。国内常用栓塞剂为碘油、明胶海绵或弹簧圈。国外文献<sup>[34]</sup>显示栓塞剂直径越小对癌栓治疗效果越好。载药微球有栓塞血管及药物缓释等作用, 其疗效和安全性有待更多的研究来证实。肝癌合并PVTT行TACE治疗, 文献报道<sup>[31]</sup>围术期死亡率<1.2%, TACE治疗PVTT的效果差异很大, 完全缓解率为0%, 部分缓解率19.5%-26.3%, 稳定率42.5%-62.7%。I、II型患者的平均生存时间10.2 mo, 而III、IV型患者的平均生存时间为5.2 mo。

### 3.3 放疗

**3.3.1 外放射治疗:** 放疗是局部控制肿瘤的主要方法之一, 随着放疗技术的发展, 特别是三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强放疗、立体定向放射治疗、质子重离子放疗等的应用, 用于治疗肝癌特别是合并PVTT的报道越来越多, 这些放疗技术可以对病灶达到35-60 Gy的有效照射剂量, 而对肝功能损伤较小。放射治疗适用于肝功能Child-Pugh分级A级或B级、PVTT的所有类型。3D-CRT或调强放疗95%计划靶区40-60 Gy, 每次2-3 Gy。体部立体定向放疗36-40 Gy, 每次5-6 Gy<sup>[31]</sup>。回顾性研究<sup>[35]</sup>发现, 放疗总剂量与预后呈正相关, 至于总剂量的分割无明确证据。目前的文献报道多是放疗与其他治疗的联合应用。3D-CRT联合TACE治疗疗效优于单独TACE或放疗, 并建议TACE和放疗的间隔时间不超过1 mo<sup>[36]</sup>, 先行放疗对肝功能的损伤小于先TACE<sup>[37]</sup>。但也有研究认为应先行化疗再行放疗, 通过碘油的沉积可以确定放疗靶区, 先行化疗缩小肿瘤体积, 靶区缩小可以减轻肝脏损伤。

**3.3.2 内放射治疗:** 将放射性物质经肝动脉注入或直接植入瘤体内, 不仅可以杀死肿瘤周边靠门静脉供血区残存的癌细胞。对瘤区门静脉分支癌栓也可直接杀伤, 同时内放射治疗起栓塞作用, 可阻断部分癌栓血供。目前国内外报道的内放射粒子包括碘-131、碘-125(<sup>125</sup>I)、钇-90(<sup>90</sup>Y)等。国内报道<sup>[38]</sup>应用腔内<sup>125</sup>I粒子条及支架置入联合TACE治疗III型PVTT患者, 结果显示疗效优于单独TACE组。国外研究<sup>[39]</sup>90Y以玻璃微球为载体, 具有内放射和肝动脉栓塞双重功能, 对I、II、III型的PVTT患者均有效, 可以显著延长生存期。研究指出经肝动脉放射性栓塞可表现出与索拉菲尼相似的疗效。选择

玻璃微球与树脂微球作为放射性粒子的载体, 对于疗效无明显差别。

**3.4 系统治疗** 全身化疗适用于合并肝外转移, 肝功能Child-Pugh A级或B级的肝癌合并PVTT患者。Qin等<sup>[39]</sup>的研究结果显示含奥沙利铂的folfox4化疗方案对晚期肝癌(含PVTT)可获得部分客观疗效。索拉菲尼是BCLC指南中治疗PVTT的唯一方法, 目前唯一公认可延长晚期肝癌患者生存时间的分子靶向药物。索拉菲尼常与TACE、手术等其他方法联用, 并取得了不错的疗效。荟萃分析<sup>[40]</sup>指出与单独TACE组相比, TACE联合索拉菲尼组能够改善肝癌合并PVTT的总体生存率、肿瘤反应率、疾病控制率。一项西方国家进行的随机对照研究<sup>[41]</sup>, 射频消融联合索拉菲尼组与单纯索拉菲尼组相比, 能够提高3年生存率。

**3.5 门静脉支架置入术** 门静脉支架置入不能减轻肿瘤的负荷, 可增加门静脉进入肝脏的血流, 能改善门静脉高压引起的并发症, 可为其他治疗争取时间。Zhang等<sup>[42]</sup>的研究指出, 在接受了门静脉支架置入及TACE的PVTT患者中, 放疗组的支架通畅时间长于对照组, 且1年生存率亦明显高于对照组。表明支架置入后TACE、再放疗安全、有效地适用于肝癌合并PVTT患者。

**3.6 局部治疗** 局部治疗包括无水乙醇注射、射频消融、激光消融、高能聚焦超声等等局部消融方法。局部消融治疗可快速减少肿瘤负荷, 并实现门静脉血流再通, 但也有损伤门静脉壁及胆管等风险。陆振华等<sup>[43]</sup>报道108例PVTT患者经激光消融及其他综合治疗后的1、2及3年生存率分别达55.56%、33.58%和22.38%。

## 4 展望

PVTT是肝癌浸润转移的主要特征, 是影响整体疗效的瓶颈。目前东西方国家、不同的诊治中心对肝癌合并PVTT的认识和看法存在差异。对于肝癌合并PVTT尚缺乏科学、统一的分期标准, 各种治疗方法的疗效及安全性大多是来自回顾性的研究, 缺乏大样本多中心的随机对照研究结果。另外, 管理肝癌合并PVTT这一疾病, 应当强调多学科诊治模式, 制定科学合理的诊治策略, 使患者获益最大化。东方肝胆医院根据现有的循证医学的资料, 提出了肝癌合并PVTT的规范化诊治路径图, 这也写入了《肝细胞癌合并PVTT多学科诊治中国专家

共识(2016年版)》. 我国的肝癌合并PVTT病例多, 病情复杂, 现有的专家共识推荐意见询证级别较低, 应充分利用资源, 开展更多的RCT研究来寻求更有效的诊治策略.

## 5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 中华医学会病理学分会消化病学组, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版). *临床与实验病理学杂志* 2015; 31: 241-246
- Lau WY, Sangro B, Chen PJ, Cheng SQ, Chow P, Lee RC, Leung T, Han KH, Poon RT. Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. *Oncology* 2013; 84: 311-318 [PMID: 23615394 DOI: 10.1159/000348325]
- Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145: 9-19 [PMID: 19081470 DOI: 10.1016/j.surg.2008.09.005]
- Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676-691 [PMID: 17617112 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00119.x]
- Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-605 [PMID: 9842968 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19981218)79:6<601::AID-IJC8>3.0.CO;2-F]
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-755 [PMID: 9731568 DOI: 10.1002/hep.510280322]
- Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200 [PMID: 15918147 DOI: 10.1055/s-2005-871198]
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma:

- a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-391 [PMID: 9708639 DOI: 10.1097/0000421-199808000-00014]
- Guo W, Xue J, Shi J, Li N, Shao Y, Yu X, Shen F, Wu M, Liu S, Cheng S. Proteomics analysis of distinct portal vein tumor thrombi in hepatocellular carcinoma patients. *J Proteome Res* 2010; 9: 4170-4175 [PMID: 20583822 DOI: 10.1021/pr100412w]
- 董磊, 刘兰芬, 李新民, 苗凤君. 肝癌门静脉癌栓形成原因的探讨. *中国超声医学杂志* 1999; 15: 422-423
- Liu S, Guo W, Shi J, Li N, Yu X, Xue J, Fu X, Chu K, Lu C, Zhao J, Xie D, Wu M, Cheng S, Liu S. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 389-396 [PMID: 21888875 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.008]
- Sun JX, Shi J, Li N, Guo WX, Wu MC, Lau WY, Cheng SQ. Portal vein tumor thrombus is a bottleneck in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 452-458 [PMID: 28154776 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0059]
- Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010; 254: 154-162 [PMID: 20032150 DOI: 10.1148/radiol.09090304]
- 胡建新, 刘秀颀, 李海月, 马艳萍, 董国华, 李德民. 磁共振门静脉成像对肝癌门静脉癌栓的诊断价值与临床应用. *河北医学* 2015; 37: 393-394
- 胡建新, 刘秀颀, 李德民, 董国华, 李海月. 肝癌门静脉癌栓影像学分型与临床病理分型的对比研究. *河北医学* 2015; 37: 88-89
- Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Guanghui D, Wenming C, Peijun W, Yuxiang Z. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 499-502 [PMID: 17523307]
- The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *Jpn J Surg* 1989; 19: 98-129 [PMID: 2659865 DOI: 10.1007/BF02471576]
- Kondo K, Chijiwa K, Kai M, Otani K, Nagaike K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1078-1083 [PMID: 19296182 DOI: 10.1007/s11605-009-0854-2]
- Zhang YF, Le Y, Wei W, Zou RH, Wang JH, OuYang HY, Xiao CZ, Zhong XP, Shi M, Guo RP. Optimal surgical strategy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 38845-38856 [PMID: 27072577 DOI: 10.18632/oncotarget.8642]
- Chok KS, Cheung TT, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *World J Surg* 2014; 38: 490-496 [PMID: 24132826 DOI: 10.1007/s00268-013-2290-4]
- 樊嘉, 吴志全, 周俭. 肝细胞癌伴门静脉癌栓不同治疗方法的比较. *中华肿瘤杂志* 2000; 22: 247-249
- Li N, Wei XB, Cheng SQ. Application of

## 应用要点

本文对HCC合并PVTT进行诊断和分型, 对治疗策略的选择极其重要.

## □ 同行评价

本文总结了近几年HCC合并PVTT的治疗相关进展, 对该类疾病的诊治有一定指导价值. 本文内容新颖, 文章语言简洁, 结构清晰.

- 25 Wei XB, Xu J, Li N, Yu Y, Shi J, Guo WX, Cheng HY, Wu MC, Lau WY, Cheng SQ. The role of three-dimensional imaging in optimizing diagnosis, classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 287-295 [PMID: 27017169 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.007]
- 26 Li H, Li B, Wei Y. Hepatocellular carcinoma patients with left portal vein tumor thrombus may benefit from left hemi-hepatectomy with caudate lobectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1451-1455 [PMID: 23492014 DOI: 10.5754/hge13045]
- 27 程树群, 杨甲梅, 沈峰, 周伟平, 王义, 丛文铭, 程红岩, 孟岩, 刘允怡. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治 - 东方肝胆外科医院专家共识. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 582-590
- 28 Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ, Meng Y. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-556 [PMID: 27317960 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003]
- 29 Zhang YF, Guo RP, Zou RH, Shen JX, Wei W, Li SH, OuYang HY, Zhu HB, Xu L, Lao XM, Shi M. Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study. *Eur Radiol* 2016; 26: 2078-2088 [PMID: 26396105 DOI: 10.1007/s00330-015-4021-8]
- 30 Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627-634 [PMID: 21273524 DOI: 10.1148/radiol.10101058]
- 31 全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治 - 中国专家共识(2016年版). *中华消化外科杂志* 2016; 15: 411-416
- 32 卢伟, 李彦豪, 陈勇, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐. TACE对有门脉主干癌栓肝癌患者肝功能的影响及疗效分析. *临床放射学杂志* 2002; 21: 139-142
- 33 自爱国, 郑传胜. 肝癌门静脉癌栓的介入治疗. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 489-492
- 34 Chern MC, Chuang VP, Liang CT, Lin ZH, Kuo TM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 32-40 [PMID: 24290099 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.10.013]
- 35 Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, Deng XW, Huang XY, Liu MZ. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013; 8: e63864 [PMID: 23737955 DOI: 10.1371/journal.pone.0063864]
- 36 Li XL, Guo WX, Hong XD, Yang L, Wang K, Shi J, Li N, Wu MC, Cheng SQ. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A propensity score analysis. *Hepatol Res* 2016; 46: 1088-1098 [PMID: 26783741 DOI: 10.1111/hepr.12657]
- 37 Kang J, Nie Q, DU R, Zhang L, Zhang J, Li Q, Li J, Qi W. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 43-50 [PMID: 24649306 DOI: 10.3892/mco.2013.196]
- 38 Yang M, Fang Z, Yan Z, Luo J, Liu L, Zhang W, Wu L, Ma J, Yang Q, Liu Q. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 211-219 [PMID: 24374800 DOI: 10.1007/s00432-013-1568-0]
- 39 Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3501-3508 [PMID: 23980077 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5643]
- 40 Zhang X, Wang K, Wang M, Yang G, Ye X, Wu M, Cheng S. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 29416-29427 [PMID: 28177886 DOI: 10.18632/oncotarget.15075]
- 41 Giorgio A, Merola MG, Montesarchio L, Merola F, Santoro B, Coppola C, Gatti P, Amendola F, Di Sarno A, Calvanese A, Matteucci P, Giorgio V. Sorafenib Combined with Radio-frequency Ablation Compared with Sorafenib Alone in Treatment of Hepatocellular Carcinoma Invading Portal Vein: A Western Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res* 2016; 36: 6179-6183 [PMID: 27793949 DOI: 10.21873/anticancer.11211]
- 42 Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, Qian S, Du SS, Zeng ZC. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: treatment with 3-dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization. *Cancer* 2009; 115: 1245-1252 [PMID: 19156918 DOI: 10.1002/cncr.24139]
- 43 陆振华, 沈峰, 袁国新, 施乐华, 宗明, 杨家和, 郭佳, 吴孟超. 激光消融治疗肝癌门静脉癌栓93例报告. *中华肿瘤杂志* 2007; 29: 449-452

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



## 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治

孙艳, 迟宝荣

孙艳, 吉林大学第二医院肿瘤血液内科 吉林省长春市 130041

迟宝荣, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 130021

迟宝荣, 教授, 博士生导师, 主要从事肝胆疾病的研究.

基金项目: 吉林省国际科技合作基金资助项目, No. 20160414037GH.

作者贡献分布: 本文由孙艳撰写; 迟宝荣审校与修改.

通讯作者: 迟宝荣, 教授, 博士生导师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科. [chibr@jlu.edu.cn](mailto:chibr@jlu.edu.cn) 电话: 0431-88782528

收稿日期: 2017-04-28

修回日期: 2017-06-20

接受日期: 2017-06-27

在线出版日期: 2017-08-28

### Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine

Yan Sun, Bao-Rong Chi

Yan Sun, Department of Oncology and Hematology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Bao-Rong Chi, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: International Scientific and Technological Cooperation Projects of Jilin Province, No. 20160414037GH.

Correspondence to: Bao-Rong Chi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. [chibr@jlu.edu.cn](mailto:chibr@jlu.edu.cn)

Received: 2017-04-28

Revised: 2017-06-20

Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-08-28

### Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a kind of relatively rare biliary system malignant tumor that has an extremely poor prognosis due to the lack of understanding of the molecular pathogenesis and the shortage of effective therapeutic methods. The adoption of precision medicine and cancer genomic profiling enhance our understanding of tumor molecular pathogenesis and can help identify potential therapeutic targets. Research has identified significant differences between intrahepatic and extrahepatic CCA, including epidemiology, etiology, molecular mechanisms, therapeutic methods and prognosis. The first important step towards personalized precise medicine strategy is classification of CCA and identification of the unique characteristics of each subtype. Hopefully, the acquisition and integration of omics information of CCA subtypes, and based on this, the development of effective targeted therapy will improve the prognosis and overall survival of patients.

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

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Perihilar cholangiocarcinoma; Distal cholangiocarcinoma; Molecular aberrations; Precision medicine

Sun Y, Chi BR. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2167-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2167.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2167>

### 背景资料

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对不常见的胆管系统恶性肿瘤, 在近10年来肿瘤治疗取得进展的时代, CCA依然具有极其不良的预后, 总5年生存率<10%。近年来研究揭示肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异。精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点。

### 同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科); 赵礼金, 主任医师, 遵义医学院附属医院肝胆外科

研究前沿

“精准医疗计划”致力于治愈癌症和糖尿病等疾病, 肿瘤在分子遗传学上的异质性和对治疗反应的差异使其成为开展实施精准医疗的最佳领域. 组学大数据时代和二代测序等生物技术的发展使获得与患者分子生物病理学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗成为可能.

摘要

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对少见的胆系恶性肿瘤. 目前极其不良的预后源于对其分子发病机制认识不足和有效治疗方法的匮乏. 精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点. 近年来研究证实肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异, 将CCA按肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步. 相信随着基础和临床研究的深入, CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗, 将改善患者预后, 提高总生存率.

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

关键词: 肝内胆管癌; 肝门部胆管癌; 远端胆管癌; 分子变异; 精准医疗

核心提要: 将胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)按肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步. 随着基础和临床研究的深入, CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗, 将改善患者预后, 提高总生存率.

孙艳, 迟宝荣. 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2167-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2167.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2167>

0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对不常见的胆管系统恶性肿瘤, 在近10年来肿瘤治疗取得进展的时代, CCA依然具有极其不良的预后, 总5年生存率<10%<sup>[1]</sup>. 目前唯一可治愈的方法仍是手术切除, 但仅约1/3的患者初诊时是可切除病灶, 且切除后的复发率也很高<sup>[2]</sup>. 至于局部晚期不可切除和复发、转移的患者更是缺乏能明显改善预后的有效措施<sup>[3]</sup>. 诊疗手段的匮乏源于对该疾病认知的不足. 精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜

在治疗靶点<sup>[4,5]</sup>. 精准医疗是与患者分子生物病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略, 故在此新时代下重新审视CCA诊治中存在的问题、梳理该领域近期探索性基础和临床研究结果, 提出针对性合理化建议, 对提高CCA诊治、改善预后大有裨益.

1 加强CCA亚型分类

CCA是胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤的统称. 根据解剖部位不同又分为来源于肝内胆管树的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)和肝实质以外的肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA), 后者又以胆囊管与肝总管汇合点为界分为肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA或Klatskin瘤)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA), dCCA不包括壶腹癌. 3者发病构成比分别为iCCA 10%-20%、pCCA 50%及dCCA 30%-40%<sup>[6]</sup>. 将CCA按上述亚型分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步<sup>[7]</sup>. 究其原因如下: 既往CCA领域的研究, 如识别基因和表观遗传学变异、差异蛋白表达和组织、体液疾病生物标记等, 常将iCCA、pCCA和dCCA作为一组, 一些时候也包括胆囊癌或壶腹癌. 但近年来大量的研究<sup>[8-10]</sup>逐渐揭示肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异.

(1)流行病学研究<sup>[11,12]</sup>显示全球范围内iCCA和eCCA具有不同的发病趋势: iCCA发病率大幅增加, 但eCCA保持稳定, 甚至轻度下降; (2)CCA细胞起源不同: iCCA可能起源于肝细胞的转分化或肝祖细胞, 然而eCCA来源于胆管上皮或胆管附属腺体, 不同的细胞来源势必具有不同的生物学特性<sup>[13-15]</sup>; (3)基因组分析<sup>[16]</sup>揭示iCCA和eCCA具有不同的体细胞突变: 二代测序技术和组学大数据分析已明确揭示CCA各亚型基因组和转录组的差异. 如近期一项最大的关于识别eCCA潜在药理靶标基因组突变分析的研究<sup>[17,18]</sup>, 包括KRAS、ERBB2、PTEN等基因, 引人注意的是未发现异柠檬酸脱氢酶1和2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)基因突变或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor 2, FGFR2)基因融合, 而这两个突变被认为是iCCA中重要

的潜在靶点. 基于上述, CCA是一类高度异质性的肿瘤, 对于疑似CCA的患者, 为探索其分子发病机制、生物标记和优化治疗等, 首先应明确区分iCCA、pCCA和dCCA亚型.

## 2 识别CCA各亚型分子变异

CCA目前尚无治愈性的药物治疗, 也无分子靶向治疗被批准用于治疗. 发展潜在治愈性疗效的药物治疗策略受限于CCA分子和基因的异质性. 新一代测序技术时代的到来让发现潜在的靶标和可操作的分子改变成为可能. CCA精准医疗有赖于加强对各亚型包括驱动突变在内的分子和基因变异的解释.

**2.1 iCCA中分子变异和靶向治疗** iCCA中值得关注的分子变异是*FGFR2*基因融合. 多项研究<sup>[19-22]</sup>显示约10%-14%的iCCA患者中存在几种不同的*FGFR2*基因融合, 如*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-AHCYL1*、*FGFR2-TACC3*和*FGFR2-KTAA 1598*. Sia等<sup>[23]</sup>开展的一项107例iCCA患者*FGFR2*融合突变(*FGFR2-PPHLN1*、*FGFR2-BICC1*)分析显示, 高达45%(48/107)的个体有至少一种*FGFR2*基因融合. 有研究<sup>[20]</sup>表明携带*FGFR2*融合突变的iCCA具有特异的临床和病理特征, 存在*FGFR2*基因融合具有生存优势, 可能有预后意义. 但也有研究<sup>[22]</sup>显示在亚洲iCCA人群中*FGFR2*基因融合没有影响总生存、临床分期或肿瘤分化. 后续的临床前研究<sup>[24]</sup>显示在细胞和小鼠动物实验中选择性抑制*FGFR2*融合突变具有抗肿瘤疗效. 应用抑制剂针对上述突变实施精准医疗的临床试验结果也相当令人鼓舞. 一项II期临床试验<sup>[25]</sup>应用BGJ398(一种*FGFR*小分子激酶抑制剂)治疗具有*FGFR2*基因融合或其他*FGFR*基因改变的既往含铂方案化疗失败的晚期CCA患者, 中期结果获得了高达82%的疾病控制率. 目前还有多项应用各种选择性或非选择性小分子激酶抑制剂和单克隆抗体精准靶向*FGFR*基因变异的I期、II期临床试验正在进行中<sup>[26-28]</sup>, 预计陆续获得的结果将有助于提高CCA疗效.

*IDH1/2*基因突变是iCCA中另一相对频发的基因改变<sup>[29,30]</sup>, iCCA中占23%-28%, 而pCCA和dCCA仅占0%-7%<sup>[31,32]</sup>. 一项94例手术切除CCA患者组织病理分析显示*IDH*突变与组织低分化相关, 在此项研究<sup>[31]</sup>中, 相比无*IDH*突变的患者, 有突变者显示具有更好的手术切除后

1年生存率. 在一项326例iCCA患者的研究<sup>[33]</sup>中也观察到了*IDH*突变的良性预后意义, *IDH*突变与肿瘤切除后更长的总生存和复发时间相关. 然而, 随后的一些研究<sup>[30]</sup>提示*IDH1/2*基因突变的预后意义尚不清楚. 目前这些有关*IDH1/2*基因突变预后意义的研究结果似乎相互矛盾. 有研究者考虑到先前的研究是针对早期或可切除的病例, 而*IDH*抑制剂的靶向治疗主要用于不可切除的晚期iCCA. 因此进一步研究了104例不可切除或晚期iCCA患者*IDH*突变与预后的关系, 结果也未显示明显影响总生存<sup>[34]</sup>. 且不论*IDH1/2*基因突变是否具有预后意义, 其在几种恶性肿瘤中频发也让人推测针对此突变的抑制可能具有疗效. 目前在研的AG-221, 一种口服可利用选择性*IDH2*突变抑制剂, 已获得美国食品和药物管理局快速通道资格, 在多个I期、II期多中心临床实验中评估对具有*IDH2*突变包括iCCA在内的晚期实体瘤的疗效(NCT02273739).

**2.2 pCCA和dCCA中分子变异和靶向治疗** 相比iCCA, 有关pCCA和dCCA的研究较少. 目前多数CCA基因组分析的研究将pCCA和dCCA都归于肝外CCA组, 因此在这两种亚型识别的分子变异和潜在治疗靶点有大量重叠. 蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)是一个依赖cAMP的蛋白激酶, *PRKACA*和*PRKACB*是PKA催化亚基, 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员<sup>[35]</sup>. 近来有研究者在pCCA/dCCA中检测到PKA信号通路成员与线粒体ATP合成酶亚单位-*ATPIB*基因融合. 部分患者存在*ATPIB-PRKACA*、*ATPIB-PRKACB*基因融合, 这些融合显著的刺激*PRKACA*和*PRKACB*基因的表达以及随之下游MAPK信号通路激活<sup>[35]</sup>. 异喹啉H89是一种小分子PKA抑制剂, 已观察到能显著抑制CCA细胞的增殖<sup>[36]</sup>. *ELF3*编码E26转化特异的转录因子, 在多个细胞过程中对调节几个基因具有重要的作用<sup>[37]</sup>. 通过与启动子区域的相互作用*ELF3*提高*TGFBR2*和*EGF1*转录激活, 后者是两个已知的抑癌基因<sup>[38]</sup>. 有研究<sup>[35]</sup>表明约9.5%的eCCA中发现*ELF3*基因突变. 功能性研究证实*ELF3*基因敲除可促进上皮细胞的运动和侵袭<sup>[39]</sup>.

**2.3 CCA各型共有的分子变异和靶向治疗** 尽管每个CCA亚型各有独特的基因变异, 但也有些相同的分子改变出现在所有亚型中<sup>[40-44]</sup>. 如

**□相关报道**  
肿瘤是精准医学致力的重要领域, 精准医学引领下的肺癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤的治疗已有长足进展. 随着多种肿瘤精准医学基础和临床研究的深入, 将提高患者生存、改善预后.

**创新点**  
精准医疗新时代下重新审视CCA诊治中存在的问题、梳理该领域近期探索性基础和临床研究结果, 提出针对性合理化建议, 对提高CCA诊治、改善预后大有裨益。

*K-ras*突变和PI3K-AKT-mTOR通路激活是多种肿瘤中最频发的改变, 在细胞癌变中具有重要的作用<sup>[45-47]</sup>。原癌基因*K-ras*激活突变也是CCA中一个最常出现的基因改变。*K-ras*突变率在pCCA/dCCA中约40%, iCCA中约9%-24%<sup>[29,30]</sup>。这些突变具有预后价值, 携带*K-ras*突变的患者显示更差的无疾病进展时间和总生存<sup>[29,48]</sup>, 且更容易出现临近器官的侵袭和R1切缘状态<sup>[30]</sup>。*K-ras*激活导致包括PI3K-AKT-mTOR和Raf/MEK/ERK在内的下游效应通路上调。目前, 尚无直接有效的*K-ras*抑制剂, 因此针对该突变的治疗方法是抑制其下游通路。司美替尼(selumetinib), 一种选择性MEK1/2抑制剂, 在治疗晚期CCA的II期临床试验中已显示出疗效<sup>[28]</sup>。随后应用司美替尼联合吉西他滨和顺铂治疗晚期CCA的I期临床试验显示6.4 mon中位无疾病进展生存和可耐受的不良反应<sup>[49]</sup>。

### 3 问题及展望

CCA虽是少发的恶性肿瘤, 但早期诊断率低, 总体预后极差。患者总生存的提高有赖于加强对分子发病机制的认识和识别预测诊断、预后和治疗的生物标记。大量研究已证实iCCA和eCCA在病因、分子发病机制、诊治和预后等方面存在较大差异, 因此研究CCA分子发病机制、生物标记等首先应将患者按iCCA、pCCA和dCCA分型。纵观前期各亚型CCA的研究已获得了不少有用的数据。但目前对发病人数居多的pCCA和dCCA认识较少, 这是今后需加强的研究领域。再有, 发现肿瘤中驱动突变等基因异常并开展临床试验实施精准靶向治疗是提高患者生存的有效方法。各型CCA中进行的临床试验已有不少可喜的结果, 未来需注意的是, 目前已不适宜将所有CCA患者纳入一个临床试验中, 有效精细设计的临床试验应首先将CCA患者分层, 依据解剖部位亚型、驱动基因突变和疾病分期进行分层开展的临床试验是未来发展的方向<sup>[50]</sup>。

### 4 结论

“精准医疗计划”致力于治愈癌症和糖尿病等疾病, 肿瘤在分子遗传学上的异质性和对治疗反应的差异使其成为开展实施精准医疗的最佳领域。组学大数据时代和二代测序等生物技术的发展使获得与患者分子生物病理

学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗成为可能。相信随着基础和临床研究的深入, iCCA、pCCA和dCCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗将改善CCA患者预后, 提高总生存率。

### 5 参考文献

- 1 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136: 1134-1144 [PMID: 19245868 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038]
- 2 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]
- 3 Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 13-21.e1; quiz e3-e4 [PMID: 22982100 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009]
- 4 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795 [PMID: 25635347 DOI: 10.1056/NEJMp1500523]
- 5 Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes. *Nature* 2015; 517: 540 [PMID: 25631425 DOI: 10.1038/nature.2015.16774]
- 6 Tomaszewski JG, DeLaPena L, Gantz SB, Beranto DL, Woolery-Antill M, DiLorenzo K, Molenda J, Folts S. The immune system and cancer. *Cancer Nurs* 1995; 18: 313-328; quiz 329-330 [PMID: 7664259 DOI: 10.1093/annonc/mdw324]
- 7 Byrling J, Andersson B, Andersson R, Marko-Varga G. Cholangiocarcinoma--current classification and challenges towards personalised medicine. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 641-643 [PMID: 26806118 DOI: 10.3109/00365521.2015.1127409]
- 8 Rizvi S, Borad MJ, Patel T, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: molecular pathways and therapeutic opportunities. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 456-464 [PMID: 25369307 DOI: 10.1055/s-0034-1394144]
- 9 Cardinale V, Bragazzi MC, Carpio G, Torrice A, Fraveto A, Gentile R, Pasqualino V, Melandro F, Aliberti C, Bastianelli C, Brunelli R, Berloco PB, Gaudio E, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 272-280 [PMID: 24570958 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.02]
- 10 Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-1229 [PMID: 24140396 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013]
- 11 Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221-232 [PMID: 25966423 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003]
- 12 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of

- cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]
- 13 Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RI, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJ, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 261-280 [PMID: 27095655 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51]
  - 14 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914-3918 [PMID: 23023701 DOI: 10.1172/JCI63065]
  - 15 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55: 1876-1888 [PMID: 22271564 DOI: 10.1002/hep.25595]
  - 16 Putra J, de Abreu FB, Peterson JD, Pipas JM, Mody K, Amos CI, Tsongalis GJ, Suriawinata AA. Molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma using next generation sequencing. *Exp Mol Pathol* 2015; 99: 240-244 [PMID: 26189129 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.07.005]
  - 17 Moeini A, Sia D, Bardeesy N, Mazzaferro V, Llovet JM. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 291-300 [PMID: 26405193 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3296]
  - 18 Lee H, Wang K, Johnson A, Jones DM, Ali SM, Elvin JA, Yelensky R, Lipson D, Miller VA, Stephens PJ, Javle M, Ross JS. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016; 69: 403-408 [PMID: 26500333 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203394]
  - 19 Borad MJ, Champion MD, Egan JB, Liang WS, Fonseca R, Bryce AH, McCullough AE, Barrett MT, Hunt K, Patel MD, Young SW, Collins JM, Silva AC, Condjella RM, Block M, McWilliams RR, Lazaridis KN, Klee EW, Bible KC, Harris P, Oliver GR, Bhavsar JD, Nair AA, Middha S, Asmann Y, Kocher JP, Schahl K, Kipp BR, Barr Fritcher EG, Baker A, Aldrich J, Kurdoglu A, Izatt T, Christoforides A, Cherni I, Nasser S, Reiman R, Phillips L, McDonald J, Adkins J, Mastrian SD, Placek P, Watanabe AT, Lobello J, Han H, Von Hoff D, Craig DW, Stewart AK, Carpten JD. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004135 [PMID: 24550739 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004135]
  - 20 Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, Murphy SJ, McWilliams RR, Hart SN, Halling KC, Roberts LR, Gores GJ, Couch FJ, Zhang L, Borad MJ, Kipp BR. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1630-1638 [PMID: 24837095 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.03.014]
  - 21 Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DV, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19: 235-242 [PMID: 24563076 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0352]
  - 22 Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H, Ojima H, Furuta K, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Shibata T. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 1427-1434 [PMID: 24122810 DOI: 10.1002/hep.26890]
  - 23 Sia D, Losic B, Moeini A, Cabellos L, Hao K, Reville K, Bonal D, Miltiadous O, Zhang Z, Hoshida Y, Cornella H, Castillo-Martin M, Pinyol R, Kasai Y, Roayaie S, Thung SN, Fuster J, Schwartz ME, Waxman S, Cordon-Cardo C, Schadt E, Mazzaferro V, Llovet JM. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087 [PMID: 25608663 DOI: 10.1038/ncomms7087]
  - 24 Rizvi S, Yamada D, Hirsova P, Bronk SF, Werneburg NW, Krishnan A, Salim W, Zhang L, Trushina E, Truty MJ, Gores GJ. A Hippo and Fibroblast Growth Factor Receptor Autocrine Pathway in Cholangiocarcinoma. *J Biol Chem* 2016; 291: 8031-8047 [PMID: 26826125 DOI: 10.1074/jbc.M115.698472]
  - 25 Javle MM, Shroff RT, Zhu A, Sadeghi S, Choo S, Borad MJ, Lowery MA, El-Khoueiry A, Macarulla T, Philip PA, Oh DY, Cutsem EV, Yeh KH, Isaacs R, McGarry C, Sen S, Bekaii-Saab TS. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; abstr 335
  - 26 Hall TG, Yu Y, Eathiraj S, Wang Y, Savage RE, Lapierre JM, Schwartz B, Abbadessa G. Preclinical Activity of ARQ 087, a Novel Inhibitor Targeting FGFR Dysregulation. *PLoS One* 2016; 11: e0162594 [PMID: 27627808 DOI: 10.1371/journal.pone.0162594]
  - 27 Tan L, Wang J, Tanizaki J, Huang Z, Aref AR, Rusan M, Zhu SJ, Zhang Y, Ercan D, Liao RG, Capelletti M, Zhou W, Hur W, Kim N, Sim T, Gaudet S, Barbie DA, Yeh JR, Yun CH, Hammerman PS, Mohammadi M, Jänne PA, Gray NS. Development of covalent inhibitors that can overcome resistance to first-generation FGFR kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4869-E4877 [PMID: 25349422 DOI: 10.1073/pnas.1403438111]
  - 28 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, O'Neil BH, Balsom S, Balint C,

**应用要点**  
肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向性治疗将改善CCA患者预后, 提高总生存。

□ 名词解释

精准医疗: 与患者分子生物病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略;

肝内胆管癌 (iCCA): 源于肝内胆管树的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤;

肝门部胆管癌 (pCCA): 肝实质以外、胆总管与肝总管汇合点以上的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤;

远端胆管癌 (dCCA): 胆总管与肝总管汇合点以下的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤。

Lierseemann R, Vasko VV, Bloomston M, Marsh W, Doyle LA, Ellison G, Grever M, Ringel MD, Villalona-Calero MA. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2357-2363 [PMID: 21519026 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9473]

29 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]

30 Zhu AX, Borger DR, Kim Y, Cosgrove D, Ejaz A, Alexandrescu S, Groeschl RT, Deshpande V, Lindberg JM, Ferrone C, Sempoux C, Yau T, Poon R, Popescu I, Bauer TW, Gamblin TC, Gigot JF, Anders RA, Pawlik TM. Genomic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma: refining prognosis and identifying therapeutic targets. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3827-3834 [PMID: 24889489 DOI: 10.1245/s10434-014-3828-x]

31 Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, Barr Fritcher EG, Graham RP, Zhang L, Highsmith WE, Zhang J, Roberts LR, Gores GJ, Halling KC. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1552-1558 [PMID: 22503487 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.007]

32 Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, Schenkein DP, Hezel AF, Ancukiewicz M, Liebman HM, Kwak EL, Clark JW, Ryan DP, Deshpande V, Dias-Santagata D, Ellisen LW, Zhu AX, Iafrate AJ. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012; 17: 72-79 [PMID: 22180306 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0386]

33 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]

34 Goyal L, Govindan A, Sheth RA, Nardi V, Blaszkowsky LS, Faris JE, Clark JW, Ryan DP, Kwak EL, Allen JN, Murphy JE, Saha SK, Hong TS, Wo JY, Ferrone CR, Tanabe KK, Chong DQ, Deshpande V, Borger DR, Iafrate AJ, Bardeesy N, Zheng H, Zhu AX. Prognosis and Clinicopathologic Features of Patients With Advanced Stage Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant and IDH Wild-Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2015; 20: 1019-1027 [PMID: 26245674 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0210]

35 Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, Hama N, Hosoda F, Urushidate T, Ohashi S, Hiraoka N, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Miyagawa S, Shibata T. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 1003-1010 [PMID: 26258846 DOI: 10.1038/ng.3375]

36 Loilome W, Juntana S, Namwat N, Bhudhisawasdi V, Puapairoj A, Sripa B, Miwa M, Saya H, Riggins GJ, Yongvanit P. PRKAR1A is overexpressed and represents a possible therapeutic target in human cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 2011; 129: 34-44 [PMID: 20824711 DOI: 10.1002/ijc.25646]

37 Oliver JR, Kushwah R, Hu J. Multiple roles of the epithelium-specific ETS transcription factor, ESE-1, in development and disease. *Lab Invest* 2012; 92: 320-330 [PMID: 22157719 DOI: 10.1038/labinvest.2011.186]

38 Gingras MC, Covington KR, Chang DK, Donehower LA, Gill AJ, Ittmann MM, Creighton CJ, Johns AL, Shinbrot E, Dewal N, Fisher WE; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Pilarsky C, Grützmann R, Overman MJ, Jamieson NB, Van Buren G 2nd, Drummond J, Walker K, Hampton OA, Xi L, Muzny DM, Doddapaneni H, Lee SL, Bellair M, Hu J, Han Y, Dinh HH, Dahdouli M, Samra JS, Bailey P, Waddell N, Pearson JV, Harliwong I, Wang H, Aust D, Oien KA, Hruban RH, Hodges SE, McElhany A, Saengboonmee C, Duthie FR, Grimmond SM, Biankin AV, Wheeler DA, Gibbs RA. Ampullary Cancers Harbor ELF3 Tumor Suppressor Gene Mutations and Exhibit Frequent WNT Dysregulation. *Cell Rep* 2016; 14: 907-919 [PMID: 26804919 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.005]

39 Yachida S, Wood LD, Suzuki M, Takai E, Totoki Y, Kato M, Luchini C, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Elzawahry A, Hosoda F, Shirota T, Morimoto N, Hori K, Funazaki J, Tanaka H, Morizane C, Okusaka T, Nara S, Shimada K, Hiraoka N, Taniguchi H, Higuchi R, Oshima M, Okano K, Hirono S, Mizuma M, Arihiro K, Yamamoto M, Unno M, Yamaue H, Weiss MJ, Wolfgang CL, Furukawa T, Nakagama H, Vogelstein B, Kiyono T, Hruban RH, Shibata T. Genomic Sequencing Identifies ELF3 as a Driver of Ampullary Carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 229-240 [PMID: 26806338 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.12.012]

40 Fabris L, Cadamuro M, Moserle L, Dziura J, Cong X, Sambado L, Nardo G, Sonzogni A, Colledan M, Furlanetto A, Bassi N, Massani M, Cillo U, Mescoli C, Indraccolo S, Rugge M, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Nuclear expression of S100A4 calcium-binding protein increases cholangiocarcinoma invasiveness and metastasization. *Hepatology* 2011; 54: 890-899 [PMID: 21618579 DOI: 10.1002/hep.24466]

41 Cadamuro M, Spagnuolo G, Sambado L, Indraccolo S, Nardo G, Rosato A, Brivio S, Caslini C, Stecca T, Massani M, Bassi N, Novelli E, Spirli C, Fabris L, Strazzabosco M. Low-Dose Paclitaxel Reduces S100A4 Nuclear Import to Inhibit Invasion and Hematogenous Metastasis of Cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2016; 76: 4775-4784 [PMID: 27328733 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0188]

42 Fingas CD, Bronk SF, Werneburg NW, Mott JL, Guicciardi ME, Cazanave SC, Mertens JC, Sirica AE, Gores GJ. Myofibroblast-derived PDGF-

- BB promotes Hedgehog survival signaling in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2011; 54: 2076-2088 [PMID: 22038837 DOI: 10.1002/hep.24588]
- 43 El Khatib M, Kalnytska A, Palagani V, Kossatz U, Manns MP, Malek NP, Wilkens L, Plentz RR. Inhibition of hedgehog signaling attenuates carcinogenesis in vitro and increases necrosis of cholangiocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1035-1045 [PMID: 23172661 DOI: 10.1002/hep.26147]
- 44 Nomura R, Fujii H, Abe M, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S, Hino O. Mesothelin expression is a prognostic factor in cholangiocellular carcinoma. *Int Surg* 2013; 98: 164-169 [PMID: 23701154 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00001.1]
- 45 Leelawat K, Narong S, Udomchaiprasertkul W, Leelawat S, Tungpradubkul S. Inhibition of PI3K increases oxaliplatin sensitivity in cholangiocarcinoma cells. *Cancer Cell Int* 2009; 9: 3 [PMID: 19128511 DOI: 10.1186/1475-2867-9-3]
- 46 Morton SD, Cadamuro M, Brivio S, Vismara M, Stecca T, Massani M, Bassi N, Furlanetto A, Joplin RE, Floreani A, Fabris L, Strazzabosco M. Leukemia inhibitory factor protects cholangiocarcinoma cells from drug-induced apoptosis via a PI3K/AKT-dependent Mcl-1 activation. *Oncotarget* 2015; 6: 26052-26064 [PMID: 26296968 DOI: 10.18632/oncotarget.4482]
- 47 Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ, Zhang J, Highsmith WE, Halling KC, Kipp BR. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol* 2013; 44: 1216-1222 [PMID: 23391413 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.11.006]
- 48 Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgeirsson SS. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1021-1031.e15 [PMID: 22178589 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.005]
- 49 Bridgewater J, Lopes A, Beare S, Duggan M, Lee D, Ricamara M, McEntee D, Sukumaran A, Wasan H, Valle JW. A phase 1b study of Selumetinib in combination with Cisplatin and Gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study. *BMC Cancer* 2016; 16: 153 [PMID: 26912134 DOI: 10.1186/s12885-016-2174-8]
- 50 Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2017 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28389139 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.026]

□ 同符评价  
本文在精准医学的大背景下,对CCA的诊治进行了重新分类和梳理,为从整体上提高CCA的疗效和延长患者远期生存率带来了希望,具有重大的临床意义和时效性。

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》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。文稿应具有科学性、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。

## 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠?

孙昀

## □背景资料

近百年来, 传统观念一直认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)必须经空肠营养管实施, 否则会刺激胰腺分泌, 激活胰酶进而加重对胰腺的损害。

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科 安徽省合肥市 230601

孙昀, 副教授, 主任医师, 主要从事重症急性胰腺炎、多脏器功能不全等危重症的临床研究。

基金项目: 安徽省高校自然科学基金资助项目, No. KJ2017A183.

