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

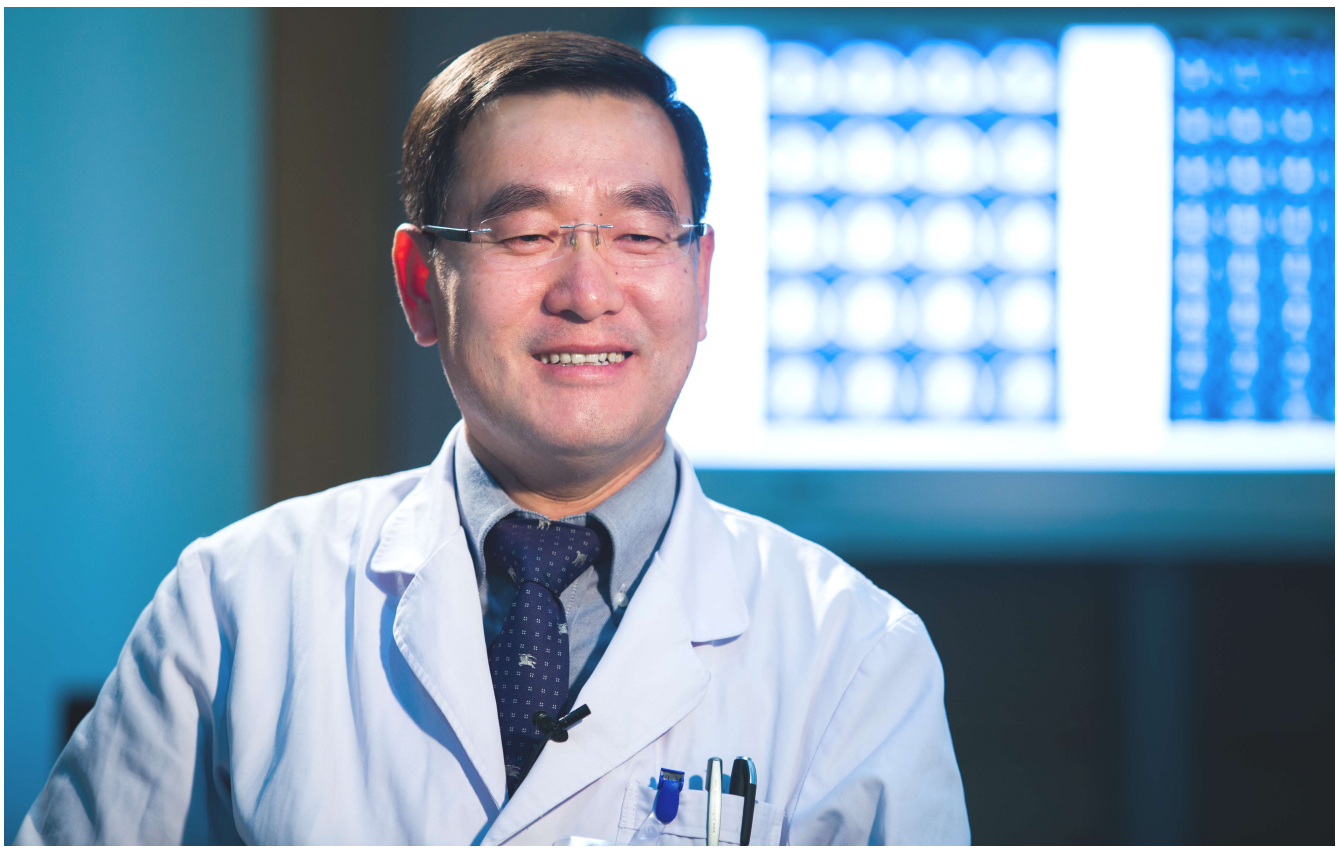
世界华人消化杂志

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 8 日　第 25 卷　第 31 期　(Volume 25 Number 31)



31/2017

ISSN 1009-3079

9 771009 307056 31>

《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.

www.wjgnet.com

二零一七年十一月八日　第二十五卷　第三十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成．其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年11月8日 第25卷 第31期 (总第579期)

述评

2747 重症化慢性乙型肝炎患者的识别与管理

林世德, 任艺, 刘璐璐

2754 腹腔镜胃癌手术适应证演变趋势的探讨

邵欣欣, 田艳涛

2761 低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价

张斌, 丁健华

2770 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断进展

任小军

2776 肿瘤干细胞研究进展

林继旺, 王宏

基础研究

2782 HBV S编码链的反基因锁核酸对转基因小鼠体内病毒复制与表达的影响

肖树荣, 许桂丹, 韦武均, 彭彬, 邓益斌

2791 母体甲基供体缺乏对子代小鼠结肠炎发生影响的研究

张蕊, 马玉萍, 刘文天

文献综述

2798 焦亡的研究进展及胰腺腺泡细胞焦亡的研究现状

金相任, 孙备, 白雪巍

2805 脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制

关兴芳, 段志军

研究快报

2813 互联网随访对慢性乙型肝炎出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响

盛俊霞, 赵振中, 章海华, 黄荣水

临床实践

2819 幽门螺杆菌根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响

赵有英, 詹雅珍

病例报告

2825 播散性肉芽肿性肝炎1例

延永琴, 苏哲彬, 郑智勇

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

2753 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2760 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2769 《世界华人消化杂志》栏目设置
2790 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2804 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2812 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2818 《世界华人消化杂志》正文要求
2824 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》常务副主编, 田艳涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. 主要从事胃癌、胰腺癌的外科治疗和研究工作. 现任中国医疗保健国际交流促进会常务理事兼健康科普分会主委、中国医师协会上消化道外科专业委员会委员、中国研究型医院协会消化道肿瘤专业委员会常委. 为科普著作《漫画胃癌防治》主编, 中国常见癌症丛书《胃癌》副主编. 主持国家自然科学基金面上项目、北京市科技计划项目、首都医学发展科研基金等多项课题研究工作. 发表统计源论文、SCI收录期刊论文70余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 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 2017-11-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 31 November 8, 2017

EDITORIAL

2747 Identification and management of patients with severe exacerbation of chronic hepatitis B

Lin SD, Ren Y, Liu LL

2754 Evolution trends of indications for laparoscopic surgery in patients with gastric cancer

Shao XX, Tian YT

2761 Functional outcomes after intersphincteric resection for ultralow rectal cancer

Zhang B, Ding JH

2770 Progress in multi-slice CT diagnosis of atherosclerotic mesenteric ischemia

Ren XJ

2776 Progress in research of cancer stem cells

Lin JW, Wang H

BASIC RESEARCH

2782 Antiviral effect of hepatitis B virus S gene-specific anti-gene locked nucleic acid in hepatitis B virus transgenic mice

Xiao SR, Xu GD, Wei WJ, Peng B, Deng YB

2791 Effect of maternal methyl donor deficient diet on experimental colitis in rat offsprings

Zhang R, Ma YP, Liu WT

REVIEW

2798 Progress in research of pyroptosis of pancreatic acinar cells

Jin XR, Sun B, Bai XW

2805 Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved

Guan XF, Duan ZJ

RAPID COMMUNICATION

2813 Effect of Internet-based follow-up on antiviral treatment compliance and quality of life in discharged patients with chronic hepatitis B

Sheng JX, Zhao ZZ, Zhang HH, Huang RS

CLINICAL PRACTICE

2819 Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on degree of antral inflammation and inflammatory mediators in patients with *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer

Zhao YY, Zhan YZ

CASE REPORT

2825 Disseminated granulomatous hepatitis: A case

Yan YQ, Su ZB, Zheng ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 31 November 8, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic and Stomach Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2747-2753

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2747

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

述评 EDITORIAL

重症化慢性乙型肝炎患者的识别与管理

林世德, 任 艺, 刘璐璐

林世德, 任艺, 刘璐璐, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省 遵义市 563003

林世德, 教授, 主要从事乙型病毒性肝炎发病机制及治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 814600124, 81160067.

作者贡献分布: 林世德负责论文的设计与撰写; 任艺与刘璐璐参与文献收集与论文撰写.

通讯作者: 林世德, 教授, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院感染科.
linshide6@hotmail.com

收稿日期: 2017-07-18
修回日期: 2017-08-21
接受日期: 2017-08-30
在线出版日期: 2017-11-08

Identification and management of patients with severe exacerbation of chronic hepatitis B

Shi-De Lin, Yi Ren, Lu-Lu Liu

Shi-De Lin, Yi Ren, Lu-Lu Liu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 814600124 and No. 81160067.

Correspondence to: Shi-De Lin, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. linshide6@hotmail.com

Received: 2017-07-18
Revised: 2017-08-21
Accepted: 2017-08-30
Published online: 2017-11-08

Abstract

Some patients with chronic hepatitis B (CHB) have a high risk to progress to acute-on-chronic liver failure (ACLF). Early identification and intervention of this group of patients are important to improve their prognosis. In China, the progression from CHB to ACLF has been termed severe acute exacerbation (SAE) of CHB. However, due to the fact that it is difficult to predict the outcomes of patients with CHB, it is reasonable to include these patients who have a high tendency to progress to ACLF as patients with SAE of CHB. It remains unclear how to identify this progression in patients with SAE of CHB. Therefore, it is needed to establish uniform criteria to identify patients with SAE. In this review, we discuss the identification and management of patients with SAE of CHB.

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

Key Words: Hepatitis B; Chronic; Severe acute exacerbation; Liver failure; Diagnosis; Treatment

Lin SD, Ren Y, Liu LL. Identification and management of patients with severe exacerbation of chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2747-2753
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2747.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2747

摘要

提高慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者内科治愈率的关键之一是早期识别具有肝衰竭趋向的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 阻断其病情进展, 但目前国内外对具有较大肝衰竭倾

背景资料
提高慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者内科治愈率的关键之一是早期识别具有肝衰竭趋向的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 阻断其病情进展, 临床上如何识别具有肝衰竭趋向的CHB患者尚无统一的方法.

同行评议者
丁岗强, 副主任医师, 河南省人民医院感染病科; 何松, 主任医师, 副教授, 南通市肿瘤医院; 孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 沈美龙, 主任医师, 泰州市人民医院肝病科; 谭文婷, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所

研发前沿
ACLF的早期诊断与治疗是近几年肝病领域的研究热点, 本文总结了重症化CHB患者的早期识别与管理, 具有较好的新颖性.

向的CHB患者尚无统一定义. 国内学者把CHB患者进展为ACLF这一过程称为CHB重症化, 因CHB患者临床转归具有不确定性, 为早期发现肝衰竭, 把进展为肝衰竭可能性较大的CHB患者筛选出来定义为重症化CHB较为合理. 临床上如何识别重症化CHB患者尚无统一的判断标准, 因此, 迫切需要结合基线肝损伤程度及其动态变化制定出重症化CHB的判断标准. 本文对目前重症化CHB的识别及管理进行了述评.

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

关键词: 乙型肝炎; 慢性; 重症化; 肝衰竭; 诊断; 治疗

核心提要: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情加重进展为慢加急性肝衰竭这一过程称为乙型肝炎重症化. 临床上如何识别重症化CHB患者尚无统一的方法, 本文对目前重症化CHB的判断标准及管理进行了文献综述.

林世德, 任艺, 刘璐璐. 重症化慢性乙型肝炎患者的识别与管理. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2747-2753 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2747.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2747

0 引言

经过乙型肝炎疫苗的广泛应用, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在国内的传播得到了有效遏制, 新增的慢性HBV感染者明显减少[1]. 但由于目前尚无彻底清除HBV的有效方法, 既往慢性HBV感染者随着年龄增长, 感染时间延长肝脏纤维化、甚至肝硬化、肝癌的发生率明显增加, 因此, 由HBV感染带来的疾病负担在全球范围内并没有减轻, 每年死于肝硬化、肝衰竭、肝癌等终末期肝病的患者还在逐年增加[2]. 因此, 在未来相当长的时间内慢性HBV感染仍是严重威胁人类健康的重要疾病之一.

1 慢性乙型肝炎复发及重症化慢性乙型肝炎的概念

慢性HBV感染者由于长期携带病毒, HBV与人体免疫系统达到了一种相对平衡, 这一平衡可因多种原因被打破而引起肝脏炎症复发[3]. 常见的引起肝炎复发的因素包括HBV复制水平增加[4,5]、免疫抑制及化学治疗[6]、干扰素及核苷(酸)类抗病毒治疗[7]、HBV基因变异[8,9], 合并其他嗜肝及非嗜肝病毒感染等[10,11]. 临床上更多的慢性HBV感染者肝炎复发找不到明确的诱因, 称为自发性复发, 这些患者多处于慢性HBV感染免疫清除期, 有研究[12,13]发现在多数自发性复发患者肝炎复发前HBV复制水平增加.

慢性HBV感染者肝炎复发后表现为不同程度的肝脏炎症, 从轻度炎症到大面积肝组织炎症坏死, 甚至出现肝功能失代偿(肝性脑病、腹水)而进展为慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF). 目前国内外对ACLF尚缺乏有效的内科治疗方法, 肝移植虽然有效, 但因供体不足等原因使肝移植在我国难以普及, 如得不到肝移植治疗ACLF患者的死亡率可高达50%-80%[14,15].

ACLF患者表现为肝脏损伤逐渐加重的过程, 患者往往以慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)起病, 之后加重为重度CHB, 然后再进展为肝衰竭前期及肝衰竭, 这一过程被称为CHB重症化[16-18]. 近几年国内外学者普遍认为提高肝衰竭患者内科治疗生存率的关键之一是早期发现具有肝衰竭趋向CHB患者, 进行早期干预. CHB患者在进展为肝衰竭之前存在一段救治的“黄金窗”, 如能在这一时间段采取有效的治疗方法, 阻断病情进展, 将会明显降低CHB进展为肝衰竭的机会并最终降低肝衰竭患者死亡率[19]. 早期发现肝衰竭需要早期识别具有肝衰竭倾向的CHB患者.

乙型肝炎重症化主要指慢性HBV感染者(HBV携带者、CHB患者及HBV相关肝硬化患者)向肝衰竭、肝硬化失代偿、肝癌等终末期肝病进展这一过程, 涉及的范围较广[17]. 对于CHB患者来说进展为ACLF是临床上最常见的重症化表现, 因此, 本文主要讨论CHB患者进展为ACLF这一重症化过程. 目前对重症化CHB没有统一的定义, 严格地说向ACLF进展的CHB患者可称为重症化CHB患者. 但是, 由于CHB患者临床转归具有很大的不确定性, 为早期识别具有肝衰竭倾向的CHB患者, 把进展为肝衰竭可能性较大的CHB患者筛选出来, 定义为重症化CHB患者较为合理.

2 重症化CHB患者的识别

重症化CHB是ACLF的高危人群, 是进展为ACLF的必经阶段, 但在临床上如何早期识别重症化CHB患者尚无统一的判断标准. 由于重

症化CHB患者肝脏损伤是逐渐加重的过程, 临床上需要结合基线肝损伤程度及肝损害的动态变化作出综合判断. 但由于在不同肝损伤程度CHB患者发生肝衰竭的危险因素不同[20-22], 给制定重症化CHB的判断标准带来了很大的困难.

首先, 如何根据基线肝损伤程度早期识别具有肝衰竭趋向的重症化CHB患者目前尚无统一标准. CHB患者起病后肝脏损伤越重发展为肝衰竭的可能性越大[23], 我国2001年《病毒性肝炎防治指南》将CHB分为轻、中、重度, 对重度的定义是: 有明显或持续肝炎症状, 如乏力、纳差、腹胀、便泄等, 可伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣或肝脾肿大而排除其他原因且无门脉高压者, 实验室检查血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)反复或持续升高, 白蛋白(albumin, ALB)降低、丙种球蛋白(globulin, GLB)明显升高、ALB/GLB比例异常, 凡ALB≤32 g/L, 总胆红素(total bililubin, TBil)>85.5 μmol/L、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)40%-60%三项检测中有一项达到上述标准者即可诊断为重度[24]. 2001年制定此标准时尚未提出ACLF的概念, 因此, 此标准不是为了早期发现ACLF而制定的, 另外, 此判断标准未包含ALT, 由于ACLF患者是在慢性肝病基础上肝炎急性加重进展而来, 而慢性肝病急性加重早期多表现为ALT升高, 因此, 这一判断指标不符合早期ACLF的病理特点. 之后更新的CHB防治指南未对CHB患者肝损伤程度进行分度[25].

在日本、香港和台湾有学者[20,26,27]提出了CHB急性加重(acute exacerbation, AE)或严重急性加重(severe acute exacerbation, SAE)的概念, 判断标准包括ALT≥5-10倍正常上线(upper limit of normal, ULN)、TBil≥5-10倍ULN和/或PTA≤60%-70%, 判断标准也尚未统一. 有报道[22,28]CHB患者AE或SAE的年发生率可以高达30%, 其中有10%-30%的患者会进展为肝功能失代偿. 由于此判断标准强调在慢性肝病的基础上肝炎急性加重, 更符合早期ACLF的临床特点, 但对AE或SAE CHB进展为肝衰竭的危险因素目前研究较少, 是否可以作为CHB重症化患者的判断标准尚有待进一步研究.

为了早期识别肝衰竭的临床及生化特征, 近几年国内学者[29]对肝衰竭前期患者的临床及生化特征进行了分析研究, 提出了多个肝衰竭前期的判断指标. 张辉艳等[30]发现血浆凝血功能国际标准化比值(international normalized ratio, INR)≥1.30; 血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)≥10×ULN且TBil)≥51.3 μmol/L, 或者血清TBil≥342.0 μmol/L的CHB患者肝衰竭发生率超过70%. 2012年中华医学会肝脏病学会提出的肝衰竭前期标准为: (1)具有明显的乏力及消化系统症状如恶心、腹胀、呕吐等; (2)短时间内黄疸进行性加深, TBil≥5.0 mg/dL但≤10.0 mg/dL, 或每日TBil上升>1.0 mg/dL; (3)40.0%≤PTA≤50.0%或1.50≤INR≤1.60[25]. 由此可见目前对肝衰竭前期也缺乏统一的判断标准, 另外, 由于这些标准都非常临近肝衰竭, 在临床上的应用价值有待进一步证实.

其次, 也尚无根据肝功能动态变化早期识别重症化CHB的统一标准. 刘明等[31]发现CHB重度患者PT、INR、TBil最大增加速率是进展为肝衰竭的危险因素. 另外还有研究[23,32]发现CHB AE或SAE患者TBil及HBV DNA的动态变化与CHB患者进展为肝衰竭有关.

总之, 目前无论在基线肝损伤程度或在肝功能动态变化方面缺乏统一的识别重症化CHB标准, 不利于肝衰竭的早期发现. 因此, 临床上需要根据基线肝损伤程度制定出统一判断标准, 筛选出发生肝衰竭的高危人群, 再结合其肝损伤的动态变化判断重症化CHB.

相关报道
目前对乙型肝炎重症化相关机制的研究较多, 但临床上如何早期识别重症化CHB患者的报道较少.

3 重症化CHB患者进展为肝衰竭的危险因素

重症化CHB患者临床转归具有很大的不确定性, 目前对重症化CHB患者进展为肝衰竭的危险因素研究较少, 并且因纳入患者的诊断标准不一样而得出了不同的结论.

Yuan等[8]对47例ALT≥2倍ULN的CHB患者(其中23例合并肝硬化)入院后转归分析发现, 17例(36.2%)死亡或进行肝移植, 合并肝硬化及PT≥30 s是患者加重或死亡的高危因素, ALB≤35 g/L及TBil≥200 μmol/L的患者死亡率达到92.3%. Zhang等[33]纳入285例TBil≥51 μmol/L及40%≤PTA≤70%的慢性肝病患者, 其中133例病因为HBV感染, 241(84.56%)例合并肝硬化, 入院后107例患者进展为肝衰竭, 发现基线TBil、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、PTA最大变化速率

创新盘点

临床上如何早期识别重症化CHB患者尚无统一的判断标准. 本文提出根据CHB患者基线肝损伤程度制定一个判断标准, 筛选出ACLF的高危人群, 再结合其肝损伤的动态变化早期识别重症化CHB患者.

及Child-Turcotte-Pugh评分是进展为肝衰竭的独立危险因素. Tsubota等[34]对慢性HBV感染者急性加重(TBil≥51 μmol/L及PTA≤70%)使用拉米夫定治疗, 发现24%接受拉米夫定治疗及28%未接受拉米夫定治疗的患者入院后进展为肝衰竭, TBil≥6 mg/dL、合并肝硬化及PTA<40%是进展为肝衰竭的独立危险因素.

已有很多研究[35,36]证实慢性HBV感染者HBV DNA水平与肝硬化、肝癌等终末期肝病的发生率呈正相关, 但对HBV DNA水平是否决定肝衰竭、肝硬化等终末期肝病患者短期预后尚无统一结论[37,38]. 对HBV DNA水平在重症化CHB患者进展为肝衰竭过程中的作用也尚未明确[39], 但多数研究结果提示高水平HBV DNA是重症化CHB患者进展为肝衰竭的独立危险因素. Jeng等[40]对110例急性加重CHB患者(ALT≥5ULN)调查发现, 5.1%进一步加重进展为肝功能失代偿, TBil、PTA、HBV DNA与进展为肝功能失代偿有关, 其中HBV DNA水平是进展为肝功能失代偿的唯一独立危险因素, HBV DNA≥1.55×10^9拷贝/mL时预测肝功能失代偿的敏感性达到85.7%, 特异性达到85.5%. Hsu等[28]发现慢性HBV感染者急性加重(ALT≥10ULN)进展为肝衰竭主要与凝血功能障碍相关, 但在INR≤1.7的患者HBV DNA是决定病情进展的关键因素. Garg等[32]也发现在替诺福韦治疗的ACLF患者中前2 wk HBV DNA水平下降超过2 Logs是决定预后的关键因素.

4 重症化CHB患者的管理

由于目前对重症化CHB尚无统一的判断标准, 治疗经验多来源于对CHB AE、SAE患者或ACLF患者的管理经验, 很多治疗方法的有效性尚有待确定. 预防肝功能失代偿及肝衰竭的发生是治疗的重点, 对合并有以上高危因素的重症化CHB患者要更密切监测其肝损伤程度的变化, 一旦出现向肝功能失代偿或肝衰竭进展的倾向, 及早强化治疗, 阻止肝衰竭发生.

虽然对HBV DNA水平与重症化CHB患者短期内进展为ACLF的关系尚未明确, 但有很多研究[37,38]表明核苷类抗病毒药物可以提高重症化CHB及ACLF患者近期及远期预后, 抗病毒治疗使用越早越好, 有研究[41]表明在胆红素上升达到20 mg/dL之前核苷类抗病毒治疗有效, 胆红素超过20 mg/dL后再使用不能提高近期预后. 另有研究[42]表明在MELD积分<30分的ACLF患者拉米夫定可以改善预后, 提示在肝脏大面积损伤启动前治疗效果较好, 一旦接近肝衰竭治疗效果将大大下降.

在抗病毒药物的选择上, 多数学者推荐使用恩替卡韦、替诺福韦等具有高耐药屏障的抗病毒药物. 2011年有报道恩替卡韦治疗CHB AE患者48 wk的死亡率为19%, 而之前用拉米夫定治疗的患者死亡率为4%[43], 认为拉米夫定较恩替卡韦在提高预后上具有优势. 2014年台湾学者对拉米夫定及恩替卡韦治疗CHB SAE患者预后进行了回顾性分析发现, 24 wk拉米夫定治疗组死亡率高于恩替卡韦治疗组, 恩替卡韦治疗组病毒抑制更彻底, 但经过对合并肝性脑病、腹水及MELD评分进行调整后, 两组患者死亡率没有明显差异. 在一项Meta分析[44]中, 拉米夫定与恩替卡韦治疗CHB SAE患者的疗效也没有明显差异. 2006年Lange等[45]报道在16例恩替卡韦治疗肝硬化及MELD>20的晚期肝病患者中有5例发生了乳酸酸中毒, 在后来的Meta分析[44]中发现拉米夫定与恩替卡韦的不良反应没有差异. 因而, 恩替卡韦在重症化CHB患者中的使用是有效而安全的.

重症化CHB患者应绝对卧床休息, 临床医生应严密观察患者消化系统症状及精神状态的变化, 注意水、电解质平衡及必要营养的补充. 由于部分重症化患者合并有细菌感染, 仔细检查可能的感染部位, 及时控制感染. 密切监测凝血功能及肝功能的变化, 反复输注新鲜血浆防止肝功能失代偿. 对部分肝损伤较重、病情进展快的重症化患者虽然没有达到肝衰竭诊断, 早期行血浆置换术等非生物人工肝治疗可能有一定的疗效.

多数学者主张糖皮质激素在乙型肝炎相关肝衰竭早期短期使用具有抑制过强的炎症反应, 保护肝细胞等作用[46], 肝衰竭晚期使用则弊大于利[47]. 在重症化CHB患者中糖皮质激素能不能阻止肝脏炎症进展, 降低肝衰竭发生率目前尚无研究. 有报道在肝衰竭前期短期使用糖皮质激素可以降低患者死亡率[46,48-50], 但对糖皮质激素的使用时间及剂量等目前尚无统一的推荐意见.

5 结论

CHB患者治疗的主要目标是预防终末期肝

病的发生, ACLF是我国常见的终末期肝病和CHB患者最常见的死亡原因, 具有起病隐匿, 病情加重快速等特点. 提高ACLF患者内科治愈率的关键之一是早期识别具有肝衰竭趋向的CHB患者, 阻断其病情进展. 目前国内把CHB患者病情加重进展为ACLF这一过程称为乙型肝炎重症化, 因CHB患者临床转归具有不确定性, 为早期发现肝衰竭, 把进展为肝衰竭可能性较大的CHB患者筛选出来定义为重症化CHB较为合理. 通过对重症化CHB患者的强化管理可能是目前我国降低肝衰竭发病率及死亡率的有效方法之一.

应用要点

临床上准确作出重症化CHB判断、早期识别重症化CHB患者, 通过强化管理预防肝衰竭发生.

6 参考文献

1 Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 7-10 [PMID: 23855289 DOI: 10.1111/jgh.12220]

2 Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfour MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AA, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahraz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388: 1081-1088 [PMID: 27394647 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30579-7]

3 Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014; 61: 1407-1417 [PMID: 25178562 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033]

4 Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165 [PMID: 19399803 DOI: 10.1002/hep.22945]

5 Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Wang CC, Su TH, Kuo SF, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B virus-DNA levels correlate with long-term adverse outcomes in spontaneous hepatitis B e antigen seroconverters. *J Infect Dis* 2012; 205: 54-63 [PMID: 22095766 DOI: 10.1093/infdis/jir687]

6 Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, Kim JS, Eom HS, Lee JH, Zhu J, Chang KM, Reksodiputro AH, Tan D, Goh YT, Lee J, Intragumtornchai T, Chng WJ, Cheng AL, Lim ST, Suh C, Kwong YL, Kim WS. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3486-3496 [PMID: 23910494 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.006]

7 Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013; 58: 1888-1896 [PMID: 23744454 DOI: 10.1002/hep.26549]

8 Yuan HJ, Yuen MF, Wong DK, Sum SM, Doutreloigne J, Sablon E, Lai CL. Determinants for the occurrence of acute exacerbation of hepatitis B virus infection in Chinese patients after HBeAg seroclearance. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1594-1599 [PMID: 15814971 DOI: 10.1128/jcm.43.4.1594-1599.2005]

9 Tsai WL, Lo GH, Hsu PI, Lai KH, Lin CK, Chan HH, Chen WC, Cheng JS, Liu YC, Huang TS, Ger LP, Lin HH. Role of genotype and precore/basal core promoter mutations of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B with acute exacerbation. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 196-201 [PMID: 18224565 DOI: 10.1080/00365520701745693]

10 Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Oo YH, Petersen J, van Bommel F, de Knegt RJ, Santantonio TA, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen BE, Janssen HL; VIRGIL Surveillance Study Group (European surveillance network for vigilance against viral resistance). Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1882-1887 [PMID: 27008918 DOI: 10.1136/gut.2004.062208]

11 Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 883-887 [PMID: 18070014 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05243.x]

12 Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1-3 [PMID: 2433201 DOI: 10.1002/hep.1840070102]

13 Mels GC, Bellati G, Leandro G, Brunetto MR, Vicari O, Borzio M, Piantino P, Fornaciari G, Scudeller G, Angeli G. Fluctuations in viremia, aminotransferases and IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B patients with disease exacerbations. *Liver* 1994; 14: 175-181 [PMID: 7968277 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1994.tb00071.x]

14 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 实用肝脏病杂志 2013; 16: 210-216

15 Fan HL, Yang PS, Chen HW, Chen TW, Chan DC, Chu CH, Yu JC, Kuo SM, Hsieh CB. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5078-5083 [PMID: 23049217 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5078]

16 王晓晶, 宁琴. 乙型肝炎重症化的研究现状和展望. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 401-404

17 庄辉. 加强乙型肝炎重症化的基础和临床研究. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 241-242

18 姚津剑, 余金玲, 里进, 陈曼, 杨红, 宋起龙, 林菊生. HLA-DP基因多态性与乙型肝炎重症化的关联性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2206-2211 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i22.2206]

19 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci

同行评价
本文对当前重症化CHB的诊断与治疗情况进行综述, 具有一定的临床意义.

AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]

20 Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Li TM, Yuan HJ, Wong DK, Doutreloigne J, Bogaerts V, Wong BC, Fan ST, Lai CL. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 979-984 [PMID: 12684909 DOI: 10.1086/374226]

21 Gao FY, Liu Y, Li XS, Ye XQ, Sun L, Geng MF, Wang R, Liu HM, Zhou XB, Gu LL, Liu YM, Wan G, Wang XB. Score model for predicting acute-on-chronic liver failure risk in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8373-8381 [PMID: 26217089 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8373]

22 Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1022-1029 [PMID: 22370817 DOI: 10.1007/s00535-012-0561-8]

23 Chen YC, Hsu CW, Chang MY, Yeh CT. On-treatment mortality predictors in chronic hepatitis B patients experiencing severe acute exacerbation: a prospective observational study. *BMC Res Notes* 2013; 6: 349 [PMID: 24004574 DOI: 10.1186/1756-0500-6-349]

24 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治指南. 中华内科杂志 2001; 40: 62-68

25 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589

26 Wong VW, Chan HL. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1179-1186 [PMID: 19682192 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05924.x]

27 Fujiwara K, Yokosuka O, Kojima H, Kanda T, Saisho H, Hirasawa H, Suzuki H. Importance of adequate immunosuppressive therapy for the recovery of patients with "life-threatening" severe exacerbation of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1109-1114 [PMID: 15754390 DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1109]

28 Hsu YC, Wu CY, Chang CY, Tai CM, Tseng CH, Perng DS, Mo LR, Lin JT. Pretreatment viral DNA stratifies mortality risk in patients receiving antiviral therapy for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2013; 18: 221-228 [PMID: 23128388 DOI: 10.3851/imp2435]

29 Xia Q, Dai X, Zhang Y, Guo Y, Xu X, Yang Q, Du W, Liu X, Chen Y, Huang J, Li L. A modified MELD model for Chinese pre-ACLF and ACLF patients and it reveals poor prognosis in pre-ACLF patients. *PLoS One* 2013; 8: e64379 [PMID: 23755119 DOI: 10.1371/journal.pone.0064379]

30 张辉艳, 谢桂娟, 陈晴, 赵博, 毛青, 张绪清. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭前期的诊断标准探讨. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 363-367

31 刘明, 邓国宏, 谭顺, 刘洪利, 孙小雯, 谭文婷, 毛青. 慢加急性肝衰竭前期临床常规预警指标研究. 第三军医大学学报 2012; 34: 772-774

32 Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011; 53: 774-780 [PMID: 21294143 DOI: 10.1002/hep.24109]

33 Zhang Q, Han T, Li Y, Nie C, Liu H. Predictors of progression into acute-on-chronic liver failure from acute deterioration of pre-existing chronic liver disease. *Hepatol Res* 2016; 46: 320-328 [PMID: 26234788 DOI: 10.1111/hepr.12567]

34 Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 426-432 [PMID: 15740488 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03534.x]

35 Triolo M, Della Corte C, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 139-145 [PMID: 24373091 DOI: 10.1111/liv.12394]

36 Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S72-S84 [PMID: 19399801 DOI: 10.1002/hep.22884]

37 Chen T, He Y, Liu X, Yan Z, Wang K, Liu H, Zhang S, Zhao Y. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Exp Med* 2012; 12: 159-164 [PMID: 22002708 DOI: 10.1007/s10238-011-0160-7]

38 Cui YL, Yan F, Wang YB, Song XQ, Liu L, Lei XZ, Zheng MH, Tang H, Feng P. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2373-2380 [PMID: 20512414 DOI: 10.1007/s10620-010-1257-7]

39 Tsai WL, Chiang PH, Chan HH, Lin HS, Lai KH, Cheng JS, Chen WC, Tsay FW, Wang HM, Tsai TJ, Yu HC, Hsu PI. Early entecavir treatment for chronic hepatitis B with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1918-1921 [PMID: 24419351 DOI: 10.1128/aac.02400-13]

40 Jeng WJ, Sheen IS, Liaw YF. Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 541-545 [PMID: 20298811 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.023]

41 Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B.

J Hepatol 2003; 38: 322-327 [PMID: 12586298 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00419-1]
42 Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, Kang P, Li SC. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 583-590 [PMID: 19968744 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06089.x]
43 Chen CH, Lin CL, Hu TH, Hung CH, Tseng PL, Wang JH, Chang JY, Lu SN, Chien RN, Lee CM. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2014; 60: 1127-1134 [PMID: 24583247 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.013]
44 Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6665-6678 [PMID: 24151397 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6665]
45 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001-2006 [PMID: 19937695 DOI: 10.1002/hep.23346]
46 Zhang XQ, Jiang L, You JP, Liu YY, Peng J, Zhang HY, Xu BY, Mao Q. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure. *Hepatol Res* 2011; 41: 46-53 [PMID: 20973887 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00740.x]
47 Chen JF, Wang KW, Zhang SQ, Lei ZY, Xie JQ, Zhu JY, Weng WZ, Gao ZL, Lin BL. Dexamethasone in outcome of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 800-806 [PMID: 24224656 DOI: 10.1111/jgh.12454]
48 黄燕, 罗二平, 黄小平, 牛丹, 陈科, 王晓红, 甘建和. 糖皮质激素对乙型肝炎重症化阻断作用的临床观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 272-273
49 Mao Q, Zhang HY, You JP, Zhang XQ. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B during pegylated interferon treatment and early intervention with corticosteroid. *Virol J* 2012; 9: 136 [PMID: 22828242 DOI: 10.1186/1743-422X-9-136]
50 He B, Zhang Y, Lü MH, Cao YL, Fan YH, Deng JQ, Yang SM. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 926-934 [PMID: 23542450 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f4cbd]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2754-2760

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2754

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

述评 EDITORIAL

腹腔镜胃癌手术适应证演变趋势的探讨

邵欣欣, 田艳涛

背景资料

我国是胃癌大国, 且多数处于进展期, 预后差, 严重威胁着国民健康. 手术是胃癌治疗的重要手段. 与开腹手术相比, 腹腔镜胃癌手术具有术中出血少、术后住院时间短、术后康复快、切口瘢痕小等优点, 逐渐成为胃癌外科治疗的主要方向. 随着腹腔镜技术的发展以及外科医师对腹腔镜认识水平的不断提高, 腹腔镜胃癌手术的适应证在不断变化, 在胃癌的治疗过程中发挥的作用也越来越大.

邵欣欣, 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤外科 北京市 100010

田艳涛, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科 北京市 100021

田艳涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃癌及胰腺癌的诊治研究.

基金项目: 北京市科技计划基金资助项目, No. Z161100000110045; 北京中医药科技发展资金资助项目, No. JJ2015-63.

作者贡献分布: 文献检索与论文撰写由邵欣欣完成; 文章修改与审校由田艳涛完成.

通讯作者: 田艳涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. tyt67@163.com
电话: 010-87787120

收稿日期: 2017-07-28
修回日期: 2017-08-17
接受日期: 2017-08-27
在线出版日期: 2017-11-08

Evolution trends of indications for laparoscopic surgery in patients with gastric cancer

Xin-Xin Shao, Yan-Tao Tian

Xin-Xin Shao, Department of Oncological Surgery, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Yan-Tao Tian, Department of Pancreatic and Stomach Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Supported by: Science and Technology Plan of Beijing, No. Z161100000110045; Science and Technology Development Fund of Beijing for Traditional Chinese Medicine, No. JJ2015-63.

Correspondence to: Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic and Stomach Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. tyt67@163.com

Received: 2017-07-28
Revised: 2017-08-17
Accepted: 2017-08-27
Published online: 2017-11-08

Abstract

Laparoscopic surgery for gastric cancer has the advantages open surgery of less blood loss, shorter postoperative hospital stay, faster postoperative recovery and smaller scar and has been widely carried out worldwide. Since laparoscopic surgery for gastric cancer was carried out 20 years ago, the indications for laparoscopic gastric surgery has been expanding with the continuous progress of science and technology, the innovation of equipment, the improvement of the level of laparoscopic surgeons' awareness, and the obtainment of high quality clinical evidence. Here we review the evolution trends of indications for laparoscopic surgery in patients with gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Laparoscope; Surgical indications

Shao XX, Tian YT. Evolution trends of indications for laparoscopic surgery in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2754-2760 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2754.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2754

同行评议者

李正荣, 副教授, 主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科; 王巍, 主任医师, 复旦大学附属华东医院外科

摘要

腹腔镜胃癌手术具有术中出血少、术后住院时间短、术后康复快、切口瘢痕小等优点, 目前在全球范围广泛开展. 腹腔镜胃癌手术开展二十余年来, 随着科技的进步、腹腔镜设备及器械的革新、外科医师认识水平的不断提高以及高质量临床证据的支持, 腹腔镜胃癌手术的适应证也在不断拓宽、演变, 本文就腹腔镜胃癌手术适应证的演变趋势作一述评.

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

关键词: 胃癌; 腹腔镜; 手术适应证

核心提要: 本文结合国内外重要临床试验和相关研究, 对胃癌腹腔镜手术在不同肿瘤分期中的作用及其疗效做了详细的述评, 有助于腹腔镜胃癌手术的规范化推广和普及.

邵欣欣, 田艳涛. 腹腔镜胃癌手术适应证演变趋势的探讨. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2754-2760 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2754.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2754

0 引言

我国是胃癌大国, 且多数处于进展期, 预后差. 国家癌症中心最新统计数据显示, 我国所有恶性肿瘤中胃癌的发病率占第2位、死亡率占第3位[1], 严重威胁着国民健康. 以手术为主的综合治疗是胃癌的主要治疗手段. 微创理念是外科医师一直以来的不懈追求, 以腹腔镜为代表的微创外科逐渐成为胃癌外科治疗的主要方向.

与开腹手术相比, 腹腔镜胃癌手术具有术中出血少、术后住院时间短、术后康复快、切口瘢痕小等优点[2-5]. 但腹腔镜胃癌手术在淋巴结清扫数目、切除范围等根治性问题上存在争议, 使得腹腔镜胃癌手术适应证的选择受到限制. 随着腹腔镜技术的发展以及外科医师对腹腔镜手术的不断认识和尝试, 腹腔镜胃癌手术的适应证在不断变化.

1 腹腔镜在早期胃癌手术中的应用: 从艰难起步到金标准

1994年日本学者Kitano等[6]首次报道了腹腔镜辅助远端胃癌根治术, 从此拉开腹腔镜胃癌手术的序幕. 受当时技术的影响, 腹腔镜胃癌手术发展缓慢, 检索PubMed 1994-1999年报告腹腔镜胃癌手术的文献篇数和单中心最大宗病例数分别为35篇和61例[7]. 随着腹腔镜设备的革新、技术水平的提高, 腹腔镜胃癌手术在早期胃癌中已经成熟开展. 2004年日本胃癌协会提出, 局限于黏膜层和局部淋巴结转移(N1)的胃癌, 或者黏膜下和淋巴结转移在N0或N1的胃癌患者可行腹腔镜胃癌根治术, 并首次将腹腔镜胃癌根治术作为Ia期胃癌的标准治疗方案之一[8]. 我国《腹腔镜胃癌手术操作指南(2007版)》也指出腹腔镜胃癌根治术是根治早期胃癌及部分进展期胃癌安全可行的手术方式. 2010年第3版日本胃癌学会《胃癌治疗指南》[9]指出对于IA期和IB期胃癌患者可施行腹腔镜胃癌根治术.

研发前沿

腹腔镜手术在胃癌的治疗中扮演重要角色. 目前, 早期胃癌的腹腔镜手术已被列为推荐术式, 基于其在早期胃癌中取得的良好近、远期疗效, 同时随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜胃癌手术的适应证在不断探索、扩大, 相关的临床研究越来越多, 但仍存在争议.

1.1 腹腔镜早期胃癌手术的近期疗效评价

Ohtani等[10]的Meta分析表明, 腹腔镜辅助早期胃癌手术的手术时间长于传统开放手术, 但具有术中出血更少、术后疼痛更轻以及并发症发生率更少等优势. 在淋巴结清扫方面, Mochizuki等[11]对50例将行腹腔镜辅助胃癌根治术的患者进行了一项前瞻性试验, 术前分期为T1N0M0, 结果显示区域淋巴结清扫总数平均为34.7枚±12.2枚, 与传统开腹胃癌根治术大致相同. 关于早期远端胃癌腹腔镜与开腹手术对比的两项III期多中心随机对照临床试验KLASS-01和JCOG0912的短期疗效结果目前都已报道. 韩国腹腔镜胃肠外科研究组(Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study, KLASS)在KLASS-01试验中表明, 腹腔镜手术组总的手术并发症发生率低于开放手术组(13.0% *vs* 19.9%), 而在死亡率(0.65% *vs* 0.30%)上无统计学差异[12]. JCOG0912结果显示腹腔镜组的手术时间长于开腹组(278 min *vs* 194 min), 但出血少(38 mL *vs* 115 mL), 两组均无手术相关死亡患者, 3-4级手术并发症发生率无差异[13]. 上述证据说明腹腔镜早期胃癌根治术能取得良好的近期疗效.

1.2 腹腔镜早期胃癌手术的远期疗效评价

3年及5年无病生存率是评价胃癌手术根治性的重要方面. Kitano等[14]报道了日本一项16个中心包含1294例早期胃癌腹腔镜手术患者的研究, 术后中位随访期为36 mo(13-113 mo), 术后仅有6例患者复发, 5年无病生存率IA期为99.8%, IB期为98.7%, II期为85.7%, 提示良好的远期

相关报道
韩国KLASS-01和日本JCOG0912的研究结果证实了腹腔镜胃癌手术的早期临床疗效优于开腹手术, 两项研究的远期疗效目前正在等待结果. 中国腹腔镜胃肠外科研究组、日本JLSSG0901以及韩国的COACT 1001研究对进展期胃癌的腹腔镜手术治疗做了初步的评价. 日本LANDSCOPE研究和荷兰的STOMACH研究将对新辅助化疗后腹腔镜胃癌手术的疗效作出评价.

效果. KLASS的一项多中心回顾性研究[15]共纳入1417例腹腔镜辅助胃癌手术患者, 其中早期胃癌1186例, 肿瘤复发率为1.6%. 目前日本JCOG0912及韩国KLASS-01的远期肿瘤学结果仍在随访等待中, 其结果将进一步验证腹腔镜早期胃癌根治术的远期疗效.

2 腹腔镜在进展期胃癌手术中的探索: 中国应有发言权

我国是胃癌大国, 且多数处于进展期, 形势严峻. 1997年Goh等[16]首次实施腹腔镜进展期胃癌根治术, 标志着进展期胃癌腹腔镜手术尝试的开始. 进展期胃癌常伴有周围组织浸润, 淋巴结转移率高, 使得腹腔镜技术在治疗进展期胃癌方面难度大, 对于进展期胃癌是否适合行腹腔镜治疗在国际上也存在争议. 随着腹腔镜技术的不断成熟及设备的进一步更新, 腹腔镜进展期胃癌手术的相关研究越来越多. 我国《腹腔镜胃癌手术操作指南(2016版)》将胃癌肿瘤浸润深度<T4a期并可达到D2根治性切除术以及胃癌术前分期为Ⅰ、Ⅱ、ⅢA期作为已被认可并应用于临床实践的手术适应证, 将胃癌术前评估肿瘤浸润深度为T4a期并可达到D2根治性切除术作为临床探索性手术适应证[17].

2.1 腹腔镜进展期胃癌手术的近期疗效 Lee等[18]的一项对腹腔镜进展期胃癌(cT2N0-cT4aN2)根治术的前瞻性Ⅱ期临床研究纳入157例患者, 中转开腹11例(7.0%), 远端胃切除患者平均住院时间为6.3 d, 全胃切除患者为8.5 d, 远端胃切除患者平均清扫淋巴结个数为52.7枚, 全胃切除患者为63.8枚, 术后并发症发生率为25.5%, 2级以上并发症发生率为11.5%, 1例患者围手术期死亡. Hwang等[19]对比45例行腹腔镜进展期胃癌根治术的患者及83例行开腹进展期胃癌根治术的患者, 两组的淋巴结清扫个数没有差异. 中国腹腔镜胃肠外科研究组(Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study, CLASS)回顾性分析了1184例行腹腔镜辅助胃癌切除D2淋巴结清扫的进展期胃癌患者, 术后并发症发生率为10.1%, 围手术期死亡率为0.1%[20]. 日本的一项前瞻性多中心Ⅱ期临床试验(JLSSG0901)[21]纳入了86例行腹腔镜胃癌手术的进展期胃癌患者, 吻合口瘘或胰瘘的发生率为4.7%(4/86), 3-4级并发症发生率为5.8%, 中转开腹1例, 无术中并发症发生, 无围手术期死亡, 6 mo内无因手术并发症再入院患者. 韩国的一项前瞻性多中心Ⅱ期临床随机对照研究(COACT1001)[22]入组204例临床分期为cT2-4aN0-2M0(AJCC第7版分期系统)行D2淋巴结清扫的远端胃癌患者, 随机分为腹腔镜组和开放组, 两组在淋巴结清扫相关并发症发生率、术后并发症发生率和应激反应上无统计学差异. 上述证据表明腹腔镜手术治疗进展期胃癌是安全可行的, 并可取得良好的近期疗效. 目前KLASS正在进行一项多中心随机对照临床试验来评价腹腔镜远端胃癌切除D2淋巴结清扫治疗局部进展期胃癌的疗效(KALSS-02)[23], 其结果也将进一步验证腹腔镜进展期胃癌手术的近期疗效.