作者贡献分布: 本文由孙昀独立完成。

通讯作者: 孙昀, 副教授, 主任医师, 230601, 安徽省合肥市经开区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科。sunyun15@163.com  
电话: 0551-63869653

收稿日期: 2017-04-22

修回日期: 2017-06-15

接受日期: 2017-06-19

在线出版日期: 2017-08-28

Published online: 2017-08-28

## Abstract

Current practice advocates the implementation of enteral nutrition at the early stage of severe acute pancreatitis (SAP). However, there is still controversy over the best way of enteral nutrition. The theory of "pancreatic enzyme activation leading to pancreatic digestion itself" has been considered the main mechanism of acute pancreatitis for a long time, but in recent years it faces a challenge. The results of a large number of clinical studies have demonstrated that there is no significant difference between nasogastric and nasojejunal feeding ways in implementing enteral nutrition in SAP patients. Both ways have their corresponding indications and contraindications, and sometimes even need to be used in combination. This article will discuss the evolution of the way of SAP nutritional support, the mechanism of SAP, the clinical comparison of different paths to implement enteral nutrition, the pros and cons of different paths of enteral nutrition, and other issues.

## Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding?

Yun Sun

Yun Sun, Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Supported by: Anhui Provincial Natural Science Foundation in Colleges and Universities, No. KJ2017A183.

Correspondence to: Yun Sun, Associate Professor, Chief Physician, Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 678 Furong Road, Economic and Technological Development District, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Received: 2017-04-22

Revised: 2017-06-15

Accepted: 2017-06-19

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Nutritional paths; Stomach; Jejunum

Sun Y. Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2174-2180 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2174.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2174>

## □同行评议者

樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

## 摘要

当前提倡重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期实施肠内营养(enteral nutrition, EN), 具体何种EN途径为最佳尚存争议。“胰酶激活导致胰腺自身消化”的学说长期被认为是急性胰腺炎发生的主要机制, 但近年来也受到新的挑战。大量临床研究结果显示, SAP患者实施经胃还是经空肠营养并无显著差别。无论是经胃还是经空肠营养都有其相应的适应证和禁忌证, 甚至于需要两者联合应用。本文将就SAP实施营养支持治疗方式的演变、SAP发生机制研究的进展、实施不同路径EN的临床比较及不同路径EN的利弊等问题加以阐述。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; 营养途径; 胃; 空肠

**核心提要:** 在关于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发病机制研究中, 长期以来占据统治地位的“胰酶激活”为中心的学说日益受到挑战, 并没有充分的证据证明SAP必须经空肠营养。

孙昀. 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠? 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2174-2180 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2174.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2174>

## 0 引言

随着对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)临床及基础研究的不断深入, 2012年国际胰腺协会(International Association Of Pancreas, IAP)及美国胰腺协会(American Pancreatic Association, APA)合作制定了新的急性胰腺炎处理指南<sup>[1]</sup>。新指南建立在1992年的亚特兰大共识和2002年IAP指南的基础之上, 对AP的分类分级、诊断及治疗等做了规范。此后国内外多个AP治疗指南和共识也均是在此版本基础上修订<sup>[2]</sup>。在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的营养问题上, 当前更趋向于提倡早期肠内营养(enteral nutrition, EN)<sup>[3]</sup>, 但在具体营养途径的选择上却仍存争议。

## 1 SAP营养途径的演变

19世纪末, Chiari<sup>[4]</sup>最早提出了“胰酶激活导致

胰腺自身消化”的理论。自那时起, 以胰蛋白酶为中心的假说一直在胰腺炎的发生发展机制中占据主导地位。人们普遍认为经口/经胃的EN会刺激胰腺分泌并进而加重胰腺炎症。因此最初学者们提出了饥饿疗法, 以此期望能使胰腺得以休息。然而, 过低的能量摄入带来的营养不良及脏器功能损害等严重影响了SAP的预后<sup>[5]</sup>。肠外营养(parenteral nutrition, PN)被认为是一个既避免刺激胰腺又可满足机体营养需求的好途径。但后来随着对肠道黏膜屏障功能等认识的不断深入<sup>[6-8]</sup>, 从20世纪90年代起, EN开始被认为是更符合生理的营养途径选择<sup>[9-12]</sup>; 在EN时机上, 如今更是提出了“早期肠内营养”的概念<sup>[13-15]</sup>。而由于胰管开口于十二指肠降部乳头处, 临床普遍认为EN如果经过十二指肠, 将会进一步刺激胰酶分泌并诱导胆囊收缩素释放, 从而加重胰腺炎及其造成的组织损伤。而如果EN直接进入空肠则可以很好解决上述问题<sup>[16]</sup>。因此近20年来, SAP患者血流动力学平稳后, 通过经鼻放置空肠营养管或手术空肠造瘘行空肠营养, 似乎是SAP诸多治疗过程中一个较少争议的环节。

## 2 临床研究对“经空肠营养”的质疑

但在SAP的临床治疗实践中经常会遇到一些与上述理论相悖的问题。例如在SAP发病之初, 国内临床医生经常会经胃管予患者行中药“大黄”煎水后注入, 以促进胃肠蠕动、降低腹腔压力及减轻全身炎症反应<sup>[17,18]</sup>。但每日经胃管灌入大黄液总量少则几十毫升, 多则上百毫升, 似乎并未因此导致患者病情恶化。又譬如个别成功置入空肠营养管患者, 某个时间因剧烈咳嗽或呃逆、呕吐等致营养管部分脱出, 患者或家属擅自将营养管重新沿鼻孔送入后并未告知医生护士, 每日依旧给予EN, 直至某天复查CT或胸片才发现营养管在胃里, 而患者此前长时间的经胃营养也并无出现异常等等。还有一些SAP患者在经历了早期容量复苏及脏器功能支持治疗后, 因经济条件所限等原因放弃治疗回家或转往基层小医院治疗, 并未行空肠营养甚至直接经口进食也最终治愈。诸如此类的现象促使我们去反思并开展相关的临床研究, 以探究SAP经空肠营养的合理性与必要性。

Eckerwall等<sup>[19]</sup>将55例SAP患者随机分为

□研究前沿  
最新的相关基础研究认为胰蛋白酶并非直接导致胰腺腺泡损伤, 这对“经胃营养会刺激胰腺分泌, 导致胰腺炎加重”的观点提出挑战。临床实践中也有经胃营养并不加重SAP病情的证据。今后需要更多的基础及符合循证医学要求的临床研究进一步阐明SAP是否必须经空肠营养。

### □ 相关报道

Talukdar等的研究证实激活的胰蛋白酶会使共定位细胞器脆弱易漏进而导致Cathepsin B能释放至细胞质中. 不同剂量的Cathepsin B会导致胰腺腺泡细胞凋亡或坏死. 这一研究与既往认为胰蛋白酶直接导致胰腺腺泡损伤的认知有着明显不同.

全胃PN(total parenteral nutrition, TPN)组和经胃管鼻饲的EN组, 对所有患者实施入院24 h后的早期营养. 通过10 d的观察比较, 2组患者的炎症指标、胃肠道症状等均无明显差异; 而TPN组高血糖发生率明显高于EN组; 尽管EN组早期肺不张等肺部并发症高于TPN组, 但这并不能用EN来解释. Eatock等<sup>[20]</sup>针对50例SAP患者随机进行经胃或经空肠营养, 对比了2组不同途径营养实施后APACH II评分、C反应蛋白、可视化疼痛评分及应用镇痛药等情况, 均无统计学差异. 2014年*N Engl J Med*<sup>[21]</sup>发表了1篇针对并发症高风险的AP患者经空肠营养与按需经口进食的随机对照研究, 研究结果显示无论是继发感染发生率还是死亡率, 两组均无统计学差异. 69%经口按需喂养组患者能够耐受经口进食而不需要额外补充营养. 与此同时, 国内外学者也开展了一些相关的Meta分析研究. Chang等<sup>[22]</sup>研究结果表明, 经胃营养与经空肠营养相比, 在病死率、误吸发生率、疼痛加重及满足能量需求等方面均无差异. Lodewijkx等<sup>[23]</sup>也得出了类似结论. 不过这些临床研究也存在循证方法的缺陷, 例如样本量过少; 按照新的亚特兰大分类标准<sup>[21]</sup>, 纳入人群并非均为SAP患者等. 此外上述研究无法遵循双盲原则, 纳入病例跨度年限较大, 因而SAP诊断标准不统一等. 今后还需就此开展更多的符合循证医学要求的临床研究以期有更明确的结果.

### 3 针对AP发生的基础研究相关进展

与临床研究的不断深入相呼应, 从事基础研究的学者也就胰腺炎的发生开展了大量卓有成效的工作. 当前的研究热点及方向主要包括以下方面<sup>[24]</sup>. (1)胰腺腺泡内的相关环节: 如酶原激活、自噬现象、氧化应激和氧化还原反应、线粒体功能下降及内质网应激等<sup>[25,26]</sup>; (2)急性胰腺炎局部炎症反应: 核因子- $\kappa$ B通路激活<sup>[27,28]</sup>, 损伤相关分子模式及炎症小体等; (3)免疫细胞和炎症相关细胞因子的作用导致的系统性炎症反应<sup>[29,30]</sup>; (4)SAP中多器官功能障碍综合征: 微循环的改变, 凝血功能障碍, 菌群移位与继发感染等<sup>[15,31]</sup>.

前人的试验<sup>[32,33]</sup>表明溶酶体与酶原的结合共定位之后水解激活Cathepsin B, 激活状态的Cathepsin B水解胰蛋白酶原得到胰蛋白酶. 而

传统观点中认为激活状态的胰蛋白酶在胰腺腺泡细胞损伤中发挥关键的作用. 但Talukdar等<sup>[34]</sup>的最新实验研究证实激活的胰蛋白酶主要发挥使共定位细胞器脆弱易漏的作用, 因此Cathepsin B能释放至细胞质中. Cathepsin B则在AP中直接发挥诱导腺泡细胞死亡的作用. 低剂量的Cathepsin B诱导线粒体内Bid的激活和Cytochrome C的释放, 导致内源性通路介导的腺泡细胞凋亡. 大剂量Cathepsin B的释放主要诱导细胞发生坏死. 这一研究与既往认为胰蛋白酶直接导致胰腺腺泡损伤的认知有着明显不同.

不同喂养途径的食物刺激是否一定会导致胰腺外分泌增加, Kaushik等<sup>[35]</sup>针对健康志愿者的研究显示, 经静脉营养和远端空肠营养不增加胰腺分泌, 而经十二指肠喂养则导致胰腺分泌显著增加. 刺激反应与胆囊收缩素增加有关. 但针对AP的相关动物实验的研究结果却与之不同. Niederau等<sup>[36]</sup>通过对不同严重程度的胰腺炎小鼠模型的体内体外实验研究发现, 所有类型的胰腺炎小鼠在胰腺炎发生之初, 对喂食导致胆囊收缩素的刺激产生的外分泌功能都是下降的, 胰腺坏死最严重的时候甚至这种分泌功能消失.

由以上几方面的研究可见, SAP的发生发展是一个在特定因素诱导下发生的多种机制同时或先后起作用的复杂病理生理过程; 传统的“胰蛋白酶原激活”仅系AP发生过程中病理生理改变的一个环节, 且其导致胰腺腺泡细胞损伤的作用机制尚在深入研究之中. 虽然我们对这一过程尚缺乏全面、清晰、准确的了解, 基础研究的快速进展和临床研究之间存在脱节, 已有的基础研究成果也尚不能在临床实践中立即得以验证, 但至少我们认识到既往“食物经胃十二指肠摄入刺激胰腺分泌从而导致SAP加重”这一观点并非是无懈可击的<sup>[37]</sup>. 也正因如此, 2016年美国危重病协会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)和肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)联合颁布的“危重患者营养支持治疗评估实施指南”中也指出SAP患者既可经胃也可经空肠营养<sup>[38]</sup>. 就现实情况而言, 与如何避免刺激胰腺分泌等问题相比, 当下讨论如何保存或维持消化道的功能更有意义.

#### 4 临床中不同途径实施肠内营养的利弊

若患者可以经口进食时, 少了胃管或空肠营养管的放置不仅仅增加了患者的舒适度<sup>[39,40]</sup>, 也减少了留置导管可能给患者带来的“吸入性肺炎”等并发症发生的可能。但如果SAP患者并发呼吸衰竭行气管插管等治疗将会限制患者的经口进食, 且经口进自备食物时患者摄入的热卡较难准确评估, 而部分患者往往不耐受经口进食成品的EN制剂。

经胃管给营养避免了经口进食的上述弊端, 且胃管较空肠营养管置入方便<sup>[41,42]</sup>。但临床中对SAP患者实施经胃管营养时, 部分患者会出现腹痛的再发作。有学者将其归因于经胃管营养刺激胰腺分泌导致。一项多因素回归分析<sup>[43]</sup>结果显示, 患者在喂养之前的Balathazar's CT评分, 腹痛持续时间和血脂肪酶浓度是与腹痛再发相关的独立影响因素。任何治疗性的操作程序都没有明显改变疼痛发作的频率。进食后疼痛再发作可能与大量食物进入消化道导致的消化吸入不耐受有关。提示临床医生经胃管行鼻饲时应注意循序渐进、缓慢、匀速输入, 并动态观察患者的临床症状随时调整。还有学者<sup>[44]</sup>的Meta分析结果显示经胃管实施营养会增加肺部感染以及呼吸机相关性肺炎的发生率, 并不增加患者的病死率及住重症监护病房(intensive care unit, ICU)时间等。但也有一些研究<sup>[45,46]</sup>结果又显示出两者在肺部感染的发生率上并无区别。事实上导致危重患者发生吸入性肺炎的影响因素众多, 如各种原因导致的意识障碍, 咽反射功能受损, 肠梗阻等消化道疾病, 甚至一些药物如硝酸酯类、抗胆碱药等等<sup>[47]</sup>。放置鼻胃管和空肠营养管一样都会导致患者咽反射功能受损并进而增加吸入性肺炎的风险<sup>[48]</sup>, 但即使不放置鼻胃管或空肠营养管, 如不能避免其他风险因素, 患者发生肺炎的可能性同样很高。如能做好抬高床头、口腔清洁、避免胃潴留等, 经胃管发生肺炎的风险则会相应降低。

另一个限制SAP患者经胃管实施营养的因素是延迟性胃排空(delayed gastric emptying, DGE)。DGE大多是功能性的, 当前较一致的观点认为由于AP的炎症应激反应导致迷走神经功能障碍是发生胃轻瘫的病因<sup>[49]</sup>, 并从而导致DGE。当然有一些DGE的发生是由于胃出口附近的压迫, 例如AP的局部并发症: 胰腺假性囊肿

或胰周包裹性坏死。个别情况下由于肠黏连或大块胃内容物导致的幽门梗阻也会导致DGE<sup>[50]</sup>。DGE并非是SAP患者经胃营养的绝对禁忌证。2016年SCCM和ASPEN联合颁布的指南<sup>[38]</sup>中也指出胃残留量(gastric residual volume, GRV)不作为ICU患者EN的常规检测项目。应当避免对于GRV<500 mL, 而没有其他不耐受的体征的患者停用EN; 我们需要做的是评估DGE患者实施EN时反流误吸的风险, 同时应该积极主动地采取减低反流误吸风险的措施。当然对于存在AP的局部并发症导致的胃出口附近压迫, 多数时候是需要外科途径实施引流解除压迫后方能实施经胃营养。在解除压迫之前推荐使用幽门后途径进行EN。

此外, 胆源性胰腺炎未去除病灶时, 经胃实施营养可能会导致胆囊、胆管收缩, 出现排石等堵塞胆总管下段进而诱发胰腺炎或胆管炎, 因此应慎行经胃营养。而当SAP患者后期并发与主胰管相通的假性囊肿时, 经胃营养有可能导致囊肿增大并出现相应的症状, 故也是经胃营养的相对禁忌证。

经空肠营养同样存在因降低了患者咽反射而发生误吸的风险, 此外空肠营养管相对较细, 易发生管道堵塞、移位, 且价格较高。虽然近年来床旁盲放空肠营养管成功率已显著提高, 但相对胃管而言仍较困难。

临床中SAP患者尚存在胃管和空肠营养管需同时放置的情况。如各种原因导致严重胃潴留, 无法实施经胃营养且每天伴随大量的胃和/或十二指肠液丢失。此时需经胃管行胃肠减压, 收集胃液与EN混合后自空肠营养管输入。等待胃排空功能恢复(必要时尚需外科或微创引流等手段解除压迫), 然后逐步过渡到经胃管或经口进食。

#### 5 结论

已有的基础研究结论和临床实践都告诉我们“SAP必须行空肠营养”缺乏足够的证据支持。对于轻型胰腺炎而言, 可以早期经口进食; 中重度及SAP患者不存在严重的胃潴留等禁忌证时也可尝试逐步进行经胃营养。今后需要开展更多的基础和临床研究来进一步明确。当下我们切不可因原地踏步的讨论“经胃和经空肠营养孰是孰非”而延误了SAP患者的营养支持治疗。

#### 创新盘点

本文通过对大量临床及基础研究的结果加以综述, 并结合作者的临床实践, 得出“SAP并非必须经空肠营养”的结论。同时对SAP经胃和经空肠营养两种途径各自的利弊加以详尽分析。

**应用要点**  
 本文对传统观念“SAP必须经空肠营养”提出质疑, 为临床对SAP患者尝试经口或经胃管实施EN提供理论参考。

6 参考文献

- 1 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 2 Mallédant Y, Malbrain ML, Reuter DA. What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Med* 2015; 41: 1957-1960 [PMID: 26077091 DOI: 10.1007/s00134-015-3903-1]
- 3 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]
- 4 Chiari H. About the digestion of the human pancreas (in German). *ZeitschriftfuHeilkunde* 1896; 17: 69-96
- 5 Feller JH, Brown RA, Toussaint GP, Thompson AG. Changing methods in the treatment of severe pancreatitis. *Am J Surg* 1974; 127: 196-201 [PMID: 4204594 DOI: 10.1016/0002-9610(74)90157-3]
- 6 Xu CF, Huang XX, Shen YZ, Wang XP, Gong L, Wang YD. [The effects of enteral nutrition versus total parenteral nutrition on gut barrier function in severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2011; 50: 370-373 [PMID: 21624216 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.004]
- 7 Heneghan AF, Pierre JF, Tandee K, Shanmuganayagam D, Wang X, Reed JD, Steele JL, Kudsk KA. Parenteral nutrition decreases paneth cell function and intestinal bactericidal activity while increasing susceptibility to bacterial enteroinvasion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 817-824 [PMID: 23894173 DOI: 10.1177/0148607113497514]
- 8 McKenzie SJ, Premkumar R, Askelund KJ, Pendharkar SA, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. The effect of enteral nutrition on adipokines in patients with acute pancreatitis. *J Nutr Sci* 2015; 4: e33 [PMID: 26495124 DOI: 10.1017/jns.2015.20]
- 9 Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JL, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435 [PMID: 9577354 DOI: 10.1136/gut.42.3.431]
- 10 Cao Y, Xu Y, Lu T, Gao F, Mo Z. Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 268-275 [PMID: 19136822 DOI: 10.1159/000189382]
- 11 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]
- 12 Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16123-16131 [PMID: 25473164 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16123]
- 13 Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-

- Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 640-646 [PMID: 23508012 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318271bb61]
- 14 Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, Woods Ignatoski KM, Teitelbaum DH. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery* 2015; 157: 732-742 [PMID: 25704423 DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.004]
- 15 Rinninella E, Annetta MG, Serricchio ML, Dal Lago AA, Miggiano GA, Mele MC. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 421-432 [PMID: 28165542]
- 16 Petrov MS. Moving beyond the 'pancreatic rest' in severe and critical acute pancreatitis. *Crit Care* 2013; 17: 161 [PMID: 23837725 DOI: 10.1186/cc12770]
- 17 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 杜奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 212-214
- 18 苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2720-2725
- 19 Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006; 244: 959-965; discussion 965-967 [PMID: 17122621 DOI: 10.1097/01.sla.0000246866.01930.58]
- 20 Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439 [PMID: 15667504 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x]
- 21 Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Wittteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-1993 [PMID: 25409371 DOI: 10.1056/NEJMoa1404393]
- 22 Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118 [PMID: 23786708 DOI: 10.1186/cc12790]
- 23 Lodewijkx PJ, Besselink MG, Wittteman BJ, Schepers NJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, Bakker OJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 571-580 [PMID: 26823272 DOI: 10.1586/17474124.2016.1141048]
- 24 Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding.

- Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 153-166 [PMID: 27206712 DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y]
- 25 Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E514-E517 [PMID: 23303213 DOI: 10.1210/jc.2012-3673]
- 26 李钦芳, 湛先保. 急性胰腺炎与自噬及其关键分子 Beclins1 相关研究进展. *中华胰腺病杂志* 2016; 16: 139-141
- 27 Sailai Y, Yu X, Baiheti P, Tang H, Li Y, Xu M. Influence of nuclear factor kappaB activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Investig Med* 2010; 58: 38-42 [PMID: 19730128 DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181b91bd6]
- 28 秦超, 关磊, 徐田磊, 陈莹, 程石. CYLD在急性胰腺炎肺损伤中的表达及其与NF-κB通路关系的体外研究. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 357-362
- 29 Sit M, Aktas G, Yilmaz EE, Alcelik A, Terzi EH, Tosun M. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis. *Clin Ter* 2014; 165: e148-e152 [PMID: 24770824]
- 30 Su H, Yan X, Dong Z, Chen W, Lin ZT, Hu QG. Differential roles of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide and Escherichia coli lipopolysaccharide in maturation and antigen-presenting functions of dendritic cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2482-2492 [PMID: 26214786]
- 31 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJM]
- 32 Walev I, Bhakdi SC, Hofmann F, Djonder N, Valeva A, Aktories K, Bhakdi S. Delivery of proteins into living cells by reversible membrane permeabilization with streptolysin-O. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3185-3190 [PMID: 11248053 DOI: 10.1073/pnas.051429498]
- 33 Damianovich M, Ziv I, Heyman SN, Rosen S, Shina A, Kidron D, Aloya T, Grimberg H, Levin G, Reshef A, Bentolila A, Cohen A, Shirvan A. ApoSense: a novel technology for functional molecular imaging of cell death in models of acute renal tubular necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 281-291 [PMID: 16317537 DOI: 10.1007/s00259-005-1905-x]
- 34 Talukdar R, Sareen A, Zhu H, Yuan Z, Dixit A, Cheema H, George J, Barlass U, Sah R, Garg SK, Banerjee S, Garg P, Dudeja V, Dawra R, Saluja AK. Release of Cathepsin B in Cytosol Causes Cell Death in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 151: 747-758.e5 [PMID: 27519471 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.042]
- 35 Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas* 2005; 31: 353-359 [PMID: 16258370 DOI: 10.1097/01.mpa.0000183374.11919.e5]
- 36 Niederau C, Niederau M, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1120-1127 [PMID: 2394333 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90633-C]
- 37 O'Keefe SJ, Lee RB, Anderson FP, Gennings C, Abou-Assi S, Clore J, Heuman D, Chey W. Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G27-G36 [PMID: 12488233 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2002]
- 38 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211 [PMID: 26773077 DOI: 10.1177/0148607115621863]
- 39 Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA. Oral refeeding in mild acute pancreatitis: an old challenge. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 100-102 [PMID: 22180843 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.100]
- 40 Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Boka V. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2014; 114: 34-39 [PMID: 24720136]
- 41 Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9: 440-448 [PMID: 18648135]
- 42 Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
- 43 Lévy P, Heresbach D, Pariente EA, Boruchowicz A, Delcenserie R, Millat B, Moreau J, Le Bodic L, de Calan L, Barthet M, Sauvanet A, Bernades P. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997; 40: 262-266 [PMID: 9071942 DOI: 10.1136/gut.40.2.262]
- 44 Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, Lo BW, Sindi A, Altayyar S, Fox-Robichaud AE. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17: R127 [PMID: 23820047 DOI: 10.1186/cc12806]
- 45 Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003; 7: R46-R51 [PMID: 12793890 DOI: 10.1186/cc2190]
- 46 Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 639-649 [PMID: 16570149 DOI: 10.1007/s00134-006-0128-3]
- 47 Raghavendran K, Nemzek J, Napolitano LM, Knight PR. Aspiration-induced lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 818-826 [PMID: 21263315 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820a856b]

**□ 名词解释**  
经空肠营养: 指通过经鼻/口腔或通过开腹手术/经皮空肠造瘘等途径将营养管放至屈氏韧带以远的空肠内, 并通过该营养管给予患者输注EN液的营养支持治疗方式。

□ 同行评价

本文就SAP实施营养支持治疗方式的演变、SAP发生机制研究的进展、实施不同路径EN的临床比较及不同路径EN的利弊等问题加以讨论。文献复习较全面和较新。值得临床医生对这个问题进一步深入研究。

48 Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6430632 [PMID: 27340401 DOI: 10.1155/2016/6430632]

49 Azpiroz F, Feinle-Bisset C, Grundy D, Tack J. Gastric sensitivity and reflexes: basic mechanisms underlying clinical problems. *J Gastroenterol* 2014; 49: 206-218 [PMID: 24306100 DOI: 10.1007/s00535-013-0917-8]

50 Zhang Y, Zhang SY, Gao SL, Liang ZY, Yu WQ, Liang TB. Successful Resolution of Gastric Outlet Obstruction Caused by Pancreatic Pseudocyst or Walled-Off Necrosis After Acute Pancreatitis: The Role of Percutaneous Catheter Drainage. *Pancreas* 2015; 44: 1290-1295 [PMID: 26465954 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000429]

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》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

## 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考

雷招宝

雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

雷招宝, 主任药师, 主要从事药事管理、药品不良反应监测及临床合理用药工作。

作者贡献分布: 本文由雷招宝独立完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云大道553号, 丰城市人民医院药剂科. [leilei@gzzoc.com](mailto:leilei@gzzoc.com)  
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2017-04-24

修回日期: 2017-05-05

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-28

### Off-label use of proton pump inhibitors

Zhao-Bao Lei

Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. [leilei@gzzoc.com](mailto:leilei@gzzoc.com)

Received: 2017-04-24

Revised: 2017-05-05

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-28

### Abstract

The off-label use of drugs is that indications, the crowd, route of administration, dosage, course of treatment, or the solvent are not within the range of the label. Proton pump inhibitors (PPIs) are a class of drugs that are most effective for treating acid related diseases and have been widely used worldwide. The

usage amount and retail sales of PPIs have been rapidly growing in China; however, they are often used for the prevention of stress ulcer and not used as therapeutic drugs. This suggests that PPIs abuse is very serious. Therefore, attention from the government, medical institutions, clinicians and pharmacists should be paid to the off-label use of PPIs.

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

Key Words: Proton pump inhibitors; Off-label use; Prophylaxis medication

Lei ZB. Off-label use of proton pump inhibitors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2181-2186  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2181.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2181>

### 摘要

超说明书用药是指药品使用的人群与适应证、给药途径与剂量、疗程、联合用药与配伍溶媒等超出说明书规定的情况。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病最有效的一类药物,已被世界各国广泛使用。国内PPI临床使用量和零售金额都迅猛增长,其中很大一部分是用于预防应激性溃疡,而非治疗酸相关性疾病,说明PPI的超说明书用药现象非常严重。因此,政府有关管理部门、医疗机构、临床医生和药师都应关注PPI的超说明书用药问题。

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

关键词: 质子泵抑制剂; 超说明书用药; 预防用药

### 背景资料

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是世界范围内使用最广的治疗酸相关性疾病的药物。有关PPI的不良反应国内外均有大量报道。目前, PPI在治疗中存在的问题并不是很突出,但在预防应激性溃疡等预防性用药中PPI超说明书用药的情况则极为严重。本文就PPI的超说明书用药的利弊进行了分析,并提出管理对策,为PPI的合理用药提供参考。

### 同行评议者

梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药系; 刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

□ 研发前沿

PPI的超说明书用药在世界范围内普遍存在,但并未引起政府有关管理部门及医疗机构的重视.本文在研读国内外相关指南和文献的基础上,分析了PPI超说明书用药的有利与不利的方面,并提出相关的管理对策.

核心提要: 药品超说明书用药是一个世界范围内广泛存在的现象. 国内质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)临床使用量和零售金额都呈迅猛增长的势头, 其中很大一部分是预防用药, 而非治疗酸相关性疾病, 说明PPI不适当使用甚至滥用的问题极为严重. 本文分析了PPI超说明书用药的利与弊, 并对PPI的超说明书用药问题提出了系统的管理对策.

雷招宝. 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2181-2186 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2181.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2181>

0 引言

据报道, 国内质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)品种仅占消化系统药物的1.5%(6/395), 但其销售金额则占到25.3%, 可见PPI临床应用广泛. PPI无论是口服制剂还是注射剂的用药频度和销售金额均呈同步增长的趋势, 但其中绝大部分是用于预防应激性溃疡和出血, 而非治疗酸相关性疾病<sup>[1]</sup>, 可见PPI的超说明书用药情况非常严重, 应引起政府有关管理部门和临床医务人员的广泛关注.

1 超说明书用药的相关定义

超说明书用药是指药品使用的人群与适应证、给药途径与剂量、疗程、配伍溶媒等不在说明书规定的范围<sup>[2]</sup>. 超说明书用药又有“药品未注册用法”、“药品说明书外用法”<sup>[2,3]</sup>、“非适应证用药”<sup>[4,5]</sup>、“药品标示外使用”<sup>[6]</sup>等诸多提法, 但目前的提法已趋于一致, 即“超说明书用药”<sup>[2,7-10]</sup>. 超说明书用药是一种未遵循药品使用说明书之规定将药品用于临床实践的医疗行为, 其所包涵的内容应该是药品说明书未提及的人群(包括年龄与疾病状态等不同的人群)、适应证、给药剂型、给药途径与剂量、给药频率与疗程、使用的稀释溶媒及配伍禁忌、联合用药、使用注意事项等与说明书规定不符等诸多情况, 即凡是与药品使用说明书规定不符的情况都属于“超说明书用药”.

2 超说明书用药的合理性与用药风险

超说明书用药的存在有其合理性的一面, 但也同时存在一定的法律与医疗风险<sup>[4]</sup>. 各国对待

超说明书用药的态度不尽相同, 美国、德国、意大利、荷兰、新西兰和日本等国是允许合理的超说明书用药, 尤其是美国食品药品监督管理局明确表示“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”, 美国药典委员会顾问小组更是将“说明书之外的用法”列为“已接受的用法”<sup>[2]</sup>, 而印度是禁止超说明书用药的, 我国的《药品管理法》、《执业医师法》和《处方管理办法》原则上都是不支持超说明书用药的, 并且《医院处方点评管理规范》(试行)<sup>[11]</sup>中对“用药不适宜处方”和“超常处方”的认定也基本上是不认可超说明书用药的.

虽然2013年的《赫尔辛基宣言》提到“医师在治疗患者时, 如无已证实的有效方法或其他已知方法均无效时, 当医师判断有挽救生命、恢复健康减轻痛苦的可能, 在征得患者或监护人同意后, 参考专家建议可采用未经证实的方法”<sup>[10]</sup>. 但目前中国的医患关系极度紧张、医疗纠纷发生率之高、处理难度之大是有目共睹的客观现实. 因此, 面对国家法律法规的缺失, 医师仅凭无法律约束力的《专家共识》<sup>[2,7-10]</sup>进行超说明书用药, 无疑是要承担很大用药风险的. 如果临床医生在无正当理由的情况下进行不合理的超说明书用药, 那么此时发生法律和医患纠纷的风险无疑更大. 更何况超说明书用药与药品不良事件(adverse drug events, ADEs)的发生有着明显的相关性<sup>[12]</sup>.

3 国内外PPI超说明书用药是普遍存在的现象

PPI主要用于活动性消化性溃疡[胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)]、消化性溃疡出血、吻合口溃疡出血、胃食管反流病(反流性食管炎的治疗, 已经治愈的食管炎患者预防复发的长期治疗, 胃食管反流病的症状控制)、卓艾氏综合征(胃泌素瘤)、应激性溃疡(急性胃黏膜损伤)的治疗, 预防重症疾病(如脑出血、严重创伤等)应激状态与胃手术后引起的上消化道出血、全身麻醉或大手术后以及衰弱、昏迷患者预防胃酸反流所致的吸入性肺炎, 与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(治疗与*H. pylori*感染相关的DU, 预防*H. pylori*相关的消化性溃疡复发), 治疗非垂体抗炎药相关性GU<sup>[6]</sup>. 治疗与预防这些病症PPI的

□ 相关报道

有关PPI不良反应, 尤其是长期使用所导致的安全性问题, 国内外已有大量的临床研究报道, 但有关PPI超说明书用药的报道并不多见, 对PPI超说明书用药提出系统的管理对策的文章报道则更少. 本文对PPI的超说明书用药的管理提出了比较系统的对策.