2.2 腹腔镜进展期胃癌手术的远期疗效 Hamabe等[24]进行了一项回顾性队列研究共纳入167例患者, 比较腹腔镜辅助下D2淋巴结清扫与开腹D2淋巴结清扫进展期胃癌的长期效果, 其结果显示, 开腹组5年无病生存率89.6%, 腹腔镜辅助组为75.8%, 无统计学差异. KLASS一项多中心回顾性研究[25]随访239例因进展期胃癌行腹腔镜胃癌根治术的患者, 结果显示, 5年总生存率为78.8%, 5年疾病相关存活率为85.6%, 与开放手术相当. 在COACT1001临床研究中, 腹腔镜组和开放组3年无病生存率分别为80.1%和80.9%, 无统计学差异[22]. 上述证据说明腹腔镜进展期胃癌的远期疗效与开腹手术相当, 但仍需要更高级别证据进一步验证. KLASS-02研究的远期临床结果也将进一步评价腹腔镜进展期胃癌的远期疗效, 我们拭目以待.

3 腹腔镜在新辅助化疗后胃癌中的尝试: 能否再下一城

新辅助化疗可以缩小肿瘤, 降低分期, 提高R0切除率, 或者使无法切除患者转为可手术切除或缩小手术范围. 在胃癌新辅助化疗的MAGIC研究中试验组术前和术后各行3周期ECF方案化疗, 对照组为单纯手术组, 结果显示实验组69%的患者获得了根治性切除, 优于单纯手术组66%, 总体生存率也显著优于单纯手术组(36% *vs* 23%) , 两组手术死亡率及术后并发症方面差异无统计学意义[26]. 但胃癌新辅助化疗的患者一般病情偏晚, 化疗后患者身体状况有所下降, 化疗对组织血管亦有一定影响, 手术难度大, 对腹腔镜手术来说充满挑战. 胃

癌新辅助化疗后行腹腔镜手术的相关报道较少, 能否将二者结合目前尚无定论.

吴梅青等[27]对36例新辅助化疗联合腹腔镜治疗近端进展期胃癌的患者研究结果显示, 手术时间275 min±50 min, 术中出血量130 mL±40 mL, 淋巴结清扫数目23.3枚±7.6枚, 术后胃肠道功能恢复时间3.7 d±1.8 d, 术后肺部感染2例, 其中术后5 d误吸死亡1例, 平均随访23.8 mo(4-48 mo), 复发率8.6%(3/35), 病死率5.7%(2/35), 提示良好的近期疗效. Li等[28]评价了新辅助化疗后腹腔镜远端胃癌手术的近期疗效, 结果显示, 与开腹手术组比, 腹腔镜组的术中出血量、平均手术时间、并发症发生率、远近切缘的距离以及淋巴结清扫数目均无统计学差异, 但腹腔镜组具有手术切口更小, 术后首次排气时间更快等优点. Zheng等[29]的研究中包含35例行XELOX方案新辅助化疗联合腹腔镜手术的胃癌患者, 新辅助化疗有效率为62.9%, 疾病控制率为91.5%, R0切除率为100%, 3年总生存率为77.1%, 3年无病生存率为74.3%. 目前日本正在进行一项Ⅱ期临床试验(LANDSCOPE)[30,31], 旨在评估比较在可行D2胃切除术的胃癌中腹腔镜辅助远端胃切除术和开腹远端胃切除术的安全性及疗效, 并决定能否在未来的Ⅲ期研究中评估新辅助化疗后腹腔镜组不比开腹组差. 荷兰也在进行一项对比化疗后行开腹或腹腔镜手术的临床试验(STOMACH)[32], 其结果将有可能进一步评价新辅助化疗后行腹腔镜胃癌手术的疗效.

4 腹腔镜在残胃癌治疗中的作用: 实施需谨慎

由于胃术后腹腔严重黏连, 组织间隙失去正常结构, 术区淋巴回流改变, 导致残胃癌患者行根治性手术难度大, 行腹腔镜手术操作更是困难. Yamada等[33]在2005年第一次报道了腹腔镜辅助残胃癌手术. 此后腹腔镜残胃癌手术多属于散在报道, 且各中心报道病例数目少, 残胃癌行腹腔镜治疗的安全性及可行性仍不十分明确. 腹腔镜具有放大效应, 有利于残胃、胃肠吻合口的游离及淋巴结清扫, 同时腹腔镜在贲门、胃底及脾门的视野暴露上要优于开腹, 更有利于残胃癌手术的实施. Tsunoda等[34]于PubMed上检索2014-05前发表的腹腔镜残胃癌手术的相关英文文献, 连同其所在单位完成的10例腹腔镜残胃癌手术, 共总结了10项研究100例患者的临床资料, 平均手术时间波动在197-488 min, 平均出血量波动在0-425 g, 平均淋巴结清扫个数波动在8-24枚, 平均术后住院时间波动在6-13 d, 共有18例(18%)患者出现术后并发症, 与同期开腹手术组患者相比, 腹腔镜手术治疗残胃癌手术时间延长40-90 min, 淋巴结清扫及患者远期生存情况相似. Son等[35]2015年报道了一项腹腔镜(17例)与开腹(17例)全胃切除治疗残胃癌的研究, 结果显示腹腔镜组手术时间明显延长(234.4 min *vs* 170.0 min, P = 0.002), 但两组术后住院时间、并发症发生率、淋巴结清扫数和术后5年生存率差异均无统计学意义. 此外, 腹腔镜不仅可以对残胃癌进行根治性切除, 对于探查中遇到不能切除或出现腹膜种植或远隔部位转移等原因无法进行根治性手术的残胃癌, 也可以通过腹腔镜行姑息性残胃切除或残胃空肠吻合、空肠造瘘等手术, 能够缓解症状, 避免残胃癌出血、穿孔及胃肠吻合口梗阻等情况发生, 并可免除剖腹探查的创伤[36].

5 腹腔镜在胃癌领域中的其他作用

《腹腔镜胃癌手术操作指南(2016版)》中将胃癌探查及分期和晚期胃癌短路手术作为已被认可并应用于临床实践的手术适应证, 并将晚期胃癌的姑息性胃切除作为临床探索性手术适应证[17], 可见腹腔镜在胃癌的诊断和分期以及晚期胃癌的治疗中占有重要地位.

5.1 腹腔镜胃癌的诊断及分期 术前准确的胃癌分期有助于治疗方案的确立, 并可避免不必要的剖腹探查. 术前常用检查方法包括胃镜、超声内镜、腹部B超及CT等, 上述检查各有侧重, 但不易发现网膜、腹膜及微小的肝脏转移等隐匿病灶, 所以时常不能准确判断胃癌术前临床分期. 腹腔镜能探查原发肿瘤的部位、浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移、腹水及邻近组织是否受到侵犯, 并可通过腹腔灌洗细胞学检查是否有肿瘤细胞脱落, 从而弥补传统影像学方法的不足, 进一步精确临床分期, 指导下一步治疗.

日本的一项研究[37]纳入60例临床分期为Ⅲ/Ⅳ的胃癌患者, 经过分期腹腔镜检查后, 11例患者从T4a降为T3, 3例患者从T4b降为T4a, 14例患者从P0变为P1或CY1, 1例患者从H0变为H1. Muntean等[38]研究了98例患者, 其中45例

创新盘点

本文介绍了目前国际上开展的腹腔镜胃癌手术的重要临床试验, 覆盖了早期胃癌、进展期胃癌、新辅助化疗后的胃癌以及残胃癌等不同类型, 反映了腹腔镜胃癌手术的国际前沿动态及未来发展趋势.

应用要点
本文对国内外重要临床试验和相关研究做了详细的阐述, 为腹腔镜胃癌手术的实施提供了临床指导, 有助于临床医生根据患者情况规范化开展腹腔镜胃癌手术.

在术前常规检查未发现癌转移, 腹腔镜分期诊断检查发现17例患者发生癌转移(腹膜或肝转移)后行姑息性治疗, 避免了无意义剖腹探查.

5.2 腹腔镜晚期胃癌短路手术 胃癌进展至一定程度常合并幽门梗阻, 患者无法进食, 严重影响患者生活质量及治疗效果, 胃癌短路手术对此类患者有重要意义. 腹腔镜胃癌短路手术有其独特优势, Choi[39]对68例合并出口梗阻的进展期胃癌短路手术进行研究, 其中腹腔镜胃空肠吻合30例、开腹手术38例, 结果提示与开腹手术比, 腹腔镜胃空肠吻合姑息性治疗不可切除胃癌的免疫功能抑制轻, 并发症少, 血流动力学稳定, 肠功能恢复早.

6 结论

腹腔镜对外科有里程碑式的意义, 腹腔镜在胃癌中的应用更是掀开了胃癌治疗新的一页. 我国是胃癌大国, 与国外相比, 我国腹腔镜胃癌手术起步晚, 但发展迅速. 随着腹腔镜技术的发展、外科医师腹腔镜技术和认识的提升, 腹腔镜胃癌手术开展单位越来越多, 腹腔镜胃癌手术也越来越规范, 国内一些大的临床中心主导的高质量临床试验也越来越多. 在高水平临床证据的支持下, 腹腔镜胃癌手术的适应证也逐步拓宽, 从在早期胃癌中的摸索, 到指南对早期胃癌腹腔镜手术的肯定, 到进展期胃癌中的尝试, 再到新辅助化疗后腹腔镜胃癌手术的探索, 腹腔镜在胃癌领域发挥着越来越大的作用, 目前已经是胃癌治疗过程中不可缺少的一部分. 但目前腹腔镜胃癌手术同样存在一些问题, 腹腔镜胃癌手术学习曲线相对较长, 水平良莠不齐, 许多地方存在操作不规范等问题, 因此推动腹腔镜胃癌手术操作规范及专业的腹腔镜胃癌手术培训基地的建立很有必要. 此外, 在腹腔镜操作过程中应时刻以患者为中心, 术前需充分评估患者一般情况及肿瘤分期, 不应一味追求腹腔镜手术而忽略患者自身实际情况, 腹腔镜操作过程中如遇到镜下操作困难时应尽早中转开腹, 确保患者安全. 值得一提的是, 伴随机器人手术系统的发展和应用, 胃癌外科进入了一个更精准、更微创、更智能的时代, 机器人技术也将有可能进一步拓宽微创技术在胃癌领域的应用, 但尚需更多探索、尝试以及高质量临床试验来评价其疗效.

7 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
2 Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Mor V, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg* 2010; 252: 11-17 [PMID: 20505504 DOI: 10.1503/cjs.025212]
3 Li MZ, Lian L, Xiao LB, Wu WH, He YL, Song XM. Laparoscopic versus open adhesiolysis in patients with adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2012; 204: 779-786 [PMID: 22794708 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.03.005]
4 Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Res* 2011; 171: 479-485 [PMID: 20638674 DOI: 10.1016/j.jss.2010.04.008]
5 Wang Y, Wang S, Huang ZQ, Chou WP. Meta-analysis of laparoscopy assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for EGC. *Surgeon* 2014; 12: 53-58 [PMID: 23806307 DOI: 10.1016/j.surge.2013.03.006]
6 Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 146-148 [PMID: 8180768]
7 余佩武, 郝迎学. 我国腹腔镜胃癌手术现状与未来发展. 浙江医学 2016; 54: 159-162
8 Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167-176 [PMID: 16952034 DOI: 10.1007/s10120-006-0380-9]
9 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
10 Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 958-964 [PMID: 20354807 DOI: 10.1007/s11605-010-1195-x]
11 Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, Ito Y, Misawa K, Kanemitsu Y, Ito S. Single-institute prospective trial of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection for early gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2012; 15: 124-130 [PMID: 21842173 DOI: 10.1007/s10120-011-0079-4]
12 Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Lee HJ; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric

Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263: 28-35 [PMID: 26352529 DOI: 10.1097/sla.0000000000001346]
13 Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Takagi M, Yoshikawa T, Fukagawa T, Terashima M, Misawa K, Teshima S, Koeda K, Nunobe S, Fukushima N, Yasuda T, Asao Y, Fujiwara Y, Sasako M. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer* 2017; 20: 699-708 [PMID: 27718137 DOI: 10.1007/s10120-016-0646-9]
14 Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 2007; 245: 68-72 [PMID: 17197967 DOI: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8]
15 Song J, Lee HJ, Cho GS, Han SU, Kim MC, Ryu SW, Kim W, Song KY, Kim HH, Hyung WJ; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1777-1786 [PMID: 20151217 DOI: 10.1245/s10434-010-0932-4]
16 Goh PM, Khan AZ, So JB, Lomanto D, Cheah WK, Muthiah R, Gandhi A. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 83-87 [PMID: 11330389]
17 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 腹腔镜胃癌手术操作指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 851-857
18 Lee JH, Son SY, Lee CM, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Morbidity and mortality after laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 2877-2885 [PMID: 23404155 DOI: 10.1007/s00464-013-2848-0]
19 Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, Shin JH, Son BH. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2009; 23: 1252-1258 [PMID: 18855063 DOI: 10.1007/s00464-008-0140-5]
20 Yu J, Hu J, Huang C, Ying M, Peng X, Wei H, Jiang Z, Du X, Liu Z, Liu H, Li G; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscropic gastrointestinal surgery study (CLASS) group. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1144-1149 [PMID: 23850088 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021]
21 Inaki N, Etoh T, Ohyama T, Uchiyama K, Katada N, Koeda K, Yoshida K, Takagane A, Kojima K, Sakuramoto S, Shiraishi N, Kitano S. A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901). *World J Surg* 2015; 39: 2734-2741 [PMID: 26170158 DOI: 10.1007/s00268-015-3160-z]
22 Park YK, Yoon HM, Kim YW, Park JY, Ryu KW, Lee YJ, Jeong O, Yoon KY, Lee JH, Lee SE, Yu W, Jeong SH, Kim T, Kim S, Nam BH; COACT group. Laparoscopy-Assisted versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Results from a Randomized Phase II Multicenter Clinical Trial (COACT 1001). *Ann Surg* 2017 Mar 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28187041 DOI: 10.1097/sla.0000000000002168]
23 Hur H, Lee HY, Lee HJ, Kim MC, Hyung WJ, Park YK, Kim W, Han SU. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 355 [PMID: 25939684 DOI: 10.1186/s12885-015-1365-z]
24 Hamabe A, Omori T, Tanaka K, Nishida T. Comparison of long-term results between laparoscopy-assisted gastrectomy and open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2012; 26: 1702-1709 [PMID: 22207307 DOI: 10.1007/s00464-011-2096-0]
25 Park DJ, Han SU, Hyung WJ, Kim MC, Kim W, Ryu SY, Ryu SW, Song KY, Lee HJ, Cho GS, Kim HH; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 2012; 26: 1548-1553 [PMID: 22170319 DOI: 10.1007/s00464-011-2065-7]
26 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
27 吴梅青, 周旭坤, 李平, 罗毅, 刘顺顺, 李栋. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助D2近端胃癌根治术治疗近端进展期胃癌. 中国微创外科杂志 2014; 14: 109-111
28 Li Z, Shan F, Wang Y, Li S, Jia Y, Zhang L, Yin D, Ji J. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: safety and short-term oncologic results. *Surg Endosc* 2016; 30: 4265-4271 [PMID: 27287914 DOI: 10.1007/s00464-015-4739-z]
29 Zheng CH, Lu J, Huang CM, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX. Treatment of locally advanced gastric cancer with the XELOX program of neoadjuvantchemotherapy combined with laparoscopic surgery: the experience in China. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1876-1882 [PMID: 25713882]
30 Yoshikawa T, Oshima T, Rino Y, Masuda M. 新辅助化疗后行腹腔镜辅助胃切除术治疗晚期胃癌. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1238-1242
31 Yoshikawa T, Fukunaga T, Taguri M, Kunisaki C, Sakuramoto S, Ito S, Morita S, Tsuburaya A. Laparoscopic or open distal gastrectomy after

名词解释
新辅助治疗：在明确的局部治疗前的全身治疗，包括化疗或化疗加放疗，目的是使肿块缩小、杀灭看不见的转移细胞，以利于后续的手术等治疗.