使用说明书都有明确的用法、用量与疗程等,超出规定的情况就属超说明书用药。PPI的超说明书用药情况在世界范围内普遍存在,且有不断增加的趋势,而且主要存在于预防性用药的不合理使用方面<sup>[1]</sup>,本文所指的主要是PPI无适应证用药以及预防性使用的不合理(不适当)。

PPI在治疗中的超说明书用药问题并不算很严重,主要的问题就是疗程过长,有的患者入院前就使用了PPI,有的则从入院用至出院<sup>[13-15]</sup>。PPI超说明书用药主要体现在预防性用药,其中无适应证用药的情况最为严重<sup>[1,6,16-30]</sup>,国内外的情况都是如此,无适应证用药的比例高达47%-84%<sup>[1,3,13,16,25,31,32]</sup>,其次是用药人群不适宜<sup>[3]</sup>、用药时机不适宜(有的术后用药比例高达98%)<sup>[1,16,31]</sup>、给药途径不适宜<sup>[3,13,31]</sup>、用药剂量过大<sup>[16,17,23,29,31]</sup>、长时间用药<sup>[13,16,23,25,29-32]</sup>、溶媒选择不适宜<sup>[1,23,33]</sup>以及配伍(联合)用药不适宜<sup>[1]</sup>等,并且这种超说明书用药的情况呈逐年增长的趋势<sup>[18,21,30]</sup>。

#### 4 PPI超说明书用药的利与弊

与其他药物一样,PPI的超说明书用药有利有弊。

**4.1 有利的方面** 在患者有使用PPI的指征,虽然不在药品说明书所列适应证范围,但有循证医学证据,又符合相关诊断与治疗规范<sup>[34]</sup>、临床应用指导原则<sup>[35]</sup>、专家共识或建议<sup>[36-38]</sup>的情况下,患者使用PPI治疗是可以从中获得益处的,这一点毋庸置疑,关键还是要遵照药品说明书推荐的剂量与疗程用药。

**4.2 不利的方面** 目前来看,PPI的无正当理由的超说明书用药似乎弊大于利,主要体现在以下几个方面。

**4.2.1 容易发生安全性及不良相互作用的问题:** 一般短期、低剂量(标准剂量及以下)使用PPI是安全的,但使用时间 $\geq 1$ 年会引起诸多的药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)和用药安全性问题<sup>[1,12,14,39]</sup>。如果联合用药时由于选用的PPI不适当,可能导致不良的药物相互作用问题,尤其是与氯吡格雷和阿司匹林等抗凝血药物合用时更容易出现此类不良的药物相互作用<sup>[40]</sup>。据报道<sup>[12]</sup>,超说明书用药ADEs的发生率(19.7/1000人·月)高于按说明书用药(12.5/1000人·月),而缺乏明确适应证超说明书用药则ADEs发生率高达21.7/1000人·月;使用 $\geq 8$ 种药物ADEs的发生率比使用1-2种药物高5倍多。

**4.2.2 延误患者的病情:** 众所周知,在没有明确临床诊断的情况下,贸然使用PPI(尤其是消化道恶性肿瘤患者)将延误患者的诊断与治疗,有时可能造成终生的遗憾。

**4.2.3 增加医疗费用支出:** 过度使用PPI是国内普遍存在的问题<sup>[14,16,26,30,32,41,42]</sup>,尤其是我们国家还不富裕,国家在卫生方面的投入严重不足,无适应证使用PPI造成的浪费十分惊人。由于PPI相对于H<sub>2</sub>受体阻滞剂价格较贵,因此有的国家不推荐PPI用于预防应激性溃疡,只有在H<sub>2</sub>阻滞剂预防失败或不耐受的情况下方可使用PPI<sup>[41]</sup>。

**4.2.4 医院与医生诚信缺失问题:** 有的医院为了增收,有的医生为获得一点蝇头小利(药品回扣)冒着自己诚信度被打折的风险,滥用药,开大处方,造成国家卫生资源的极大浪费,民众医疗支出的大幅度增加,同时增加引发医疗纠纷的潜在风险。同样,PPI不合理的超说明书用药无疑也将使医院和医生在人们心目中形象大打折扣。

**4.2.5 政府有关部门监管难的问题:** 我国的卫生与药品监督管理体制经过十几年来分分合合,合合分分,并没有形成真正意义上的监管合力,同时受监管人员专业的局限性,对医疗机构临床合理用药的管理(比如抗菌药物,超说明书用药等)常常出现监管缺位的现象。

**4.2.6 环境污染的问题:** 由于不适当的超说明书用药以及滥用药物,导致PPI用药量的畸形增加,引发制药企业产能过剩,环境污染在所难免,长此以往势必对人民群众的生存环境造成不良影响。

**4.2.7 衍生新的问题:** 尤其是在原本不需要PPI治疗或预防的患者中因长期使用PPI导致酸反跳现象的发生从而需要接受PPI间歇或长期治疗,或使仅有轻度反流症状的患者症状加重而需PPI长期治疗,这一点并没有引起临床医生的足够重视<sup>[39]</sup>。同时由于临床的不合理使用,将直接冲击到PPI的临床治疗地位<sup>[43]</sup>。

#### 5 规范PPI超说明书用药的几点建议

**5.1 政府有关部门加强PPI合理用药的监管** 政府卫生和药品监督管理部门应是管理的主体,必须有明确的态度,先制定PPI监管原则,然后制定规范性管理文件,规范医生的临床用药行为,降低患者用药风险应是政府责无旁贷的使

**创新盘点**  
国内医药期刊有关PPI不合理使用的文献报道较多,但提出对PPI超说明书用药问题进行管理的文献较少。本文独特之处在于比较详细地分析了PPI超说明书用药的利与弊,提出PPI超说明书用药的管理对策,为政府管理部门出台相关的管理制度提供参考。

**应用要点**

本文重点在明确PPI长期临床应用所引起的安全性问题,以及预防性应用引起医药资源的浪费,增加患者的医药费用负担等。因此,政府有关部门应尽快制定PPI超说明书用药的管理制度,出台详细的PPI超说明书用药指南,以规范医生的医疗行为,切实减轻患者的经济负担,节约政府有限的卫生经费。

命。针对PPI静脉注射用药的使用率高以及预防用药中无适应证用药比率较高的问题<sup>[44]</sup>,国家卫生行政部门应重点加强PPI注射剂使用和预防用药的监管。要像抗菌药物临床合理应用监管那样,制定并发布技术规范(文件),中央与地方及医疗机构多管齐下,才可达到目的。从抗菌药物的监管成效来看,在中国只有政府部门的监管,行业协会与医疗机构参与,临床医生和药师的配合才是最有效的管理途径。

建议是否可参照类似管理抗菌药物的方法,将PPI进行分线管理、分级使用。奥美拉唑和泮托拉唑可设为一线PPI,所有执业医师都可以使用;雷贝拉唑可设定为二线PPI,中级职称及以上医师可以使用;埃索美拉唑、兰索拉唑(因为该药ADRs较多,尤其是严重的皮肤反应和显微镜结肠炎病例报告较多<sup>[39]</sup>)及新上市的PPI可设为三线PPI,仅高级职称医师可以使用。这一建议仅供参考。

**5.2 行业协会与学术团体应加紧制订PPI治疗指南或专家共识** PPI超说明书用药的指南和专家共识可为政府卫生与药品监督管理部门提供技术支撑,为其决策提供依据,也为制药企业修改药品说明书提供参考。虽然说“指南”或“专家共识”是重要的,但也不应是僵化的<sup>[45]</sup>,也有与时俱进和不断完善的必要。如现有的一些指南、专家共识(建议)及文献<sup>[1,6,16,35-38,43,46]</sup>对于预防应激性溃疡是术前1 wk用药还是术前1 d用药,给药途径、术后用药时间应多长以及使用注射剂溶媒与量的问题要么没有规定,要么描述不一致,使医生在使用这些指南或建议时无所适从。

另外,有关行业协会和学术团体应组织临床医学专家积极开展临床随机、双盲、对照研究,积累循证医学证据。同时组织专家学者及时收集国内外的相关循证医学证据,编写类似《超药品说明书用药参考》<sup>[47]</sup>的《PPI超说明书用药手册》,供临床医生合理用药参考。

**5.3 充分发挥医院管理者和医院专家管理团队的作用** 在目前尚无国家层面的PPI用药规范或标准的情况下,医院管理者可组织医务科、药剂科和临床医药专家共同制定PPI的使用标准和规范,供临床医生参考。政府层面的标准或规范无疑是最有力度的,但医院的行政管理制度和院级的技术规范也是有效的<sup>[46,48]</sup>,不容忽视。其次,还应充分发挥药物与治疗学委员会

及医院伦理委员会的管理作用,对于PPI的超说明书用药可履行医生申请、科主任签字后,提交至医院药物与治疗学委员会、医院医学伦理委员会讨论、批准、备案,同时患者签署知情同意书,以降低医疗风险,保证患者用药安全<sup>[7]</sup>。

此外,还应充分发挥临床药师的专业特长,鼓励其积极参与PPI超说明书用药工作,积极开展PPI临床用药监测、评价与超常预警工作,对PPI超说明书用药进行有效性、安全性评估,及时建议医生修正PPI不合理的用法。在医务科与药剂科的领导下,与临床专家一道探讨并加强处方PPI用药的专项点评。事实证明,这种工作模式也是行之有效的<sup>[49-52]</sup>。

**5.4 医保部门应加强PPI超说明书用药的报销审核** 由于国情的重大差异,与美国等西方国家有所不同,中国的医疗保险机构属于政府机构系列,并且门类较多(有公费医疗、职工医保、城镇医保、农村医保等等),药品报销的目录与报销比例很不一致,因此造成管理上的诸多不便。医保部门受人口基数及工作人员业务素养的限制,对药品超说明书用药的监管与审核自然存在不少的漏洞,PPI的超说明书用药也不例外。医保部门在超说明书用药方面应该是大有作为的。

**5.5 PPI生产厂家应及时更新PPI使用说明书** PPI生产企业应积极参与PPI超说明书用药工作,投入适当的科研经费赞助循证医学研究,并将研究成果在PPI使用说明书中及时予以反应,以保证患者安全有效用药。

## 6 结论

PPI超说明书用药是世界范围内普遍存在的问题。国内PPI临床使用量和零售金额均呈迅猛增长趋势,但其中很大一部分是用于预防应激性溃疡,而非治疗酸相关性疾病。目前最为紧迫的问题就是政府监管部门应尽快出台有关PPI超说明书用药的管理制度与用药指南,通过政府卫生、药品监管、医疗保险部门及医疗机构、临床医生和药师等多方配合,多管齐下,才能遏制PPI的滥用问题。

## 7 参考文献

- 1 尹刚,张石革. 2010-2013年全国医院系统质子泵抑制剂应用趋势及相关问题分析. 中国医院用药评价与分析 2016; 16: 817-820

- 2 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识. 药物不良反应杂志 2015; 17: 101-103
- 3 张波, 赵彬, 张钰宣, 梅丹. 我院“药品说明书之外的用法”现状调查和探讨. 实用药物与临床 2014; 17: 661-665
- 4 赵常军, 贾东岗, 雷招宝. “超说明书用药”的现状、危害性及对策. 医学理论与实践 2012; 25: 984-986
- 5 罗晓珊, 雷招宝. 关于重视儿童的超说明书用药问题. 北方药学 2011; 8: 42-44
- 6 李慧博, 张弢, 丁士刚, 赵荣生. 质子泵抑制剂标示外使用的循证评价. 临床药物治疗学 2016; 14: 15-19
- 7 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识. 今日药学 2014; 24: 841-843
- 8 广东省药学会. 超药品说明书用药药物经济学评价专家共识. 今日药学 2016; 26: 681-683
- 9 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 中国儿科超说明书用药专家共识. 中华儿科杂志 2016; 54: 101-103
- 10 单爱莲, 马序竹, 童荣生, 赵志刚, 于旭红, 林莉莉, 朱赛楠, 张弢, 王睿. 《抗菌药物超说明书用法专家共识》. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 2489-2491
- 11 晷日增, 宋霄宏. 《处方管理办法(试行)》新规定与药品说明书之外用药的矛盾及对策. 中国药房 2006; 17: 1750-1751
- 12 Egual T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 55-63 [PMID: 26523731 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058]
- 13 孟旭鹏, 王巧红, 姚英. 我院住院患者质子泵抑制剂使用情况调查及不合理用药分析. 山西医药杂志 2016; 45: 30-32
- 14 Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol* 2012; 5: 65-76 [PMID: 24833936 DOI: 10.4137/CGast.S9588]
- 15 Molloy D, Molloy A, O'Loughlin C, Falconer M, Hennessy M. Inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 73-75 [PMID: 19763673 DOI: 10.1007/s11845-009-0426-1]
- 16 黄瑾, 秦苑苑, 俞林龙. 265例骨科手术患者使用质子泵抑制剂抽样分析. 中国医院药学杂志 2013; 33: 821-822
- 17 Schepisi R, Fusco S, Sganga F, Falcone B, Vetrano DL, Abbatecola A, Corica F, Maggio M, Ruggiero C, Fabbietti P, Corsonello A, Onder G, Lattanzio F. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in Elderly Patients Discharged from Acute Care Hospitals. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 665-670 [PMID: 27273358 DOI: 10.1007/s12603-015-0642-5]
- 18 Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: e291-e296 [PMID: 27996115 DOI: 10.1111/jgs.14528]
- 19 Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, Dobbs V, Homa T. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 429-432 [PMID: 23583000 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.021]
- 20 Jones MG, Tsega S, Cho HJ. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in the Setting of Steroid Use: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 594-595 [PMID: 27065299 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0603]
- 21 Bergamo D, Pastorino A, Greppi F, Versino E, Bo M, D'Amelio P, Pezzilli MS, Furno E, Isaia G. Inappropriate Proton Pump Inhibitor Prescription in Elderly Adults: As Usual As Dangerous. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2198-2199 [PMID: 26480988 DOI: 10.1111/jgs.13691]
- 22 Craig DG, Thimappa R, Anand V, Sebastian S. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice--a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *QJM* 2010; 103: 327-335 [PMID: 20211846 DOI: 10.1093/qjmed/hcq019]
- 23 蔡鸿福, 张惠敏, 刘茂柏. 注射用质子泵抑制剂超说明书用药调查分析. 中国现代应用药学 2016; 33: 1209-1211
- 24 苏银法, 杜乐燕, 吴积升. 174张门诊处方超适应症使用质子泵抑制剂的合理性分析. 实用药物与临床 2014; 17: 335-338
- 25 Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep* 2013; 4: 2042533313497183 [PMID: 24040498 DOI: 10.1177/2042533313497183]
- 26 Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, Gulati N. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res* 2010; 2: 215-219 [PMID: 21629543 DOI: 10.4021/jocmr447w]
- 27 Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 29-38 [PMID: 25385826 DOI: 10.1177/1060028014558290]
- 28 Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2280-2286 [PMID: 25840918 DOI: 10.1007/s10620-015-3642-8]
- 29 Afif W, Alsulaiman R, Martel M, Barkun AN. Predictors of inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 609-615 [PMID: 17305762 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03226.x]
- 30 Biswas S, Sufian AA, Sarkar PK, Chowdhury MK, Chowdhury JA, Bala CS, Islam MR, Ahasan HN, Kashem M. Over prescription of Proton Pump Inhibitors on discharge of Medical Inpatients. *J Med* 2017; 18: 27-29
- 31 阮振寰, 张春玲, 蒋凯. 质子泵抑制剂预防骨科手术患者应激性溃疡用药调查. 药物流行病学杂志 2015; 24: 544-546, 550
- 32 游家飞, 丁雪兰. 209例手术患者围术期质子泵抑制剂应用分析. 中国医院用药评价与分析 2015; 15: 326-329
- 33 李俊明, 韦新杰, 覃禹, 刘代华, 梁健成, 黄义昆. 外科手术患者应用注射用泮托拉唑钠预防SU的合理

#### □名词解释

超说明书用药: 又称“药品说明书外用用法”、“药品未注册用法”, 是指药品使用的人群、适应症、剂量、给药途径、疗程或配伍的溶媒等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法. 超说明书用药是世界范围内普遍存在的用药现象, PPI的超说明书用药情况比较突出; 预防性用药: 是与治疗性用药相对应的用药模式, 通过这种用药模式可达到预防疾病的发生与复发. PPI预防性用药主要是在机体应激状态下预防应激性溃疡的发生, 以及原患疾病使用PPI治愈后预防性用药以反复发。

□ 同行评价

本文详细地分析了PPI超说明书用药的利与弊, 提出PPI超说明书用药的管理对策, 为政府管理部门出台相关的管理制度提供参考, 以规范医生的医疗行为, 切实减轻患者的经济负担, 节约政府有限的卫生经费. 该文提出了医疗机构用药的一个常见、敏感的问题, 围绕这个问题提出了解决方法和建议, 选题有很好的应用意义.

性调查. 临床药物治疗杂志 2015; 13: 39-41

34 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范. 中华消化杂志 2016; 36: 508-513

35 袁洪. 湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则. 中南药学 2016; 14: 673-683

36 中华医学会老年医学分会. 老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识. 中华老年医学杂志 2015; 34: 1045-1049

37 中华医学会外科学分会. 应激性黏膜病变预防与治疗 - 中国普通外科专家共识. 中国实用外科杂志 2015; 35: 728-730

38 柏愚, 李延青, 任旭, 李兆申. 应激性溃疡防治专家建议(2015版). 中华医学杂志 2015; 95: 1555-1557

39 雷招宝. 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3468-3475

40 Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med* 2014; 126: 239-245 [PMID: 24918808 DOI: 10.3810/pgm.2014.05.2772]

41 Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 5-13 [PMID: 24271943 DOI: 10.1007/s40273-013-0119-5]

42 Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, Mar N, Graham R. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci* 2014; 347: 446-451 [PMID: 24270078 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829f87d5]

43 杨静, 张小萍. 南京中医药大学附属医院手术科室预防性应用注射用质子泵抑制剂的合理性分析. 中国医院用药评价与分析 2015; 15: 1651-1653

44 李春彦, 张杰, 汪小惠, 罗懿妮. 3005例住院患者质子泵抑制剂应用调查与分析. 中国医院用药评价与分析 2017; 17: 406-409

45 Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med* 2017; 15: 1-4 [PMID: 28219434 DOI: 10.1186/s12916-017-0804-x]

46 雷海波, 郭小兰, 龙靓, 李伟, 贺湘萍, 刘湘. 质子泵抑制剂预防老年脑出血患者应激性溃疡管理与干预效果的回顾性研究. 中国新药与临床杂志 2016; 35: 669-673

47 张波, 郑志华, 李大魁. 超药品说明书用药参考. 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 2013

48 柏蓉, 张晓兰, 鲍丽琴, 崔文娟, 沈倩, 王永庆. 制定注射用质子泵抑制剂药物利用评价标准评析预防应激性溃疡. 药学与临床研究 2016; 24: 472-474

49 晏乃芳. 临床药师干预质子泵抑制剂使用的效果分析. 首都食品与医药 2017; 24: 53-54

50 徐宁. 临床药师干预质子泵抑制剂在3种 类切口手术中的应用效果. 现代实用医学 2016; 28: 679-680

51 张振财, 郑超, 丁智红, 倪文琳. 围手术期质子泵抑制剂预防使用合理性分析. 中国药事 2017; 31: 205-209

52 Atkins R, Smith L. Impact of pharmacy intervention on the use of proton-pump inhibitors in the hospital setting. *Consult Pharm* 2013; 28: 786-792 [PMID: 24322962 DOI: 10.4140/tCP.n.2013.786]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



## 结直肠癌分子异质性与免疫治疗

周彤, 李利发

周彤, 李利发, 川北医学院附属医院胃肠外科(二) 川北医学院肝胆胰肠研究所 四川省南充市 637000

周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事miRNA与结直肠癌肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 论文的设计、写作、修正及审阅由周彤完成; 文献查阅与论文初稿由李利发完成.

基金项目: 四川省教育厅自然科学基金资助项目, No. 14ZA0184; 四川省医学会科研课题计划基金资助项目, No. S15024.

通讯作者: 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院胃肠外科(二); 川北医学院肝胆胰肠研究所. zhoutong0088@163.com  
电话: 0817-2262419

收稿日期: 2017-04-11  
修回日期: 2017-05-14  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-28

### Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer

Tong Zhou, Li-Fa Li

Tong Zhou, Li-Fa Li, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Disease, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 14ZA0184; Research Project of Sichuan Medical Association, No. S15024.

Correspondence to: Tong Zhou, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Disease, North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhoutong0088@163.com

Received: 2017-04-11  
Revised: 2017-05-14  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-28

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a common digestive tract malignancy. The complex genetic mechanisms involved in the process of CRC development leads to extensive molecular heterogeneity and various molecular subtypes. As a consequence, there are still about 40% of CRC patients who cannot get more significant survival benefits from comprehensive treatment consisting of surgery, chemotherapy and radiotherapy. Immunotherapy, as one of the emerging strategies of tumor therapy, has become a hot research topic in recent years. Some monoclonal antibodies have shown significant survival benefit in the treatment of CRC. Therefore, understanding molecular heterogeneity of CRC and its relationship with immunotherapy is expected to provide a more reliable treatment strategy which can improve the clinical prognosis of patients with CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; Heterogeneity; Immunotherapy; Monoclonal antibody

Zhou T, Li LF. Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2187-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2187>

### 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的

### 背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的恶性肿瘤之一,其复杂多变的遗传分子学异质性导致了临床预后的显著差异;免疫治疗作为肿瘤治疗的新兴策略之一,已在CRC的治疗中展现出显著的生存效益,因而有望为改善CRC患者临床预后提供更加丰富可靠的治疗策略.

### 同行评议者

陈平, 教授, 江苏省苏北人民医院外科; 高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院

### ■ 研究前沿

本文相关研究领域的主要热点包括微卫星不稳定机制(microsatellite instability, MSI)、CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)和染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)等在CRC遗传分子异质性形成发展过程中的作用、机制及其意义;免疫治疗尤其是单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)的在不同分子亚型CRC患者中的应用进展;如何将免疫治疗与手术、化疗、放疗有机的相结合,从而为不同分子亚型CRC的治疗提供更加完善高效的治疗策略还亟待大家去解决。

消化系恶性肿瘤,其形成发展过程中复杂多变的遗传分子学机制导致了他分子亚型的广泛异质性,以至于目前仍然存在大约40%的CRC患者在以手术结合化疗、放疗的治疗策略中无法获得更加显著的生存效益。免疫治疗作为肿瘤治疗的新兴策略之一,已成为近年来的研究热点,并且部分单克隆抗体在CRC的治疗中已展现出显著的生存效益。因而深入研究CRC的分子异质性及其与免疫治疗的关系,有望为改善CRC患者临床预后提供更加可靠地治疗策略。

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

关键词: 结直肠癌; 异质性; 免疫治疗; 单克隆抗体

**核心提要:** 本文全面的阐述了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)分子异型性的大体类型及其遗传分子学机制,同时概括了免疫治疗针对于肿瘤患者的具体方法以及单克隆抗体在CRC患者中的应用进展及其意义。

周彤, 李利发. 结直肠癌分子异质性与免疫治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2187-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2187>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一,据国际癌症研究中心相关报道显示,2012年全球新发CRC病例超过130万,并且因CRC死亡的病例也高达69万,此数据在各类恶性肿瘤中分别占第3位和第4位<sup>[1]</sup>。随着我国经济水平的快速发展,生活习惯的不断改变以及人口结构老龄化的逐渐加剧,其发病率和死亡率均呈现不断上升的趋势<sup>[2,3]</sup>。多年来,由于癌胚抗原、粪便隐血检测技术和结肠镜检查手段的不断发展,加之手术切除结合放疗、化疗的治疗策略的持续广泛实施,使得非转移性CRC患者的治疗结果获得了稳定的改善<sup>[4,5]</sup>。遗憾的是,仍有超过40%的CRC患者会发生肝、肺等远处转移,并最终导致其死亡<sup>[6]</sup>。

自2012年Gerlinger等<sup>[7]</sup>通过对4例肾癌患者的研究有力地证实了肿瘤异质性的存在以来,越来越多的研究者对其进行了不断深入的探索<sup>[8]</sup>。近年来研究者们发现,肿瘤异质性可能

促进肿瘤的进化和适应,并且阻碍依赖于单个肿瘤活检结果的个体化药物策略,从而成为影响肿瘤治疗的主要障碍<sup>[7,9]</sup>。显然,作为恶性肿瘤重要组成部分之一的CRC也是一种异质性疾病。Linnekamp等<sup>[10]</sup>认为,CRC不仅在临床表现和分子特性等方面具有一定的差异,关键在于他对治疗的反应也存在很大的不同。相似的,Suzuki等<sup>[8]</sup>研究也发现,不同的CRC患者显示出显著多变的瘤内异质性。这种肿瘤异质性的存在,不仅可能导致CRC患者的肿瘤进展和治疗抵抗,而且也可能引发无法预测的肿瘤转移和复发<sup>[11]</sup>。因此,深入分析CRC异质性,为改善治疗结果提供更加可靠地理论依据显得尤为重要。本文通过对相关领域的研究结果进行概述,从而简要的阐述CRC分子异质性的起源和类型以及其对治疗预后的影响。

## 1 肿瘤异质性的起源、发展与表现

早在19世纪, Virchow<sup>[12]</sup>就已经观察到肿瘤内癌细胞的多形性,而随后几十年关于肿瘤异质性的相关研究并无显著的进展。至20世纪50年代, Makino等<sup>[13]</sup>通过评估单细胞水平的细胞遗传学特征和致癌性发现自发性肿瘤中的功能和遗传异质性,从而开启了肿瘤异质性研究的新篇章。二十多年后,相关报道<sup>[14,15]</sup>进一步表明肿瘤内存在不同的癌细胞亚群,其在致癌性,耐药性和转移能力方面均有所不同。近年来,研究者们对肿瘤异质性分子水平及其相关治疗策略的探索也取得了巨大的进展,其中KRAS基因、BRAF基因和微卫星不稳定机制(microsatellite instability, MSI)在肿瘤异质性形成过程中作用的发现,以及贝伐单抗和西妥昔单抗的问世,不仅使得人们对肿瘤异质性有了更进一步的认识,也为不同的肿瘤患者提供了更加丰富的免疫治疗策略<sup>[16-19]</sup>。

目前,对于肿瘤异质性的分类尚不统一。广义而言,肿瘤异质性主要分为瘤间异质性和瘤内异质性两种,而在Almendro等<sup>[20]</sup>的文献报道中又进一步将瘤内异质性分为了时间异质性、空间异质性、细胞异质性、基因异质性和功能异质性等。总之,肿瘤异质性的表现是复杂的多变的,在肿瘤形成和发展的整个过程中,几乎都可能产生不同形式的异质性。重要的是,应当如何牢牢的抓住异质性产生过程中分子机制的改变与不同功能之间的关系,从而

表 1 微卫星不稳定结直肠癌的分类比较

类别	Lynch综合征	Lynch样综合征	散发性MSI CRC	CMMRD
胚系突变	MMR基因的一个等位基因( <i>MSH2</i> 、 <i>MLH1</i> > <i>MSH6</i> 、 <i>PMS2</i> 、 <i>EPCAM</i> > <i>MSH3</i> ) <sup>[37-41]</sup>	没有报道	没有报道	MMR基因的两个等位基因( <i>PMS2</i> 、 <i>MSH6</i> > <i>MSH2</i> 、 <i>MLH1</i> 、 <i>EPCAM</i> )
体细胞突变	突变的MMR基因的2 <sup>nd</sup> 等位基因	MMR基因的两个等位基因( <i>MLH1</i> 、 <i>PMS2</i> 、 <i>MSH2</i> 、 <i>MSH6</i> )	<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	没有报道
表观遗传突变	<i>EPCAM</i> 3'末端的胚系缺失导致组织中体细胞特异性 <i>MSH2</i> 甲基化	没有报道	没有报道	没有报道
MMR表型	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)
终身筛检	是	否	否	否

MSI CRC: 微卫星不稳定结直肠癌; CMMRD: 构成性错配修复缺乏综合征; MMR: 错配修复。

从分子学水平对不同肿瘤患者进行合理有效的靶向治疗。

## 2 CRC分子异质性的产生机制

随着国内外研究者对CRC分子异质性不断深入的探索并发现, 其复杂多变的分子异质性的产生是多种机制或基因突变相互交织的结果。本文查阅近年来相关文献报道<sup>[21-28]</sup>, 将其归纳为如下几个方面: (1)MSI表型的产生; (2)CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)的出现; (3)染色体不稳定(chromosomal instability, CIN); (4)其他情况: 骨形态发生蛋白信号的异质性等。

2.1 MSI表型与CRC分子异质性 错配修复(mismatch repair, MMR)系统蛋白包含*MLH1*、*MLH3*、*PMS1*、*PMS2*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6*和*Exo1*, 他们形成异源二聚体能够修复DNA损伤, 其中与CRC最为相关的异源二聚体包括*MLH1/PMS2*和*MSH2/MSH6*<sup>[29]</sup>。然而, 当MMR系统蛋白之一的功能缺乏或丧失导致其系统功能不足时, 引起微卫星错误的积累, 如插入或缺失, 进而导致遗传不稳定, 既MSI表型<sup>[30]</sup>。

20世纪90年代, Ionov等<sup>[31]</sup>就已发现, 大约15%的CRC显示出MMR途径的缺陷, 进而导致MSI。随着研究者们对MSI相关机制不断深入的研究并发现, MSI的发生率在CRC的不同阶段也有所不同, 其中II-III期CRC患者MSI发生率为15%, 但又以II更为常见, 而IV期CRC的发生率仅为4%-5%<sup>[32-34]</sup>。并且, 研究者根据MSI状态又将CRC分为3种不同的亚型, 既高表达MSI

CRC(MSI-High CRC, MSI-H CRC), 其微环境标记不稳定大于30%-40%; 低表达MSI CRC, 其微环境标记不稳定小于30%-40%, 以及没有表现出不稳定标记的微环境稳定(microsatellite stable, MSS)型CRC<sup>[35]</sup>。近年来, Carethers等<sup>[36]</sup>和Chen等<sup>[29]</sup>根据胚系突变、体细胞突变以及MSI表型的差异又将MSI CRC进一步细分4大类型<sup>[37-41]</sup>(表1)。

MSI-H CRC占全部CRC的15%左右, 其中主要包含上述四大类中的Lynch综合征和散发性MSI CRC<sup>[42]</sup>。Lynch综合征, 又称遗传性非息肉病性CRC, 主要由MMR系统中*MSH2*、*MLH1*、*MSH6*、*PMS2*和*EPCAM*基因的突变引起, 是最常见的遗传性CRC综合征, 约占全部CRC的3%-5%<sup>[43]</sup>。Stoffel等<sup>[44]</sup>研究表明, Lynch综合征受累者发展为CRC的几率较一般人群或息肉病者更高, 其终身风险可达50%-80%。此外, 与散发肿瘤相比, Lynch综合征受累者在结肠癌中的发病年龄更低, 且在组织学上癌症通常呈黏液性, 分化不全, 有大量的肿瘤浸润淋巴细胞<sup>[45]</sup>。显然, Lynch综合征受累者不是其癌症表现为MSI的唯一CRC患者。目前, 散发性MSI CRC是CRC患者分群中数量最多的一类, 占全部CRC患者的12%左右<sup>[42]</sup>。散发性MSI CRC患者具有DNA MMR基因*hMLH1*启动子区域的获得性体细胞超甲基化, 且*BRAF*<sup>V600E</sup>的致癌性突变是其另一个重要特征, 在超过40%-50%的散发性MSI CRC标本中被发现<sup>[46-50]</sup>。国外相关研究<sup>[49,51]</sup>表明, MSI的程度是散发性CRC治疗和预后评估的重要生物学标志, 并已在临床治疗

## ■ 相关报道

近年来, 国内外关于CRC分子异质性形成机制及其意义的研究广泛且深入, 涵盖了CRC分子异质性形成过程的一系列调控机制, 如MSI、CIMP及CIN等; 并且将免疫治疗特别是mAb的应用与不同分子亚型CRC相联系, 为CRC患者的个体化治疗提供了更加丰富的理论基础。

### ■ 创新盘点

本文全面的阐述了CRC分子异质性的产生机制及其类型, 并将免疫治疗与之相结合, 不仅盘点了目前主要研究的免疫治疗方法, 而且分析总结了mAb在不同亚型CRC中的应用进展, 从而为临床实践提供有价值的参考。

过程中应用。此外, MSI-H CRC在组织学上更容易含有黏蛋白, 分化程度较差, 并具有“克隆氏样”亚上皮淋巴集结和上皮内淋巴细胞, 从而能够产生对此类患者有利的免疫应答反应<sup>[49]</sup>。然而, 目前研究者对于MSI状态在CRC患者化疗敏感性和预后等方面的看法并不一致<sup>[32,52,53]</sup>。总体而言, 通过Guastadisegni等<sup>[54]</sup>和Webber等<sup>[55]</sup>的Meta分析可以发现, MSS CRC患者较MSI CRC患者更能从以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为基础的化疗方案中获益, 因而在接受5-FU化疗后具有更长的无病生存期和总体生存率。

**2.2 CIMP与CRC分子异质性** 大量研究<sup>[56,57]</sup>表明, 人类基因组呈现出高水平的DNA甲基化, 且这种甲基化状态对于维持机体正常功能起着关键的作用。然而, 除了大量的DNA甲基化基因序列外, 人类基因组中仍然存在较多的以无DNA甲基化或低DNA甲基化为特征的基因组区域, 即CpG岛群(CpGs islands, CGIs)<sup>[58,59]</sup>。研究<sup>[60]</sup>表明, CGIs中胞嘧啶核苷酸的异常甲基化能够引起肿瘤抑制功能的异常沉默, 从而促进癌症的形成。近年来, 随着对异常DNA甲基化致癌机制探索的不断深入, 发现以多个CGIs的广泛超甲基化为特征的CIMP存在于大约15%的CRC患者中, 并且其可能是CRC发生的主要机制之一<sup>[61-63]</sup>。

目前, 根据CIMP中甲基化标志基因(*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*、*MLH1*等)的数量, 研究者们将CIMP进行了粗略的分类, 即CIMP+与CIMP-或CIMP-high(CIMP-H)、CIMP-low(CIMP-L)与CIMP-0等<sup>[64,65]</sup>。遗憾的是, 上述分类对于甲基化标志基因的数量并没有统一的规定, 可能少至2个或多达9个, 因而这必然为后续研究结果的综合性对比分析埋下不良的隐患<sup>[66-68]</sup>。

近年来, 研究者们对于CIMP CRC的临床病理特征的认识相对比较一致。与CIMP-L CRC、CIMP-0 CRC或CIMP- CRC相比, CIMP-H CRC或CIMP+ CRC的临床病理特征主要包括高龄、女性、肿瘤多位于近端结肠、低分化、黏液性、高水平MSI、*BRAF*<sup>V600E</sup>突变、野生型TP53、染色体稳定以及抑制的WNT/ $\beta$ -catenin信号通路等<sup>[69-72]</sup>, 而CIMP-L CRC和CIMP-0 CRC分别以*KRAS*突变和TP53突变为特征<sup>[73-75]</sup>。然而, 目前对于CIMP CRC的

治疗反应和总体预后情况的相关研究结果却并不一致。多中心研究<sup>[69,75,76]</sup>发现, 人群中大约25%-60%的CIMP+ CRC患者表现出高水平的MSI, 这主要是由于*MLH1* DNA MMR基因能够通过*MLH1*基启动子区域体细胞DNA甲基化而转录沉默。与之相对应, 几乎70%-80%的MSI CRC可以归因于CIMP和相关*MLH1*基因的甲基化<sup>[77]</sup>。除此以外, *KRAS*、*BRAF*等在CIMP CRC患者治疗反应和预后的差异中也扮演着重要的作用<sup>[78]</sup>。总之, 通过Juo等<sup>[79]</sup>的Meta分析发现, 与非CIMP CRC患者相比, CIMP CRC患者的无病生存期和总体生存率显著降低; 可喜的是, 在单纯手术治疗的基础上增加辅助化疗能够潜在的增加CIMP CRC患者的生存获益。随后, Zong等<sup>[80]</sup>和Jia等<sup>[81]</sup>分别纳入29篇和47篇相关研究文献再次进行Meta分析并表明, CIMP-H CRC或CIMP+ CRC患者较CIMP-L CRC、CIMP-0 CRC或CIMP- CRC患者具有更差的生存效益; 上述分析还提出, CIMP状态不统一的划分条件可能是各研究之间结果差异的原因之一。因而, 进一步深入研究CIMP CRC的相关机制, 并为CIMP状态分类提供更加确切可靠地理论依据, 这在CIMP CRC异质性以及相关治疗策略的研究中显得至关重要。

**2.3 CIN与CRC分子异质性** CIN是指从一代细胞到下一代细胞的传代过程中染色体数目或结构的一致性不能有效的维持, 其主要特点为染色体数量的广泛失衡(非整倍体)和杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)的增加<sup>[82,83]</sup>。多中心研究<sup>[83-85]</sup>发现, CIN不仅是大多数人类癌症的显著标志, 也是肿瘤非整倍体和异质性的主要原因, 在肿瘤适应宿主压力环境并逃避宿主免疫反应的过程中起到了关键的作用。此外, Grady等<sup>[86]</sup>报道还表明, CIN是结肠癌中观察到的最常见的基因组不稳定性类型, 发生在大约80%-85%的CRC中, 并且这些CRC的表型主要为非MSI或MSS。因此, CIN表型不仅在CRC发生机制的研究中具有重要意义, 而且对于CRC异质性及其个体化治疗策略的探索也显得至关重要。

在CRC中, CIN是导致*APC*、*TP53*和*Smad4*等抑癌基因野生型拷贝丢失的一个有效的机制<sup>[87]</sup>, 并且据Fearon等<sup>[88]</sup>的研究表明, 经典的CIN途径开始于*APC*基因的获得性突变, 随后出现致癌基因*KRAS*的突变激活以及抑

表 2 染色体不稳定结直肠癌表型的产生机制的简要总结

类别	机制	基因位点
非整倍体	有丝分裂检查点的异常表达	hRod、hZw1ch、hZw10、Ding、Bub R1、CENP-E、MAD1、CENP-A、CENP-H、AURK和PIK等
DNA损伤途径	碱基切除修复的异常	XRCC1和OGG1、MUTYH等
	双链断裂修复的异常	MRE11
	MMR的异常	-
LOH	核苷酸切除修复的异常	-
	基因位点的丢失	1p、1q、4q、5q、8p、9q、11q、14q、15q、17p、18p和18q等
突变类型	基因位点的突变	APC(5q21)、KRAS(12p12)、TP53(17q13)、PIK3CA(3q26)、TGF-β(3p22)、D4S3013(4p15.2)和D4S405(4p14)等

LOH: 杂合性丢失; MMR: 错配修复。

癌基因 $TP53$ 的失活, 进而可能产生一种致癌性恶性循环. 尽管如此, 目前仍存大约25%的CRC患者并不伴有 $APC$ 基因的突变或LOH, 进而推测在CIN CRC表型的形成过程中必定还存在某些其他的途径<sup>[89]</sup>. 因此, 本文根据相关研究<sup>[89-94]</sup>对CIN CRC表型的产生途径进行简要的总结(表2). 然而, 在个体CIN CRC患者中上述机制并不一定孤立存在, 他们相互之间可能交织成网形成杂乱的调控系统, 并诱导复杂多变的CRC分子异质性的产生, 从而导致CRC患者对治疗反应以及预后结果的差异. 多中心研究<sup>[95-97]</sup>表明, CIN能够促进癌细胞的浸润生长和淋巴组织转移, 增强以5-FU为基础的化疗耐药性, 最终导致CIN CRC患者不良的无病生存期和总体生存率. 然而, 部分研究<sup>[98,99]</sup>却认为, CIN与CRC患者不良的临床预后没有显著的联系, 因而不能作用CRC患者的预后评估指标, 甚至在Risques等<sup>[100]</sup>的研究中还发现, CIN CRC患者较非CIN CRC患者具有更好的临床预后. 上述差异产生的原因可能在于: (1)CIN表型形成机制的多样性和复杂性; (2)CIMP、MIS以及其他未知机制导致了诸多的CIN CRC分子亚型; (3)CIN检测手段以及截断值选取的不同等. 但是总体而言, 支持CIN CRC具有更糟的无病生存期和总体生存率的研究报道还是明显较多, 并且通过Walther等<sup>[101]</sup>的Meta分析发现, CIN的确能够增强以5-FU为基础的化疗耐药性, 并导致CIN CRC患者糟糕临床预后.