同行评价
本文通过文献回顾, 对腹腔镜技术分别在早期胃癌、进展期胃癌及残胃癌治疗中的发展历史、开展现状以及近远期疗效进行了归纳总结. 有助于读者能够快速了解腹腔镜胃癌的发展情况, 有助于腹腔镜胃癌手术的临床推广及开展.

neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer, a randomized Phase II trial (LANDSCOPE trial). *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 654-657 [PMID: 22547727 DOI: 10.1093/jjco/hys057]

32 Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Gisbertz SS, Hartemink KJ, Alonso Poza A, Weitz J, Mateo Vallejo F, Ahktar K, Diez Del Val I, Roig Garcia J, van der Peet DL. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 123 [PMID: 25873249 DOI: 10.1186/s13063-015-0638-9]

33 Yamada H, Kojima K, Yamashita T, Kawano T, Sugihara K, Nihei Z. Laparoscopy-assisted resection of gastric remnant cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005; 15: 226-229 [PMID: 16082311 DOI: 10.1097/01.sle.0000174546.41307.02]

34 Tsunoda S, Okabe H, Tanaka E, Hisamori S, Harigai M, Murakami K, Sakai Y. Laparoscopic gastrectomy for remnant gastric cancer: a comprehensive review and case series. *Gastric Cancer* 2016; 19: 287-292 [PMID: 25503677 DOI: 10.1007/s10120-014-0451-2]

35 Son SY, Lee CM, Jung DH, Lee JH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic completion total gastrectomy for remnant gastric cancer: a single-institution experience. *Gastric Cancer* 2015; 18: 177-182 [PMID: 24477417 DOI: 10.1007/s10120-014-0339-1]

36 余佩武, 罗华星. 腹腔镜在残胃癌诊治中的应用. 中国实用外科杂志 2009; 29: 817-820

37 Tsuchida K, Kunisaki C, Watanabe T, Ono H, Oshima T, Fukushima T, Yoshikawa T, Rino Y, Imada T, Masuda M. The role of staging laparoscopy in clinical stage III/IV gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 2232-2234 [PMID: 25731480]

38 Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 189-195 [PMID: 19565050]

39 Choi YB. Laparoscopic gatrojejunostomy for palliation of gastric outlet obstruction in unresectable gastric cancer. *Surg Endosc* 2002; 16: 1620-1626 [PMID: 12073005 DOI: 10.1007/s00464-002-0010-5]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2761-2769

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2761

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

述评 EDITORIAL

低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价

张 斌, 丁健华

张斌, 丁健华, 火箭军总医院结直肠肛门外科 北京市 100088

丁健华, 副教授, 主任医师, 主要从事结直肠肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z151100004015013.

作者贡献分布: 本文由张斌与丁健华共同完成.

通讯作者: 丁健华, 副教授, 主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 火箭军总医院结直肠肛门外科.
jianhuading75@163.com
电话: 010-66343440

收稿日期: 2017-07-31
修回日期: 2017-08-14
接受日期: 2017-08-23
在线出版日期: 2017-11-08

Functional outcomes after intersphincteric resection for ultralow rectal cancer

Bin Zhang, Jian-Hua Ding

Bin Zhang, Jian-Hua Ding, Department of Colorectal Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China

Supported by: Clinical Research Fund of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015013.

Correspondence to: Jian-Hua Ding, Associate Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, 16 Xinjiekouwai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. jianhuading75@163.com

Received: 2017-07-31
Revised: 2017-08-14
Accepted: 2017-08-23
Published online: 2017-11-08

Abstract

Anal function is one of the most important parameters for evaluating the efficacy of intersphincteric resection (ISR) for the treatment of ultralow rectal cancer (< 1 cm from the anal sphincter). Although there have been no results hitherto from randomized controlled trials to verify the clinical benefits of the ultimate sphincter-sparing technique, increasing evidence demonstrates that ISR significantly decreases the rate of permanent stoma and patients could acquire satisfied functional results after surgery. This review discusses the short-term and long-term functional outcomes, risk factors for anal incontinence, and surgical method and approach of ISR.

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

Key Words: Intersphincteric resection; Low rectal cancer; Incontinence

Zhang B, Ding JH. Functional outcomes after intersphincteric resection for ultralow rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2761-2769 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2761.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2761

摘要

肛门控便功能是评价经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)治疗低位直肠癌(肿瘤下缘距离肛直环<1 cm)疗效的重要指标. 尽管目前尚缺少随机对照研究提供的Ⅰ类循证医学证据, 但既往研究结果证实ISR不仅显著降低了永久性造口的比率, 并且能够获得较满意的控便功能. 本文对ISR

背景资料
肛门控便功能是评价经括约肌间切除术治疗低位直肠癌疗效的重要指标. 尽管目前尚缺少随机对照研究提供的Ⅰ类循证医学证据, 但既往研究结果证实经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)不仅显著降低了永久性造口的比率, 并且能够获得较满意的控便功能.

同行评议者
白雪, 副主任医师, 解放军北京军区总医院普通外科; 金黑鹰, 教授, 主任医师, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科

研发前沿
低位直肠癌ISR保肛术后肛门功能的近期与远期疗效、术后肛门失禁的危险因素以及新辅助治疗、吻合口并发症、手术方式与路径等因素对控便功能的影响是结直肠外科医生特别关注与需要探讨的问题.

术后控便功能的近期与远期疗效、影响术后肛门失禁的危险因素、手术方式与路径对术后肛门功能的影响等问题进行探讨.

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

关键词: 经括约肌间切除术; 低位直肠癌; 肛门失禁

核心提要: 多项研究结果证实经括约肌间切除术治疗低位直肠癌能够获得较满意的控便功能, 通过鉴别影响术后肛门功能的危险因素、优化治疗策略与手术方式, 有利于改善术后肛门功能.

张斌, 丁健华. 低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2761-2769 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2761.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2761

0 引言

近年来, 经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)作为低位直肠癌的极限保肛术在国内外越来越受到关注, 该手术的应用能显著降低永久性造口比率[1-4]. 根据内括约肌切除的范围, 将该手术分为部分ISR、次全ISR、完全ISR以及联合部分外括约肌切除(partial external sphincteric resection, PESR)四种类型[5-7]. 如图1所示, 部分ISR指自齿状线附近进入括约肌间隙环形切除部分内括约肌全层; 次全ISR在齿状线和括约肌间沟之间垂直于肛管长轴环形切除大部分内括约肌全层; 完全ISR为经括约肌间沟环形切除全部内括约肌; PESR为肿瘤侵犯内外括约肌间隙(T3)或直接侵犯外括约肌(T4), 为确保环周切缘阴性同时切除内括约肌与部分外括约肌. 日本学者通过大体病理证实低位前切除术(low anterior resection, LAR)、部分ISR、次全ISR、完全ISR、PESR与腹会阴联合切除术切除内括约肌的长度分别为1.3 mm±3.4 mm、11.5 mm±7.3 mm、17.1 mm±7.3 mm、21.3 mm±5.2 mm、23.1 mm±5.2 mm、28.4 mm±4.4 mm[7]. 因此, 内括约肌切除范围以及位于肛直环内的结-肛吻合口是ISR与传统LAR最为显著的区别.

维持正常肛门静息压是肛门控便功能的重要机制, 其中55%静息压力由肛门内括约肌张力维持, 30%来源于外括约肌, 其余15%由痔丛提供[8]. 传统LAR术后, 30%-80%的患者可出现低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)[9,10]. 而ISR由于切除部分或全部内括约肌, 且吻合口位置更低, 对其术后肛门功能的疑虑是许多外科医生关注的问题, 也是该手术在国内推广较缓慢的重要原因. 我们自2011年底开展腹腔镜ISR术以来, 至今已超过110例, 本文结合国内外相关研究结果及我们的经验就ISR术后肛门功能问题展开讨论, 以期为临床实践提供参考.

1 ISR术后近期肛门功能评价

ISR术后2年内, 尤其是预防性造口还纳1年内, 是患者肛门功能接受考验的阶段. 鉴于新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, CRT)对肛门功能的显著影响[11-14], 我们筛选后评估了38例未接受CRT、术后24 mo患者的控便功能, 结果9例(23.7%)术后排便频次>9次/d, 其中3例(7.9%)需使用止泻药物; 18例(47.3%)排便为4-8次/d, 11例(28.9%)为1-3次/d, 73.7%(28/38)患者控便功能良好, Wexner失禁评分≤10分(0-20分); 因此, 术后近期内大多数患者的肛门功能是可以接受的[15].

国外的研究结果与我们类似, Martin等[16]发表于《英国外科杂志》的荟萃分析纳入8项研究, 共727例患者, 随访结果提示: 术后排便次数2.7次/d, 51.2%患者控便功能良好, 29.1%控制稀便能力下降, 23.8%控制气体能力下降, 18.6%伴有排便急迫感, 18.4%需依赖止泻药物, 患者对手术满意度达90.8%. Akagi等[7]纳入15项研究, 共1217例患者, 结果显示: ISR术后1年时中位排便次数1.8-4.7次/d(其中排便1-3次/d、4-5次/d以及>5次/d的患者比例分别为46.8%-85.0%、12.0%-57.1%、0%-36%), 15.0%-78.9%患者呈节段性分次排便, 2.0%-51.7%存在排便急迫感, 气体失禁比例7.7%-32.0%、夜间失禁16%-29%、白天失禁22.4%-27.0%, 19%-57%需预防性使用护垫, 0.0%-33.3%需使用止泻药物; 术后Wexner失禁评分2.8-12.0分; Kirwan分级评分: Ⅰ级(无失禁症状)13.9%-84.6%、Ⅱ级(气体失禁)7.7%-36.6%、Ⅲ级(偶尔固体便失禁)3.8%-38.6%、Ⅳ级(经常固体便失禁)0%-27%、Ⅴ级(需结肠造口)0.0%-5.9%; 患

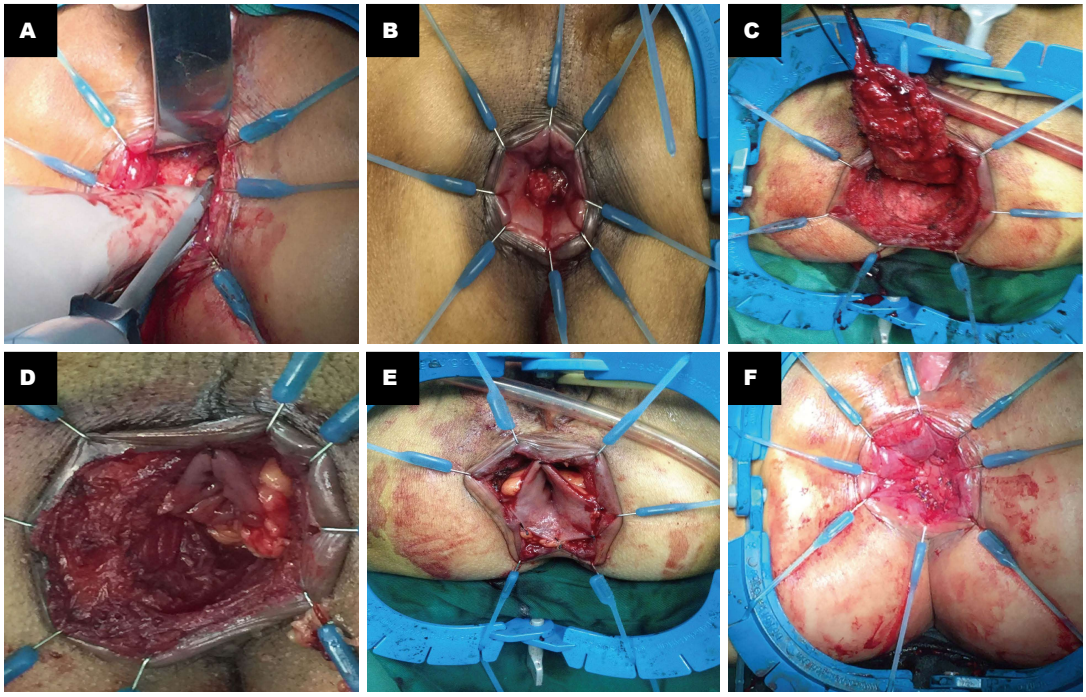


图 1　经括约肌间切除术经肛手术部分示意图. A: 部分ISR, 自齿状线附近环形切除部分内括约肌进入括约肌间隙; B: 肿瘤远切缘位于齿状线与括约肌间沟之间, 采用次全ISR; C: 肿瘤下缘位于肛管内行完全ISR; D: 肿瘤可疑侵犯外括约肌行PESR; E: 次全ISR行结-肛手工吻合; F: 部分ISR行结-肛手工吻合. ISR: 经括约肌间切除术. PESR: 部分外括约肌切除术.

创新盘点

本文系统阐述了低位直肠癌ISR保肛术后的肛门功能评价与危险因素分析, 并对微创手术、部分外括约肌切除术、手术路径、结-肛吻合方式与术后控便功能的关系进行分析与探讨.

者对肛门功能的满意度调查结果: 非常满意率71.0%-71.9%、比较满意率11.0%-19.3%、不满意率8.8%-18.0%.

因此, 总体上ISR术后肛门功能尚可, 尽管部分患者存在不同程度的肛门失禁, 但与切除肛门相比, 绝大多数患者对ISR手术是满意的.

2 ISR术后远期肛门功能评价

ISR术后部分患者出现不同程度肛门失禁, 随着时间延长, 通过提肛等肛门功能锻炼, 以及新建直肠顺应性的逐渐改善, 患者控便功能可以出现进一步改善. 目前国际上已有数项ISR术后5年以上的肛门功能评估结果. Saito等[17]104例患者(其中28例接受了CRT)术后超过5年的随访结果显示: 排便频次4次/d±3.5次/d, 32%伴有排便急迫感, 18%无法鉴别气/液便, 51%呈节段性分次排便, 26%夜间失禁; Wexner失禁评分由术后2年的9.0±0.5改善为8.5±0.5, 其中≤10分患者比例为由64%提高至70%. Kuo等[18]报道ISR术后5年38%患者呈节段性分次排便, 23.8%存在夜间失禁; 而满意度调查结果显示90.8%患者对肛门功能满意, 并拒绝永久性造口. 因此, ISR术后远期肛门功能仍能维持, 部分患者可得到进一步的改善, 表现在排便频次、失禁评分等方面, 我们有多例患者从术后初期排便≥10次/d恢复至1-3次/d. 但也有作者报道远期肛门功能劣于上述研究, Klose等[19]亚组分析纳入30例患者, 术后平均随访8.7年, 结果发现20例(67%)患者Wexner失禁评分≥10分. 上述结果的差异可能受到手术方式、放化疗、吻合口并发症等多种因素的影响. 而即使在Klose该项研究中, 仍有高达28例(93%)患者对术后肛门功能满意, 愿意接受该手术.