### 3 免疫治疗与CRC分子异质性

#### 3.1 免疫治疗意义与类型 近年来, 基于免疫效

应物渗透到结肠肿瘤组织与改善其临床预后有着密切联系的事实表明, 免疫治疗或许能够替代或辅助手术结合化疗、放疗的治疗方案, 成为更加有效的CRC治疗策略<sup>[102]</sup>. 早期研究<sup>[102-104]</sup>发现, CRC患者能够通过其体内FasL、转化生长因子-β的表达增多, 白介素-10的表达下降以及肽类运载分子突变, 诱导T淋巴细胞抗原决定簇的表达下调和T淋巴细胞的凋亡增加, 进而抑制免疫应答反应活性, 导致肿瘤细胞的免疫逃逸, 最终促进自身肿瘤的形成和发展. 因而推测, CRC的本质可能就是一种免疫源性疾病, 并且其复杂多变的分子异质性在免疫抑制或免疫逃逸过程中起到了至关重要的作用.

免疫治疗是一种旨在引发免疫系统对肿瘤特异性抗原和肿瘤细胞攻击的积极的治疗方法. 在2011年, 《自然》和《临床肿瘤学杂志》分别刊登题为“Cancer immunotherapy comes of age”的评论文章, 预测免疫治疗的可能为抗肿瘤策略带来的巨大影响<sup>[105,106]</sup>. 到2013年, 《科学》杂志里程碑式的将免疫治疗评选为年度科学突破之首和人类肿瘤治疗的新希望<sup>[107]</sup>, 因而开启了人类肿瘤治疗的崭新篇章. 目前, 已有包括肿瘤疫苗、过继性免疫治疗和单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)在内的大量免疫治疗方法(表3)在CRC患者中探索和运用<sup>[107]</sup>, 本文主要对mAb在CRC患者的应用研究进行简要的概述, 旨在总结CRC分子异质性与免疫治疗的潜在联系.

3.2 mAb在不同分子亚型CRC中的应用 据Emmons等<sup>[108]</sup>的文献报道表明, 全世界首个鼠mAb莫罗单抗-CD3于1986年经美国食品和药

#### 应用要点

本文全面地阐述了CRC分子异质性大体类型及其相应的异常分子学机制, 揭示了CRC分子异质性CRC患者临床预后中的影响, 同时也阐述了免疫治疗的类型及其在CRC患者中应用的相关进展, 为将来免疫治疗在不同分子亚型CRC中运用提供了更有价值的依据.

**■ 名词解释**

**肿瘤异质性:** 指肿瘤在形成发展过程中, 经过数次分裂增殖, 子细胞表现出不同的分子生物学和基因类型, 从而使其在形态学表现、生长速度、侵袭能力、耐药性和预后等方面产生差异;  
**微卫星(MS):** 指含1-6个碱基的短DNA重复序列, 又称串联序列, 其在编码区和非编码区重复并散在的遍及整个基因组。

**表 3 免疫治疗方法的简要对比**

类别	治疗方式	作用机制	效应细胞或载体因子	特点
被动免疫	抗体导向细胞毒性杀伤因子	将具有细胞毒性作用的杀伤因子转运到肿瘤灶杀伤肿瘤细胞.	帕尼单抗、贝伐单抗、 <sup>131</sup> I-阿霉素、氨甲喋呤、白喉毒素、蓖麻毒素等.	优点: 效应快; 缺点: 维持时间短, 且可能产生超敏反应.
	过继性细胞免疫治疗	回输在体外恢复的自身T细胞抗肿瘤活性, 在体内发挥抗肿瘤效应.	CTL细胞、NK细胞、巨噬细胞、和肿瘤浸润性淋巴细胞等.	
	细胞因子疗法	激活免疫系统杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞转移.	IL-2、IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 以及GM-CSF等.	
主动免疫	基因疗法	输送的基因可编码直接针对特定致癌蛋白的抗体	细胞因子基因、抗肿瘤原基因、MHC基因等	
	非特异性主动免疫	非特异的增强机体免疫功能, 激活抗肿瘤免疫应答.	卡介苗、短小棒状杆菌苗、免疫因子等.	优点: 维持时间长, 甚至可终生保持;
	特异性主动免疫	具有抗原性的物质刺激机体抗肿瘤免疫机制	细胞、分子和病毒载体疫苗、mAb与多克隆抗体.	缺点: 潜伏期长

CIN: 染色体不稳定结直肠癌; IL-2/-4/-12: 白介素-2/-4/-1; IFN- $\gamma$ - $\alpha$ : 干扰素- $\gamma$ - $\alpha$ ; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞刺激因子; CTL细胞: 细胞毒性淋巴细胞; NK细胞: 自然杀伤细胞; mAb: 单克隆抗体.

**表 4 经美国食品和药物管理局批准上市且适用于结直肠癌的单克隆抗体**

mAb名称	作用靶点	作用机制	适应证	中国上市
西妥昔单抗(cetuximab)	EGFR	与EGFR结合抑制其信号转导通路	EGFR阳性转移性CRC(KRAS野生型)	已上市
贝伐单抗(bevacizumab)	VEGF-A	抑制VEGF与肿瘤血管内皮生长因子受体结合, 阻断肿瘤血管生长	转移性CRC(与细胞毒药物联合使用)	已上市
帕尼单抗(panitumumab)	EGFR	与西妥昔单抗相似, 但不诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒	EGFR阳性转移性CRC	未上市
阿柏西普(afibercept)	VEGF-A、VEGF-B、PGF	减少新生血管的生成并降低血管通透性	与5-FU、亚叶酸、伊立替康联合用于的转移性CRC(奥沙利铂治疗后)	未上市
瑞戈非尼(regorafenib)	VEGFR2、TIE2	抑制肿瘤生成, 肿瘤血管发生和肿瘤微环境信号转导	转移性CRC	未上市
雷莫芦单抗(ramucirumab)	VEGFR2	阻断VEGFR2与其配体结合, 抑制血管内皮细胞的增殖	与5-FU、亚叶酸、伊立替康联合用于的转移性CRC	未上市

FDA: 美国食品和药物管理局; mAb: 单克隆抗体; EGFR: 表皮生长因子受体; VEGF-A/-B: 血管内皮生长因子-A/-B; PGF: 胎盘生长因子; VEGFR2: 血管内皮生长因子受体2; TIE2: 血管生成素受体2; 5-FU: 5-氟尿嘧啶.

物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准适用于器官移植后免疫抑制治疗. 随后30多年里, 研究者们对mAb进行了不断深入的探索. 近年来, 已有超过30个mAb经FDA批准通过后成功上市, 并且分别在白血病、淋巴瘤以及CRC等恶性肿瘤的治疗中取得了可靠地效益<sup>[109]</sup>. 此外, 据不完全统计还有超过350个mAb

处于不同阶段的临床试验中<sup>[109]</sup>. 截至2016年末, 经FDA批准上市且适用于CRC的mAb已有6种, 其中2种已进入中国市场<sup>[110,111]</sup>(表4). 然而, 遗憾的是仍然只确切的发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等为数不多的mAb作用靶点.

3.2.1 EGFR与西妥昔单抗: 研究表明, EGFR及其下游信号通路在CRC的发生发展中具有重要的作用<sup>[112]</sup>, 并且西妥昔单抗作为EGFR抑制性mAb, 其单独使用或联合化疗均能在EGFR阳性的转移性CRC患者中取得良好的治疗效益<sup>[113,114]</sup>. 进一步深入研究<sup>[115,116]</sup>却发现, 在转移性CRC抗EGFR治疗过程中, KRAS、NRAS、BRAF和PIK3CA等的突变以及KRAS、HER2和EMT的扩增等几种分子遗传学改变重新诱导了西妥昔单抗的抗癌耐药性. 并且Saltz等<sup>[117]</sup>的报道表明, 目前只有大约10%的CRC患者没有携带上述分子遗传学的改变, 并在西妥昔单抗联合化疗治疗后获得更好的药物的应答、更长的无病生成期以及更佳的生产质量. 因此, 进一步深入研究上述突变在西妥昔单抗耐药性机制中的作用, 对于不同分子亚型的转移性CRC的治疗显得尤为关键.

3.2.2 VEGF与贝伐单抗: VEGF家簇主要包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子, 他们不仅能够上调血管内皮VEGFR的表达水平使新生血管不断生成, 还能通过介导树突细胞导致免疫逃逸<sup>[118]</sup>. 贝伐单抗是与VEGF结合的重组人源化单克隆IgG1抗体, 由于他能够干扰VEGF与其受体VEGFR-1和VEGFR-2的相互作用, 从而阻断新生血管生成, 因此在CRC等恶性肿瘤的治疗中起到了有效的作用<sup>[119,120]</sup>. 多中心研究<sup>[121,122]</sup>表明, 在CRC患者的治疗中, 贝伐单抗联合化疗与单用化疗相比, 无论是一线治疗还是二线治疗均能显著增加治疗有效率, 延长患者生存期. 并且贝伐单抗产生耐药的机会较小, 因而若有病情持续进展可以较长时间使用. 此外, 国内近期的Meta分析也发现, 贝伐单抗联合化疗在转移性CRC的维持治疗中能够提高患者的无病生成期和总体生存率, 但遗憾的是, 在应用贝伐单抗的患者中高血压、出血、血栓以及胃肠道穿孔等并发症明显增加<sup>[111,123]</sup>, 因而对于受伤或手术后患者不推荐使用贝伐单抗<sup>[124]</sup>. 总体而言, 贝伐单抗在晚期CRC的免疫维持治疗中发挥着重要的意义和价值.

## 4 结论

免疫治疗作为CRC治疗的4架马车之一, 近年来取得了飞速的进步, 并且部分mAb在晚期

CRC的治疗中展现了可喜的生存效益. 然而, 目前仍然存在一些问题迫切的需要我们去探索解决: (1)能否针对每一种CRC分子异质性机制制定一些列单独的、稳定的筛查手段和评判标准; (2)如何将现有的CRC分子异质性机制进行系统的区别于整合, 从而制定一套合理可靠地异质性划分方案; (3)如何根据CRC分子亚型的差异制定出一套涉及免疫治疗的、全面的个体化治疗策略; 尽管还存在诸多问题未能解决, 但我们仍然坚信免疫治疗将为不同分子亚型的CRC患者带来更加光明的未来.

## 同侪评价

本文综述了CRC的分子异质性和免疫治疗的相关性, 文献占有量大, 得出了一些见解, 有一定的意义和价值.

## 5 参考文献

- 1 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310
- 2 全国肿瘤防治研究办公室. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 2010
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10
- 4 Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-239 [PMID: 25782566 DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z]
- 5 Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160: [PMID: 24798544 DOI: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005]
- 6 Veen T, Søreide K. Can molecular biomarkers replace a clinical risk score for resectable colorectal liver metastasis? *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 98-104 [PMID: 28344745 DOI: 10.4251/wjgo.v9.i3.98]
- 7 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela L, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892 [PMID: 22397650 DOI: 10.1056/NEJMoa1113205]
- 8 Suzuki Y, Ng SB, Chua C, Leow WQ, Chng J, Liu SY, Ramnarayanan K, Gan A, Ho DL, Ten R, Su Y, Lezhava A, Lai JH, Koh D, Lim KH, Tan P, Rozen SG, Tan IB. Multiregion ultra-deep sequencing

- reveals early intermixing and variable levels of intratumoral heterogeneity in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2017; 11: 124-139 [PMID: 28145097 DOI: 10.1002/1878-0261.12012]
- 9 Li H, Courtois ET, Sengupta D, Tan Y, Chen KH, Goh JYL, Kong SL, Chua C, Hon LK, Tan WS, Wong M, Choi PJ, Wee LJK, Hillmer AM, Tan IB, Robson P, Prabhakar S. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718 [PMID: 28319088 DOI: 10.1038/ng.3818]
  - 10 Linnekamp JF, Wang X, Medema JP, Vermeulen L. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: a case for molecular disease subtypes. *Cancer Res* 2015; 75: 245-249 [PMID: 25593032 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2240]
  - 11 El-Heliebi A, Kashofer K, Fuchs J, Jahn SW, Viertler C, Matak A, Sedlmayr P, Hoefler G. Visualization of tumor heterogeneity by in situ padlock probe technology in colorectal cancer. *Histochem Cell Biol* 2017; 148: 105-115 [PMID: 28321501 DOI: 10.1007/s00418-017-1557-5]
  - 12 Brown TM, Fee E. Rudolf Carl Virchow: medical scientist, social reformer, role model. *Am J Public Health* 2006; 96: 2104-2105 [PMID: 17077410 DOI: 10.2105/AJPH.2005.078436]
  - 13 Makino S. Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63: 818-830 [PMID: 13314436 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1956.tb50894.x]
  - 14 Heppner GH, Miller BE. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer Metastasis Rev* 1983; 2: 5-23 [PMID: 6616442 DOI: 10.1007/BF00046903]
  - 15 Hart IR, Fidler IJ. The implications of tumor heterogeneity for studies on the biology of cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1981; 651: 37-50 [PMID: 7025905 DOI: 10.1016/0304-419X(81)90004-4]
  - 16 Jones HG, Jenkins G, Williams N, Griffiths P, Chambers P, Beynon J, Harris D. Genetic and Epigenetic Intra-tumour Heterogeneity in Colorectal Cancer. *World J Surg* 2017; 41: 1375-1383 [PMID: 28097409 DOI: 10.1007/s00268-016-3860-z]
  - 17 Choi EJ, Kim MS, Song SY, Yoo NJ, Lee SH. Intratumoral Heterogeneity of Frameshift Mutations in MECOM Gene is Frequent in Colorectal Cancers with High Microsatellite Instability. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 145-149 [PMID: 27620344 DOI: 10.1007/s12253-016-0112-3]
  - 18 Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16: 677 [PMID: 27558497 DOI: 10.1186/s12885-016-2734-y]
  - 19 Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Petersen LN, Blons H, Collette L, Van Cutsem E, Rougier P, Salazar R, Bedenne L, Emile JF, Laurent-Puig P, Lepage C; PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 862-873 [PMID: 24928083 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70227-X]
  - 20 Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 277-302 [PMID: 23092187 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163923]
  - 21 Choi MR, Gwak M, Yoo NJ, Lee SH. Regional Bias of Intratumoral Genetic Heterogeneity of Apoptosis-Related Genes BAX, APAF1, and FLASH in Colon Cancers with High Microsatellite Instability. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1674-1679 [PMID: 25599959 DOI: 10.1007/s10620-014-3499-2]
  - 22 Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e18571 [PMID: 21483668 DOI: 10.1371/journal.pone.0018571]
  - 23 Mamlouk S, Childs LH, Aust D, Heim D, Melching F, Oliveira C, Wolf T, Durek P, Schumacher D, Bläker H, von Winterfeld M, Gastl B, Möhr K, Menne A, Zeugner S, Redmer T, Lenze D, Tierling S, Möbs M, Weichert W, Folprecht G, Blanc E, Beule D, Schäfer R, Morkel M, Klauschen F, Leser U, Sers C. DNA copy number changes define spatial patterns of heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun* 2017; 8: 14093 [PMID: 28120820 DOI: 10.1038/ncomms14093]
  - 24 Sugai T, Eizuka M, Takahashi Y, Fukagawa T, Habano W, Yamamoto E, Akasaka R, Otuska K, Matsumoto T, Suzuki H. Molecular subtypes of colorectal cancers determined by PCR-based analysis. *Cancer Sci* 2017; 108: 427-434 [PMID: 28083970 DOI: 10.1111/cas.13164]
  - 25 Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, Lønning PE. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer* 2016; 139: 647-656 [PMID: 26991344 DOI: 10.1002/ijc.30089]
  - 26 Jeantet M, Tougeron D, Tachon G, Cortes U, Archambaut C, Fromont G, Karayan-Tapon L. High Intra- and Inter-Tumoral Heterogeneity of RAS Mutations in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E2015 [PMID: 27916952 DOI: 10.3390/ijms17122015]
  - 27 Lee AJ, Endesfelder D, Rowan AJ, Walther A, Birkbak NJ, Futreal PA, Downward J, Szallasi Z, Tomlinson IP, Howell M, Kschischo M, Swanton C. Chromosomal instability confers intrinsic multidrug resistance. *Cancer Res* 2011; 71: 1858-1870 [PMID: 21363922 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3604]
  - 28 Irshad S, Bansal M, Guarnieri P, Davis H, Al Haj Zen A, Baran B, Pinna CMA, Rahman H, Biswas S, Bardella C, Jeffery R, Wang LM, East JE, Tomlinson I, Lewis A, Leedham SJ. Bone morphogenetic protein and Notch signalling crosstalk in poor-prognosis, mesenchymal-subtype colorectal cancer. *J Pathol* 2017; 242: 178-192 [PMID: 28299802 DOI: 10.1002/path.4891]
  - 29 Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol* 2017; 12: 24

- [PMID: 28259170 DOI: 10.1186/s13000-017-0613-8]
- 30 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
- 31 Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363: 558-561 [PMID: 8505985 DOI: 10.1038/363558a0]
- 32 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257 [PMID: 12867608 DOI: 10.1056/NEJMoa022289]
- 33 André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scriver A, Hickish T, Tabernero J, Van Laethem JL, Banzi M, Maartense E, Shmueli E, Carlsson GU, Scheithauer W, Papamichael D, Möehler M, Landolfi S, Demetter P, Colote S, Tournigand C, Louvet C, Duval A, Fléjou JF, de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176-4187 [PMID: 26527776 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238]
- 34 Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, Punt CJ, van Krieken JH. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266-273 [PMID: 19165197 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604867]
- 35 Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257 [PMID: 9823339]
- 36 Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9253-9261 [PMID: 26309352 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253]
- 37 Carethers JM, Koi M, Tseng-Rogenski SS. EMAS is a Form of Microsatellite Instability That is Initiated by Inflammation and Modulates Colorectal Cancer Progression. *Genes (Basel)* 2015; 6: 185-205 [PMID: 25836926 DOI: 10.3390/genes6020185]
- 38 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland CR, Ford J, Elkin E, Phillips KA. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 69-79 [PMID: 21768580 DOI: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00002]
- 39 Stoffel EM, Kastrinos F. Familial colorectal cancer, beyond Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1059-1068 [PMID: 23962553 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.015]
- 40 Hunter JE, Zepp JM, Gilmore MJ, Davis JV, Esterberg EJ, Muessig KR, Peterson SK, Syngal S, Acheson LS, Wiesner GL, Reiss JA, Goddard KA. Universal tumor screening for Lynch syndrome: Assessment of the perspectives of patients with colorectal cancer regarding benefits and barriers. *Cancer* 2015; 121: 3281-3289 [PMID: 26036338 DOI: 10.1002/cncr.29470]
- 41 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 42-65 [PMID: 19125127 DOI: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db]
- 42 Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer* 2016; 15: 405-412 [PMID: 26875156 DOI: 10.1007/s10689-016-9884-6]
- 43 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932 [PMID: 12621137 DOI: 10.1056/NEJMra012242]
- 44 Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SB. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1621-1627 [PMID: 19622357 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.039]
- 45 Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-2058 [PMID: 20420945 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.054]
- 46 Kim SJ, Kim HR, Kim SH, Han JH, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Kim HC. hMLH1 promoter methylation and BRAF mutations in high-frequency microsatellite instability colorectal cancers not fulfilling the revised Bethesda guidelines. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87: 123-130 [PMID: 25247165 DOI: 10.4174/astr.2014.87.3.123]
- 47 Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, Martin EW Jr, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001; 61: 6991-6995 [PMID: 11585722]
- 48 Sakimoto T, Chika N, Suzuki O, Ishibashi K, Tachikawa T, Akagi K, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H. Evaluation of BRAF V600E Mutations in High-Level Microsatellite Instability (MSI-H) Colon Cancer - Comparison Between Genetic Testing and Immunohistochemical Staining. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1693-1695 [PMID: 28133101]
- 49 Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2015; 149: 1177-1190.e3 [PMID: 26216840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.047]
- 50 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer

- GA, Ylstra B, Heideman DA, de Haan AF, Punt CJ, Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322-5330 [PMID: 25139339 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332]
- 51 Lee SY, Kim DW, Lee HS, Ihn MH, Oh HK, Min BS, Kim WR, Huh JW, Yun JA, Lee KY, Kim NK, Lee WY, Kim HC, Kang SB. Low-Level Microsatellite Instability as a Potential Prognostic Factor in Sporadic Colorectal Cancer. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2260 [PMID: 26683947 DOI: 10.1097/MD.0000000000002260]
- 52 Arnold CN, Goel A, Boland CR. Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer* 2003; 106: 66-73 [PMID: 12794758 DOI: 10.1002/ijc.11176]
- 53 Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270 [PMID: 21383284 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366]
- 54 Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2788-2798 [PMID: 20627535 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009]
- 55 Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 156 [PMID: 25884995 DOI: 10.1186/s12885-015-1093-4]
- 56 Feng S, Cokus SJ, Zhang X, Chen PY, Bostick M, Goll MG, Hetzel J, Jain J, Strauss SH, Halpern ME, Ukomadu C, Sadler KC, Pradhan S, Pellegrini M, Jacobsen SE. Conservation and divergence of methylation patterning in plants and animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8689-8694 [PMID: 20395551 DOI: 10.1073/pnas.1002720107]
- 57 Zemach A, McDaniel IE, Silva P, Zilberman D. Genome-wide evolutionary analysis of eukaryotic DNA methylation. *Science* 2010; 328: 916-919 [PMID: 20395474 DOI: 10.1126/science.1186366]
- 58 Zeng J, Nagrajan HK, Yi SV. Fundamental diversity of human CpG islands at multiple biological levels. *Epigenetics* 2014; 9: 483-491 [PMID: 24419148 DOI: 10.4161/epi.27654]
- 59 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI: 10.1038/nrg816]
- 60 Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2042-2054 [PMID: 14627790 DOI: 10.1056/NEJMra023075]
- 61 Bae JM, Rhee YY, Kim KJ, Wen X, Song YS, Cho NY, Kim JH, Kang GH. Are clinicopathological features of colorectal cancers with methylation in half of CpG island methylator phenotype panel markers different from those of CpG island methylator phenotype-high colorectal cancers? *Hum Pathol* 2016; 47: 85-94 [PMID: 26520418 DOI: 10.1016/j.humpath.2015.09.008]
- 62 Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008; 10: 13-27 [PMID: 18165277 DOI: 10.2353/jmoldx.2008.070082]
- 63 Levine AJ, Phipps AI, Baron JA, Buchanan DD, Ahnen DJ, Cohen SA, Lindor NM, Newcomb PA, Rosty C, Haile RW, Laird PW, Weisenberger DJ. Clinicopathologic Risk Factor Distributions for MLH1 Promoter Region Methylation in CIMP-Positive Tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 68-75 [PMID: 26512054 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0935]
- 64 Cleven AH, Derks S, Draht MX, Smits KM, Melotte V, Van Neste L, Tournier B, Jooste V, Chapusot C, Weijenberg MP, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. CHFR promoter methylation indicates poor prognosis in stage II microsatellite stable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3261-3271 [PMID: 24928946 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3734]
- 65 Li X, Hu F, Wang Y, Yao X, Zhang Z, Wang F, Sun G, Cui BB, Dong X, Zhao Y. CpG island methylator phenotype and prognosis of colorectal cancer in Northeast China. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 236361 [PMID: 25243122 DOI: 10.1155/2014/236361]
- 66 Ju HX, An B, Okamoto Y, Shinjo K, Kanemitsu Y, Komori K, Hirai T, Shimizu Y, Sano T, Sawaki A, Tajika M, Yamao K, Fujii M, Murakami H, Osada H, Ito H, Takeuchi I, Sekido Y, Kondo Y. Distinct profiles of epigenetic evolution between colorectal cancers with and without metastasis. *Am J Pathol* 2011; 178: 1835-1846 [PMID: 21406167 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.045]
- 67 Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Kwon HJ, Cho NY, Kim MJ, Kang GH. Subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers exhibit discordance between the CpG island methylator phenotype and MLH1 methylation status. *Mod Pathol* 2013; 26: 1013-1022 [PMID: 23370766 DOI: 10.1038/modpathol.2012.241]
- 68 Ogino S, Meyerhardt JA, Kawasaki T, Clark JW, Ryan DP, Kulke MH, Enzinger PC, Wolpin BM, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylation, response to combination chemotherapy, and patient survival in advanced microsatellite stable colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 529-537 [PMID: 17372756 DOI: 10.1007/s00428-007-0398-3]
- 69 Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787-793 [PMID: 16804544 DOI: 10.1038/ng1834]
- 70 Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, Compton C, Mayer RJ, Goldberg R, Bertagnolli MM, Boland CR. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated

- in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 132: 127-138 [PMID: 17087942 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.09.018]
- 71 Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113-130 [PMID: 17204026 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x]
- 72 Kawasaki T, Noshio K, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Fuchs CS, Ogino S. IGF1R promoter methylation in colorectal cancer: relationship with microsatellite instability, CpG island methylator phenotype, and p53. *Neoplasia* 2007; 9: 1091-1098 [PMID: 18084616 DOI: 10.1593/neo.07760]
- 73 Kim JH, Shin SH, Kwon HJ, Cho NY, Kang GH. Prognostic implications of CpG island hypermethylator phenotype in colorectal cancers. *Virchows Arch* 2009; 455: 485-494 [PMID: 19911194 DOI: 10.1007/s00428-009-0857-0]
- 74 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noushmehr H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
- 75 Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 837-845 [PMID: 16143123 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.020]
- 76 Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roignot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 2008; 68: 8541-8546 [PMID: 18922929 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1171]
- 77 Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, Markowitz S, Willson JK, Hamilton SR, Kinzler KW, Kane MF, Kolodner RD, Vogelstein B, Kunkel TA, Baylin SB. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6870-6875 [PMID: 9618505 DOI: 10.1073/pnas.95.12.6870]
- 78 Lin L, Chen GY, Xu CW, Wang HY, Wu YF, Fang MY. Evaluation and identification of factors related to *KRAS* and *BRAF* gene mutations in colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: C191-C198 [PMID: 28230016 DOI: 10.4103/0973-1482.200601]
- 79 Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H, Pappou EP, Yu T, Easwaran H, Baylin S, van Engeland M, Ahuja N. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 2314-2327 [PMID: 24718889 DOI: 10.1093/annonc/mdl149]
- 80 Zong L, Abe M, Ji J, Zhu WG, Yu D. Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e151 [PMID: 26963001 DOI: 10.1038/ctg.2016.14]
- 81 Jia M, Gao X, Zhang Y, Hoffmeister M, Brenner H. Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 25 [PMID: 26941852 DOI: 10.1186/s13148-016-0191-8]
- 82 Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2059-2072 [PMID: 20420946 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065]
- 83 Potapova TA, Zhu J, Li R. Aneuploidy and chromosomal instability: a vicious cycle driving cellular evolution and cancer genome chaos. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 377-389 [PMID: 23709119 DOI: 10.1007/s10555-013-9436-6]
- 84 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 85 McGranahan N, Burrell RA, Endesfelder D, Novelli MR, Swanton C. Cancer chromosomal instability: therapeutic and diagnostic challenges. *EMBO Rep* 2012; 13: 528-538 [PMID: 22595889 DOI: 10.1038/embor.2012.61]
- 86 Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079-1099 [PMID: 18773902 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.076]
- 87 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 88 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-I]
- 89 Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120-135 [PMID: 27144067 DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103]
- 90 Wang Z, Cummins JM, Shen D, Cahill DP, Jallepalli PV, Wang TL, Parsons DW, Traverso G, Awad M, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Willson JK, Markowitz SD, Goldberg ML, Karess R, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE, Lengauer C. Three classes of genes mutated in colorectal cancers with chromosomal instability. *Cancer Res* 2004; 64: 2998-3001 [PMID: 15126332]
- 91 Przybylowska K, Kabzinski J, Sygut A, Dziki L, Dziki A, Majsterek I. An association selected polymorphisms of XRCC1, OGG1 and MUTYH gene and the level of efficiency oxidative DNA damage repair with a risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2013; 745-746: 6-15 [PMID: 23618615 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.002]
- 92 Ozaslan M, Aytetik T. Loss of heterozygosity in colorectal cancer. *African J Biotechnol* 2009; 825: 7308-7312
- 93 Ryan SD, Britigan EM, Zasadil LM, Witte K, Audhya A, Roopra A, Weaver BA. Up-regulation of the mitotic checkpoint component Mad1 causes chromosomal instability and resistance to microtubule poisons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E2205-E2214 [PMID: 22778409 DOI: 10.1073/pnas.1201911109]
- 94 DeRycke MS, Gunawardena SR, Middha S, Asmann YW, Schaid DJ, McDonnell SK, Riska SM, Eckloff BW, Cunningham JM, Fridley BL, Serie DJ, Bamlet WR, Cicek MS, Jenkins MA, Duggan DJ, Buchanan D, Clendenning M, Haile

- RW, Woods MO, Gallinger SN, Casey G, Potter JD, Newcomb PA, Le Marchand L, Lindor NM, Thibodeau SN, Goode EL. Identification of novel variants in colorectal cancer families by high-throughput exome sequencing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1239-1251 [PMID: 23637064 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1226]
- 95 Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, French AJ, Laurie JA, Goldberg RM, Thibodeau SN, Witzig TE. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729-737 [PMID: 16952542 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.005]
- 96 Karelia NH, Patel DD, Desai NS, Mehta HV, Yadav PK, Patel SM, Kothari KC, Shah PM. Prognostic significance of DNA aneuploidy and p21 ras oncoprotein expression in colorectal cancer and their role in the determination of treatment modalities. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 97-104 [PMID: 11471902]
- 97 Çobanoğlu Ü, Ciray H, Tekelioğlu Y, Özoran Y, Alhan E. The Significance of DNA Ploidy in the Malignant Potential of Colorectal Adenocarcinomas. *Turkish J Med Sci* 2009; 39: 209-213
- 98 Bendardaf R, Lammlum H, Ristamäki R, Algars A, Collan Y, Pyrhönen S. Response to chemotherapy (irinotecan plus 5-fluorouracil) in colorectal carcinoma can be predicted by tumour DNA content. *Oncology* 2004; 66: 46-52 [PMID: 15031598 DOI: 10.1159/000076334]
- 99 Zarbo RJ, Nakhleh RE, Brown RD, Kubus JJ, Ma CK, Mackowiak P. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferation in 309 colorectal carcinomas as determined by two-color multiparametric DNA flow cytometry. *Cancer* 1997; 79: 2073-2086 [PMID: 9179053 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970601)79:11<2073::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q]
- 100 Risques RA, Moreno V, Marcuello E, Petriz J, Cancelas JA, Sancho FJ, Torregrosa A, Capella G, Peinado MA. Redefining the significance of aneuploidy in the prognostic assessment of colorectal cancer. *Lab Invest* 2001; 81: 307-315 [PMID: 11310824 DOI: 10.1038/labinvest.3780239]
- 101 Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 941-950 [PMID: 18364437 DOI: 10.1136/gut.2007.135004]
- 102 Merika E, Saif MW, Katz A, Syrigos K, Morse M. Review. Colon cancer vaccines: an update. *In Vivo* 2010; 24: 607-628 [PMID: 20952724]
- 103 Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, Caputo L, Song H, Basak S, Monos D, Peritt D, Marincola F, Cai D, Birebent B, Bloome E, Kim J, Berencsi K, Mastrangelo M, Herlyn D. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4+/CD25+ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor-beta. *Cancer Res* 2002; 62: 5267-5272 [PMID: 12234995]
- 104 Todryk SM, Chong H, Vile RG, Pandha H, Lemoine NR. Can immunotherapy by gene transfer tip the balance against colorectal cancer? *Gut* 1998; 43: 445-449 [PMID: 9824562 DOI: 10.1136/gut.43.4.445]
- 105 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480-489 [PMID: 22193102 DOI: 10.1038/nature10673]
- 106 Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4828-4836 [PMID: 22042955 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899]
- 107 刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4464-4472
- 108 Emmons C, Hunsicker LG. Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3): the first monoclonal antibody approved for therapeutic use. *Iowa Med* 1987; 77: 78-82 [PMID: 3557906]
- 109 Wang J, Iyer S, Fielder PJ, Davis JD, Deng R. Projecting human pharmacokinetics of monoclonal antibodies from nonclinical data: comparative evaluation of prediction approaches in early drug development. *Biopharm Drug Dispos* 2016; 37: 51-65 [PMID: 25869767 DOI: 10.1002/bdd.1952]
- 110 王政, 邹建军, 李哲, 沈素, 余俊先. 结直肠癌的靶向治疗药物研究进展. *中国药理学杂志* 2016; 51: 2077-2081
- 111 Françoso A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11: 177-184 [PMID: 28138221 DOI: 10.2147/DDDT.S119036]
- 112 Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 177-184 [PMID: 19208461 DOI: 10.1016/j.cceb.2008.12.010]
- 113 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048 [PMID: 18003960 DOI: 10.1056/NEJMoa071834]
- 114 李娟, 张婷婷, 王以尚, 韩春, 白莉. 西妥昔单抗联合化疗-线治疗K-RAS野生型晚期结直肠癌疗效观察. *解放军医学院学报* 2015; 36: 590-594
- 115 Misale S, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Siena S, Bardelli A. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution. *Cancer Discov* 2014; 4: 1269-1280 [PMID: 25293556 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0462]
- 116 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca V, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11: 753-762 [PMID: 20619739 DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70183-4]

- 10.1016/S1470-2045(10)70130-3]
- 117 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208 [PMID: 14993230 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.182]
- 118 余仔军, 侯和磊, 张晓春. 靶向VEGF/VEGFR通路治疗胃癌的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2016; 21: 564-568
- 119 Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 1-14 [PMID: 17286784 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00800.x]
- 120 Farschtschi S, Kollmann P, Dalchow C, Stein A, Mautner VF. Reduced dosage of bevacizumab in treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 3857-3860 [PMID: 25794543 DOI: 10.1007/s00405-015-3604-y]
- 121 Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Kim HJ. Bevacizumab plus infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6231-6235 [PMID: 18069765]
- 122 Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Houts AC. Symptom Burden for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with First-Line FOLFOX or FOLFIRI with and Without Bevacizumab in the Community Setting. *Support Cancer Ther* 2007; 4: 233-240 [PMID: 18632522 DOI: 10.3816/SCT.2007.n.020]
- 123 马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭英, 李娜. 贝伐单抗对转移性结直肠癌维持治疗的系统评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 340-350
- 124 Ina K, Furuta R, Kataoka T, Sugiura S, Kayukawa S, Kanamori T, et al. Adverse Effects of Bevacizumab During Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *J Anal Oncol* 2015; 4: 24-29

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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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。

# 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙

### 背景资料

先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)是由胚胎期肠神经嵴细胞迁移障碍导致的先天性消化道畸形, 病因复杂, 遗传因素占主导地位。全转录组测序技术近年来已被广泛应用于多种人类复杂疾病的研究, 无论对于生物标志物的寻找还是对于探寻新的发病机制、制定个体化治疗方案都有重要意义。

姜茜, 王慧, 首都儿科研究所遗传研究室 北京市 100020

李颀, 张震, 李龙, 首都儿科研究所附属儿童医院普通外科 北京市 100020

肖萍, 首都儿科研究所附属儿童医院病理科 北京市 100020

姜茜, 副研究员, 主要从事肠神经系统发育与先天性巨结肠的分子遗传学发病机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300266; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142029; 北京市优秀人才培养资助项目, No. 2013D003034000007; 北京市科技新星资助项目, No. Z151100000315091。

作者贡献分布: 本课题由姜茜设计; 研究过程由姜茜、李颀、张震、肖萍及王慧完成; 论文撰写由姜茜与李龙完成。

通讯作者: 李龙, 教授, 主任医师, 100020, 北京市朝阳区雅宝路2号, 首都儿科研究所附属儿童医院普通外科。lilong23@126.com  
电话: 010-85695669

收稿日期: 2017-06-21  
修回日期: 2017-07-21  
接受日期: 2017-08-01  
在线出版日期: 2017-08-28

## Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology

Qian Jiang, Qi Li, Zhen Zhang, Ping Xiao, Hui Wang, Long Li

### 同行评议者

冯杰雄, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

Qian Jiang, Hui Wang, Department of Medical Genetics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Qi Li, Zhen Zhang, Long Li, Department of General Surgery, the Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Ping Xiao, Department of Pathology, the Children's

Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300266; Beijing Natural Science Foundation, No. 7142029; Beijing Excellent Scientist Fund, No. 2013D003034000007; Beijing Novo Program, No. Z151100000315091.