不容忽视的是, 即使ISR术后绝大多患者的肛门功能可以接受, 但确实存在少数患者因吻合口并发症, 无法在ISR术后按预计还纳预防性回肠造口, 造成实际上保肛手术的失败. 也存在少数患者预防性造口还纳后, 因严重的失禁症状而改行永久性造口. 我们的研究纳入79例患者, 中位随访时间21 mo(8-61 mo), 3例患者分别因新直肠缺血坏死、吻合口复发、严重失禁伴排便困难而接受永久性乙状结肠造口; 6例患者未能按预期还纳预防性回肠造口, 包括CRT后吻合口近端肠管严重狭窄2例、吻合口缺血狭窄1例, 直肠阴道瘘1例, 肿瘤局部复发1例, 一般情况差无法耐受再次手术1例[20]. 因此, 本组中真正因术后肛门功能差改行永久性造口的仅1例, 而导致最终永久性造

应用要点
通过鉴别影响术后肛门功能的危险因素、优化治疗策略与手术方式有利于改善ISR术后肛门功能.

口的主要原因是吻合口并发症和CRT相关并发症, 这与ISR手术的特点相关. 因该手术吻合口位于肛门括约肌环内, 括约肌复合体的强力挤压容易导致吻合口缺血坏死, 进一步导致严重狭窄[21,22]. 而CRT的应用加重了上述损害, 并可导致吻合口近端肠段的节段性严重狭窄[17,20,23]. Celerier等[24]ISR术后10年的随访结果显示, ISR并不增加低位直肠癌患者永久性造口的风险, 而手术并发症是保肛术后永久性造口的独立危险因素. 因此, 尽管ISR术后远期仍然存在不同程度控便功能受损, 但因重度失禁症状需接受永久性造口的患者比率极低. 此外, 与腹会阴联合切除术后生活质量评分的结果比较[19,25-27], 也证实ISR作为极限保肛手术的优势.

3 影响ISR术后肛门功能的危险因素

由于ISR手术本身对肛门功能可引起不同程度的损害, 进一步筛选影响术后肛门功能的危险因素, 尽量予以规避, 有利于规范ISR手术适应证、制定个体化治疗方案, 并提高术后患者生活质量.

3.1 CRT CRT对直肠癌治疗具有重要意义, 对肿瘤的降期降级、降低环周切缘阳性率、增加保肛率等已被证明[28-30]. 对拟行ISR手术者, 由于肿瘤位置极低、远切缘及环周切缘均有限, CRT对保证手术的根治性更具有重要意义. 然而, 其带来的肛门功能损害也越来越得到关注[31]. Kim等[32]研究结果提示CRT是ISR术后12 mo时控便功能欠佳(Wexner失禁评分>10分)的独立影响因素(OR = 2.611, 95%CI: 1.054-6.473, P = 0.038). Ito等[6]随访结果发现CRT治疗组患者Wexner失禁评分明显高于未行CRT治疗的患者, 此种差异在次全ISR组患者尤为显著; 并且, CRT是ISR术后肛门功能欠佳的独立预测因子(OR = 10.3, 95%CI: 2.3-46.3, P<0.01). 我们随访2年的结果显示, 接受辅助放疗的患者术后肛门功能明显欠佳, 排便频次>9次/d的患者比率显著高于未接受辅助放疗的患者(50.0% *vs* 11.5%, P = 0.016)[15].

ISR术后远期肛门功能的多因素分析结果同样证实上述结论. Chamlou等[33]随访83例患者, 中位随访时间56.2 mo(13.3-168.4 mo), 结果表明CRT是ISR术后远期肛门功能的负性影响因子(OR = 3.1, 95%CI: 1.0-9.0, P = 0.04). Saito等[17]纳入104例患者, 中位随访时间78 mo(12-164 mo), 同样发现CRT是ISR术后控便功能欠佳的影响因素.

既往文献报道[7,16]ISR术前接受CRT治疗的比率为0%-100%, 可见对于拟行ISR手术的患者是否接受CRT治疗仍存在较大分歧. 随着近年来对CRT利与弊的再认识, 尤其是对放疗导致神经变性、盆壁肌肉/肠管纤维化、吻合口血运/氧供受损、排尿/性功能障碍、不改善总生存率等问题的关注[7], 选择性CRT治疗可能成为低位直肠癌保肛手术的治疗策略[34,35]. 而最近更新的2017版ESMO直肠癌诊疗指南中建议, 对术前评估为直肠系膜筋膜、肠壁外血管浸润阴性的低位cT3a/b患者不再推荐术前CRT, 可以直接行TME手术[36]. 我们单位开展ISR术过程中逐渐降低了CRT的应用, 而是选择性采用, 限于术前预估环周切缘阳性的T3-4或N+患者接受CRT治疗[15,21,22], 并根据术后病理确定是否追加辅助放疗.

3.2 不同类型ISR与吻合口高度 传统直肠癌前切除手术中, 高、中、低位直肠癌因吻合口高度的差异, 术后肛门功能存在显著差异. 而对于ISR术, 不同类型的ISR术实际吻合口高度差异在0.5-2.0 cm, 切除内括约肌长度的差异在0.2-1.2 cm间, 而耻骨直肠肌、外括约肌均未受损. 因此, 该微小范围的差异究竟多大程度上影响术后肛门功能值得研究. 日本多中心研究[5]结果发现术后24 mo时, 部分、次全与完全ISR患者Wexner失禁评分分别为6、7.8与11.1分(P<0.05), 提示完全ISR术后控便功能劣于部分与次全ISR. 然而, 多因素分析发现ISR手术方式并非影响术后肛门功能的危险因素[17,33,37]. 我们对3种ISR术比较研究后发现, 部分ISR组患者在夜间失禁、粪便/气体鉴别、止泻药物使用等方面均优于次全及完全ISR组, 但在Wexner失禁评分和Kirwan评分方面与其他组无显著差异[15,20].

Denost等[37]回顾性分析101例患者, 中位随访时间51 mo(13-167 mo), 多因素分析提示肿瘤距离肛直环>1 cm(OR = 5.88, 95%CI: 1.75-19.80, P = 0.004)与吻合口距肛缘>2 cm(OR = 6.59, 95%CI: 1.12-38.67, P = 0.037)是ISR术后控便功能较佳的独立影响因子. Beppu等[38]发现肿瘤与肛缘间距离≤4 cm(HR = 2.72, 95%CI: 1.04-7.58, P = 0.042)是术后发生重度低位前切除综合征(LARS评分30-42分)的独立危险因

素. 上述两项研究均未明确提及ISR类型并进行比较, 但从发表的数据推测部分ISR术后功能可能优于完全ISR.

因此, 不同类型ISR及吻合口高度可能是影响术后肛门功能的因素, 其中部分ISR术后功能最优, 而次全与完全ISR比较, 目前数据未显示两者存在差异. 临床在开展次全、完全ISR时, 应综合考虑患者的年龄、性别、术前肛门功能、辅助治疗等因素, 作好术后肛门功能的预判.

3.3 高龄 高龄患者, 尤其是亚洲老年女性患者, 肛门括约肌张力普遍偏低, 对该类患者施行ISR术需要注意其术后控便功能. 日本Yamada等[39]多因素分析结果提示患者年龄是ISR术后发生肛门失禁的唯一影响因素. 但Ito等[6]发现ISR术后肛门功能在≥70岁或<70岁年龄组间无明显差异. 此外, Denost等[37]相关分析结果提示ISR术后肛门功能渐进性恢复, 而这种趋势在≤65岁或>65岁年龄组间相近, 提示即使在老年组, 术后肛门功能也随着时间延长而改善. 因此, 高龄是施行ISR术需要注意的因素, 但并非ISR手术的绝对禁忌证.

3.4 吻合口并发症 吻合口漏、吻合口狭窄等并发症对ISR术后控便的影响类似于LAR术. 不同之处在于ISR术由于其解剖上的特殊性, 吻合口并发症发生率更高[7,16,40], 且对术后肛门功能的影响更大.

Yokota等[41]报道ISR术后吻合口漏发生率为17%(59/341), 其中包括13例吻合口分离与36例严重吻合口漏(Clavien-Dindo并发症分级为Grade Ⅲ+), 随访结果提示严重吻合口漏患者早期控便功能欠佳, 但术后2年时与对照组相近, 而吻合口分离患者术后2年时仍存在较重的失禁症状, Wexner失禁评分>16分患者比例高达40%. 我们的研究也发现, ISR术后出现吻合口慢性狭窄患者的肛门功能明显劣于未狭窄患者[Wexner失禁评分: 18(9-20) *vs* 6(0-18), P = 0.0001; Kirwan评分: 3(2-4) *vs* 2(1-4), P = 0.0022][15]. 因此, ISR围手术期一定要关注吻合口并发症的可能性, 作好术前、术中的预防, 术后的密切观察和及时处置. 可以说, 是否出现严重的吻合口并发症很大程度上决定了患者术后功能及生活质量的好坏, 甚至决定了保肛手术的成败.

4 几个值得关注的问题

4.1 微创技术 随着微创技术在结直肠外科的广泛开展, 越来越多的研究开始报道腹腔镜、机器人ISR术. 微创手术能更好地保护盆腔自主神经、精细的解剖操作、轻柔的组织牵拉, 更有利于术中组织保护和术后功能恢复. 但目前尚无有力证据证明微创技术的应用对改善ISR术后的肛门功能有益.

Laurent等[42]回顾性研究结果提示包括排便频次、排便急迫感、节段性分次排便、排便困难、气/液区分、失禁评分以及重度肛门失禁(需结肠造口)患者的比例, 开腹ISR与腹腔镜ISR组间均无显著统计学意义. Yoo等[43]比较机器人辅助ISR(n = 25)与腹腔镜ISR(n = 12)术后肛门功能, 结果发现还纳预防性造口12 mo后组间控便功能(日间失禁、夜间失禁、急迫感、排便次数)与失禁评分均无显著差异. 然而, Kim等[44]发现术后随访6、12、24 mo时, 机器人辅助ISR组患者失禁评分显著低于开腹ISR(P<0.05), 作者认为可能与机器人3D术野下对肛提肌更加精细的分离以及彻底的止血有关. Luca等[45]纳入23例机器人辅助完全ISR+手工结-肛吻合患者, 还纳预防性造口后随访12 mo, 结果发现85.7%患者Kirwan分级为Grade Ⅰ-Ⅱ级, 无Grade Ⅳ级患者; 57.1%患者术后无明显LARS症状, 另有19%与23.8%存在轻度或重度LARS症状. 因此, 机器人辅助ISR是否能够改善术后控便功能有待进一步明确.

4.2 PESR ISR的适应证一般局限于肿瘤未侵犯外括约肌、耻骨直肠肌者. 近来有部分学者报道, 对部分侵犯外括约肌的患者, 只要能保证环周切缘阴性, 可行联合部分外括约肌切除的PESR术, 仍可保证根治疗效. 其术后的控便功能更受到关注.

Kim等[46]回顾性研究比较24例ISR与38例PSER患者术后肛门功能, 还纳预防性造口12 mo时PESR组患者排便次数更多(4.29次/d *vs* 3.54次/d, P<0.050)、Wexner失禁评分更高(8.18±2.9 *vs* 7.33±2.8, P = 0.26), 但术后24 mo时两组排便频次均较前减少(2.39次/d *vs* 2.21次/d)、Wexner失禁评分改善(5.82±1.9 *vs* 5.21±1.7), 组间比较无明显统计学差异. Akagi等[7]随访15例PESR患者, 结果发现12例(80%)患者Kirwan评分为Grade Ⅰ-Ⅱ级, 术后24 mo Wexner失禁

同行评价

本文对ISR术后肛门功能的状态进行了较为全面的介绍, 具有一定的临床意义和科学意义. 文章引用比较规范, 结合自己的经验进行阐述, 较为全面反映了ISR手术在低位直肠癌手术后的肛门功能的情况.

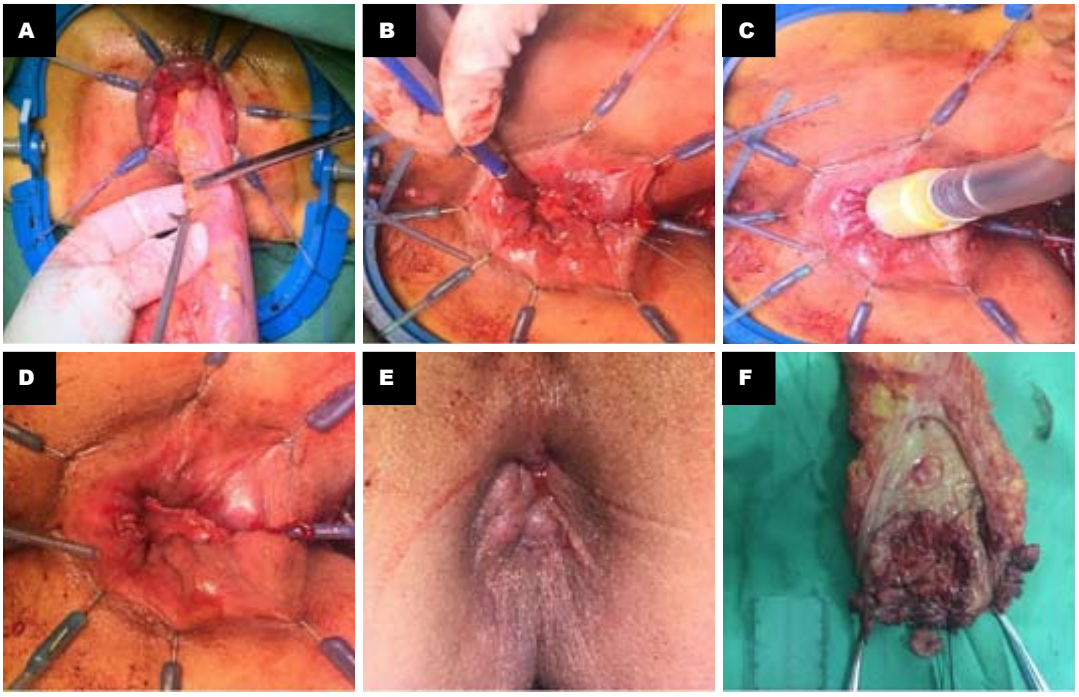


图 2　经括约肌间切除术行吻合器结-肛吻合示意图. A: 经肛门自然腔道拖出标本; B: 荷包缝合后置入抵钉座; C: 吻合器激发完成结-肛吻合; D: 结-肛吻合口; E: 撤除Lone Star拉钩后肛门自然状态; F: 切除的大体标本及远端吻合圈.

评分较术后3 mo时显著改善(5.2±4.6 *vs* 9.8±4.6, P = 0.0001), 提示PESR术后短期内控便功能略差, 但同样随时间延长而逐渐恢复. 然而, PESR相关报道较少, 尤其是其远期控便功能亟待明确.