Correspondence to: Long Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, 2 Yabao Road, Chaoyang District, Beijing 100020, China. lilong23@126.com

Received: 2017-06-21  
Revised: 2017-07-21  
Accepted: 2017-08-01  
Published online: 2017-08-28

### Abstract AIM

To screen the differentially expressed genes (DEGs) in aganglionic and ganglionated colon tissues of hirschsprung disease (HSCR) patients.

### METHODS

RNA was extracted from paired-colon samples (formalin-fixed, paraffin-embedded sections) of three HSCR patients (two affected by total colonic aganglionosis and one by long-segment HSCR) and purified. Ribosomal RNA was eliminated before generating the cDNA library. After RNA-sequencing, the gene ontology (GO) analysis was performed to uncover the biological functions of DEGs. The kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was applied to find out the related

signal pathways.

## RESULTS

There were a total of 1382 significantly common DEGs in the three paired samples, including 899 consistently up-regulated DEGs and 483 consistently down-regulated DEGs. The 1382 DEGs were categorized into 383 functional categories by GO analysis. The KEGG pathway analysis suggested 25 significant signal pathways, including bile secretion, protein digestion and absorption, fat digestion and absorption, retinol metabolism, steroid hormone biosynthesis, and starch and sucrose metabolism.

## CONCLUSION

In the current study, the DEGs of aganglionic and ganglionated colon tissues were thoroughly analyzed for the first time, which will shed new light on the pathogenesis of HSCR.

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

Key Words: Hirschsprung disease; RNA sequencing; Differentially expressed genes; Formalin-fixed paraffin-embedded

Jiang Q, Li Q, Zhang Z, Xiao P, Wang H, Li L. Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2200-2208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2200>

## 摘要

### 目的

筛选先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)患者病变肠组织和正常肠组织的差异表达基因。

### 方法

选取2例全结肠型HSCR、1例长段型HSCR患者,从福尔马林固定后石蜡包埋样本中提取RNA,采用去除核糖体的方法构建cDNA文库后,应用RNA-Seq全面分析3对肠组织样本的转录组,筛选出病变组织和正常组织的差异表达基因。应用GO(gene ontology)方法分析差异表达基因的功能聚类,应用KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路富集性方法分析差异表达基因相关的信号通路。

### 结果

3对标本的总RNA提取质量合格, RNA-Seq

测序数据质量合格,测序数据与人类基因组参考基因对比匹配率合格,样品间基因表达相关性合格。3对病变组织和正常组织共有1382个差异表达基因,包括899个表达一致上调的基因、483个表达一致下调的基因。1382个差异表达基因被分为383个功能聚类。KEGG分析表明这些差异表达基因参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等信号通路。

## 结论

本研究首次利用RNA-Seq技术对先天性巨结肠病变组织和正常组织中的差异表达基因进行了全面分析,可为推动疾病发病机制的研究提供新思路。

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

关键词: 先天性巨结肠; 全转录组测序; 差异表达基因; 福尔马林固定后石蜡包埋

核心提要: 基于全转录组测序技术,作者通过对先天性巨结肠患者病变组织和正常组织中的差异表达基因进行全面分析,初步发现了几个重要的转录因子家族成员可能参与疾病发生。

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙. 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2200-2208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2200>

## 0 引言

先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)又称肠无神经节细胞症,是由胚胎期肠神经嵴细胞迁移障碍导致的先天性消化道畸形<sup>[1-3]</sup>。活产儿发病率平均1/5000,遗传因素占主导地位且发病机制复杂<sup>[4,5]</sup>。临床首诊患儿中相当一部分是月龄<3 mo的新生儿或小婴儿,其临床表现多样、诊断难度大,因腹膜炎、感染中毒性休克、巨结肠危象、严重出血、小肠结肠炎等各种情况死亡者多。虽然近年来随着外科治疗手段的不断改进使得本病死亡率有所降低,但仍有很多患儿在治疗后出现诸如反复肠炎、粪污、持续性难治性便秘等一系列并发症,造成进一步处理困难甚至造成患儿难以矫治的心理问题,严重影响其生长发育和生活质量,

## 研究前沿

RNA-Seq技术为很多出生缺陷疾病的研究提供了强大的平台。本研究首次将该技术应用到先天性巨结肠,将差异基因表达与生物信息学分析相结合,有可能为新的致病基因寻找提供新思路。

### □ 相关报道

瑞典研究人员发现肥胖女性(或孕期体质量指数超标)后代罹患先天性巨结肠的风险可显著增加。基于本文的研究结果,大家推测:无论是由于母体物质代谢紊乱还是个体基因突变等原因导致的胚胎发育早期能量代谢失常都有可能干扰肠神经系统的正常发育,并最终引起疾病发生。

给社会和家庭都带来了沉重的经济负担。我国平均每年新增患者3500例,随着“全面两孩”政策的正式实施和高龄产妇的逐年增加,这一患病人群仍会以较高的速度不断扩增,是名副其实的不能被忽视的罕见病。全转录组测序技术(RNA sequencing, RNA-Seq)是转录组测序的新一代技术,已成为多物种转录组研究中不可或缺的一个强大平台<sup>[6-9]</sup>。近年来, RNA-Seq技术已被广泛应用于多种人类复杂疾病、恶性肿瘤、出生缺陷等疾病的研究,无论对于生物标志物的寻找还是对于探寻新的发病机制、制定个体化治疗方案、精准修正干预措施都有重要意义<sup>[10-13]</sup>。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 3例HSCR患者病变段肠组织(免疫组织化学染色确定无神经节细胞)及正常段肠组织(免疫组织化学染色确定有神经节细胞)石蜡包埋样本为首都儿科研究所附属儿童医院普通外科及病理科手术切除后制作、保存。其中2例全结肠型HSCR患者(编号: H0116, 男性, 11 mo; 编号: H0127, 女性, 3 mo), 1例长段型HSCR患者(编号: H0129, 女性, 10 mo)。石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒(货号: DP439, 天根生化科技北京有限公司, 中国); Ribo-zero™ rRNA Removal Kit (Epicentre, 麦迪逊, 威斯康星州, 美国); NEBNext® Ultra™ Directional RNA Library Prep Kit(NEB, 伊普斯威奇, 马萨诸塞州, 美国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 高通量测序:** RNA测序由北京诺禾致源生物信息科技有限公司完成, 主要步骤包括: 3对肠组织样本各切取15片, 提取总RNA; 对样品进行质量检测后去除核糖体, 纯化、沉淀后进行文库构建。质检合格的cDNA文库进行HiSeq上机测序。

**1.2.2 生物信息学分析:** 由于福尔马林固定过程会对样品的DNA和RNA产生明显破坏作用, 故在正式筛选差异表达基因之前, 我们首先对测序原始数据进行了质量评估, 包括: 测序错误率分布检查(Phred分值20对应的碱基正确识别率为99%, Phred分值30对应的碱基正确识别率为99.9%)、GC含量分布检查、测序数据过滤(去掉带头的原始序列以及低质量的原始序列)。其中raw reads为原始数据中的reads数; clean reads为原始数据过滤后的reads数, 此

系列数据是后续生物信息学分析的基础; clean bases为原始数据过滤后的碱基数; 错误率是通过公式 $Q_{\text{phred}} = -10\log_{10}(e)$ 计算得到的; GC含量显示clean reads中G与C占4种碱基的百分比。然后我们应用STAR软件对RNA-Seq测序数据进行比对分析。Total reads为用于比对分析的clean reads数; total mapped reads为比对到基因组上的reads数; uniquely mapped reads为比对到基因组单一位置的reads数; multiple mapped reads为比对到基因组多个位置的reads数; total mapping rate为比对到基因组上的reads占总clean reads数的百分比; uniquely mapping rate为比对到基因组单一位置的reads数占总clean reads数的百分比; multiple mapping rate为比对到基因组多个位置的reads数占总clean reads数的百分比。正常情况下测序产生的序列能够定位到参考基因组的百分比应高于70%, 其中具有多个比对位置的序列占总体的百分比通常不超过10%。使用HTSeq软件进行基因水平的定量分析, 并采用FKPM(fragments per kilo bases per million reads, 来自某一基因每千碱基长度的测序片段数目, 是目前最常用的基因表达水平估算方法)估算样本中的基因表达量。计算组内及组间样本的相关性系数绘制成热图(Pearson相关系数图)以直观显示组间样本差异及组内样本重复情况。

**1.2.3 差异表达基因分析:** 分别对HSCR患者病变段肠组织及正常段肠组织的基因表达水平进行对比, 最终找到共同的差异表达基因。

**统计学处理** 利用edgeR软件进行基因表达差异的显著性分析, 将Padj(多重假设检验校正后的P值) $<0.05$ 、Foldchange(倍数改变)绝对值 $>2$ 作为差异显著性标准。

## 2 结果

**2.1 FFPE样本RNA-Seq数据质量评估** 如表1所示, 所有样本的Q20在96.59%-97.31%之间, Q30在90.78%-93.14%之间(Q20、Q30分别显示Phred数值 $>20$ 、 $30$ 的碱基占总体碱基的百分比), GC含量分布的差异不大。

**2.2 生物信息学分析结果** 全部3对肠组织样本测序数据与人类基因组参考序列比对情况如表2。本研究所有样本的total mapping rate为73.86%-89.89%, multiple mapping rate为2.27%-5.43%。计算各样本所有基因或转录本

表 1 FFPE样本测序数据质量一览表

样品名称	Raw reads	Clean reads	Clean bases	错误率(%)	Q20(%)	Q30(%)	GC含量(%)
H0129_BB	30731849	26953378	8.09G	0.02	97.13	92.87	46.91
H0127_BB	29919105	27594122	8.28G	0.02	97.31	93.14	46.83
H0116_BB	38469223	31466683	9.44G	0.02	97.24	93.01	43.31
H0129_ZC	35545978	31402169	9.42G	0.02	96.98	92.50	46.71
H0127_ZC	37290696	32446763	9.73G	0.02	96.97	92.52	48.29
H0116_ZC	27778974	26742224	8.02G	0.02	96.59	90.78	46.40

BB: 病变肠组织样本; ZC: 正常肠组织样本.

#### 创新亮点

本文基于RNA-Seq技术, 同时运用差异基因表达和多种生物信息学分析策略对先天性巨结肠进行研究, 通过功能聚类和信号通路富集等方法筛选可能的新的致病基因单元. 目前国内外尚未见与本文报道相似的研究路线及结果.

表 2 3对肠组织样本测序数据与人类基因组参考序列比对情况

样品名称	H0129_BB	H0127_BB	H0116_BB	H0129_ZC	H0127_ZC	H0116_ZC
Total reads	26953378	27594122	31466683	31402169	32446763	23766915
Total mapped reads	20869303	22462832	24245772	24920590	23963792	21364363
Uniquely mapped reads	20174846	21835711	23422760	24129028	23065295	20073384
Multiple mapped reads	694457	627121	823012	791562	898497	1290979
Total mapping rate	77.43%	81.40%	77.06%	79.36%	73.86%	89.89%
Uniquely mapping rate	74.85%	79.13%	74.44%	76.84%	71.09%	84.46%
Multiple mapping rate	2.58%	2.27%	2.62%	2.52%	2.77%	5.43%

BB: 病变肠组织样本; ZC: 正常肠组织样本.

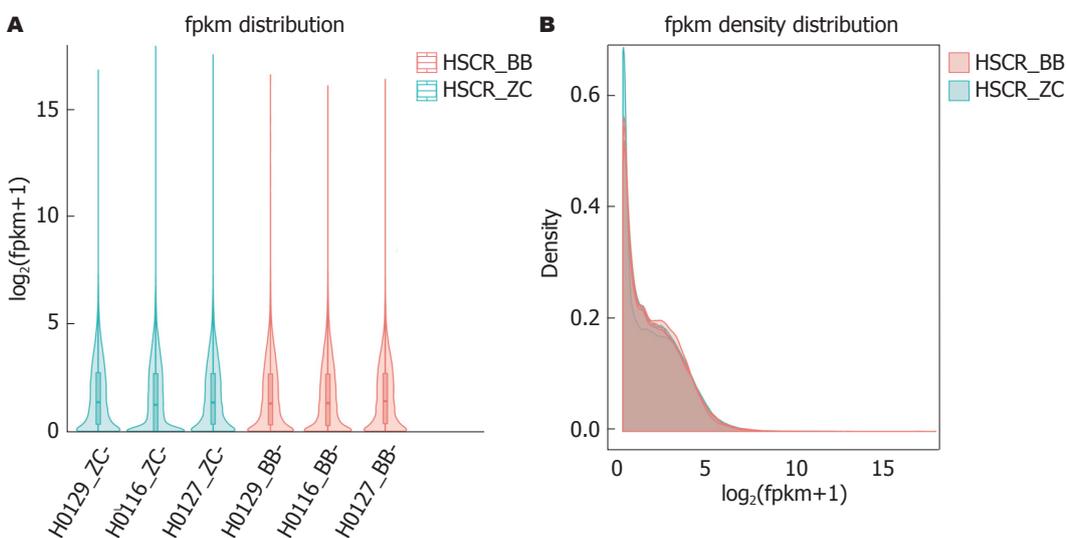


图 1 3对肠组织样本总体基因表达水平相当, 无明显差异. A: 3对样本所有基因的表达值(FPKM)分布图; B: 3对样本所有基因的表达值(FPKM)密度重叠图. HSCR\_BB: 病变肠组织样本, HSCR\_ZC: 正常肠组织样本.

的表达值(FPKM)后, 通过绘制分布图和密度重叠图来展示和比较不同样本间基因表达水平的分布情况. 如图1所示, 本研究所有样本的总体基因表达水平相当, 无明显差异.

2.3 差异表达基因分析 在3对先天性巨结肠患者肠组织中, 样品间基因表达相关系数均

>0.8(图2A). 所有差异表达基因层次聚类热图分析表明3个病变段肠组织中基因表达变化模式类似, 3个正常段肠组织中基因表达变化模式类似(图2B). 火山图分析表明病变段肠组织与正常段肠组织间有统计学意义的差异表达基因的分布情况. 与相应的病变段肠组织相

**应用要点**

本文发现先天性巨结肠患者病变肠组织中的很多异常表达基因都属于转录因子家族成员, 如: 同源异型盒基因家族, 锌指超家族, helix-loop-helix家族以及细胞核激素受体家族等. 这些基因很可能参与了肠神经系统的正常发育调控及病理状态下症状的产生.

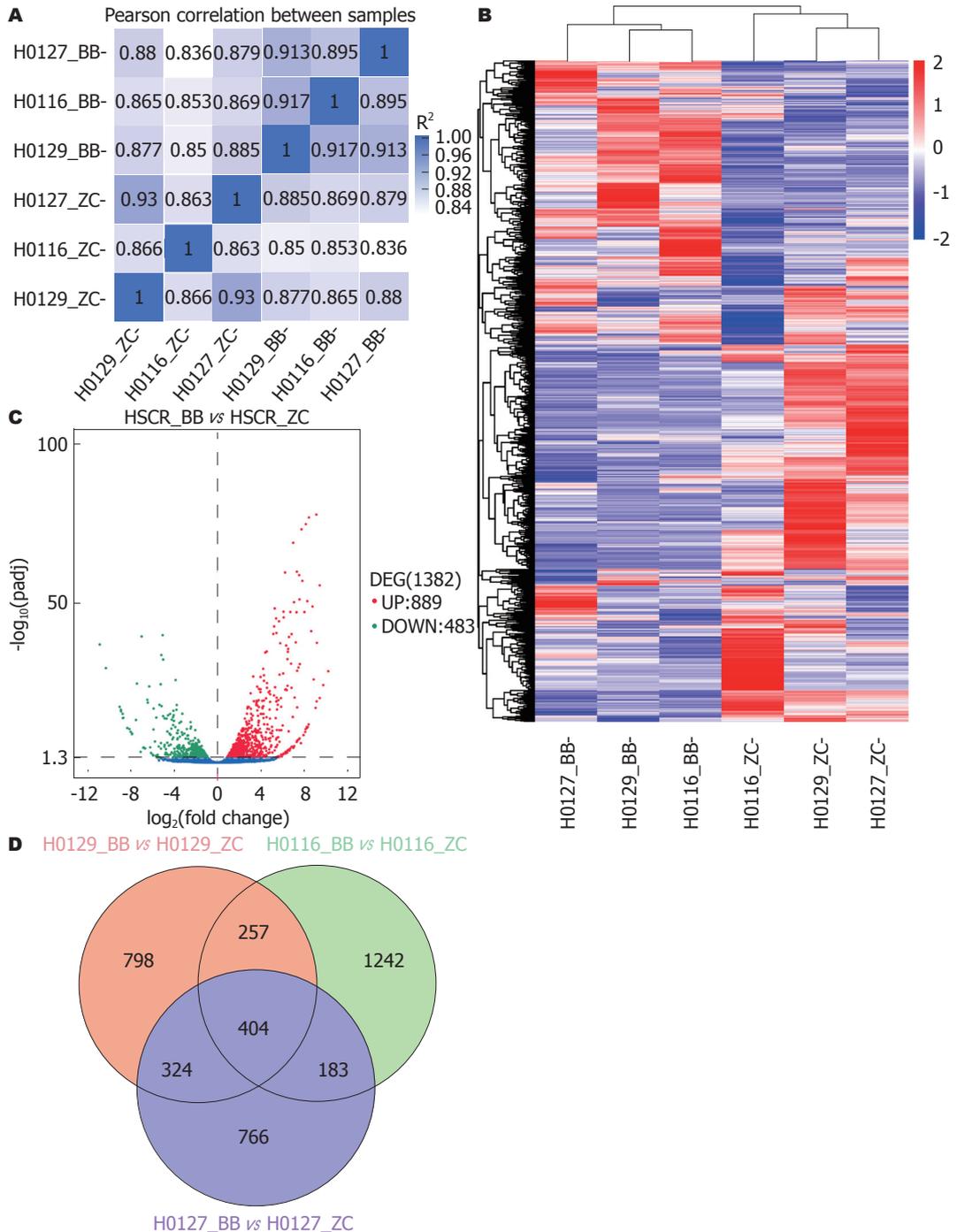


图 2 先天性巨结肠差异表达基因. A: 先天性巨结肠病变段肠组织、正常段肠组织中表达的基因之间的相关性; B: 所有差异表达基因层次聚类热图. 横坐标为样本名称, 热图中红色表示高表达, 蓝色表示低表达. 以 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 值进行聚类, 颜色从红到蓝表示 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 从大到小; C: 差异表达基因火山图. 横坐标代表基因在不同样本中表达倍数变化, 纵坐标代表基因表达量变化差异的统计学显著性. 图中红色点表示有显著性差异表达的上调基因, 绿色点表示有显著性差异表达的下调基因; D: 差异基因韦恩图. 每个圆圈中的数字之和代表相互比较样品的差异基因总个数, 圆圈重叠的部分表示其共有的差异基因.

比, HSCR患者正常段肠组织的差异表达基因有1382个, 其中上调899个、下调483个(图2C). 从差异基因韦恩图中可以看出每对样本各自以及他们之间重叠的差异表达基因个数, 3例患者的肠组织中共检出404个共同差异表达基

因(图2D). 按照生物学功能对表达差异存在显著性的基因集进行分类注释后, 我们发现, 很多基因都属于转录因子家族成员, 如: 同源异型盒基因家族, 锌指超家族, helix-loop-helix家族以及细胞核激素受体家族等. 与正常段肠组

表 3 病变组与正常组差异表达基因显著性富集的通路

序号	通路ID	通路	P值	校正P值	基因数
1	hsa04976	Bile secretion	1.7E-09	2.8E-07	22
2	hsa04974	Protein digestion and absorption	3.0E-09	2.8E-07	23
3	hsa04975	Fat digestion and absorption	3.6E-08	2.2E-06	16
4	hsa00830	Retinol metabolism	2.1E-07	9.8E-06	17
5	hsa04977	Vitamin digestion and absorption	3.2E-07	1.2E-05	11
6	hsa01100	Metabolic pathways	4.1E-07	1.3E-05	121
7	hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	1.4E-06	3.7E-05	17
8	hsa00982	Drug metabolism - cytochrome P450	2.3E-06	5.3E-05	17
9	hsa00140	Steroid hormone biosynthesis	4.1E-06	8.6E-05	14
10	hsa00500	Starch and sucrose metabolism	1.0E-05	1.9E-04	13
11	hsa04973	Carbohydrate digestion and absorption	1.4E-05	2.4E-04	12
12	hsa00591	Linoleic acid metabolism	3.4E-05	5.4E-04	10
13	hsa03320	PPAR signaling pathway	9.6E-05	1.4E-03	15
14	hsa00330	Arginine and proline metabolism	1.1E-04	1.5E-03	13
15	hsa00590	Arachidonic acid metabolism	2.0E-04	2.5E-03	13
16	hsa04614	Renin - angiotensin system	6.6E-04	7.8E-03	6
17	hsa02010	ABC transporters	9.1E-04	1.0E-02	10
18	hsa00910	Nitrogen metabolism	9.9E-04	1.0E-02	7
19	hsa00100	Steroid biosynthesis	1.9E-03	1.8E-02	6
20	hsa00380	Tryptophan metabolism	2.5E-03	2.4E-02	9
21	hsa00051	Fructose and mannose metabolism	4.0E-03	3.6E-02	8
22	hsa00340	Histidine metabolism	4.3E-03	3.7E-02	7
23	hsa04964	Proximal tubule bicarbonate reclamation	5.4E-03	4.4E-02	6
24	hsa04020	Calcium signaling pathway	6.1E-03	4.8E-02	22
25	hsa00360	Phenylalanine metabolism	6.3E-03	4.8E-02	5

## □名词解释

转录组测序的研究对象: 特定细胞或组织在某一功能状态下所能转录出来的所有RNA的总和, 主要包括: mRNA、small RNA和non-coding RNA等。转录组研究能够全面、快速地获得某一物种特定组织或器官在某一状态下的几乎所有转录本的序列信息, 已广泛应用于基础研究、临床诊断和药物研发等领域。

织相比, 患者病变段肠组织中表达量显著下降的基因主要包括: *SLC10A2*、*SLC5A12*、*DPEP1*、*APOA1*、*SLC6A19*、*SLC2A2*、*MEPIB*、*MS4A10*、*CYP3A4*及*CCL25*等(*P*值介于7.28E-83和1.02E-59之间), 最多的相差676倍, 最少的也相差74倍之多。GO分析表明1382个差异表达基因归属于383个功能聚类。KEGG分析表明这些差异表达基因主要富集到25个信号通路上(表3), 参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等生物学过程。

### 3 讨论

HSCR是一种与遗传有关的多基因、多因素参与的复杂疾病, 可散发, 也可呈家族性遗传。目前已经鉴定的14个HSCR相关易感基因主要来自于肠神经系统(enteric nervous system, ENS)发育中起主要作用的2个信号通路(RET、

EDNRB), 以及可调控、影响这些基因表达的转录因子的编码基因和其他几个在神经系统发育中已明确具有重要作用的基因<sup>[14-17]</sup>。近年来通过连锁分析、全基因组关联分析、基因敲除以及动物模型研究发现并确定了这些基因携带的某些高外显率、罕见致病突变以及低外显率、常见单核苷酸多态性, 可以解释部分表型与基因型之间的关联。尽管如此, 在所有已知易感基因累积发现的突变仅能解释不足15%的患者的发病原因, 高度提示其他致病基因或危险因子的存在<sup>[18]</sup>。

HSCR属于典型的肠神经系统发育异常性疾病。ENS是外周神经系统的重要组成部分, 由数目众多的神经元、胶质细胞及纵横交织的神经纤维组成复杂的网络, 能够独立于脑自主调节肠道的分泌、运动、吸收、血运、免疫等功能。由于含有与中枢神经系统相似的细胞类型及神经递质, 表达的基因也大部分重合, 且发育关键期大多数神经生长因子的时空特

#### 同行评价

本文采用RNA-Seq技术对先天性巨结肠症差异表达基因进行筛选, 以初步定位出新的候选基因和相关分子信号通路, 对进一步研究有一定意义。

异性表达模式及其调控途径也极其相似, ENS又被形象地称为“第二个大脑”。组成ENS的神经细胞均来源于神经嵴细胞, 后者在胚胎期从神经轴的两个不同水平进入肠道[称为肠神经嵴细胞(enteric neural crest cell, ENCC)], 在肠间充质中迁移、增殖、定居和分化, 最终聚集成规律排列的神经节并发出突起相互联系, 形成两个重要的神经丛, 完成信号传递以及靶细胞的支配。这一发育过程具有严格的时间窗, 不仅取决于ENCC的内部特质, 也受到肠道微环境中多种外部信号分子的引导和影响, 缺一不可<sup>[19,20]</sup>。本研究通过对比3例HSCR患者病变段与正常段肠组织标本中的基因表达水平, 发现了多个转录因子家族编码基因可能参与疾病发生。其中, 同源异型盒基因(homeobox genes, *Hox* genes)编码一个高度保守的转录因子家族, 在决定胚胎期细胞的定向分化、增殖以及调控机体组织器官的发育过程中都发挥关键作用。人类含有39个*HOX*基因, 形成4个基因簇(*HOXA-HOXD*), 分布在4条染色体上<sup>[21-23]</sup>。我们在HSCR患者病变肠组织中发现的异常表达基因包括*HOXA11*、*HOXC8*、*HOXA13*、*HOXB6*、*HOXD9*、*HOXD10*、*HOXD11*、*HOXD13*、*HOXB13*、*HOXD12*、*HOXC5*、*HOXC6*等。锌指转录因子广泛参与调控胚胎发育和肿瘤发生过程。不同的家族成员已显示在许多信号的级联放大过程中起作用, 包括左右体轴识别、附肢形成、神经分化和细胞命运决定等<sup>[24-26]</sup>。此外, helix-loop-helix家族成员和细胞核激素受体家族也都在胚胎发育期具有重要的调控作用<sup>[27-29]</sup>。

全部1382个差异表达基因富集于383个功能聚类、25条信号通路, 主要参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等生物学过程。蛋白质、碳水化合物、脂类是机体能量代谢的重要底物, 其稳态与平衡对于胚胎早期发育的正常进行至关重要。瑞典研究人员2016年进行的一项回顾性病例-对照研究结果显示, 肥胖女性(或至少孕期体质量指数超标)后代罹患HSCR的风险可显著增加<sup>[30]</sup>。鉴于此, 我们推测, 无论是由于母体物质代谢紊乱还是个体基因突变等原因导致的胚胎发育早期能量代谢失常都有可能干扰ENS的正常发育, 并最终引起HSCR的发生。

总之, 本研究运用新的RNA-Seq技术对先天性巨结肠症差异表达基因进行了筛选, 初步定位出新的候选基因和相关分子信号通路。下一步我们将对这些候选基因进行表达验证及体内、外功能验证, 同时增加筛选标本量, 以期通过推动疾病关键基因的定位来揭示HSCR发生发展的新机制及精准防治手段。

#### 参考文献

- Schriemer D, Sribudiani Y, Ijpma A, Natarajan D, MacKenzie KC, Metzger M, Binder E, Burns AJ, Thapar N, Hofstra RM, Eggen BJ. Regulators of gene expression in Enteric Neural Crest Cells are putative Hirschsprung disease genes. *Dev Biol* 2016; 416: 255-265 [PMID: 27266404 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.004]
- Moore SW. Advances in understanding functional variations in the Hirschsprung disease spectrum (variant Hirschsprung disease). *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 285-298 [PMID: 27988850 DOI: 10.1007/s00383-016-4038-3]
- Bondurand N, Southard-Smith EM. Mouse models of Hirschsprung disease and other developmental disorders of the enteric nervous system: Old and new players. *Dev Biol* 2016; 417: 139-157 [PMID: 27370713 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.042]
- Gui H, Tang WK, So MT, Proitsi P, Sham PC, Tam PK, Ngan ES, Cherny SS, Garcia-Barceló MM. RET and NRG1 interplay in Hirschsprung disease. *Hum Genet* 2013; 132: 591-600 [PMID: 23400839 DOI: 10.1007/s00439-013-1272-9]
- Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R; Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008; 45: 1-14 [PMID: 17965226 DOI: 10.1136/jmg.2007.053959]
- Wu H, Wei L, Fan F, Ji S, Zhang S, Geng J, Hong L, Fan X, Chen Q, Tian J, Jiang M, Sun X, Jin C, Yin ZY, Liu Q, Zhang J, Qin F, Lin KH, Yu JS, Deng X, Wang HR, Zhao B, Johnson RL, Chen L, Zhou D. Integration of Hippo signalling and the unfolded protein response to restrain liver overgrowth and tumorigenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 6239 [PMID: 25695629 DOI: 10.1038/ncomms7239]
- Duan Q, Xiao Y, Zhu L, Liu Z, Mao X, Zhou Z, Liao C, Cai J, Huang F, Liu Z, Zeng J, Xia K, Chang C, Qi J, Chen Z, Huang H, Yang T. BET bromodomain is a novel regulator of TAZ and its activity. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 1527-1537 [PMID: 27717711 DOI: 10.1016/j.bbagr.2016.10.001]
- Wang H, Diao D, Shi Z, Zhu X, Gao Y, Gao S, Liu X, Wu Y, Rudolph KL, Liu G, Li T, Ju Z. SIRT6 Controls Hematopoietic Stem Cell Homeostasis through Epigenetic Regulation of Wnt Signaling. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 495-507 [PMID: 27058938]

- DOI: 10.1016/j.stem.2016.03.005]
- 9 Li A, Liu D, Wu J, Zhao X, Hao M, Geng S, Yan J, Jiang X, Zhang L, Wu J, Yin L, Zhang R, Wu L, Zheng Y, Mao L. mRNA and Small RNA Transcriptomes Reveal Insights into Dynamic Homoeolog Regulation of Allopolyploid Heterosis in Nascent Hexaploid Wheat. *Plant Cell* 2014; 26: 1878-1900 [PMID: 24838975 DOI: 10.1105/tpc.114.124388]
  - 10 Bao ZS, Chen HM, Yang MY, Zhang CB, Yu K, Ye WL, Hu BQ, Yan W, Zhang W, Akers J, Ramakrishnan V, Li J, Carter B, Liu YW, Hu HM, Wang Z, Li MY, Yao K, Qiu XG, Kang CS, You YP, Fan XL, Song WS, Li RQ, Su XD, Chen CC, Jiang T. RNA-seq of 272 gliomas revealed a novel, recurrent PTPRZ1-MET fusion transcript in secondary glioblastomas. *Genome Res* 2014; 24: 1765-1773 [PMID: 25135958 DOI: 10.1101/gr.165126.113]
  - 11 Lai FP, Lau ST, Wong JK, Gui H, Wang RX, Zhou T, Lai WH, Tse HF, Tam PK, Garcia-Barcelo MM, Ngan ES. Correction of Hirschsprung-Associated Mutations in Human Induced Pluripotent Stem Cells Via Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9, Restores Neural Crest Cell Function. *Gastroenterology* 2017; 153: 139-153.e8 [PMID: 28342760 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.014]
  - 12 Zhao D, Mokhtari R, Pedrosa E, Birnbaum R, Zheng D, Lachman HM. Transcriptome analysis of microglia in a mouse model of Rett syndrome: differential expression of genes associated with microglia/macrophage activation and cellular stress. *Mol Autism* 2017; 8: 17 [PMID: 28367307 DOI: 10.1186/s13229-017-0134-z]
  - 13 Jensen VL, Carter S, Sanders AA, Li C, Kennedy J, Timbers TA, Cai J, Scheidel N, Kennedy BN, Morin RD, Leroux MR, Blacque OE. Whole-Organism Developmental Expression Profiling Identifies RAB-28 as a Novel Ciliary GTPase Associated with the BBSome and Intraflagellar Transport. *PLoS Genet* 2016; 12: e1006469 [PMID: 27930654 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006469]
  - 14 Yang D, Yang J, Li S, Jiang M, Cao G, Yang L, Zhang X, Zhou Y, Li K, Tang ST. Effects of RET, NRG1 and NRG3 Polymorphisms in a Chinese Population with Hirschsprung Disease. *Sci Rep* 2017; 7: 43222 [PMID: 28256518 DOI: 10.1038/srep43222]
  - 15 Chatterjee S, Kapoor A, Akiyama JA, Auer DR, Lee D, Gabriel S, Berrios C, Pennacchio LA, Chakravarti A. Enhancer Variants Synergistically Drive Dysfunction of a Gene Regulatory Network In Hirschsprung Disease. *Cell* 2016; 167: 355-368.e10 [PMID: 27693352 DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.005]
  - 16 Gui H, Schriemer D, Cheng WW, Chauhan RK, Antiñolo G, Berrios C, Bleda M, Brooks AS, Brouwer RW, Burns AJ, Cherny SS, Dopazo J, Eggen BJ, Griseri P, Jalloh B, Le TL, Lui VC, Luzón-Toro B, Matera I, Ngan ES, Pelet A, Ruiz-Ferrer M, Sham PC, Shepherd IT, So MT, Sribudiani Y, Tang CS, van den Hout MC, van der Linde HC, van Ham TJ, van IJcken WF, Verheij JB, Amiel J, Borrego S, Ceccherini I, Chakravarti A, Lyonnet S, Tam PK, Garcia-Barceló MM, Hofstra RM. Whole exome sequencing coupled with unbiased functional analysis reveals new Hirschsprung disease genes. *Genome Biol* 2017; 18: 48 [PMID: 28274275 DOI: 10.1186/s13059-017-1174-6]
  - 17 Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri P, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A. Functional loss of semaphorin 3C and/or semaphorin 3D and their epistatic interaction with ret are critical to Hirschsprung disease liability. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 581-596 [PMID: 25839327 DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.014]
  - 18 Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, Nadeau JH. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 446-450 [PMID: 20479774 DOI: 10.1038/nrg2809]
  - 19 Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol* 2012; 366: 64-73 [PMID: 22290331 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.01.012]
  - 20 Gershon MD, Tennyson VM. Microenvironmental factors in the normal and abnormal development of the enteric nervous system. *Prog Clin Biol Res* 1991; 373: 257-276 [PMID: 1664104]
  - 21 Garcia-Fernández J. The genesis and evolution of homeobox gene clusters. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 881-892 [PMID: 16341069 DOI: 10.1038/nrg1723]
  - 22 Bhatlekar S, Fields JZ, Boman BM. HOX genes and their role in the development of human cancers. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 811-823 [PMID: 24996520 DOI: 10.1007/s00109-014-1181-y]
  - 23 Novakovic B, Fournier T, Harris LK, James J, Roberts CT, Yong HEJ, Kalionis B, Evain-Brion D, Ebeling PR, Wallace EM, Saffery R, Murthi P. Increased methylation and decreased expression of homeobox genes TLX1, HOXA10 and DLX5 in human placenta are associated with trophoblast differentiation. *Sci Rep* 2017; 7: 4523 [PMID: 28674422 DOI: 10.1038/s41598-017-04776-5]
  - 24 Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 155-166 [PMID: 11994736 DOI: 10.1038/nrm757]
  - 25 Chong CE, Venugopal P, Stokes PH, Lee YK, Brautigam PJ, Yeung DTO, Babic M, Engler GA, Lane SW, Klingler-Hoffmann M, Matthews JM, D'Andrea RJ, Brown AL, Hahn CN, Scott HS. Differential effects on gene transcription and hematopoietic differentiation correlate with GATA2 mutant disease phenotypes. *Leukemia* 2017 Jun 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28642594 DOI: 10.1038/leu.2017.196]
  - 26 Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017; 54: 81-86 [PMID: 28637621 DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.05.002]
  - 27 Kömüves LG, Hanley K, Jiang Y, Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Ligands and activators of nuclear hormone receptors regulate epidermal differentiation during fetal rat skin development. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 429-433 [PMID: 9740236 DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00296.x]
  - 28 Rossi M, Spichty M, Attorri L, Distanto C, Nervi

C, Salvati S, Vitelli L. Eicosapentaenoic acid modulates the synergistic action of CREB1 and ID/E2A family members in the rat pup brain and mouse embryonic stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1860: 870-884 [PMID: 28666847 DOI: 10.1016/j.bbagr.2017.06.002]

29 Zhang Q, Zagozewski J, Cheng S, Dixit R, Zhang S, de Melo J, Mu X, Klein WH, Brown NL, Wigle JT, Schuurmans C, Eisenstat DD. Regulation of Brn3b by DLX1 and DLX2 is required for retinal ganglion cell differentiation in the vertebrate retina. *Development* 2017; 144: 1698-1711 [PMID: 28356311 DOI: 10.1242/dev.142042]

30 Löf Granström A, Svenningsson A, Hagel E, Oddsberg J, Nordenskjöld A, Wester T. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics for Hirschsprung Disease. *Pediatrics* 2016; 138: e20154608 [PMID: 27307146 DOI: 10.1542/peds.2015-4608]

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》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 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

# ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性

伊纳也提, 吴桂霞, 新疆医科大学基础医学院  
生理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

阿合买提, 张景萍, 钟  
玉努斯, 新疆医科大学基础医学院生物化学  
教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

伊纳也提, 副教授, 主要从事心脑血管病分子机制  
的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460751.

作者贡献分布: 玉努斯设计; 标本处理与实  
阿西木江、阿不  
阿合买及钟莉完成; 研究所用新试剂及分析工具由库  
玉努斯与张景萍提供; 数据分析与论文写作由雪合热  
伊纳也提与吴桂霞完成.

通讯作者: 玉努斯, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区  
乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化  
学与分子生物学教研室. [kurax8824@sina.com](mailto:kurax8824@sina.com)

收稿日期: 2017-05-12

修回日期: 2017-07-21

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

## Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Gui-Xia Wu, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi

Xuehereti Yinayeti, Gui-Xia Wu, Department of  
Physiology, Preclinical Medicine College, Xinjiang  
Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur  
Autonomous Region, China

Kasimujiang Aximujiang, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460751.

Correspondence to: Kurexi Yunusi, Professor, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. [kurax8824@sina.com](mailto:kurax8824@sina.com)

Received: 2017-05-12

Revised: 2017-07-21

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

## Abstract

### AIM

To investigate the association of the insertion/deletion (I/D) single nucleotide polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

### METHODS

One hundred and thirty-eight Uyghur people with hypertension were divided in two groups: those with abnormal savda and those with non-abnormal savda. The I/D single nucleotide polymorphism of the ACE gene was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

### RESULTS

In the abnormal savda group, the frequencies of ID, II, and DD genotypes were 68.33%,

### 背景资料

异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物, 经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病, 因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素. 血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的1个关键酶, ACE的合成受控于ACE基因, 并ACE基因为原发性高血压的易感基因之一.

### 同行评议者

张录顺, 副教授, 成都医学院病理学与病理生理学教研室

**应用要点**

本研究通过不同体液高血压患者ACE基因多态性的分析,探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

23.33%, and 8.34%, respectively, and 64.10%, 11.54%, and 24.36%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of ID, II, and DD genotypes between the two groups. The frequencies of allele I and allele D was 57.5% and 42.5%, respectively, in the abnormal savda group, and 43.6% and 56.4%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of the two alleles between the two groups.

**CONCLUSION**

I/D ACE gene polymorphism is associated with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

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

Key Words: ACE; Gene polymorphism; Hypertension; Abnormal savda

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Wu GX, Abulaiti Ahemaiti, Zhang JP, Zhong L, Kurexi Yunusi. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2209>

**摘要****目的**

探讨维吾尔族血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与异常黑胆质型高血压病的关系。

**方法**

将维吾尔族不同异常体液人群138例分成异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术进行I/D位点多态性检测。

**结果**

异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组基因型分布ID、II和DD分别为68.33%、23.33%、8.34%和64.10%、11.54%、24.36%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );异常黑胆质型高血压组等位基因I、D频率为57.5%、42.5%,而非异常黑胆质型高血压组为43.6%、56.4%,差异有统计学

意义( $P<0.05$ )。

**结论**

ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病的遗传危险因素之一。

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

关键词: 血管紧张素转化酶; 基因多态性; 高血压; 异常黑胆质型体液

**核心提要:** 维医体液论认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液经常导致高血压等复杂性疾病。本研究通过分析不同体液高血压人群血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因型和基因频率的分布,了解ACE基因多态性和异常黑胆质型体液的关系。

阿西木江, 吴桂霞, 阿不玉努斯. ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2209>

**0 引言**

体液论是维医认识人体正常生理功能和病理过程的主要理论依据。其认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。如果正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物,经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病,因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素<sup>[1,2]</sup>。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)中的1个关键酶,ACE的合成受控于ACE基因,并ACE基因为原发性高血压(essential hypertension, EH)的易感基因之一<sup>[3-5]</sup>。其第16个内含子中存在一段287 bp的插入或缺失(insertion/deletion, I/D)多态性并ACE基因I/D基因多态性在原发性高

表 1 不同体液型高血压患者基因型和等位基因频率分布  $n(\%)$ 

分组	$n$	基因型			等位基因	
		ID	II	DD	I	D
异常黑胆质组	60	41(68.3)	14(23.3)	5(8.3)	69(57.5)	51(42.5)
非异常黑胆质组	78	50(64.1)	9(11.5)	19(24.4)	68(43.6)	88(56.4)
$\chi^2$ 值			7.931		5.250	
$P$ 值			0.019		0.022	



图 1 ACE I/D基因PCR扩增产物的鉴定。

血压中发挥着重要的作用<sup>[6,7]</sup>, 并ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性<sup>[8]</sup>. 本研究通过不同体液高血压患者ACE基因多态性的分析, 探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 从2010-02/2010-03新疆维吾尔自治区和田地区策勒县选择符合维吾尔医诊断标准的60例异常黑胆质型高血压患者和78例非异常黑胆质型高血压患者, 年龄20-62岁, 平均年龄49.7岁±13.2岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 异常体液的辨证分型由副主任医以上维医专家严格按照《维吾尔医诊断学》<sup>[9]</sup>进行, 异常胆液质、异常黏液质、异常血液质等3种异常体液质型人群被纳入到非异常黑胆质型体液组中, 而非异常黑胆质和其他体液质混合而成的混合型体液质不在本次分析当中. 排除标准: 血液系统、急性疾病、外伤患者、近期内接受药物治疗者、妊娠、哺乳期妇女、资料不全或诊断不明确等影响判断者. 原发性高血压的诊断标准符合2005年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)修订成人高血压分类标准(WHO/ISH指南)排除继发性高血压。

**1.2.2 基因组DNA的提取:** 采集静脉血2-3 mL后加入2%EDTA溶液, 4℃保存, 用常规苯酚/氯仿法抽提全基因组DNA, 最后加TE溶解DNA, -20℃下放置备用。

**1.2.3 引物设计与合成:** 上游引物: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3', 下游引物: 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'(委托上海生工生物工程有限公司合成引物)。

**1.2.4 PCR体系及反应条件:** 采用25 μL反应体系, 其包括: DNA模板1 μL(浓度为0.26 μg/μL)、上下引物各1 μL、无菌去离子双蒸水9.5 μL、Mix混合液12.5 μL; 反应条件: 94℃预变性4 min, 94℃变性30 s, 60℃退火30 s, 72℃延伸30 s, 共扩增30个循环; 72℃总延伸5 min. 用含溴乙锭的2%琼脂糖凝胶电泳, 100 V电压进胶3 min, 80 V电压电泳40 min并紫外灯下观察扩增结果。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件进行统计, 基因型和等位基因频率采用基因计数法计算, 并以百分率来表示; 研究对象与Hardy-Weinberg平衡的符合程度、单个基因型及组间等位基因频率比较采用四格表 $\chi^2$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PCR扩增结果** ACE I/D基因PCR产物经2%琼脂糖电泳, II型出现490 bp片段, ID型出现490 bp和190 bp的片段, DD型则出现190 bp片段, 结果如图1。

**2.2 基因型频率及等位基因频率** 本研究结果显示2组ACE基因型及等位基因频率都有差异, 异常黑胆质型高血压组ID(68.3%)和II(23.3%)基因型高于非异常黑胆质组ID(64.1%)和II(11.5%)基因型, 并组间有统计学意义( $P < 0.05$ ). 等位基因频率的统计结果显示, 异常黑胆质型高血压组I等位基因频率高于非异常黑胆质组(57.5% vs 42.5%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

## 3 讨论

维吾尔医学作为中国传统医学在高血压等复杂性疾病的认识和治疗方面拥有独特的理论. 作为维医理论核心的体液论是维医认识人体

### □ 同行评价

本文基于维族传统医学理论, 对疾病进行新的机制探索, 具有一定的创新性, 对完善维医疾病理论有一定的意义。

正常生理功能和异常病理变化的主要理论依据。维吾尔医学体液论认为,异常黑胆质是导致高血压、糖尿病、肿瘤、哮喘等复杂性疾病的主要病因,异常黑胆质的增加是发生体液异常变化的主要特征,是疾病发生的原因之一<sup>[10-13]</sup>。现代医学认为,以上疾病均为多基因遗传倾向的疾病,因此以上疾病的发生发展与相应的易感基因有关<sup>[14]</sup>。

ACE作为在调节血压和泌尿过程中扮演重要角色的RAAS系统中的关键转换酶,使不具有活力的血管紧张素 I 转化为具有活力的效应肽血管紧张素 II<sup>[15]</sup>。目前多数研究<sup>[16-18]</sup>结果提示,ACE基因I/D多态性可能与高血压、冠心病、哮喘等疾病的发生相关。

目前研究发现的ACE基因多态性标记有数种,例如:T5941C、A240T、T93C、T1237C、I/D和4656(CT)2/3等,研究最多是I/D多态性<sup>[19]</sup>,关于ACE基因I/D多态性,被中外学者广泛论证与原发高血压有关<sup>[20-22]</sup>。其多态性包括II、DD、ID三种基因型<sup>[23]</sup>。而ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性,不同地区不同种族中ACE基因第16内含子的I/D多态性可以直接影响血清ACE及血浆Ang II水平<sup>[24-26]</sup>。研究发现在我国西南四川地区人群中高血压发病与ACE基因I/D多态性有明显相关<sup>[22]</sup>,而上海地区男性高血压发病与ACE基因I/D多态性无明显的相关<sup>[27]</sup>。不同地区ACE基因I/D多态性与高血压的关联性表现出一定的差异。而我们认为这种差异也有可能在不同异常体液人群中体现。因此本研究对维吾尔族高血压患者进行体液分型并进行对不同组高血压患者全基因组DNA进行了多态性分析。

以往的研究主要针对ACE基因I/D多态性与原发性高血压的关系进行研究,在不同的国家、或者同一个国家的不同地区、或者同一个地区的不同民族或种族其研究结果均有差异。胡爱华等<sup>[28]</sup>结果显示,在我国,汉族高血压病的发病率与ACE基因I/D多态性相关联,DD基因型和D等位基因,可能是高血压发病的易患因素。国内外多数研究<sup>[29,30]</sup>认为ACE活性无论是在正常人群中还是在高血压患者中均存在DD>ID>II。而有些研究指出血压病患者与正常血压者ACE基因I/D多态性之间无关联。

总之,ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病

的遗传危险因素之一。但本研究存在一定不足,更好研究ACE基因I/D多态性在维吾尔族高血压易感性以及与异常体液的交互作用,尚需要开展更大样本量。

#### 4 参考文献

- 1 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学气液体论及其现代研究. 乌鲁木齐新疆科学技术出版社, 2003: 44-52
- 2 哈木拉提·吾甫尔, 阿衣努尔·买提斯迪克. 维吾尔异常体液病症及其用方规范. 新疆医科大学学报 2012; 35: 1018-1021
- 3 于彦彦, 董天威, 隋小芳, 彭鹏, 杨军. ACE基因插入/缺失多态性与肾素-血管紧张素-醛固酮系统及相关心血管疾病的关系研究进展. 中华临床医师杂志 2015; 9: 1193-1197
- 4 赖艳嫻, 郭宝云, 邓聪, 阿不都热西提, 刘城, 刘文忠, 刘凯. 原发性高血压患者血管紧张素转化酶基因多态性与血清蛋白水平的关系. 中华生物医学工程杂志 2015; 21: 354-357
- 5 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556 [PMID: 11239411 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00241-0]
- 6 胡丙清, 陈森, 陈娜丽. 血管紧张素转换酶I/D基因多态性与老年非杓型高血压及左心室肥厚的相关性. 中国老年医学杂志 2016; 36: 4753-4755
- 7 Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA. Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1243-1258 [PMID: 21748308 DOI: 10.1007/s10552-011-9795-7]
- 8 Duru K, Farrow S, Wang JM, Lockette W, Kurtz T. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 759-762 [PMID: 7986468 DOI: 10.1093/ajh/7.8.759]
- 9 买买提依明·沙比尔. 维吾尔医诊断学. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1993: 135-148
- 10 吐尔洪·吾买尔. 维吾尔基础理论学. 乌鲁木齐: 新疆人民卫生出版社, 2004: 125-185
- 11 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉素甫, 努尔买买提·艾买提. 维吾尔医异常黑胆质新论. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2009
- 12 库热西江·托乎提, 阿不都热依木·玉素甫, 哈木拉提·吾甫尔, 买买提沙力·曼苏尔阿吉. 维吾尔医正常体液与异常体液分型比较研究. 中国民族医药杂志 2004; 10: 3-4
- 13 阿不都热依木·玉素甫, 李林, 哈木拉提·吾甫尔, 吐尔逊·吾甫尔, 哈丽达·艾山, 巴克·玉素甫. 维吾尔异常体液分型及其与氧化-抗氧化系统关系的研究. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 61-62
- 14 哈木拉提·吾甫尔, 艾斯卡尔·依米提, 伊力哈木江·沙比, 吾布力·卡斯木, 肉鲜古丽·沙比热. 血管紧张素转移酶Ace基因多态性与维吾尔异常黑胆质的关系. 第四军医大学学报 2003; 24: 1022-1023
- 15 Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-15383 [PMID: 1651327]

- 16 Akman B, Tarhan C, Arat Z, Sezer S, Ozdemir FN. Renin-angiotensin system polymorphisms: a risk factor for progression to end-stage renal disease in vesicoureteral reflux patients. *Ren Fail* 2009; 31: 196-200 [PMID: 19288324 DOI: 10.1080/08860220802669826]
- 17 Abchee A, El-Sibai M, Youhanna S, Yeretzian JS, Estephan H, Makhoul NJ, Puzantian H, Sawaya J, Nasrallah A, Rebeiz AG, Zreik TG, Azar ST, Zalloua PA. The I allele of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism confers protection against coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 151-156 [PMID: 20299978 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328335a042]
- 18 吴娟, 刘特, 周丽婷, 孙迪, 徐缙, 李春艳, 王树越, 于雷. ACE基因单核苷酸多态性与冠心病易感性的关联性分析. *吉林大学学报(医学版)* 2015; 41: 825-829
- 19 Foy CA, Rice GI, Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterised by coronary angiography. *Hum Genet* 1997; 100: 420-425 [PMID: 9272166 DOI: 10.1007/s004390050527]
- 20 张丽萍, 戴庆, 陈慧锦, 马瑞, 杨梅, 蒲红伟. 新疆维吾尔族原发性高血压与ACE基因I/D多态性的相关性研究. *新疆医科大学学报* 2012; 35: 1008-1012
- 21 李战战, 陈立章, 刘立亚, 薛静, 杨洋, 胡莹云. ACE基因缺失多态性与中国人妊娠高血压综合征发病易感性的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2013; 36: 631-637
- 22 Zhou YF, Yan H, Hou XP, Miao JL, Zhang J, Yin QX, Li JJ, Zhang XY, Li YY, Luo HL. Association study of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with elderly diabetic hypertension and lipids levels. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 187 [PMID: 24354906 DOI: 10.1186/1476-511X-12-187]
- 23 陈雯, 赵铁, 陈代娣, 刘奕莉, 熊蒙, 桂庆军. 中国南方汉族人群特发性扩张型心肌病与ACE基因多态性的关系. *山东医药* 2017; 57: 24-26
- 24 Mendez-Torres FR, Urena R, Thomas R. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 99-106 [PMID: 15040406 DOI: 10.1016/S0094-0143(03)00102-2]
- 25 Das S, Roy S, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2015; 36: 137-142 [PMID: 25015258 DOI: 10.1007/s10072-014-1880-8]
- 26 龚洪涛, 马先林, 杜凤和. 血管紧张素转换酶和醛固酮合成酶基因多态性与原发性高血压病的关系研究. *中国全科医学* 2011; 14: 2609-2611
- 27 He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, Wang L, Zhang X, Hu R. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *PLoS One* 2013; 8: e75870 [PMID: 24098401 DOI: 10.1371/journal.pone.0075870]
- 28 胡爱华, 周义郁, 刘怡雯, 周宪梁, 王文, 崔兆强, 刘力生. 中国汉族人血管紧张素转换酶基因I/D多态性与原发性高血压的关系. *高血压杂志* 1998; 6: 163-165
- 29 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346 [PMID: 1976655 DOI: 10.1172/JCI114844]
- 30 Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315-1319 [PMID: 8677872 DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00198-1]

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》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)

# 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果

徐 赟, 高利云, 徐 丹

## 背景资料

随着社会的不断发展, 人们的生活方式和饮食结构发生很大变化, 近些年来直肠癌的发病率也呈现出逐年增高的趋势。直肠癌患者当前主要的治疗手段是以手术为主, 而围手术期内的患者常伴有免疫能力降低与营养不良, 还易发生并发症, 对手术以后患者的恢复和生活产生了严重的影响。造成患者营养不良的因素有很多, 而最主要因素是疾病的本身。

徐赟, 杭州市萧山区第一人民医院健康中心 浙江省杭州市 311203

高利云, 杭州市萧山区第一人民医院肛肠科 浙江省杭州市 311203

徐丹, 杭州市萧山区第一人民医院重症监护室 浙江省杭州市 311203

徐赟, 主管护师, 主要从事医学护理方面的研究。

作者贡献分布: 本实验由徐赟设计; 徐赟、高利云及徐丹共同完成实验并总结; 高利云与徐丹完成数据处理; 文章由徐赟整理写作完成。

通讯作者: 徐赟, 主管护师, 311203, 浙江省杭州市萧山区城厢街道市心路199号, 杭州市萧山区第一人民医院健康中心。 [asscor@163.com](mailto:asscor@163.com) 电话: 0571-83807878

收稿日期: 2017-06-26  
修回日期: 2017-07-18  
接受日期: 2017-07-26  
在线出版日期: 2017-08-28

of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China.

Correspondence to: Yun Xu, Nurse-in-Charge, Health Center, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, 199 Shixin Road, Chengxiang Street, Xiaoshan District, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China. [asscor@163.com](mailto:asscor@163.com)

Received: 2017-06-26  
Revised: 2017-07-18  
Accepted: 2017-07-26  
Published online: 2017-08-28

## Abstract AIM

To evaluate the effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection.

## METHODS

A total of 140 patients with rectal cancer who underwent surgical treatment from January 2015 to January 2017 were randomly divided into either a study group (70 cases) to receive individualized nutrition nursing program or a control group (70 cases) to receive routine nursing program. Times to anal exhaust and defecation, length of stay, parenteral nutrition duration, times to removal of drainage tube and stitch removal were compared between the two groups. Defecation function, complications, and changes in nutrition status between before and after surgery were also recorded.

## RESULTS

Times to anal exhaust and defecation, length

## Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection

Yun Xu, Li-Yun Gao, Dan Xu

Yun Xu, Health Center, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China

Li-Yun Gao, Department of Anorectal Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China

Dan Xu, Intensive Care Unit, the First People's Hospital

## 同行评议者

高薇, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院护理; 郭巧珍, 主管护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心; 滕莉, 副主任护师, 湖北省武汉市中心医院胃肠外科

of stay, and parenteral nutrition duration were significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The number of patients with good defecation ability was significantly higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The number of patients with complications was significantly lower in the study group than in the control group (10 vs 30,  $P < 0.05$ ). Hemoglobin level, body weight, total protein level, and Body Mass Index on postoperative day 1 decreased significantly in both groups compared with the values before surgery ( $P < 0.05$ ); however, hemoglobin level, body weight, and total protein level on postoperative day 7 increased significantly in both groups compared with the values on postoperative day 1 ( $P < 0.05$ ), and the increase was more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Individualized nutrition nursing can speed up the recovery of gastrointestinal function, reduce postoperative complications, and improve the nutritional status in rectal cancer patients undergoing anterior resection.

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

Key Words: Individualized nutrition nursing; Rectal cancer; Postoperative recovery effect

Xu Y, Gao LY, Xu D. Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2214-2219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2214.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2214>

## 摘要

### 目的

研究个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果。

### 方法

选取2015-01/2017-01在杭州市萧山区第一人民医院接受手术治疗直肠癌患者140例,依据随机数字表法将患者分成2组: 试验组(70例)采用个体化的营养护理方案, 对照组(70例)采用常规的护理方案; 观察患者手术以后的恢复情况, 包含排气时间、排便时间、住院时间、肠外的营养时间、引流管的拔出时间和拆线的时间等, 患者手术以后

的排便功能、并发症情况, 患者手术前后体内营养变化情况。

## 结果

手术后试验组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均低于对照组, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 试验组患者排便能力优的人数多于对照组, 差的人数少于对照组, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 试验组手术以后共有10例患者出现并发症, 对照组有30例出现并发症, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 2组患者手术后第1天血红蛋白水平、体重、总蛋白水平和体质量指数较治疗前均明显下降, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 2组患者手术后1 wk其血红蛋白水平、体重、总蛋白水平比手术后1 d有明显回升, 且试验组患者恢复的更好, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 手术后的并发症降低, 使患者的营养状况更快地恢复, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用。

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

关键词: 个体化营养护理; 直肠癌; 术后恢复效果

**核心提要:** 通过研究个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果, 发现个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 降低手术后的并发症, 使患者的营养状况恢复更快, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用。

徐赟, 高利云, 徐丹. 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2214-2219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2214.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2214>

## 0 引言

随着社会的不断发展, 人们的生活方式和饮食结构发生很大变化, 近些年来直肠癌的发病率也呈现出逐年增高的趋势. 直肠癌患者当前主要治疗手段是以手术为主, 而围手术期内患者常伴有免疫能力降低与营养不良, 还易发生并发症, 对手术以后患者的恢复和生活产生了严

□**研究前沿**  
围手术期内对患者的营养支持避免患者的饥饿, 从而降低体内氮的平衡, 保持患者认知、免疫和肌肉的功能, 加快患者手术以后的恢复。

□**相关报道**  
一些调查显示, 结直肠癌患者手术以后进行个体化的护理能够使其免疫能力得到改善, 加快身体与肠道能力的恢复。

### 创新亮点

以患者为主导是个体化护理工作的主要模式, 能够使每一个患者的独特性得到保障, 并针对不同患者的需求来进行护理, 可以加快患者病情的好转, 恢复期时间得到缩短, 整体的身体素质得到提升.

表 1 2组患者基本临床资料情况对比 ( $n = 70$ )

分组	平均年龄 (岁)	男/女	肿瘤的大小 (cm)	平均病程 (mo)	淋巴结的转移		恶性的程度		病理的分期	
					无	有	低分化	中、高分化	C	B
试验组	58.3 ± 10.4	37/33	3.85 ± 2.04	8.62 ± 4.06	30	40	35	35	38	32
对照组	59.2 ± 11.5	39/31	4.02 ± 1.85	8.91 ± 3.84	32	38	33	37	36	34
$t/\chi^2$ 值	4.051	3.178	5.806	4.174	5.229		3.006		5.895	
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05	

表 2 2组患者手术前营养情况对比 ( $n = 70$ )

分组	体质量(kg)	转铁蛋白(mg/dL)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	白蛋白(g/L)	前白蛋白(mg/L)
试验组	62.37 ± 7.15	281.04 ± 60.13	23.06 ± 2.19	40.09 ± 3.14	212.09 ± 19.83
对照组	64.92 ± 8.19	282.56 ± 61.64	23.50 ± 1.95	39.86 ± 2.84	216.40 ± 21.37
$t$ 值	4.106	5.997	4.028	3.115	5.788
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

BMI: 体质量指数.

重影响<sup>[1,2]</sup>. 造成患者营养不良的因素有很多, 而最主要因素是疾病本身. 患者自身由于疾病影响, 机体对蛋白质的需求和能量消耗变大, 摄入营养成分不够, 体内炎症反应致使代谢分解量上升, 围手术期内患者会表现出蛋白质-热能营养不良. 围手术期内对患者营养支持通过避免患者的饥饿来降低体内负氮平衡, 保持患者认知、免疫和肌肉功能, 加快患者术后的恢复<sup>[3]</sup>. 因此, 本文通过探讨个体化营养的护理方案对直肠癌的手术患者术后的康复情况, 为临床患者的治疗提供一些新的思路.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2017-01月在杭州市萧山区第一人民医院接受手术治疗直肠癌患者140例, 依据随机数字表法将患者分成2组: 试验组(70例)采用个体化的营养护理方案, 对照组(70例)采用常规的护理方案, 本研究经医院伦理委员会批准, 2组患者基本临床资料、手术前营养状况对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1, 2).

### 1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)年龄为30-79岁, 且经过病理学的确诊是直肠癌患者; (2)准备进行直肠癌的前切除手术的患者; (3)知情并同意参与本研究的患者. 排除标准: (1)有精神障碍, 沟通起来比较困难; (2)患者手术前出现肠梗阻、水肿、恶液质核腹水等; (3)合

并严重的呼吸功能障碍、肝肾功能损害的患者; (4)不同意参与本研究的患者.

1.2.2 患者干预方案: 对照组: 进行围手术期内常规的营养干预<sup>[4]</sup>, 包含患者手术前进行高维生素、高热量和高蛋白的饮食; 手术以后经过静脉注入高营养, 排气恢复以后开始从口进食, 从流质的饮食逐渐到正常的饮食; 对患者进行健康教育的宣传工作, 内容为患者住院期间的饮食需要注意的事项, 对患者和家属进行口头的宣传. 试验组: 在常规护理基础上由临床医护人员进行个体化的护理<sup>[5]</sup>, 包含: (1)入院48 h内对患者进行营养评估, 包含饮食情况调查、血清学指标、人体测量指标和NRS-2002营养风险筛查; (2)手术前依据恶性肿瘤患者热量估算确定患者能量的供给水平, 即30-35 kcal/(kg·d), 经口摄入不足的患者给予短肽型的营养制剂(百普素)口服, 进行短肽型肠内营养剂口服指导和饮食建议; (3)对患者发放有关健康教育的资料, 包含短肽型的场内的口服营养的指南和饮食的指导等, 向患者讲解营养状况对疾病预后的重要性和围手术期饮食要点等相关知识; (4)依据ESPEN2009与ASPEN2009“指南”建议, 如果不能测定能量消耗, 术后给予患者105-126 kJ/(kg·d)热量能满足多数肿瘤患者的热量需要; 依据此公式计算术后患者所需的热量; (5)患者手术以后进行分阶段的饮食指导, 并向患者发放指导饮

表 3 手术以后2组患者的恢复时间情况对比 ( $n = 70$ )

分组	手术以后排气的 时间(d)	引流管的拔出时 间(d)	手术以后排便的 时间(d)	平均住院的时间 (d)	肠外的营养时间 (d)	拆线的时间 (d)
试验组	1.59 ± 0.58	2.01 ± 0.62	2.69 ± 0.97	8.19 ± 2.42	2.29 ± 1.58	8.92 ± 2.51
对照组	2.31 ± 0.68	2.10 ± 0.58	3.73 ± 1.50	11.17 ± 2.60	3.92 ± 1.71	9.10 ± 2.44
$t$ 值	3.905	4.174	5.793	3.180	4.073	5.277
$P$ 值	0.015	0.381	0.007	0.004	0.007	0.227

表 4 手术以后2组患者排便能力情况对比 ( $n = 70$ )

分组	优	良	一般	差
试验组	39	22	6	3
对照组	23	21	12	14
$\chi^2$ 值	4.904	5.176	3.007	4.825
$P$ 值	0.041	0.605	0.117	0.029

食的卡片; (6)详细记录患者每天的膳食与营养状况, 对其摄入能量进行计算, 依据记录的结果及时对患者饮食进行调节。

1.2.3 患者观察指标及评价的准则: (1)患者手术以后的恢复情况, 包含排气时间、排便时间、住院时间、肠外的营养时间、引流管的拔出时间和拆线的时间等; (2)患者手术以后的排便功能、并发症情况; 患者手术前后体内营养的变化情况; (3)患者排便能力的判别: 依据徐忠发对肛门能力的评判标准<sup>[6]</sup>: 差是 $\leq 4$ 分, 一般是5-6分, 良是7-8分, 优是9-10分。

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料使用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用独立 $t$ 检验, 计数资料使用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术以后2组患者的恢复时间情况 手术以后试验组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均低于对照组, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

2.2 手术以后2组患者排便能力情况 试验组患者排便能力优的人数多于对照组, 差的人数少于对照组, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。

2.3 手术以后2组患者并发症情况 试验组手术以后共有10例患者出现并发症, 对照组有30例出现并发症, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表5)。

### 应用要点

在个体化的营养护理中, 每例患者营养的情况能够得到及时的反馈, 针对不同患者进行不同饮食调整, 其胃肠道的能力恢复的更快, 同时患者对营养的物质可以更好消化, 加速整体康复。

2.4 患者手术前后营养情况 2组患者手术后第1天血红蛋白水平、体质量、总蛋白水平和体质量指数较治疗前均明显下降, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 2组患者手术后1 wk其血红蛋白水平、体重、总蛋白水平比手术后1 d有明显回升, 且试验组患者恢复的更好, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表6)。

## 3 讨论

直肠癌为临床上较为常见的恶性肿瘤, 伴随着医疗水平的不断提高, 患者的治疗效果也不断得到提高。但其发病与死亡率仍然很高, 且发病人数逐年递增。所以为了进一步提升临床患者的治疗效果, 对围手术期内患者进行护理也是非常必须的<sup>[7-9]</sup>。在患者的护理工作内, 个体化的护理在很多领域内都受到了非常多关注, 虽然目前并没有确切概念, 但被认同是较为理想优质的护理<sup>[10]</sup>。

以患者为主导是个体化护理工作的主要模式, 能够使每一例患者的独特性得到保障, 并针对不同患者的需求来进行护理, 可以加快患者病情的好转, 恢复期时间得到缩短, 整体的身体素质得到提升<sup>[11,12]</sup>。本文研究显示, 个体化的护理组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均优于常规的护理组患者, 这是由于在个体化的营养护理中, 每位患者营养的情况能够得到及时的反馈, 针对不同患者进行不同饮食调整, 其胃肠道的能力恢复的更快, 同时患者对营养的物质可以更好消化, 加速整体康复。一些调查显示, 结直肠癌患者手术以后进行个体化的护理能够使其免疫能力得到改善, 加快身体与肠道能力的恢复。本研究中, 试验组患者肠外的营养时间及并发症的发生率均比对照组低, 和上述研究的结果一致。在患者手术前后的营养方面, 手术以后第1天其各项指标比手术前均出现显著下降, 这是由于手术对患者来讲也是一个比较大

□ 同行评价  
个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 手术后的并发症降低, 使患者的营养状况更快地恢复, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用。

表 5 手术以后2组患者并发症情况对比 (n = 70)

分组	肠梗阻	吻合口	尿路的感染	手术切口感染	肺部的感染	尿滞留	总人数
试验组	0	3	0	3	2	2	10
对照组	5	9	7	5	2	2	30
$\chi^2$ 值	4.105	5.990	3.174	5.792	4.166	5.803	5.661
P值	0.204	0.315	0.118	0.502	1.000	1.000	0.015

表 6 2组患者手术前后营养情况对比 (n = 70)

分组		血红蛋白水平(g/L)	体质量(kg)	总蛋白水平(g/L)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
试验组	手术前	135.27 ± 30.61	61.04 ± 7.85	58.70 ± 13.91	25.19 ± 4.29
	手术后第1天	99.95 ± 25.06 <sup>a</sup>	58.01 ± 7.92 <sup>a</sup>	51.31 ± 13.72 <sup>a</sup>	23.69 ± 4.30 <sup>a</sup>
	手术后1 wk	126.17 ± 24.79 <sup>cd</sup>	61.21 ± 8.05 <sup>cd</sup>	57.23 ± 12.74 <sup>cd</sup>	24.29 ± 4.21
对照组	手术前	134.94 ± 35.31	60.95 ± 8.04	59.10 ± 15.82	25.31 ± 4.90
	手术后第1天	102.51 ± 24.60 <sup>a</sup>	57.83 ± 7.82 <sup>a</sup>	50.04 ± 14.05 <sup>a</sup>	24.01 ± 4.47 <sup>a</sup>
	手术后1 wk	111.72 ± 26.28 <sup>c</sup>	58.94 ± 8.13 <sup>b</sup>	52.21 ± 13.17 <sup>c</sup>	24.50 ± 4.57

<sup>a</sup>P<0.05 vs 手术前; <sup>b</sup>P<0.05 vs 手术后第1天; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组. BMI: 体质量指数.

的创伤, 所以患者手术后其营养情况比手术前要降低很多<sup>[13-15]</sup>. 手术后1 wk 2组患者各项营养指标得到恢复, 其中试验组患者恢复效果更佳, 患者手术以后伴随着营养物质的补充, 手术的应激情况消除, 患者的营养情况随之得到恢复. 本文中患者的整个营养护理得到了营养师、临床医护人员的大力支持, 也进一步提示在当前的临床实践中, 医护人员要制定、执行个体化的营养护理方案, 需要多学科专业人员的合作, 构建营养的治疗小组. 营养护理工作要想真正取得成效, 必须加大全体人员参与的力度, 必须建立起患者、患者家属、医护人员和营养护卫为一体的营养指导网络, 提升患者膳食的依从性.

总之, 个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 手术后的并发症降低, 使患者的营养状况更快地恢复, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用.

#### 4 参考文献

- 1 曾艳, 吴晓玲. 围手术期实施个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复的效果观察. 当代护士 2016; 105: 73-75
- 2 颜叔敏. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的效果. 中外医学研究 2017; 15: 72-73
- 3 van der Werf A, Blauwhoff-Buskermolen S, Langius JA, Berkhof J, Verheul HM, de van der Schueren MA. The effect of individualized nutritional counseling on muscle mass and

- 4 treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol. *BMC Cancer* 2015; 15: 98 [PMID: 25884881 DOI: 10.1186/s12885-015-1092-5]
- 5 许微微. 老年直肠癌手术患者围术期营养状况调查及营养护理干预研究. 航空航天医学杂志 2016; 27: 664-665
- 6 闫平平, 路培霞, 席金川, 王飞飞. 个体化营养护理对胃癌患者术后恢复作用的影响. 心理医生 2015; 21: 172-177
- 7 徐忠法. 现代肛肠肿瘤外科学. 山东科学技术出版社, 1993
- 8 程丽华. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的效果分析. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2015; 31: 230-231
- 9 雷娟, 金红梅, 刘娟, 黄永丽, 陆琳, 龙芳. 围术期营养支持护理对直肠癌根治术后患者机体功能恢复及情绪的改善. 结直肠肛门外科 2016; 7: 216-220
- 10 Bowles TL, Hu CY, You NY, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ. An individualized conditional survival calculator for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 551-559 [PMID: 23575393 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827bd287]
- 11 张克桂. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的愈合效果. 国际护理学杂志 2015; 38: 736-737
- 12 Anderin K, Gustafsson UO, Thorell A, Nygren J. The effect of diverting stoma on postoperative morbidity after low anterior resection for rectal cancer in patients treated within an ERAS program. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 724-730 [PMID: 25908011 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.234]
- 13 郑丹. 个体化健康教育改善直肠癌患者术后生存质量的效果分析. 医药 2017; 5: 128-128
- 14 Gagnon B, Murphy J, Eades M, Lemoignan J, Jelowicki M, Carney S, Amdouni S, Di Dio P, Chasen M, Macdonald N. A prospective evaluation of an interdisciplinary nutrition-

rehabilitation program for patients with advanced cancer. *Curr Oncol* 2013; 20: 310-318 [PMID: 24311946 DOI: 10.3747/co.20.1612]

14 廖萍, 张红菊, 冯毅, 唐运兰. 加速康复外科护理对

直肠癌患者术后康复与营养状况的影响. *中国肿瘤临床与康复* 2017; 6: 231-234

15 吉章英. 早期肠内营养与护理在腹腔镜直肠癌术后的应用. *医疗装备* 2015; 205: 172-173

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》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.

# 下消化道出血常见病因的单中心报告

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青

### 背景资料

下消化道出血是指发生于十二指肠空肠移行处屈氏韧带以下的消化道出血,可发生于小肠、结肠、直肠及肛管等部位。主要的诊断手术主要有:结肠镜检查、胶囊内镜检查、小肠镜检查、小肠造影、DSA、强化CT检查、术中肠镜及外科手术探查等。消化道疾病及全身性疾病均可引起下消化道出血。引起下消化道出血的疾病有很多,常见的消化系统疾病有:肠道肿瘤、肠道炎症性疾病、息肉、血管病变、肠道憩室、肠道溃疡等。

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青, 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科 北京市 100050

郭秀丽, 副主任医师, 主要从事消化内科常见疾病诊治的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐有青与郭秀丽设计; 病例资料统计由姚士伟操作完成; 统计分析由崔培林完成; 论文写作由郭秀丽完成。

通讯作者: 徐有青, 主任医师, 100050, 北京市东城区天坛西里6号, 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科。youqingxu@bjtjyy.com.cn

收稿日期: 2017-05-03  
修回日期: 2017-06-29  
接受日期: 2017-07-26  
在线出版日期: 2017-08-28

## Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding

Xiu-Li Guo, Shi-Wei Yao, Pei-Lin Cui, You-Qing Xu

Xiu-Li Guo, Shi-Wei Yao, Pei-Lin Cui, You-Qing Xu, Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: You-Qing Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, 6 Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China. youqingxu@bjtjyy.com.cn

Received: 2017-05-03  
Revised: 2017-06-29  
Accepted: 2017-07-26  
Published online: 2017-08-28

### 同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 石定, 主任医师, 浙江省杭州市余杭区第一人民医院消化内科

## Abstract

AIM

To investigate the common causes of lower gastrointestinal bleeding.