4.3 手术途径　经典ISR手术包括经腹途径切除全直肠系膜以及经肛途径切除内括约肌并完成手工结-肛吻合, 即上下结合完成手术[47]. Kim等[32]首次报道完全经腹途径行部分ISR治疗低位直肠癌. 池畔教授将这种手术方式命名为腹部分内括约肌切除术(abdominal approach partial intersphincteric resection, APISR), 术后随访91例患者, 其中腹腔镜组56例、开腹手术组35例, 随访时间29.7 mo±15.5 mo *vs* 40.9 mo ±23.4 mo(P = 0.015), 结果提示腹腔镜与开腹组分别有89.3%与91.4%患者控便功能良好(Wexner失禁评分≤10分), 患者满意率达90.1%, 组间失禁评分无显著差异(3.1分±5.0分 *vs* 2.9分±4.5分), 且APISR术后控便功能随时间延长逐步好转[48].

这种完全经腹途径ISR优点在于免去了经肛部分, 简化了操作、节省了时间人力. 但缺点在于仅适用于位置相对较高的部分ISR术, 对次全及完全ISR难于完成, 而且需要熟练的盆底操作技巧与良好的狭小空间暴露. Denost等[49]报道经腹途径“自上向下”分离末端直肠是术后环周切缘阳性的独立危险因素, 而经肛途径“自下向上”分离不仅降低手术操作难度, 并且使肿瘤与外科操作平面的距离增加2 mm, 有效提高了环周切缘阴性率; 并且环周切缘>2 mm能够显著降低ISR术后肿瘤局部复发[50]. 因此, 上下结合的经肛途径更有利于精确评估肿瘤局部浸润程度并确保安全的远切缘. 尤其适用于肿瘤位置更低、骨盆狭窄限制吻合器使用的患者. 同时切除标本很容易经肛门自然腔道取出, 免除了腹部标本切口[21,22].

4.4 吻合方式　目前国际上绝大多数学者报道ISR采用结-肛直接吻合方式. 出于尽量改善术后肛门功能的考虑, 有学者采用结肠J型储袋以改善术后失禁症状. 然而, 后续研究发现结肠J型储袋尽管能够改善术后早期肛门功能, 尤其是减少术后1年内的排便次数与排便急迫感, 但患者无法持续性获益, 术后2年时肛门功能与结-肛直接吻合无显著差异[51]. 而对于男性、肥胖、结肠系膜肥厚等情况下, 在狭小空间内不适宜行结肠J型储袋吻合. 并且Akasu等[52]报道结肠J型储袋是ISR术后发生严重吻合口漏(需急诊手术、永久性造口或死亡)的独立危险因素, 发生率高达21%(5/24), 以男性患者居多(4/5). 其原因与男性患者肛管更长、储袋与吻

合口更易受括约肌压高压影响血运与氧供有关. 我早期1例ISR行J储袋吻合, 发生吻合口漏继发储袋缺血、坏死, 因严重感染再次手术切除储袋并行永久性造口.

经典的ISR结肛吻合为手工吻合, 主要原因是吻合口极低近肛缘, 手工直视下吻合简单确切. 但研究报道ISR术后吻合口狭窄率4.8%-42.6%[7,16,40], 多因素分析显示手工结-肛吻合是发生吻合口狭窄的独立危险因素(OR = 3.070, 95%CI: 1.247-7.557, $P = 0.015$)[40]. 而Cong等[53]报道与传统手工缝合($n = 38$)相比, 采用吻合器结-肛吻合($n = 22$)不仅能够有效降低ISR术后吻合口漏与狭窄, 并且不影响术后控便功能. 我们选择了部分患者采用吻合器结-肛吻合(图2), 初步体会吻合安全确切, 限于纳入样本量尚少, 这种方式的改进是否降低ISR术后吻合口并发症率, 从而改善肛门功能有待进一步研究.

5 结论

ISR术后能够获得比较满意的控便功能, 通过治疗策略与手术方式的优化, 患者肛门功能可进一步得到改善. 在严格适应证选择, 保证肿瘤根治性的前提下, ISR应成为低位直肠癌保肛手术的最后选择, 值得推广.

6 参考文献

1 Chau A, Maggiori L, Debove C, Kanso F, Hennequin C, Panis Y. Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? An 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 801-805; discussion 805-806 [PMID: 25243547 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000979]

2 Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 560-567 [PMID: 23575394 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c]

3 陶昀璐, 王振军. 内括约肌切除术用于超低位直肠癌研究进展. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1226-1229

4 池畔, 陈致奋. 低位直肠癌的腹腔镜手术——内括约肌切除术、Miles手术还是肛提肌外腹会阴联合直肠切除术. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 750-754

5 Saito N, Moriya Y, Shirouzu K, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, Hirai T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A. Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: S13-S22 [PMID: 17106809 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819739a0]

6 Ito M, Saito N, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y. Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 64-70 [PMID: 19273958 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819739a0]

7 Akagi Y, Kinugasa T, Oka Y, Mizobe T, Yoshida T, Yuge K, Shirouzu K. External sphincter resection for lower rectal and anal canal adenocarcinoma: achieving anal preservation with oncological and functional satisfaction. *Surg Today* 2014; 44: 1385-1388 [PMID: 24817058 DOI: 10.1007/s00595-014-0903-7]

8 Bharucha AE. Fecal incontinence. *Gastroenterology* 2003; 124: 1672-1685 [PMID: 12761725 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00329-9]

9 Martellucci J. Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 79-82 [PMID: 26651116 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000495]

10 Keane C, Wells C, O'Grady G, Bissett IP. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis* 2017; 19: 713-722 [PMID: 28612460 DOI: 10.1111/codi.13767]

11 Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmström B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 345-352 [PMID: 16532369 DOI: 10.1007/s10350-005-0296-1]

12 Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburt JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199-6206 [PMID: 16135487 DOI: 10.1200/JCO.2005.14.779]

13 Canda AE, Terzi C, Gorken IB, Oztop I, Sokmen S, Fuzun M. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 197-204 [PMID: 19784660 DOI: 10.1007/s00384-009-0807-y]

14 Gervaz P, Rotholtz N, Wexner SD, You SY, Saigusa N, Kaplan E, Secic M, Weiss EG, Nogueras JJ, Belin B. Colonic J-pouch function in rectal cancer patients: impact of adjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1667-1675 [PMID: 11711740 DOI: 10.1007/BF02234388]

15 Zhang B, Zhao K, Liu Q, Yin S, Zhuo G, Zhao Y, Zhu J, Ding J. Clinical and functional results of laparoscopic intersphincteric resection for ultralow rectal cancer: is there a distinction between the three types of hand-sewn colo-anal anastomosis? *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 587-590 [PMID: 27878621 DOI: 10.1007/s00384-016-2724-1]

16 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 603-612 [PMID: 22246846 DOI: 10.1002/bjs.8677]

17 Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3608-3615 [PMID: 24923221 DOI: 10.1245/s10434-014-3762-y]

18 Kuo LJ, Hung CS, Wu CH, Wang W, Tam KW, Liang HH, Chang YJ, Wei PL. Oncological and functional outcomes of intersphincteric resection

for low rectal cancer. *J Surg Res* 2011; 170: e93-e98 [PMID: 21704326 DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.018]
19 Klose J, Tarantino I, Kulu Y, Bruckner T, Trefz S, Schmidt T, Schneider M, Hackert T, Büchler MW, Ulrich A. Sphincter-Preserving Surgery for Low Rectal Cancer: Do We Overshoot the Mark? *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 885-891 [PMID: 27981492 DOI: 10.1007/s11605-016-3339-0]
20 张斌, 刘泉龙, 赵玉涓, 卓光鑽, 尹淑慧, 朱军, 赵克, 丁健华. 腹腔镜低位直肠癌部分、次全、和完全经括约肌间切除术式的肿瘤学结果及肛门功能比较. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 904-909
21 张斌, 赵克, 刘泉龙, 尹淑慧, 赵玉涓, 卓光鑽, 冯滢滢, 朱军, 丁健华. 低位直肠癌腹腔镜经括约肌间切除术后并发症及其处理. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 432-438
22 Scala D, Niglio A, Pace U, Ruffolo F, Rega D, Delrio P. Laparoscopic intersphincteric resection: indications and results. *Updates Surg* 2016; 68: 85-91 [PMID: 27022927 DOI: 10.1007/s13304-016-0351-6]
23 池畔, 陈致奋, 高源, 林惠铭, 卢星榕, 黄颖. 直肠癌新辅助放化疗后盆壁及肠管纤维化并低位肠梗阻的诊治. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 1092-1097
24 Celerier B, Denost Q, Van Geluwe B, Pontallier A, Rullier E. The risk of definitive stoma formation at 10 years after low and ultralow anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2016; 18: 59-66 [PMID: 26391723 DOI: 10.1111/codi.13124]
25 Konanz J, Herrle F, Weiss C, Post S, Kienle P. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer--a matched-pair analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 679-688 [PMID: 23571868 DOI: 10.1007/s00384-013-1683-z]
26 Koyama M, Murata A, Sakamoto Y, Morohashi H, Takahashi S, Yoshida E, Hakamada K. Long-term clinical and functional results of intersphincteric resection for lower rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S422-S428 [PMID: 24562938 DOI: 10.1245/s10434-014-3573-1]
27 Kinoshita Y, Nokes KM, Kawamoto R, Kanaoka M, Miyazono M, Nakao H, Chishaki A, Mibu R. Health-related quality of life in patients with lower rectal cancer after sphincter-saving surgery: a prospective 6-month follow-up study. *Eur J Cancer Care* (Engl) 2017; 26: Epub 2015 Nov 25 [PMID: 26603595 DOI: 10.1111/ecc.12417]
28 Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, Nadalin W. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1703-1707 [PMID: 15532809]
29 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820 [PMID: 19269519 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0]
30 Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 919-927 [PMID: 26156652 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5]
31 Honda M, Akiyoshi T, Noma H, Ogura A, Nagasaki T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M. Patient-centered outcomes to decide treatment strategy for patients with low rectal cancer. *J Surg Oncol* 2016; 114: 630-636 [PMID: 27761895 DOI: 10.1002/jso.24376]
32 Kim JC, Lim SB, Yoon YS, Park IJ, Kim CW, Kim CN. Completely abdominal intersphincteric resection for lower rectal cancer: feasibility and comparison of robot-assisted and open surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 2734-2744 [PMID: 24687417 DOI: 10.1007/s00464-014-3509-7]
33 Chamlou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, Tiret E. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 916-921; discussion 921-922 [PMID: 18043092 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c29ff]
34 Baek SJ, Kim SH, Kwak JM, Cho JS, Shin JW, Amar AH, Kim J. Selective use of preoperative chemoradiotherapy for T3 rectal cancer can be justified: analysis of local recurrence. *World J Surg* 2013; 37: 220-226 [PMID: 22996425 DOI: 10.1007/s00268-012-1792-9]
35 Ribas Y, Hotouras A, Wexner SD, D'Hoore A. Shared decision-making and informed consent process in rectal cancer treatment: weighing up oncological and functional outcomes. *Colorectal Dis* 2016; 18: 9-12 [PMID: 26782696 DOI: 10.1111/codi.13238]
36 Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv22-iv40 [PMID: 28881920 DOI: 10.1093/annonc/mdx224]
37 Denost Q, Laurent C, Capdepont M, Zerbib F, Rullier E. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 963-968 [PMID: 21730784 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821d3677]
38 Beppu N, Kimura H, Matsubara N, Tomita N, Yanagi H, Yamanaka N. Long-Term Functional Outcomes of Total Mesorectal Excision Following Chemoradiotherapy for Lower Rectal Cancer: Stapled Anastomosis versus Intersphincteric Resection. *Dig Surg* 2016; 33: 33-42 [PMID: 26569467 DOI: 10.1159/000441571]
39 Yamada K, Ogata S, Saiki Y, Fukunaga M, Tsuji Y, Takano M. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1065-1071 [PMID: 19581848 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819f5fa2]
40 Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Anastomotic stricture after ultralow anterior resection or intersphincteric resection for very low-lying rectal cancer. *Surg Endosc* 2017 Jul 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28726144 DOI: 10.1007/s00464-017-5718-3]
41 Yokota M, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N. The Impact of Anastomotic Leakage

on Anal Function Following Intersphincteric Resection. *World J Surg* 2017; 41: 2168-2177 [PMID: 28289834 DOI: 10.1007/s00268-017-3960-4]
42 Laurent C, Paumet T, Leblanc F, Denost Q, Rullier E. Intersphincteric resection for low rectal cancer: laparoscopic vs open surgery approach. *Colorectal Dis* 2012; 14: 35-41; discussion 42-43 [PMID: 21114752 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02528.x]
43 Yoo BE, Cho JS, Shin JW, Lee DW, Kwak JM, Kim J, Kim SH. Robotic versus laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer: comparison of the operative, oncological, and functional outcomes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1219-1225 [PMID: 25326398 DOI: 10.1245/s10434-014-4177-5]
44 Kim JC, Lee JL, Alotaibi AM, Yoon YS, Kim CW, Park IJ. Robot-assisted intersphincteric resection facilitates an efficient sphincter-saving in patients with low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1137-1145 [PMID: 28357501 DOI: 10.1007/s00384-017-2807-7]
45 Luca F, Valvo M, Guerra-Cogorno M, Simo D, Blesa-Sierra E, Biffi R, Garberoglio C. Functional results of robotic total intersphincteric resection with hand-sewn coloanal anastomosis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 841-847 [PMID: 27050311 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.007]
46 Kim HS, Ko S, Oh NG. Long-term results of extended intersphincteric resection for very low rectal cancer: a retrospective study. *BMC Surg* 2016; 16: 21 [PMID: 27090553 DOI: 10.1186/s12893-016-0133-6]
47 Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1376-1378 [PMID: 7953423 DOI: 10.1002/bjs.1800810944]
48 Chi P, Huang SH, Lin HM, Lu XR, Huang Y, Jiang WZ, Xu ZB, Chen ZF, Sun YW, Ye DX. Laparoscopic transabdominal approach partial intersphincteric resection for low rectal cancer: surgical feasibility and intermediate-term outcome. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 944-951 [PMID: 25245128 DOI: 10.1245/s10434-014-4085-8]
49 Denost Q, Adam JP, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 260: 993-999 [PMID: 24950270 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000766]
50 Komori K, Kimura K, Kinoshita T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Natsume S, Kawai R, Shimizu Y. Necessary circumferential resection margins to prevent rectal cancer relapse after abdomino-peranal (intersphincteric) resection. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 189-194 [PMID: 26886280 DOI: 10.1007/s00423-016-1383-6]
51 Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, Paraskevas P, Nicholls RJ, Darzi A, Fazio VW. Meta-analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection. *Br J Surg* 2006; 93: 19-32 [PMID: 16273532 DOI: 10.1002/bjs.5188]
52 Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 104-111 [PMID: 19841989 DOI: 10.1007/s11605-009-1067-4]
53 Cong JC, Chen CS, Ma MX, Xia ZX, Liu DS, Zhang FY. Laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer: comparison of stapled and manual coloanal anastomosis. *Colorectal Dis* 2014; 16: 353-358 [PMID: 24460588 DOI: 10.1111/codi.12573]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2770-2775

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2770

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

述评 EDITORIAL

动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断进展

任小军

背景资料

随着人口老龄化、动脉粥样硬化发病率的增高, 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的发病率也逐渐增加. 10到20年以前, 肠系膜上动脉栓塞是急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)最主要原因, 然而近10年, 临床抗凝治疗增多(栓塞事件减少), 肠系膜动脉粥样硬化成为AMI和慢性肠系膜缺血(chronic mesenteric ischemia, CMI)最常见的原因. 动脉粥样硬化性肠系膜缺血常常发病隐匿, 进展缓慢, 易被误诊为消化系统其他疾病.