## METHODS

Four hundred and ten lower gastrointestinal bleeding patients were treated at Beijing Tiantan Hospital from September 2010 to September 2016, of whom 307 had the definite causes of bleeding identified by colonoscopy. The causes were analyzed statistically based on age group.

## RESULTS

There were 88 (28.7%) cases of colorectal cancer, 80 (26.1%) cases of colorectal polyps, 60 (19.5%) cases of ischemic colitis, 40 (13.0%) cases of ulcerative colitis, and 19 (6.0%) cases of chronic colitis. Among the 88 cases of colorectal cancer, 31 belonged to the young group and 57 belonged to the elderly group, and there was a significant difference between the two age groups. Among the 40 patients with ulcerative colitis, 28 belonged to the young group and 12 belonged to the elderly group.

## CONCLUSION

Colorectal cancer, colorectal polyps, ischemic colitis, and ulcerative colitis are the most common causes of lower gastrointestinal bleeding. The etiology is different according to different age groups.

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

Key Words: Lower gastrointestinal bleeding; Cause; Colorectal cancer; Ulcerative colitis

Guo XL, Yao SW, Cui PL, Xu YQ. Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2220-2223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2220>

## 摘要

### 目的

探讨下消化道出血的常见病因。

### 方法

收集北京天坛医院消化内科内镜中心2010-09/2016-09的410例下消化道出血患者, 其中307例患者通过结肠镜发现了出血的原因。用统计学方法进行分析不同年龄组的病因构成差异。

### 结果

下消化道出血的病因依次为大肠癌88例(28.7%), 大肠息肉80例(26.1%), 缺血性结肠炎60例(19.5%), 溃疡性结肠炎40例(13.0%)慢性大肠炎19例(6%)。88例大肠癌, 中青年组为31例(31/160), 老年组为57例(57/147), 差异有统计学差异( $P < 0.05$ )。40例溃疡性结肠炎中, 中青年组为28例(28/160), 老年组为12例(12/147)。

### 结论

大肠癌、大肠息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎是下消化道出血最常见的病因。年龄组不同, 病因构成重点不同。

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

关键词: 下消化道出血; 病因; 大肠癌; 溃疡性结肠炎

**核心提要:** 下消化道出血是消化内科常见病, 多发病, 其中15%出现威胁生命的大出血, 总体病死率约2%-4%, 了解下消化道出血的常见病因以及处理十分重要。本文就北京天坛医院单中心近6年的临床资料进行回顾性分析发现常见原因为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠道感染。老年组和中青年组之间有差别, 下消化道出血结肠镜检查时, 需提高警惕。

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青. 下消化道出血常见病因的单中心报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2220-2223  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2220>

## 0 引言

下消化道出血是消化内科常见病, 多发病, 约21%胃肠道出血患者是下消化道来源的出血<sup>[1]</sup>。

据统计, 从30岁至90岁, 下消化道出血发生率可升高约200倍, 1%-2%需要急诊入院治疗, 其中15%出现威胁生命的大出血, 5%需要急诊手术, 总体病死率约2%-4%<sup>[2]</sup>。因此了解下消化道出血的常见病因以及处理, 十分重要。结肠镜检查有助于提高病变检出率, 当发现活动性出血病灶时还可以同时行内镜下止血治疗, 也为急诊外科手术提供了依据, 有助于降低病死率<sup>[3,4]</sup>。本文就北京天坛医院单中心近6年的临床资料进行回顾性分析, 研究下消化道出血的临床病因, 对之后的工作有一定的临床指导意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收录2010-09/2016-09医院收治的下消化道出血410例患者, 共有370例纳入研究。其中307例通过结肠镜发现出血原因, 男性167例, 女性140例, 其中中青年组(20-59岁)160例, 老年组(>60岁)147例。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 为暗红色血便、鲜血便或脓血便、黑便或大便潜血阳性; 全部病例接受结肠镜检查前均经胃镜检查排除上消化道病变所致出血接受结肠镜检查。排除标准: 那些因严重心肺疾患、昏迷等难以耐受或痴呆、精神障碍难以配合内镜检查的病例。

**1.2.2 检查:** 全部患者均采用Pentax电子结肠镜检查, 检查前口服复方聚乙二醇电解质139.12 g, 出现稀水样腹泻后, 经结肠镜检查。经结肠镜检查, 出血量大需行急诊肠镜检查或有不全肠梗阻保守治疗后的患者多次灌肠后行结肠镜检查。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行数据处理, 各组计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结肠镜检查情况** 接受肠镜检查的下消化道出血的307例患者, 除30例患者因新生物阻塞肠道未能继续进镜外, 其余肠镜检查均到达回盲部。307例经结肠镜检查找到了出血的病因, 占89%。

**2.2 总体病因分析** 307例结肠镜患者的病因分析疾病种类包括结肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、慢性结肠炎、急性肠道感染、肛周疾病、憩室、放射性肠炎、克隆

### □ 研究前沿

下消化道出血的病因复杂, 究其原因可能与下消化道出血由其结构冗长, 诊断和治疗也更为困难。关于下消化道出血的病因, 在国内外的报道均有一定差异。国内有报道认为最常见的下消化道出血的病因依次为结直肠癌、大肠息肉、结肠炎、肛周疾病、炎症性肠病。而国外相关报道认为, 最常见的病因依次为: 肠道憩室、缺血性肠病、肛周疾病。

### □ 相关报道

缺血性肠病, 多见于60-70岁的老年人, 缺血性肠病最常见的症状为腹痛, 其次为便血、大便习惯改变、肠梗阻等, 由于其缺乏典型的临床表现, 且早期及轻症患者症状不明显, 且与多种疾病鉴别困难, 故误诊率较高。

## 应用要点

本文分析近6年下消化道出血的情况,总结了不同年龄组常见病因的分布情况,希望能够指导临床。

表 1 下消化道出血前五位病因在中青年组和老年组的构成比资料

病因	<i>n</i>	中青年组	老年组	<i>P</i> 值
大肠癌	88	31(31/160)	57(57/147)	<0.01
结肠息肉	80	30(30/160)	50(50/147)	<0.05
缺血性结肠炎	60	26(26/160)	34(34/147)	<0.05
溃疡性结肠炎	40	28(28/160)	12(12/147)	<0.01
慢性结肠炎	19	14(14/160)	15(15/147)	>0.05

恩病、血管畸形、肠结核。排在前5名的疾病为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠道感染。具体构成情况如下结肠癌: 88例, 乙状结肠癌48例, 横结肠癌23例, 升结肠癌12例, 直肠癌15例。结肠息肉80例, 多发息肉70例, 单发息肉10例, 其中管状腺瘤15例, 绒毛管状腺瘤10例, 绒毛腺瘤30例, 炎性息肉、增生性息肉25例, 缺血性结肠炎60例, 降结肠40例, 乙状结肠12例, 乙状结肠+降结肠8例。溃疡性结肠炎: 40例, 累及部位直肠15例, 左半结肠10例, 全结肠5例。慢性结肠炎19例, 累及部位乙状结肠8例, 回盲部6例, 降结肠5例。

2.3 不同年龄组与前5位病因构成关系 老年组下消化道出血的常见病因为: 大肠癌、结肠息肉、缺血性结肠炎。中青年组常见的病因为: 溃疡性结肠炎、结肠息肉、大肠癌。使用 $\chi^2$ 检验对于大肠癌在不同年龄组的构成情况进行比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 老年组明显高于中青年组。在溃疡性结肠炎方面, 中青年组的发生概率明显高于老年组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。缺血性结肠炎、结肠息肉, 在老年组大发生概率高于中青年组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

### 3 讨论

下消化道出血的定义及病因: 下消化道出血是指发生于十二指肠空肠移行处屈氏韧带以下的消化道出血, 可发生于小肠、结肠、直肠及肛管等部位。下消化道出血的病因复杂, 究其原因可能与下消化道出血由其结构冗长, 诊断和治疗也更为困难。主要的诊断手术主要有: 结肠镜检查、胶囊内镜检查、小肠镜检查、小肠造影、DSA、强化CT检查、术中肠镜及外科手术探查等。消化道疾病及全身性疾病均可引起下消化道出血。引起下消化道出血的疾病有很多, 常见的消化道疾病有: 肠道肿瘤、肠道炎症性疾病、息肉、血管病变、肠道憩

室、肠道溃疡等。但是随着新的内镜技术(胶囊内镜及小肠镜)的发展, 提出了新的分类方法: 上、中、下消化道出血, 将小肠出血从下消化道出血中独立, 称为中消化道出血。本文中下消化道出血是指按照新的分类方法上的下消化道出血, 不包括小肠出血。关于下消化道出血的病因, 在国内外的报道均有一定差异。国内有报道<sup>[5,6]</sup>认为最常见的下消化道出血的病因依次为结直肠癌、大肠息肉、结肠炎、肛周疾病、炎症性肠病。而国外相关报道<sup>[7-9]</sup>认为, 最常见的病因依次为: 肠道憩室、缺血性肠病、肛周疾病。这种差异可能与种族、饮食习惯、生活环境、生活方式等因素有关。在本文中常见的下消化道出血的病因为大肠癌, 占总下消化道出血的28%, 与国内大多数研究的结果一致。在年龄分布方面, 大肠癌仍以老年人多见, 差异有统计学意义。这就提示我们需对老年人的下消化道出血提高警惕, 行结肠镜检查时, 应该仔细、全面, 避免漏诊结肠癌, 提高结肠癌的诊断率<sup>[10-12]</sup>。

出血原因及机制分析: 近几年, 随着结肠镜的普查以及人们生活方式的改变, 结肠息肉的诊断率日益提高, 结直肠息肉是结直肠黏膜过度生长产生的新生物, 是消化系统的常见病之一。主要临床症状为: 腹痛、腹胀、便血、大便性状改变等, 最常见的发病部位为直肠、乙状结肠及横结肠, 根据病理可分为腺瘤样息肉(包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合状腺瘤)、炎性息肉、增生性息肉, 其中发病率最高的为腺瘤样息肉, 结肠腺瘤型息肉已被认为是结肠癌的重要病变。结肠腺瘤-结肠癌序贯学说已被广泛接受, 分子生物学研究也证明了这一点。文献报道腺瘤型息肉癌变率在3%-27%, 绒毛状腺瘤癌变率最高, 其次是管状绒毛状腺瘤, 及时切除结肠息肉对结肠癌的二级预防有重要意义, 因此在下消化道出血的患者中, 也应该提高息肉的诊断率, 为进一步降

低结肠癌的发生有一定的临床意义. 缺血性肠病是指小肠和/或结肠因为血供不足而导致的肠道损害, 主要是由于肠系膜上动脉狭窄、闭塞或肠系膜上静脉血栓形成所致, 多见于60-70岁的老年人, 常合并动脉粥样硬化相关性疾病, 可分为急性肠系膜缺血、慢性肠系膜缺血、缺血性结肠炎3种, 缺血性肠病最常见的症状为腹痛, 其次为便血、大便习惯改变、肠梗阻等, 由于其缺乏典型的临床表现, 且早期及轻症患者症状不明显, 且与多种疾病鉴别困难, 故误诊率较高<sup>[13,14]</sup>. 缺血性肠病病情发展迅速, 常迅速恶化, 如不及时诊治, 病死率极高, 故早期诊断尤为重要. 缺血性肠病的内镜下主要表现为肠道黏膜不同程度的充血、水肿、糜烂及溃疡、血管网模糊, 多沿结肠纵轴分布, 病变多呈节段性分布, 与正常黏膜分界常常较清. 本研究发现缺血性结肠炎是老年组下消化道出血的第3大病因, 分析原因可能与老年人基础疾病较多如高血压、动脉硬化、糖尿病等容易引起肠系膜动脉血流下降以及老年人中便秘、肠动力差的复合因素所致, 缺血性结肠炎的好发部位为左半结肠尤其是脾区附近, 这与结肠的供血解剖特点有关. 值得提出的是在中青年组中也有病例发生, 分析原因主要是全身血流动力学的改变以及肝硬化等原因有关, 可纠正因素明确, 治疗效果好. 溃疡性结肠炎是一类慢性非特异性肠道炎性疾病, 病因及发病机制尚未明确, 目前认为是环境、免疫、感染、遗传等多种因素相互作用的结果. 内镜下改变主要表现为: 黏膜粗糙, 弥漫性的充血和水肿, 血管纹理模糊甚至消失, 可附有脓性分泌物, 病变严重处可有弥漫性的糜烂和溃疡形成, 慢性病变可形成炎性假息肉, 结肠袋变钝甚至消失<sup>[15,16]</sup>. 本研究显示溃疡性结肠炎起中青年组消化道出血的最主要的病因, 明显高于老年组, 差异有统计学意义.

总之, 经过我们单中心的下消化道出血资料分析, 下消化道出血常见的病因为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠

道感染. 老年组和中青年组之间有差别. 在下消化道出血的结肠镜检查时, 需提高警惕.

□ 同行评价  
本文对消化科医生处理不同年龄结肠出血及分析发病原因, 提供一定的参考价值.

#### 4 参考文献

- Jang BI. Lower gastrointestinal bleeding: is urgent colonoscopy necessary for all hematochezia? *Clin Endosc* 2013; 46: 476-479 [PMID: 24143306 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.476]
- 钟芸诗, 姚礼庆. 结肠镜在急性下消化道出血诊断中的作用价值. *中国内镜杂志* 2001; 7: 34
- Niikura R, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yamada A, Hirata Y, Koike K, Akiyama J, Uemura N. Adverse Events during Bowel Preparation and Colonoscopy in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Compared with Elective Non-Gastrointestinal Bleeding. *PLoS One* 2015;10: e0138000 [PMID: 26368562 DOI: 10.1371/journal.pone.0138000]
- Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 755 [PMID: 27151132 DOI: 10.1038/ajg.2016.155]
- Li G, Ren J, Wang G, Wu Q, Gu G, Ren H, Liu S, Hong Z, Li R, Li Y, Guo K, Wu X, Li J. Prevalence and risk factors of acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e804 [PMID: 25984665 DOI: 10.1097/MD.0000000000000804]
- 傅长来, 蒋丹斌, 张汉仁. 下消化道出血型309例病因分析. *疑难病杂志* 2003; 2: 228
- 于皆平. 大肠镜的临床应用进展. *中华消化内镜杂志* 1998; 15: 259
- 杨姝. 肠镜在老年性下消化道出血及肠癌中的临床诊断价值分析. *中外医疗* 2014; 23: 73-74
- Kim HH, Kim SE, Cho EJ. What can be the criteria of outpatientbased endoscopic resection for colon polyp? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 493-498 [PMID: 25324921 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.493]
- 赵晓军, 李娜, 王海红, 李爱琴, 王昕, 谢惠, 余东亮, 盛剑秋. 急诊结肠镜在急性下消化道出血诊断及治疗中的应用价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 730-732
- 马娟, 邓卫平, 曾志刚, 刘婉薇, 王启仪, 沙卫红. 938例下消化道出血的临床病因分析. *中华急诊医学杂志* 2014; 23: 1358-1361
- 董仕伦, 吴红学. 下消化道出血的诊断及处理策略. *腹部外科* 2010; 23: 134-135
- 姚国鹏, 黄宏春. 结肠镜诊治下消化道出血723例临床分析. *中国实用医刊* 2013; 40: 58-59
- 李银玲, 王炳元. 下消化道出血的诊断. *中国临床医生杂志* 2016; 44: 6-9
- 刘运平, 党君英. 急诊结肠镜检查对急性下消化道出血诊治的价值. *河南外科学杂志* 2012; 18: 29-30
- 梁冬生, 苏敏, 周丹丹. 下消化道出血的病因分析. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 122-123

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



# 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响

盛俊霞, 章海华, 黄荣水

## 背景资料

随着人们生活水平的提高、生活方式及膳食结构的改变, 肥胖及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在儿童中的发病率显著上升。有资料显示, 肥胖儿童已占儿童总数的10%, 并以8%的速度逐年上升。儿童的膳食行为及膳食模式被认为是儿童肥胖及相关脂肪肝的关键因素, 膳食干预对于改善儿童肥胖至关重要。

盛俊霞, 章海华, 黄荣水, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

盛俊霞, 主管护士, 主要从事儿童多发常见病的护理研究。

作者贡献分布: 本课题由盛俊霞与章海华共同设计; 标本收集与管理由盛俊霞与章海华共同完成; 数据管理及统计由黄荣水完成; 论文撰写由盛俊霞与黄荣水完成。

通讯作者: 盛俊霞, 主管护士, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院。shengjunxia@yhdeyy.com

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-17

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

## Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease

Jun-Xia Sheng, Hai-Hua Zhang, Rong-Shui Huang

Jun-Xia Sheng, Hai-Hua Zhang, Rong-Shui Huang, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Xia Sheng, Nurse-in-Charge, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. shengjunxia@yhdeyy.com

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-17

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

## 同行评议者

严同, 主治医师, 成都市第三人民医院内分泌代谢病科

## Abstract

### AIM

To investigate the changes in glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the effect of dietary intervention on glycolipid metabolism.

### METHODS

Ninety-seven obese children with NAFLD were included in an experimental group and 49 healthy children were selected as a control group. The levels of glucose metabolism indexes (fasting, 30-min, 1-h, and 2-h blood glucose and insulin), lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), and high-density lipoprotein (HDL-C)], body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), and liver enzymes [alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST)] were compared between the two groups. Children in the experiment group were given dietary intervention for 6 mo. The changes in glucose metabolism indexes, lipid metabolism indexes, and BMI were compared before and after intervention.

### RESULTS

Eighty-five patients completed the study. The levels of TC, TG, LDL-C, serum insulin, and homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) at the four time points were significantly higher in the experiment group than in the control group ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ), while the level of serum HDL-C in the experiment group was significantly lower

than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After intervention, the levels of TG, TC, LDL-C, serum insulin and HOMA-IR at three time points (30 min, 1 h, and 2 h), BMI, WHR, and liver enzymes (ALT and AST) decreased significantly ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), while the level of serum HDL-C increased significantly ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Obese children with NAFLD have obvious glycolipid metabolic disorders. Dietary intervention can improve glycolipid metabolism, BMI and liver enzymes in obese children with NAFLD.

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

Key Words: Dietary intervention; Obese children; Nonalcoholic fatty liver disease; Lipid metabolism; Insulin resistance

Sheng JX, Zhang HH, Huang RS. Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2224-2229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2224>

## 摘要

### 目的

观察肥胖合并非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)儿童糖脂代谢的变化及膳食干预对其的影响。

### 方法

选择2015-03/2016-12肥胖合并NAFLD儿童97例及健康体检儿童49例, 比较2组儿童糖代谢指标[空腹、餐后30 min、1、2 h血糖及胰岛素水平、胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、脂代谢指标水平血清胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)、体质量指标(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)]。患儿组进行膳食干预6 mo, 比较干预前后患儿糖、脂代谢指标、体质量指标及肝酶指标(谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平的变化。

## 结果

最终有85例患儿完成了本研究。患儿组脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)、各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C则明显低于健康对照组( $P < 0.05$ )。干预后, 患儿的餐后30 min、1、2 h胰岛素、HOMA-IR、血清TC、TG、LDL-C水平、体质量指标(BMI、WHR)及肝酶指标(ALT、AST水平)均较干预前明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C水平则明显上升( $P < 0.05$ ), 干预后空腹胰岛素水平较干预前差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体质量指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

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

关键词: 膳食干预; 儿童肥胖; 非酒精性脂肪性肝病; 血脂; 胰岛素抵抗

**核心提要:** 肥胖及非酒精性脂肪性肝病是儿童代谢综合征的重要组成部分, 是严重威胁儿童身心健康的社会问题。本研究显示, 肥胖合并非酒精性脂肪性肝病患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体质量指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

盛俊霞, 章海华, 黄荣水. 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2224-2229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2224>

## 0 引言

近年来, 随着人们生活水平的提高、生活方式及膳食结构的改变, 肥胖及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在儿童中的发病率显著上升。有资料<sup>[1]</sup>显示, 肥胖儿童已占儿童总数的10%, 并以8%的速度逐年上升。NAFLD是儿童最主要的肝脏疾病, 肥胖和NAFLD作为代谢综合征的重要组份, 是向糖尿病、高血压、高脂血症等进展的重要危险因素。已有研究<sup>[2]</sup>发现, 肥胖合并NAFLD儿童存在明显的糖脂代谢紊乱, 是其发病的重要

## 研究前沿

国内膳食干预在肥胖症患儿中的应用有较多报道, 但其对肥胖合并脂肪肝患儿糖脂代谢的影响仍鲜有报道。

## 相关报道

国内外从不同角度包括儿童肥胖趋势、基因突变与膳食模式相关性、儿童肥胖食物成瘾理论、儿童期细胞增殖型肥胖等方面报道了膳食与儿童肥胖的关系, 对于膳食干预在肥胖儿童的应用提供了较强理论依据。

**创新点**

本研究采用患儿干预前后的自身对照, 着重观察干预前后患儿的糖脂代谢变化。结果显示, 肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体质量指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

机制。目前, 膳食干预仍然是防治儿童肥胖及NAFLD的重要手段<sup>[3]</sup>, 但膳食干预对其糖脂代谢的影响国内外仍鲜有报道。本研究通过观察合理膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童糖脂代谢的影响, 旨在为其提供理论和实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2015-03/2016-12杭州市余杭区第二人民医院儿科或内分泌科就诊的肥胖合并NAFLD儿童97例, 其中男52例, 女性45例, 年龄6-14岁, 平均年龄10.18岁±1.09岁。终有85例患儿完成了本研究, 脱落12例(7例患儿干预过程中配合不佳退出研究, 5例患儿失访。12例患儿中, 男性7例, 女性5例)。试剂材料: 美国Amresco公司提供的(批号为YB-10069)空腹胰岛素试剂盒; 宁波亚太生物技术有限责任公司提供的空腹血糖试剂盒(批号为050301); 由山东博科生物产业有限公司提供生化试剂盒(产品批号A135464)。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组标准:** (1)符合2012年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议》关于中心性肥胖的诊断标准: 腰围身高比男童>0.48, 女童>0.46<sup>[4]</sup>; (2)同时符合中华医学会儿科学分会脂肪肝病酒精肝学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》中NAFLD的临床诊断标准<sup>[5]</sup>; (3)患儿家属签署知情同意书。排除标准: (1)合并有病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎的患儿; (2)有精神疾病不能正常交流的患儿; (3)除外药物性肥胖患儿; (4)严重心、肝、肾疾病患儿。选择同期在杭州市余杭区第二人民医院就诊的49例健康患儿作为对照组, 均无中心性肥胖及NAFLD, 排除标准同患者组。其中男27例, 女22例, 平均年龄11.32岁±1.18岁。经 $\chi^2$ 检验及t检验, 2组受试者性别构成比及年龄均无显著性意义( $P>0.05$ )。本研究未常规设置NAFLD患儿的空白对照组进行对比, 主要考虑研究时间较长, 影响因素较多而不易控制, 故本研究采用患儿干预前后的自身对照, 着重观察干预前后患儿的糖脂代谢变化。

**1.2.2 干预:** 入组患者按照《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议2012版》<sup>[4]</sup>中肥胖防治原则, 以行为矫正及饮食调整为主要手段进

行膳食干预, 干预时间为6 mo。对照组不采取任何干预措施, 仅入组时抽取静脉血用于相关指标测定。

(1)饮食调整: 通过家庭访谈的形式调查出患儿不健康的饮食结构及饮食方式, 针对性的解决问题改变饮食行为, 并根据《建议》<sup>[4]</sup>制定适合儿童生长发育的个体化食谱, 食谱的食物构成应多样化, 注意荤素及粗细搭配, 3餐主食以米饭、面食为主, 并保证鱼、肉、奶、豆类和蔬菜的均衡摄入。2餐之间应间隔4-5 h; 避免频繁多餐进食过量食物。鼓励家庭就餐, 尽量避免在学校食堂及家庭以外的餐馆就餐。控制全天总热量摄入, 按照全天总能量分配3餐的比例, 如早餐约占30%。午餐约占40%, 晚餐约占30%; 并保证蛋白质、维生素、矿物质的充足供应。推荐患儿选择的食物有: 鱼肉、蛋类、牛奶、蔬菜、牛肉、家禽类、豆制品、饮品如白开水、不加糖或少糖的果汁等。患儿应该避免进食的食物: 膨化食品、油炸食物、烧烤、巧克力、方便面、肥肉、甜品、黄油、奶油、薯片、西式快餐、碳酸饮料等; (2)行为矫正: 主要以家长为主导, 引导患儿形成健康的饮食习惯, 培养健康的饮食行为。如鼓励患儿尝试进食各种各样的食物, 避免偏食挑食, 让患儿参与食材的选购、制作、烹饪及分配过程, 使患儿对各类食物产生感性认识, 并向患儿初步介绍食物及营养知识, 让患儿形成健康的饮食观念。同时家长以身作则, 用健康的饮食行为为患儿做表率。家长在整个干预过程中要对患儿的日常行为进行监督, 如每天看电视电脑的时间、每月在外就餐的次数、每周和饮料的次数等, 鼓励患儿多做有氧运动。

**1.2.3 观察指标及方法:** 所有入组对象于入组当日或次日清晨8-10点空腹抽取肘静脉血10 mL, 置于EP管室温下放置1 h后, 4℃ 5000 r/min离心8 min, 去上清液后取血清置-70℃冰箱保存, 用于相关指标测定。(1)糖代谢指标测定: 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)及餐后30 min、1、2 h胰岛素测定采用放射免疫法测定; 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及餐后30 min、1、2、3 h血糖采用葡萄糖氧化酶法测定; 胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)采用稳态模型评价法:  $(FPG \times FBIn) / 22.5$ ; (2)脂代谢指标肝酶指标测定: 血清胆固醇(cholesterol, TC)、甘

表 1 2组儿童脂代谢指标的比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	49	4.16 ± 0.08	1.03 ± 0.09	1.77 ± 0.38	2.69 ± 1.07
患儿组	85	7.19 ± 0.24 <sup>b</sup>	2.92 ± 1.12 <sup>b</sup>	1.05 ± 0.18 <sup>a</sup>	4.78 ± 1.16 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. TC: 血清胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 2 2组儿童不同时间胰岛素水平及HOMA-IR的比较 (mean ± SD, mIU/L)

分组	n	空腹	30 min	1 h	2 h	HOMA-IR
对照组	49	3.12 ± 0.37	5.11 ± 0.67	4.52 ± 0.60	3.78 ± 1.13	2.75 ± 0.49
患儿组	85	4.79 ± 1.02 <sup>a</sup>	5.99 ± 1.08 <sup>a</sup>	5.15 ± 0.20 <sup>a</sup>	4.69 ± 1.33 <sup>a</sup>	7.84 ± 1.15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 3 患儿干预前后脂代谢指标的比较 (mean ± SD, mmol/L)

时间	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
干预前	97	7.19 ± 0.24	2.92 ± 1.12	1.05 ± 0.18	4.78 ± 1.16
干预后	85	5.33 ± 0.16 <sup>a</sup>	1.68 ± 0.94 <sup>a</sup>	1.71 ± 0.23 <sup>a</sup>	3.03 ± 1.45 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前. TC: 血清胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)及谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平水平采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析系统进行检测;(3)体质量指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR): 由经过培训的护理测量受试者身高、体质量、腰围、臀围以减少试验误差. 腰围按照世界卫生组织推荐的肋骨下缘与髂嵴最高点连线的中点作为测量点, 臀围以耻骨联合和背后臀大肌最凸处为测量点. 所有受试者均脱鞋、免冠、仅穿内衣, 取站立位在平静呼气状态下, 用软尺水平环绕测量部位, 松紧适度, 测量过程中嘱受试者避免吸气, 并保持软尺各部分处于水平位, 分别以kg、cm为单位记录, 数据精确到0.1 kg或0.1 cm(BMI = 体质量/身高<sup>2</sup>, WHR = 腰围/臀围).

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean ± SD表示, 数据行正态分布检验及方差齐性检验, 对服从正态分布

的数据, 经方差齐性检验后采用t检验, 对不服从正态分布的数据(FINS、HOMA)取对数值转为正态分布后采用方差分析,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组儿童糖脂代谢指标比较 患儿组脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C则明显低于健康对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义(表1, 2).

2.2 干预前后患儿糖脂代谢指标变化情况 经膳食干预后, 患儿的糖代谢指标(餐后30 min、1、2 h胰岛素、HOMA-IR)、脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)、体质量指标(BMI、WHR)、肝酶指标(ALT、AST)均较干预前明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C水平则明显上升( $P < 0.05$ ), 干预后空腹胰岛素水平较干预前差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3-5).

## 3 讨论

肥胖及NAFLD是儿童代谢综合征的重要组成

### 应用要点

以家庭为整体、家长为引导的膳食干预模式是控制儿童肥胖、改善脂肪肝临床指标行之有效和切实可行的途径, 值得推广应用.

■名词解释

代谢综合征(MS): 一组多种代谢异常集聚于同一机体的疾病, 其核心是胰岛素抵抗, 包括高三酰甘油血症、高密度脂蛋白血症、糖耐量异常、血压升高、脂肪肝和中心型肥胖。

表 4 患儿干预前后不同时间胰岛素水平及HOMA-IR的比较 (mean ± SD, mIU/L)

分组	n	空腹	30 min	1 h	2 h
对照组	97	4.79 ± 1.02	5.99 ± 1.08	5.15 ± 0.20	3.78 ± 1.13
患儿组	85	4.08 ± 1.21	4.23 ± 1.35 <sup>a</sup>	5.15 ± 0.20 <sup>a</sup>	4.32 ± 0.55 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 干预前. HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 5 患儿干预前后体质量指标及HOMA-IR的比较

分组	n	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	HOMA-IR	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	97	29.30 ± 1.79	0.94 ± 0.10	7.84 ± 1.15	62.15 ± 7.23	60.26 ± 8.10
患儿组	85	23.25 ± 2.03 <sup>b</sup>	0.66 ± 0.08 <sup>a</sup>	4.22 ± 1.73 <sup>b</sup>	37.41 ± 5.55 <sup>b</sup>	39.56 ± 4.31 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 干预前. BMI: 体质量指数; WHR: 腰臀比; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

部分, 是诱导形成糖尿病、心脑血管疾病的重要危险因素, 是严重威胁儿童身心健康的社会问题. 积极防治肥胖及NAFLD具有重要的临床意义. 过多热量的摄入依然被认为是引起肥胖和NAFLD的主要膳食因素<sup>[6,7]</sup>, 高热量高脂膳食超过机体的需求时, 机体对脂肪的调节能力减退, 造成脂代谢异常引起肥胖, 过多的脂肪加重肝脏代谢负担, 在肝脏堆积而形成脂肪肝. 此外, 肥胖可加重胰岛负担, 使胰岛功能减退, 产生高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 诱发糖尿病. 本研究中, 患者组儿童脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组, 而血清HDL-C则明显低于健康对照组, 提示肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 这与国内外学者的研究<sup>[2,8]</sup>相一致.

儿童的膳食行为及膳食模式被认为是儿童肥胖及相关脂肪肝的关键因素, 但在成人肥胖中运用的较强烈的减肥方法并不适用于儿童, 而以行为矫正为基础的膳食干预依然被公认为有效手段. 目前, 国内膳食干预在肥胖症患儿中的应用有较多报道<sup>[1,3,9]</sup>, 但其对肥胖合并脂肪肝患儿糖脂代谢的影响仍鲜有报道. 本研究通过深入肥胖合并NAFLD患儿家庭, 分析其饮食方式和结构, 发现许多肥胖合并NAFLD患儿存在不良的饮食习惯, 如暴饮暴食、能量消耗较少的少动久坐、油脂及高热量食物摄入过多而膳食纤维摄入较少等, 这是造成其肥胖及脂肪肝形成的重要因素<sup>[10]</sup>, 干

预的目的是要患儿及家长意识到不良饮食习惯带来的危害, 逐渐摒弃发现的危险饮食行为, 并帮助其树立合适患儿的个体化健康饮食模式. 研究<sup>[11,12]</sup>发现, 家长是儿童饮食模式形成的关键, 其饮食习惯的形成与家长的营养知识、饮食态度和行为密切相关<sup>[13-15]</sup>. 家长的营养知识决定了家庭购买食物的种类和频率, 而家长错误的饮食习惯的观念是引发儿童肥胖的重要因素, 因此, 本研究干预过程中让患儿家长全程参与, 对患儿及家长进行宣教, 以家长为主导, 家长以身作则引导及监督患儿形成健康的饮食习惯, 培养健康的饮食行为. 此外, 本研究参照《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议2012版》中推荐的饮食处方对肥胖合并NAFLD患儿进行膳食干预, 并通过减少静态活动时间, 如看电视、玩电子游戏等, 鼓励患儿多进行如跑步、跳绳等有氧运动等方式进行行为矫正. 结果发现, 干预后, 患儿的糖、脂代谢指标、体质量指标(BMI、WHR)及肝酶指标(ALT、AST)均较干预前明显下降(P<0.01, P<0.05), 而血清HDL-C水平则明显上升(P<0.05), 提示膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童的体质量指数、糖脂代谢及脂肪肝临床指标均有一定的改善作用.

总之, 在家长的配合下对肥胖合并NAFLD患儿进行膳食干预可能是防治其肥胖及糖脂代谢异常、改善脂肪肝临床指标的有效途径. 本研究的不足之处在于, 限于研究的时间及经费, 未能在干预过程中对患儿进行年龄分层及不同

性别的疗效对比, 且远期疗效尚不明确, 此外, 本研究未监测患儿干预前后的肝脏影像学或病理学情况(B超对儿童肝脏脂肪变性的阳性预测值仅为47%-62%, 不适用于儿童脂肪肝的诊断及分级<sup>[6]</sup>; 腹部CT的辐射问题不少家长顾虑; 肝脏穿刺活检的有创性等), 故仍需扩大样本量深入研究。

#### 4 参考文献

- 1 童方, 付童. 儿童肥胖与其膳食关系研究进展. *中国食物与营养* 2013; 19: 82-84
- 2 于阿莉, 刘戈力, 杨菁岩, 郑荣秀, 鲍鹏丽, 高芳芳. 儿童肥胖非酒精性脂肪肝胰岛β细胞功能的研究. *天津医药* 2012; 40: 1125-1127
- 3 张颖. 儿童肥胖型代谢综合征筛查和膳食纤维干预效果观察. *临床合理用药* 2016; 9: 140-141
- 4 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议. *中华儿科杂志* 2012; 50:420-422
- 5 中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 18:483-487
- 6 中国学生营养与健康促进会. 中国儿童青少年营养与健康报告2011: 培养健康饮食行为, 促进儿童健康成长. 北京: 中国人口出版社, 2011: 5
- 7 Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Macdonald-Wallis C, Callaway MP, Sattar N, Day C, Tilling K, Lawlor DA. Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Nutr* 2015; 145: 983-989 [PMID: 25788585 DOI: 10.3945/jn.114.208397]
- 8 Salthouse TA. Effects of practice on a typing-like keying task. *Acta Psychol (Amst)* 1986; 62: 189-198 [PMID: 3766195 DOI: 10.1186/1476-511X-12-129]
- 9 张雯. 综合护理干预对社区学龄期单纯性肥胖儿童

- 10 Zhang T, Cai L, Ma L, Jing J, Chen Y, Ma J. The prevalence of obesity and influence of early life and behavioral factors on obesity in Chinese children in Guangzhou. *BMC Public Health* 2016; 16: 954 [PMID: 27613102 DOI: 10.1186/s12889-016-3599-3]
- 11 赵国梁. 有氧运动和合理膳食干预对青少年肥胖型高血压患者的效果. *临床医药文献杂志* 2016; 3: 3257-3258
- 12 刘西韶, 刘健宏, 陈侃, 李迎芳, 段铃. 肥胖儿童家长营养知识 - 态度 - 行为调查研究. *护理实践与研究* 2011; 8: 3-5
- 13 Morrison-Sandberg LF, Kubik MY, Johnson KE. Obesity prevention practices of elementary school nurses in Minnesota: findings from interviews with licensed school nurses. *J Sch Nurs* 2011; 27: 13-21 [PMID: 20966488 DOI: 10.1177/1059840510386380]
- 14 Minossi V, Pellanda LC. The "Happy Heart" educational program for changes in health habits in children and their families: protocol for a randomized clinical trial. *BMC Pediatr* 2015; 15: 19 [PMID: 25885095 DOI: 10.1186/s12887-015-0336-5]
- 15 Gubbels JS, Kremers SPJ, Stafleu A, Vries SID, Goldbohm RA, Dagnelie PC, de Vries NK, van Buuren S, Thijs C. Association between parenting practices and children's dietary intake, activity behavior and development of body mass index: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8: 18 [PMID: 21401954 DOI: 10.1186/1479-5868-8-18]
- 16 Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 765-773 [PMID: 24090729 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.050]

□ 同行评价  
本研究膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童的治疗作用, 具有一定的临床实用性。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



# 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价

陈婧

## □背景资料

便秘是临床常见病之一, 主要以排便困难或次数减少为特征, 多与其他疾病同时出现, 多见于中老年患者。发病机制可能与粪便的硬化或胃肠蠕动功能减弱有关。

陈婧, 义乌市中医医院呼吸科 浙江省义乌市 322000

陈婧, 主管护师, 主要从事呼吸内科疾病的护理工作。

作者贡献分布: 本文由陈婧独立完成。

通讯作者: 陈婧, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 义乌市中医医院呼吸科。  
chenchen090610@163.com

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-28

## Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Jing Chen

Jing Chen, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing Chen, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. chenchen090610@163.com

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the curative effect of Ziwu Liuzhu

theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

## METHODS

One hundred and four chronic obstructive pulmonary disease patients with constipation treated at our hospital from June 2015 to March 2017 were included and randomly divided into either a control group ( $n = 52$ ) or an observation group ( $n = 52$ ). Both groups were given oral Maren pills, and the observation group was additionally given Runchang Gao that was applied on the CV8 acupoint (once daily for 1 wk) based on the Ziwu Liuzhu theory. Clinical efficacy, symptoms, and adverse reactions were observed in the two groups.

## RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (92.30% vs 73.08%,  $P < 0.05$ ). The scores of constipation symptoms such as difficulty in defecation, defecation time, and defecation frequency were significantly reduced after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the reduction was more significant in the observation group than in the control group. After treatment, scores of respiratory symptoms such as cough, phlegm, wheezing, and rumbling were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group.

## CONCLUSION

Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application

## □同行评议者

李康, 教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室; 马赞, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 袁红霞, 研究员, 天津中医药大学。

of Runchang Gao can significantly improve constipation and respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients with constipation.

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

Key Words: Ziwu Liuzhu theory; Runchang Gao; Acupoint application; Chronic obstructive pulmonary disease; Constipation

Chen J. Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2230-2234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2230>

## 摘要

### 目的

基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷对慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效分析。

### 方法

选取2015-06/2017-03在义乌市中医医院呼吸科住院的104例慢性阻塞性肺疾病便秘患者作为研究对象,按照住院顺序编号,随机分为对照组和观察组,2组各52例。对照组给予口服麻仁丸,观察组在对照组基础上基于子午流注理论给予自制润肠膏敷贴于神阙穴,1次/d,连续治疗1 wk。观察患者临床疗效,临床症状变化和和不良反应情况。

### 结果

治疗后观察组总有效率明显高于对照组(92.30% vs 73.08%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组治疗后排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频度、腹胀等评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组明显低于对照组。2组治疗后咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组明显低于对照组。

### 结论

子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

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

关键词: 子午流注; 中药润肠膏; 穴位贴敷; 慢性阻塞性肺疾病; 便秘

核心提要: 本文通过子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

## 创新盘点

通过子午流注理论指导中药穴位贴敷,可丰富临床治疗便秘的治疗方法,有一定的使用价值。

陈婧. 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2230-2234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2230>

## 0 引言

便秘是临床常见病症之一,主要以排便困难或次数减少为特征,多与其他疾病同时出现,多见于中老年患者<sup>[1]</sup>。发病机制可能与粪便的硬化或胃肠蠕动功能减弱有关。临床治疗便秘的药物较多,主要是通过口服途径来调节肠道动力,促进排便。但是长期服药会对药物产生依赖性,减弱胃肠蠕动功能;另一方面对肝肾不良反应较大。子午流注是通过12个时辰反应人体12条经脉气血盛衰的一种学说,气血盈时而至为盛,过时而去为衰;同时通过经络气血的盛衰可反应相应脏腑的功能,能预测出某脏腑经络的气血在某个时辰的盛或衰<sup>[2]</sup>。而穴位贴敷疗法具有方便、简洁、无创等优点,其主要是通过中药的药理作用发挥疗效。因此我们根据子午流注理论采用自制润肠膏穴位贴敷对浙江省义乌市中医医院呼吸科52例慢性阻塞性肺疾病便秘患者进行治疗,疗效满意。现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-06/2017-03在浙江省义乌市中医医院呼吸科住院的104例慢性阻塞性肺疾病便秘患者作为研究对象,按照住院顺序编号,采用随机原则分为对照组和观察组,各52例。对照组男28例,女24例,年龄54-79岁,平均年龄63.9岁±10.2岁,病程0.5-9.0年,平均病程6.2年±3.6年;观察组男32例,女20例,年龄52-78岁,平均年龄64.7岁±10.5岁,病程0.6-10.0年,平均病程6.3年±3.5年。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 慢性阻塞性肺疾病诊断参考

## 应用要点

本文通过子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

表 1 2组患者临床疗效比较  $n(\%)$ 

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	16(30.77)	14(26.92)	8(15.38)	14(26.92)	38(73.08)
观察组	22(42.31)	16(30.77)	10(19.23)	4(7.69)	48(92.30) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

《内科学》<sup>[3]</sup>中标准;便秘诊断参照文献[4]中标准。症见排便次数减少、粪便量减少、粪便干结、排便费力等。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)患者或家属均得到同意者; (3)年龄52-78岁; (4)均经医院伦理委员会批准。排除标准: (1)其他系统疾病引起便秘者, 如糖尿病、脑梗死等; (2)单纯性便秘者; (3)有严重心肝肾疾病及精神、智力障碍者; (4)对中药过敏者; (5)肠道疾病或服用药物引起便秘者; (6)中途退出、或同时参与其他方案者。

1.2.3 治疗: 对照组遵医嘱执行, 口服麻仁丸, 6 g/次, 2次/d。同时要求患者多做有氧呼吸和运动, 多喝水、多食含粗纤维丰富的食物如芹菜等和建立规律的排便习惯。观察组在对照组基础上给予自制中药润肠膏穴位贴敷, 具体如下: (1)制备润肠膏: 大黄、芒硝、厚朴、当归、冰片、枳实、黄芪按照2:1:1:1:1:1:2比例研磨成粉末状后, 混合均匀, 用醋或生理盐水调成糊状, 以不流动为宜, 密封备用; (2)贴敷方法: 将中药均匀敷于大小约4 cm×4 cm的敷料上, 制成厚约0.5 cm的润肠膏, 然后用75%酒精清洁肚脐, 将润肠膏贴于神阙穴, 再用纱布覆盖膏贴, 并用胶布十字形固定; (3)贴敷时间: 子午流注卯时(5:00-7:00), 所以每天早晨在此时间段开始敷贴润肠膏, 连续敷贴8 h, 1次/d, 7 d为1个疗程; (4)贴敷后皮肤护理: 敷贴期间观察局部皮肤变化情况, 如过敏或破溃等。每日贴敷时间完毕后清洗敷贴部位, 做好皮肤保护。

1.2.4 观察指标: 观察2组患者临床疗效, 便秘症状变化。便秘症状积分参照文献[5], 共分6项评估, 各症状根据程度按照0-3分分为4个等级进行评分, 得分越高症状越重, 6项症状得分相加便为便秘症状总分。COPD症状包括咳嗽、咯痰、喘息和啰音评分<sup>[5]</sup>。

1.2.5 疗效标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>制定。治愈: 大便正常, 与排便困难有关的自觉症状消失; 显效: 便秘症状明显改

善, 间隔时间及便质接近正常; 或大便稍干而排便间隔时间在72 h内; 有效: 排便间隔时间缩短1 d, 或便质干结改善; 无效: 便秘及其他症状无改善。

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

## 2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后对照组总有效率为73.08%, 观察组为92.30%, 明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 2组患者临床症状评分比较 2组治疗后排便困难, 粪便性状, 排便时间, 下坠、不尽、胀感, 排便频度, 腹胀等评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组明显低于对照组(表2)。

2.3 2组患者COPD症状评分比较 2组治疗后咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组明显低于对照组(表3)。

## 3 讨论

中医学认为, 慢性阻塞性肺疾病是一种慢性疾病, 由于发病时间较长, 容易伤肺, 影响肺的宣发肃降功能, 肺与大肠相表里, 当肺部有病变时可通过经络表里关系影响到大肠, 从而使大肠传道功能失常, 不能正常排便。同样, 当大肠有病变时也可影响肺脏功能, 导致肺失肃降。同时由于该病程日久, 容易耗伤机体气血津液, 导致气血亏虚, 无力推动肠道传道功能, 或血虚肠道失润, 粪便干结, 难以排出, 最终导致便秘的发生。

子午流注是古代的一种医学理论, 通过将时辰、经络、脏腑有机结合起来预测脏腑的气血盛衰和功能变化。其中子和午分别代表昼夜时间, 流注代表经络气血的运行和输

表 2 2组患者干预前后临床症状评分比较 ( $n = 52$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频度	腹胀	
对照组	干预前	2.76 $\pm$ 0.65	2.64 $\pm$ 0.52	2.68 $\pm$ 0.54	1.98 $\pm$ 0.52	2.92 $\pm$ 0.54	2.69 $\pm$ 0.43
	干预后	2.02 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	2.12 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>	1.98 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	2.16 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.93 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
观察组	干预前	2.74 $\pm$ 0.73	2.68 $\pm$ 0.55	2.64 $\pm$ 0.53	1.94 $\pm$ 0.56	2.87 $\pm$ 0.59	2.64 $\pm$ 0.37
	干预后	1.34 $\pm$ 0.62 <sup>ac</sup>	1.38 $\pm$ 0.34 <sup>ac</sup>	1.14 $\pm$ 0.42 <sup>ac</sup>	0.79 $\pm$ 0.31 <sup>ac</sup>	1.16 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>	1.23 $\pm$ 0.35 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

表 3 2组患者干预前后临床症状评分比较 ( $n = 52$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	咳嗽	咯痰	喘息	啰音	
对照组	干预前	2.89 $\pm$ 0.57	2.77 $\pm$ 0.47	2.91 $\pm$ 0.63	1.86 $\pm$ 0.61
	干预后	2.14 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.05 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	1.31 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>
观察组	干预前	2.97 $\pm$ 0.62	2.81 $\pm$ 0.45	2.99 $\pm$ 0.58	1.90 $\pm$ 0.58
	干预后	1.29 $\pm$ 0.51 <sup>ac</sup>	1.29 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>	1.47 $\pm$ 0.47 <sup>ac</sup>	0.83 $\pm$ 0.35 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

注, 经络气血的盛衰随着昼夜时间的变化而变化<sup>[7,8]</sup>. 根据子午流注的理论, 人体气血在卯时(5:00-7:00)流注大肠经, 此时大肠经气血旺盛, 功能增强, 能有效促进食物的吸收和粪便的排泄. 所以选取穴位贴敷是在早晨5:00-7:00时较好. 神阙穴是先天真息的唯一潜藏部位, 可恢复先天真息能, 取神阙穴位贴敷可改善大肠经气血运行. 自制润肠膏中大黄苦寒, 泻下攻积<sup>[9,10]</sup>; 芒硝甘寒, 软坚散结; 厚朴破气除痞; 当归甘辛温, 归肝脾经, 具有活血补血、润肠通便之效, 用于血虚、便秘等症; 枳实苦辛微寒, 归脾胃、大肠经, 能破气消积除痞, 用于腹痛便秘等症; 黄芪甘、微温, 归脾肺经, 具有益卫固表, 补气升阳之效, 用于气虚乏力, 血虚等症; 冰片辛苦、微寒, 归心、脾、肺经, 为引经药, 能促使中药渗透皮肤, 诸药共用能补气润肠通便. 神阙穴位于肚脐正中, 是任脉穴, 与十二经脉相通, 能回阳救逆、益气固脱, 滋阴补肾, 通过穴位贴敷神阙穴能调节全身脏腑气血<sup>[11-13]</sup>. 另外, 神阙位于中下焦之间, 和脾、胃、肾关系密切, 刺激神阙穴能增强十二经络气血旺盛之力, 使大肠传导功能旺盛, 促进排便. 通过神阙穴位贴敷能使中药由表及里, 直接渗透于皮肤和促进药物有效吸收, 疗效好<sup>[14,15]</sup>. 本研究在子午流注理论指导下, 采用穴位贴敷神阙穴治疗慢性阻塞性肺疾病便秘患者, 结果表明, 穴位贴敷神阙穴能有效改善便秘症状, 提高有效率. 且排便困难, 粪便性状, 排便时

间, 下坠、不尽、胀感, 排便频度, 腹胀等评分均明显降低( $P < 0.05$ ). 观察组咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较对照组降低( $P < 0.05$ ).

总之, 子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化, 且不良反应少, 值得临床推广应用.

#### 4 参考文献

- 张民, 王格, 张骅. 慢性阻塞性肺疾病与便秘. 中国老年学 2016; 36: 4130-4133
- 张树剑. 子午流注针法理论思想探析 - 兼论金元针灸理论之固化. 针刺研究 2015; 40: 161-163
- 陆再英, 钟南山, 谢毅. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 65-66
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. 中华胃肠外科志 2005; 8: 355-356
- 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: 124
- 华诚峰, 潘佩婵, 刘晓文. 运用子午流注择时穴位贴敷法治疗气滞型功能性便秘的疗效观察. 中医临床研究 2016; 8: 64-65
- 李五妹, 叶万丽, 曹鲁梅. 子午流注开穴贴敷治疗胸腰椎骨折术后便秘的疗效及护理. 中西医结合护理杂志 2016; 2: 63
- 孙飞娜, 胡流芳, 徐燕, 张丽. 生大黄脐疗联合随身灸在急危重症患者便秘中的应用. 护理与康复 2016; 15: 461-462
- 潘晓. 大黄神阙穴贴敷防治阿片类药物引起的便秘的临床效果观察. 中国高等医学教育 2016; (11): 139-140

#### 名词语释

子午流注: 古代的一种医学理论, 通过将时辰、经络、脏腑有机结合起来预测脏腑的气血盛衰和功能变化.

□ 同行评价  
本文研究思路清晰, 方法新颖, 结合中医子午流注理论, 中医特色较浓, 科学结论较明确.

11	邹文爽, 安颂歌, 常盼盼, 刘铁军. 刘铁军从“肺与大肠相表里”论治便秘型肠易激综合征经验. 中国民间疗法 2016; 24: 18-19	14	王艳慧. 探析神阙穴穴位贴敷对老年脾肾阳虚型便秘的临床疗效. 内蒙古中医药 2017; 36: 97
12	曲雪琴. 脐穴贴敷治疗便秘的疗效观察及护理. 中国民间疗法 2016; 24: 30	15	黄晓艳. 大黄芒硝神阙穴贴敷在神经科护理中防治便秘的疗效分析. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2016; 16: 137
13	冯欢. 神阙穴贴敷治疗老年性便秘的临床疗效观察		

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》外文字符标准

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

## 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果

杨建香

杨建香, 天津市第五中心医院 天津市 300450

杨建香, 护师, 主要从事骨科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由杨建香独立完成.

通讯作者: 杨建香, 护师, 300450, 天津市滨海新区塘沽街浙江路41号, 天津市第五中心医院. [llx19810302@163.com](mailto:llx19810302@163.com)  
电话: 022-25899867

收稿日期: 2017-06-15

修回日期: 2017-07-16

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

### Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture

Jian-Xiang Yang

Jian-Xiang Yang, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Jian-Xiang Yang, Nurse, Tianjin Fifth Central Hospital, 41 Zhejiang Road, Tanggu Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. [llx19810302@163.com](mailto:llx19810302@163.com)

Received: 2017-06-15

Revised: 2017-07-16

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

### Abstract

#### AIM

To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture.

#### METHODS

Eighty-five patients with constipation after fracture who were treated at our hospital from July 2014 to October 2016 were included. The diagnosis of constipation was made based on the diagnostic criteria for constipation. These patients were randomly divided into either a control group ( $n = 42$ ) or a study group ( $n = 43$ ). The control group was given routine nursing intervention, and the study group was given comprehensive nursing intervention. The clinical effects and the rate of satisfaction to nursing were recorded in the two groups. The negative emotion and the quality of life were scored before and after nursing intervention, and compared statistically in the two groups.

#### RESULTS

The total effective rate and the rate of satisfaction to nursing were significantly higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before nursing intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) score and Self-rating Depression Scale (SDS) score showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After nursing intervention, SAS and SDS scores significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before nursing intervention, the total and dimensional scores of the Generic Quality of Life Inventory-74 (GQOL-74) showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After nursing intervention, GQOL-74 total and dimensional scores significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was

#### 背景资料

骨折属于老年人常见骨科疾病, 由于老年患者身体机能不断退化, 同时自身合并基础性疾病较多, 抵抗力与免疫力较差, 患者长期卧床易发生便秘, 容易加重病情, 导致生活质量下降.

#### 同行评议者

李雁飞, 江苏省人民医院老年消化2病区; 马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 王少萍, 副教授, 主任护师, 海南省人民医院心血管内科

应用要点

本文采取综合护理干预相比常规护理模式处理,可以更好地改善骨折患者便秘症状,提高生活质量与护理满意率,缓解焦虑与抑郁等负面情绪,促进患者尽快康复。

more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can improve the symptoms of constipation, the quality of life, and satisfaction to nursing, and ease anxiety, depression, and other negative emotions in elderly patients with constipation after fracture.

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

Key Words: Fracture; Elderly; Constipation; Comprehensive nursing intervention; Quality of life

Yang JX. Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(24): 2235-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2235>

摘要

目的

探讨骨折后老年便秘患者采取综合护理干预的效果。

方法

按照随机取样的方式选择天津市第五中心医院2014-07/2016-10收治的骨折后老年便秘患者85例作为研究对象,符合便秘诊断标准,患者知情同意,自愿参与,并签署知情同意书。按照随机数表法进行分组,其中对照组42例患者采取常规护理干预,研究组43例患者则接受综合护理干预。记录2组患者临床效果与护理满意率,测评2组患者护理前后负面情绪评分与生活质量评分,并实施统计学分析。

结果

研究组患者临床总有效率显著高于对照组,护理满意率显著高于对照组,2组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 2组患者护理前测评焦虑自评量表评分与抑郁自评量表评分无任何差异( $P > 0.05$ ),护理结束后2组患者均有明显下降( $P < 0.05$ ),但研究组评分要显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 2组患者护理前进行生活质量GQOL-74量表测评,各个维度与总分并无差异( $P > 0.05$ ),但护理结束后均有提高( $P < 0.05$ ),而研究组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。

结论

骨折后老年便秘患者实施综合护理干预可更

好地改善便秘症状、提高生活质量与护理满意率、缓解焦虑与抑郁等情绪,值得借鉴。

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

关键词: 骨折; 老年; 便秘; 综合护理干预; 生活质量

核心提要: 老年骨折患者长期卧床容易发生便秘,采取综合护理干预,可以更好地改善便秘症状,提高患者的生活质量,促进患者尽快康复。

杨建香. 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2235-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2235>

0 引言

骨折属于医院骨科常见疾病,多因外力撞击、跌倒或摔伤、高处坠落等所致,但老年患者可能因骨质疏松等情况稍有不慎便会诱发骨折疾病<sup>[1]</sup>。由于老年患者身体机能不断退化,同时自身合并基础性疾病较多,抵抗力与免疫力较差,发生骨折后保守治疗多,即使术后也需长时间卧床休息,而且早期功能锻炼时间要比青年患者可能要更长,不利于康复<sup>[2-4]</sup>。此外,在相关研究报告<sup>[5]</sup>中指出,老年骨折患者长期卧床容易发生便秘,加上自身疾病诱发负面情绪,容易加重病情,导致生活质量下降。基于此,针对骨折后老年便秘患者必须做好相关的护理干预,尽量缓解或消除便秘症状,改善负面情绪与生活质量,促进患者更快康复。为了分析老年骨折后便秘患者实施综合护理干预的效果,本文就收治的85例患者采取常规护理与综合护理干预实施了比较研究,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 按照随机取样的方式选择天津市第五中心医院2014-07/2016-10收治的自愿接受本研究的骨折后老年便秘患者85例作为研究对象,符合便秘诊断标准<sup>[6]</sup>,患者知情同意,自愿参与,并签署知情同意书。按照随机数表法进行分组,对照组42例,其中男性30例,女性12例;年龄60-85岁,平均年龄68.8岁±3.2岁;骨折类型包括股骨21例、脊柱10例、骨盆8例、其他3例;术后卧床时间19.8 d±4.3 d、住院时间38.5 d±5.2 d。研究组43例,其中男性29例,女性

14例, 年龄60-87岁, 平均年龄68.7岁±3.8岁; 骨折类型包括股骨22例、脊柱10例、骨盆7例、其他4例; 术后卧床时间19.4 d±4.5 d、住院时间38.2 d±5.7 d。在年龄、性别、骨折类型、术后卧床时间与住院时间上2组比较无任何差异 ( $P>0.05$ ), 可比。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)年龄≥60岁; (2)骨折且满足手术指征, 实施手术治疗; (3)术后观察症状与体征符合便秘标准, 即排便比较困难, 且为干球状便或硬便, 排便不尽, 每周排便次数减少, 不超过3次(2-3 d一次排便为轻度便秘、3-5 d一次排便为中度便秘、5 d以上一次排便为重度便秘); (4)签署知情同意书, 且研究经我院医学伦理委员会批准通过。排除标准: (1)年龄不足60岁; (2)非手术治疗骨折患者; (3)不愿意配合研究; (4)合并严重心肝肾等病变; (5)精神异常或意识障碍不能独立完成调查。

**1.2.2 护理干预:** 对照组患者接受常规护理干预, 入院手术治疗后观察症状与体征符合便秘标注, 对患者进行常规的健康教育, 解释疾病知识, 并做好环境干预与饮食指导, 监护病情, 根据患者术后恢复情况指导他们完成相关的训练活动。研究组患者则加用综合护理干预处理, 2组患者护理干预活动均为期1 mo, 1 mo后评价2组护理干预效果, 其中研究组综合护理干预措施具体包括: (1)个体化健康教育: 将便秘知识及其危害性告知患者及其家属, 尤其是要告知他们便秘严重下会诱发肛裂或痔疮等, 从而提高他们的重视程度。对于有心脏疾病的患者, 用力排便会诱发心肌缺血, 轻者有心悸与气短, 重者则有猝死等, 为此需提高患者及其家属对便秘的重视, 更好地配合治疗与护理。告知患者要养成良好排便规律, 指导他们以深呼吸的方式提高腹压, 促进排便。此外, 一些患者可能长期服用泻药, 告知他们长期应用会减弱肠道蠕动功能, 甚至造成排便反射的消失, 为此要尽量减少泻药应用; (2)环境与心理干预: 老年患者对医院环境比较陌生, 骨折后自身活动不便, 常有焦虑、抑郁等负面情绪, 甚至有选择性抑制排便等, 诱发排便反射减弱或消失, 造成粪便长期滞留在肠腔内诱发便秘。因此, 护理人员主动与患者进行沟通交流, 及时了解他们的身心需求,

对于无法下床活动的患者, 耐心指导他们床上排便, 遮挡他们的隐私处, 尊重他们的自尊心。医护人员护理期间加强巡视, 随时掌握患者排便情况, 耐心聆听, 细心安抚, 确保和患者之间营造良好的沟通氛围。根据患者心理情绪状态针对性疏导, 及时缓解负面情绪, 提高战胜疾病的信心, 更好配合护理干预; (3)饮食与运动干预: 住院期间叮嘱患者多喝水, 每天入水量控制在2500 mL左右, 尤其是早晨, 指导他们空腹饮淡盐水或蜂蜜水300 mL左右, 以便维持肠腔内有充足水分, 通过软化粪便缓解便秘症状。重视患者的饮食指导, 指导他们要科学、均衡饮食, 多食用富含纤维素食物, 如芹菜、韭菜、粗粮、香蕉、苹果等, 多食用泛酸丰富的食物, 如醋米、苹果、柑橘等, 释放补充维生素B1类物质, 如豆类、麦麸、瘦肉等, 禁忌刺激、辛辣食物, 以及浓茶等。若患者有牙齿脱落等情况造成难以咀嚼正常食物, 则将食物制成糊状或者榨汁, 利于患者食用。适当的运动锻炼能提高患者的抵抗力与免疫力, 也可有效缓解患者的便秘症状。通过快步行走与慢跑, 促进肠管蠕动, 利于解除便秘; 通过深长腹式呼吸, 膈肌活动幅度比平时增加, 改善胃肠蠕动; 指导患者仰卧在床上, 屈曲双膝, 将双手搓热后, 左手平放于肚脐, 右手放在手背, 将脐作为中心后顺时针按揉, 2-3次/d, 每次持续时间5-10 min; (4)按摩干预: 护理人员及其家属要对患者经常实施腹部按摩, 协助患者取仰卧位, 将腹肌放松, 双手交叉平放于腹部, 从肚脐四周进行顺时针环形按摩<sup>[7]</sup>, 每天早晚餐后2 h或者排便前进行按摩干预, 每次持续时间10-20 min; (5)加强疼痛护理干预: 骨折术后常有疼痛症状, 采取静脉止痛与硬膜外止痛处理, 其中静脉止痛控制好滴注速度, 维持每分钟那个30滴。为了使得镇痛效果更平稳有效, 可采取镇痛泵处理, 促进输液速度平稳, 并根据患者病情适当调整滴速。

**1.2.3 观察指标:** 记录2组患者临床效果与护理满意率, 测评2组患者护理前后负面情绪评分与生活质量评分, 并实施统计学分析。

**1.2.4 评价标准:** (1)临床效果<sup>[8]</sup>: a基本治愈: 治疗后患者的便秘症状完全消失, 且可维持至少半个月; b显效: 治疗后患者的便秘症状显著改善, 且维持至少半个月; c有效: 治疗后患者的便秘症状有所改善, 排便时间有所缩短; d无

**同行评价**  
本文对老年骨折患者便秘的护理应用进行了分析, 有一定的价值。

表 1 2组患者临床疗效比较 n(%)

分组	n	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	43	15(34.88)	18(41.86)	8(18.60)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	42	5(11.90)	20(47.62)	9(21.43)	8(19.05)	34(80.95)
$\chi^2$ 值						8.7535
P值						0.0327

表 2 2组患者护理前后焦虑与抑郁评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	焦虑评分		抑郁评分	
		护理前	护理后	护理前	护理后
研究组	43	60.94 ± 4.32	31.43 ± 2.18	61.33 ± 4.39	31.82 ± 2.11
对照组	42	60.78 ± 4.19	40.02 ± 3.85	61.28 ± 4.38	40.45 ± 3.39
t值		0.1733	12.6957	0.0526	14.1264
P值		0.8629	0.0000	0.9582	0.0000

表 3 2组患者对护理满意率比较 n(%)

分组	n	非常满意	基本满意	不满意	满意率
研究组	43	33(76.74)	8(18.60)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	42	20(47.62)	15(35.71)	7(16.67)	35(83.33)
$\chi^2$ 值					8.0862
P值					0.0175

效: 治疗后未能达到上述范围. 将基本治愈率+显效率+有效率之和计为总有效率; (2)护理满意率<sup>[9]</sup>: 护理结束后采取护理满意度问卷对患者进行现场问卷调查, 问卷总评分100分, 包括3个水平, 即非常满意、基本满意、不满意, 评分范围依次为≥90分、70-89分、<70分, 以非常满意率与基本满意率之和计满意率; (3)负面情绪<sup>[10]</sup>: 负面情绪在本研究中主要为焦虑、抑郁, 分别采取焦虑自评量表与抑郁自评量表测评, 量表总评分均为100分, 临界水平为50分, 评分越高则表示患者的焦虑、抑郁越显著; (4)生活质量<sup>[11]</sup>: 采取生活质量量表GQOL-74测评, 该问卷包括心理功能、社会功能、躯体功能及物质生活4个维度, 每个维度总评分100分, 评分越高则生活质量越好, 最终总评分兑换为总分100分计.

统计学处理 利用SPSS19.0软件分析本研究数据, 其中计数资料以百分比%表示、 $\chi^2$ 检验, 以计量资料以mean ± SD表示、t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组患者临床疗效对比 研究组患者临床总有效率显著高于对照组(95.35% vs 80.95%), 2组差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者护理前后焦虑、抑郁评分对比 2组患者护理前测评焦虑自评量表评分与抑郁自评量表评分无任何差异(P>0.05), 护理结束后2组患者均有明显下降(P<0.05), 但研究组焦虑评分、抑郁评分分别为31.43分±2.18分、31.82分±2.11分, 对照组分别为40.02分±3.85分、40.45分±3.39分, 研究组要显著低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者对护理满意率对比 研究组患者护理满意率为95.35%, 对照组则为83.33%, 研究组显著高于对照组, 2组差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 2组患者护理前后生活质量测评结果对比 2组患者护理前进行生活质量GQOL-74量表测评, 各个维度与总分并无差异(P>0.05), 但护理结束后均有提高(P<0.05), 而研究组显著高于

表 4 2组患者护理前后生活质量测评结果比较 (mean ± SD, 分)

护理时间		心理功能	社会功能	躯体功能	物质生活	总评分
护理前	研究组	67.09 ± 5.67	69.04 ± 6.65	72.12 ± 7.22	70.48 ± 6.85	69.88 ± 6.43
	对照组	67.28 ± 5.81	69.21 ± 6.72	72.41 ± 7.48	70.83 ± 6.74	70.01 ± 6.21
	t值	0.1526	0.1172	0.1819	0.2374	0.0948
	P值	0.8791	0.9070	0.8561	0.8129	0.9247
护理后	研究组	86.94 ± 7.32	89.95 ± 4.32	93.21 ± 2.98	91.38 ± 4.12	90.84 ± 4.73
	对照组	80.38 ± 6.59	82.37 ± 5.01	86.79 ± 3.65	87.84 ± 4.95	84.28 ± 4.34
	t值	4.3389	7.4760	8.8924	3.5871	6.6581
	P值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0006	0.0000

对照组( $P < 0.05$ , 表4).

### 3 讨论

骨折属于老年人常见骨科疾病, 加上他们多合并其他基础疾病, 自身焦虑、抑郁明显, 容易加重病情<sup>[12-14]</sup>, 威胁生命安全, 影响生活质量. 针对老年骨折患者, 若能尽早骨折复位, 对于改善生活质量有着积极的意义. 但是, 大部分老年骨折患者卧床时间较长, 而卧床期间若护理措施不当, 容易诱发便秘等并发症<sup>[15,16]</sup>, 影响术后康复. 综合护理干预是在常规护理基础上的进一步延伸与拓展, 重视各个环节中的干预, 尽量为患者营造良好的休养环境, 提高他们的配合度, 更好地改善疗效.

天津市第五中心医院将收治的85例老年骨折后便秘患者进行分组研究, 对照组患者接受常规护理干预, 研究组患者则加用综合护理干预, 利用统计学分析2组结果可以看出研究组患者总有效率显著高于对照组(95.35% vs 80.95%,  $P < 0.05$ ), 研究组患者的护理满意率显著高于对照组(95.35% vs 83.33%,  $P < 0.05$ ), 可以看出综合护理干预能更好地提高临床疗效与护理满意率. 2组患者在护理前的负面情绪评分、生活质量评分并无差异( $P > 0.05$ ), 但护理完成后测评显示研究组均明显优于对照组( $P < 0.05$ ), 说明综合护理干预应用在老年骨折便秘患者中能更好地改善患者的负面情绪, 同时提高生活质量. 本研究结果与同类研究相似, 胡汉姣将收治的120例老年股骨骨折患者作为对象分组研究, 常规护理组患者实施常规护理干预, 干预护理组患者实施综合护理干预, 结果显示干预护理组患者护理效果显著38例、有效20例、无效2例, 常规护理组则显著24例、有效22例、无效14例, 干预护理组总有效率显著

高于常规护理组(96.67% vs 76.67%,  $P < 0.05$ ). 老年骨折患者发生便秘的因素较多, 比如生理、环境、心理、生活方式及饮食等<sup>[18]</sup>, 为此制定综合性的护理干预策略, 准确评估患者的身心状况, 并对便秘风险进行预测, 针对性实施环境干预、心理疏导、饮食指导、健康教育、运动锻炼、按摩护理等, 努力为患者营造舒适与温馨的环境, 提高他们的认知程度, 更好地配合治疗与护理<sup>[19]</sup>, 同时缓解负面情绪, 提高他们战胜疾病的信心, 通过饮食与按摩提高抵抗力, 尽早下床活动训练, 避免长时间在床上躺卧, 从而有效的缓解便秘症状<sup>[20]</sup>, 改善生活质量.

总之, 骨折后老年患者多需要长期卧床休息, 容易诱发便秘等情况, 采取综合护理干预相比常规护理模式处理, 可以更好地改善便秘症状, 而且提高生活质量与护理满意率, 并更好地缓解焦虑与抑郁等负面情绪, 促进患者尽快康复, 值得借鉴.

### 4 参考文献

- 1 饶文芳. 前瞻性护理对骨科术后卧床患者便秘及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 17: 813-815
- 2 马铭爽, 孙娟. 系统护理对骨折卧床患者便秘的干预效果. 中国基层医药 2014; 21: 317-319
- 3 张洁宜, 翁琼英, 张晓英. 舒适型护理在骨折卧床患者便秘中的应用. 国际护理学杂志 2015; 11: 2075-2077
- 4 李妮妮. 品管圈预防骨科卧床患者100例便秘效果观察. 陕西医学杂志 2015; 15: 1271-1271
- 5 覃樱, 陈燕丽, 赵江, 郑琼. 中药穴位贴敷结合穴位注射预防骨折卧床患者便秘的效果观察. 广西医学 2014; 18: 112-113 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2014.01.40]
- 6 林兆雪, 夏茂盛, 叶茂. 系统护理对老年四肢多处骨折卧床患者便秘的干预效果. 海军医学杂志 2017; 38: 70-72, 95
- 7 韩华丽. 个性化护理对骨折卧床患者合并便秘的疗效观察. 中国伤残医学 2016; 24: 97-98
- 8 韦秀芹. 骨折患者便秘的预防性护理方法和护理效果. 海军医学杂志 2015; 36: 441-443
- 9 王文英. 系统护理对骨折卧床患者便秘的临床效果

观察. 中国社区医师 2016; 32: 166, 169

10 兰玲. 个性化护理对骨折卧床患者并便秘的临床疗效观察. 中国伤残医学 2017; 25: 88-89

11 孙小丽, 邓筱娟. 老年骨折卧床患者便秘的原因调查及护理分析. 安徽卫生职业技术学院学报 2016; 15: 109-110

12 农加莉. 中西医联合伍耳穴压豆护理骨科卧床患者便秘疗效. 安徽卫生职业技术学院学报 2016; 15: 103-104

13 金丽. 中医护理对预防骨折卧床患者便秘发生的疗效. 内蒙古中医药 2016; 35: 161-162

14 胡秀琴. 系统化综合护理预防胸腰椎骨折后腹胀、便秘的效果分析. 中国伤残医学 2013; 12: 327-328

15 甘惠, 唐景雯, 张燕, 李琼, 靳英辉. 骨折卧床患者便秘的中医护理研究现状. 天津护理 2015; 23: 551-552

16 肖立宁, 李桂香, 耿瑞慧, 孔祥毓, 高峻, 金震东, 李兆申. 慢性便秘临床特点及相关因素调查177例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 413-417

17 胡汉姣. 综合护理干预在老年股骨骨折患者中的应用效果. 当代护士(下旬刊) 2016; 16: 140-141

18 Kim HR, Lee MJ, Song JE, Han JH, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Han SH. Drainage failure because of spontaneous fracture of the peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int* 2013; 33: 218-220 [PMID: 23478378 DOI: 10.3747/pdi.2012.00045]

19 Maher AB, Meehan AG, Hertz K, Hommel A, MacDonald V, O'Sullivan MP, Specht K, Taylor A. Acute nursing care of the older adult with fragility hip fracture: An international perspective (Part 2). *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing* 2013; 17: 4-18[DOI: 10.1016/j.ijotn.2012.09.002]

20 Caron N, Cauchard D. Correction chirurgicale d'une pseudarthrose d'une fracture de Tilium chez un chaton. *Le Point Veterinaire* 2011; 42: 60-63

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》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码.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.

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

## 2 撰稿要求

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

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

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

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

**2.3 外文字符** 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min) ÷ E%(仪器效率) ÷ 60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成t<sub>1/2</sub>或T<sub>2</sub>, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> 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<sub>r</sub> 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A<sub>r</sub>(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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M<sub>r</sub>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、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10<sup>-3</sup> g与5 × 10<sup>-7</sup> 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 × 10<sup>-6</sup>; 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)卡方检验用希腊文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希腊文小写 $\nu$ ; (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±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^a P < 0.05$ ,  $^b P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^c P < 0.05$ ,  $^d P < 0.01$ ; 第三套为 $^e P < 0.05$ ,  $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如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 $\leq$ 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》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

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

**单位** 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

**基金资助项目** 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

**通讯作者** 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

**3.10 中文摘要** 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

**3.11 正文标题层次** 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

**0 引言** 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

**1 材料和方法** 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

**2 结果** 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

**3 讨论** 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <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 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  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”的右上角注角号码;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。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.wjgnet.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):起页-止页。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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@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年国内国际会议预告

2017-01-19/21  
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30  
2017年欧洲癌症大会(ECCO)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19  
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)  
会议地点: 中国  
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06  
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)  
会议地点: 加拿大  
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25  
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05  
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23  
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09  
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)  
会议地点: 奥地利  
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09  
2017年美国消化疾病周(DDW)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13  
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)  
会议地点: 捷克  
联系方式: <http://www.esphancongress.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/>

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

林军 教授  
武汉大学中南医院消化内科

丁惠国 教授  
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

刘成海 教授  
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

董卫国 教授  
武汉大学人民医院消化内科

鲁玉辉 教授  
福建中医药大学中医学院

高道键 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

吕维富 教授  
安徽省立医院影像科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院护理

门秀丽 教授  
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学

宫轲 教授  
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

孟繁杰 教授  
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

管樑 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

钦丹萍 教授  
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

郭强 主任医师  
云南省第一人民医院消化内科

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院普外科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化内科

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

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

任浩 副教授  
第二军医大学微生物学教研室

李家平 教授  
中山大学附属第一医院肿瘤介入科

沈世强 教授  
武汉大学人民医院普外科

李健丁 教授  
山西医科大学第一医院放射科

沈卫东 副主任医师  
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

李晓波 教授  
上海交通大学药学院生药学

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心

孙学刚 教授  
南方医科大学中医药学院

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

谭周进 教授  
湖南中医药大学医学院

## 志谢

王坚 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

王长森 教授  
大连医科大学附属第一医院普外科

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

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

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

徐阿曼 教授  
安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

徐庆 教授  
桂林医学院药理教研室药理

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  
甘肃省针灸推拿临床医学中心针灸推拿学

杨江华 副教授  
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

曾宪春 主任医师  
贵州省人民医院影像科影像医学与核医学

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六病房

赵春华 副主任医师  
湖北省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



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