任小军, 陕西中医药大学附属西电集团医院放射科 陕西省西安市 710077

任小军, 副主任医师, 主要从事消化系统CT和MRI诊断研究.

作者贡献分布: 本文由任小军独立完成.

通讯作者: 任小军, 副主任医师, 710077, 陕西省西安市丰登路97号, 陕西中医药大学附属西电集团医院放射科.
renxjun@163.com
电话: 029-84225975

收稿日期: 2017-07-19
修回日期: 2017-08-11
接受日期: 2017-08-23
在线出版日期: 2017-11-08

Progress in multi-slice CT diagnosis of atherosclerotic mesenteric ischemia

Xiao-Jun Ren

Xiao-Jun Ren, Department of Radiology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Ren, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, 97 Fengdeng Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. renxjun@163.com

Received: 2017-07-19
Revised: 2017-08-11
Accepted: 2017-08-23
Published online: 2017-11-08

同行评议者

马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科; 任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科; 阮骊韬, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院超声影像科

Abstract

The incidence of atherosclerotic mesenteric ischemia increases gradually with the aging of the population and rising of the incidence of atherosclerosis. In the last decade, mesenteric atherosclerosis has become the most common cause of acute and chronic mesenteric ischemia. Atherosclerotic mesenteric ischemia often presents with an insidious onset and slow evolvement, and is easily overlooked. The CT manifestations of advanced mesenteric ischemia are classic with high diagnostic accuracy, and the specific findings of CT angiography include: thromboembolus and stenotic or occlusive mesenteric artery in acute stage, single or multiple calcified or non-calcified plaques, and multiple stenotic and stiff mesenteric arteries with reduced branching vessels in chronic stage. Early mesenteric ischemia, however, has no or nonspecific CT sign and is difficult to detect. This article discusses the diagnostic value and limitations of multi-slice CT in atherosclerotic mesenteric ischemia as well as some new imaging techniques for diagnosis of this condition.

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

Key Words: Atherosclerosis; Acute mesenteric ischemia; Chronic mesenteric ischemia; Acute on chronic; Computed tomography

Ren XJ. Progress in multi-slice CT diagnosis of atherosclerotic mesenteric ischemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2770-2775 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2770.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2770

摘要

随着人口老龄化、动脉粥样硬化发病率的增高, 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的发病率

也逐渐增加, 近十年来, 肠系膜动脉粥样硬化已成为急性和慢性肠系膜缺血最常见的原因. 动脉粥样硬化性肠系膜缺血发病隐匿, 进展缓慢, 易被忽视, 其晚期CT表现典型, 诊断准确性高, CT血管造影可见特异性表现: 急性期的肠系膜动脉内血栓栓子, 管腔狭窄、闭塞, 慢性期的肠系膜动脉单发或多发钙化或非钙化斑块, 多发狭窄、僵硬, 分支血管减少. 其早期无表现或表现无特异性, CT诊断困难. 本文就动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断价值和限度, 以及影像诊断新技术进行系统阐述.

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

关键词: 动脉粥样硬化; 急性肠系膜缺血; 慢性肠系膜缺血; 慢性急性发病; CT

核心提要: 动脉粥样硬化性肠系膜缺血分为急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)、慢性肠系膜缺血(chronic mesenteric ischemia, CMI)及CMI并发AMI, 其晚期CT表现典型, 根据肠系膜动脉粥样硬化斑块、管腔狭窄或闭塞及肠管、肠系膜缺血的形态改变做出诊断, 准确性高, 但早期可无表现或表现无特异性, CT诊断困难, 需综合临床表现、实验室检查和CT增强及CT血管造影表现, 需要急诊、胃肠和血管外科及放射科医生共同协作才能早期诊断和及时正确治疗.

任小军. 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2770-2775 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2770.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2770

0 引言

动脉粥样硬化性肠系膜缺血是指由肠系膜动脉粥样硬化引起的肠道缺血性损害. 随着人口老龄化、动脉粥样硬化发病率的增高, 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的发病率也逐渐增加. Kärkkäinen等[1]与Acosta等[2]报道, >75岁的急性腹痛患者中, 急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)的发病率高于急性阑尾炎和腹主动脉瘤破裂, 其死亡风险高于急性胆囊炎1.8倍, 80岁的患病率是60岁患病率的10倍. 10年到20年以前, 肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)栓塞是AMI最主要原因, 然而近10年, 临床抗凝治疗增多(栓塞事件减少), 肠系膜动脉粥样硬化似乎是AMI和慢性肠系膜缺血(chronic mesenteric ischemia, CMI)最常见的原因[3,4].

研发前沿

动脉粥样硬化性肠系膜缺血的早期诊断, 肠道发生形态改变前、后的肠系膜动脉血流变化及其引起肠系膜缺血的风险评估, 多层CT对肠道的灌注成像研究, 是该领域亟待研究的问题.

1 肠系膜缺血病因和分类

肠系膜缺血分为AMI、CMI及缺血性结肠炎(ischemie colitis, IC). AMI起病急, 症状重, 死亡率高[5,6], 其病因为: (1)肠系膜动脉栓塞: 栓子来源于心脏、心瓣膜及大动脉粥样硬化斑块; (2)肠系膜动脉血栓: 主要病因为动脉粥样硬化、高凝状态及动脉夹层等; (3)肠系膜静脉血栓形成: 见于门静脉高压、高凝状态等; (4)非闭塞性: 见于心力衰竭、休克、心血管手术后、缩血管药物等引起肠道血流灌注降低[7-16]. 早期诊断, 早期肠系膜血管重建和手术切除坏死肠管可将AMI死亡率从72%降到14%[5,6,17,18]. CMI的原因主要为动脉粥样硬化, 约占95%, 其他原因占5%, 如膈肌弓状韧带压迫, 肠系膜动脉肌纤维发育不良, 血管炎, 主动脉支架置入术后及恶性肿瘤放疗后[19-23]. CMI起病隐匿, 初期患者无症状或症状轻微, 临床易忽视, 疾病长期持续发展, 可并发AMI及肠梗死[24,25]. IC发病率高, 结肠镜诊断准确性高, 误诊较少, 患者多能得到早期有效治疗.

2 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的病理和临床表现

2.1 病理 肠道由腹腔干、SMA、肠系膜下动脉三支血管供血, 三支血管之间可通过丰富的侧枝循环相互交通, 一支血管狭窄, 可不引起其供血肠道缺血、坏死. 当动脉粥样硬化引起多支血管均狭窄或突发一支血管闭塞才会引起肠系膜缺血. 动脉粥样硬化引起多支肠系膜动脉慢性狭窄、闭塞, 导致CMI; 动脉粥样硬化斑块破裂出血及血栓形成, 肠系膜动脉急性闭塞, 引起AMI或慢性肠系膜缺血并发AMI. 肠壁黏膜对缺血最敏感, 缺血时黏膜及黏膜下层水肿、糜烂, 坏死和脱落, 皱襞变形、消失; 长期缺血, 肠壁黏膜上皮细胞和间质增生、修复、肉芽组织形成, 黏膜和肌层萎缩, 肠壁纤维化, 肠壁增厚、肠腔狭窄, 肠道分泌、吸收和蠕动功能减退. 这时, 即使动脉粥样硬化性肠系膜缺血得到明确诊断, 并通过外科手术搭桥或介入血管内成形术血管重建, 恢复了肠壁血液供应, 但肠壁的形态和功能也无法恢复,

相关报道
孙宏亮、李佳音等应用多层CT灌注成像对胃癌术前分型和直肠癌生物学行为及疗效评估进行研究, CT灌注成像结果与手术病理和临床结果具有很好的一致性.

患者不能从中受益[26].

2.2 临床表现 近年AMI的典型表现(与体征不成比例的突发剧烈腹痛)逐渐减少, 动脉粥样硬化性CMI并发AMI越来越多见[27]. 动脉粥样硬化性肠系膜缺血常常发病隐匿, 进展缓慢, 易被忽视. 缺血初期, 患者无症状或症状不典型, 可表现为腹胀、腹部隐痛或钝痛及消化功能减退, 超声、CT常规扫描和实验室检查不能明确诊断, 常常误诊为胃肠功能紊乱、阑尾炎、胰腺炎、肠梗阻等其他疾病. 不典型的腹部症状长期反复困扰着患者, 生活质量严重降低. 并发AMI、肠梗死, 可出现严重腹痛, 而老年患者反应差, 症状和体征较轻, 临床表现不如肠系膜动脉急性栓塞那样典型, 容易延误诊断和治疗, 最终发展为肠梗死, 危及生命. 随着CMI的发展, 表现为典型的餐后或运动后腹痛, 以钝痛为主, 患者惧食、消瘦、营养不良. 因此, 在未引起肠壁黏膜严重损害、肌层萎缩及各种功能减退时做出动脉粥样硬化性肠系膜缺血的早期诊断, 及时恢复肠系膜血液供应, 避免AMI、肠梗死的发生, 延缓或阻止胃肠功能衰退、老化, 具有重要意义.

3 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断

3.1 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT表现 近几年应用多层CT及CT血管造影(CT angiography, CTA)诊断AMI的研究和应用越来越多, 诊断准确性明显提高[9,28-31]. AMI的CT表现分为肠系膜动脉、肠道和肠系膜的改变, 分为特异性征象和非特异性征象. 特异性征象为肠系膜动脉血栓栓子, 肠系膜动脉狭窄、闭塞, 肠壁强化降低或无强化, 相对特异性征象为肠壁、肠系膜静脉和门静脉积气. 肠梗死的征象为肠壁无强化, 肠壁和/或肠系膜静脉、门静脉积气. 非特异性征象为, AMI初期肠管痉挛、收缩, 肠壁和肠腔显示不清, 无肠系膜渗出和腹腔积液; 随后肠管扩张、胀气, 肠腔内“积粪征”或“粪便征”, 肠系膜血管再通后肠道再灌注, 肠壁水肿、增厚; 晚期发生肠梗死, 肠壁穿孔、腹膜炎, 肠管广泛扩张、积气, 肠系膜浑浊, 腹腔积液[32]. CMI的多层CT表现, 肠管可能正常或为一些非特异性征象, 以及肠系膜动脉粥样硬化表现: 腹腔干、SMA和/或肠系膜下动脉单发或多发钙化或非钙化斑块, 多发狭窄、僵硬, 其分支血管显影减少. CMI并发AMI, 2/3可见特异性征象: 肠壁强化降低、积气, SMA内血栓栓子; 非特异性征象中, 96%肠系膜脂肪浑浊水肿, 93%肠管扩张, 70%肠壁增厚[26].

3.2 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断价值及限度

3.2.1 多层CT诊断价值: Cudnik等[33]Meta分析共1970例AMI患者, 发现血乳酸、D-二聚体诊断AMI敏感性高(分别为73%-94%、89%-99%), 特异性低(分别为32%-55%、33%-47%), CT敏感性和特异性分别为90%-97%、93%-97%, 症状、体征和实验室检查诊断价值有限, 只有CTA准确性高, 可代替剖腹探查手术诊断AMI. Barmase等[28]、Menke[29]及Hagspiel等[30]通过Mata分析, 发现CTA可清楚显示肠系膜血管及其分支内血栓栓子, 管腔狭窄和闭塞, 快速准确诊断AMI、肠梗死及其病因, 诊断敏感度和特异度可分别达到93.3%-100%、95.9%-100%. 因此, 多层CT检查, 已成为临床怀疑AMI最有价值的一线检查方法和诊断金标准[29,34].

3.2.2 多层CT诊断限度: 对于临床怀疑AMI的患者, CT检查时针对AMI多期动态增强扫描和肠系膜血管重建, 晚期肠系膜缺血的CT征象明显, 诊断敏感性和特异性高. 临床工作中, 多数动脉粥样硬化性肠系膜缺血患者CT检查前无典型临床表现, 临床医生未怀疑肠系膜缺血, 未行CT肠系膜血管重建, 可能仅部分病例显示动脉内血栓栓子, 另一部分栓子微小不能显示, 放射科医生未考虑到AMI, AMI容易漏诊和误诊, CT诊断的敏感性降低[4,35]. Lehtimäki等[4]发现CT检出AMI的肠道异常比血管异常更难, CT发现肠道异常仅占50%-67%, 血管异常中, 肠系膜动脉栓塞和动脉粥样硬化CT检出敏感性为92%、100%; 并且部分CMI并发AMI, CT仅显示慢性血栓(以前CT已发现的血栓)而未见其他征象, 其原因和机制尚不清楚. 这可能为脱落的细小血栓栓塞远端小血管, CT无法显示所致. Kärkkäinen等[27]也报道约1/3的动脉粥样硬化性肠系膜缺血无任何CT特异性征象, 仅表现为非特异性征象. Björnsson等[36]分析55例经血管内治疗的肠系膜动脉粥样硬化性疾病后发现, 以前因同样症状住院的占78%, CTA显示SMA闭塞30例, 高度狭窄25例, Björnsson等[36]认为, 既往患动脉粥样硬化性疾病、右半结肠炎或HP阴性的十二指肠炎的腹痛患者, 应当立即CTA检查明确是否为肠系膜动脉粥样硬化性疾病.

对于急性或亚急性腹痛的老年患者, 尤其是有心血管危险因素, CT增强扫描显示肠系膜动脉粥样硬化狭窄和异常的肠道征象(特异性和非特异性), 要考虑动脉粥样硬化性肠系膜缺血. 临床怀疑肠系膜缺血对CT做出正确诊断非常重要, Lehtimäki等[4]与Wadman等[35]报道, 临床怀疑AMI做多层CT增强检查, 可发现97%的重要征象, 否则只能发现86%, 可将AMI诊断正确率从67%提高到78%, 可发现所有SMA闭塞, 但发现肠道缺血表现仅占一半. 因此, 即使临床未怀疑急性腹痛患者肠系膜血管病变, 放射科医生的CT报告应当常规描述肠系膜血管形态及密度. CMI并发缓慢发生的AMI诊断困难, 即使已发病数天和炎症标志物升高, 但经血管重建治疗后其预后良好; CT显示肠壁强化降低、肠壁积气, 患者存在代谢性酸中毒, 是晚期肠系膜缺血和手术干预的指征[26]. 因此, 诊断肠系膜缺血必须综合临床表现、实验室检查和CT增强及CTA表现, 需要急诊、胃肠和血管外科及放射科医生共同协作才能早期诊断和及时正确治疗[26].

3.3 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的预后预测

Ryer等[3]回顾性分析了一组1990-2010年动脉内血管重建术治疗的93例AMI, 发现CTA从90年代的31%上升到2000年后的83%(P = 0.0001), 晚期肠系膜缺血并发肠梗死, 广泛性动脉粥样硬化, 是患者预后不良的预测因素. Mothes等[7]回顾性研究心血管手术后的患者, 发现术前和术后并发AMI的早期预测因素包括肝硬化、急诊手术和血乳酸>3 mmol/L, 以及肾上腺素和去甲肾上腺素的使用, 了解预测因素有助于早期诊断心脏手术后并发AMI, 降低死亡率. Eslami等[37-39]研究报道, 近年动脉粥样硬化性肠系膜缺血的血管内成形术成倍增加, 与外科开放手术相比, 其住院死亡率、总住院费用和住院时间明显降低, 总体死亡率和肠切除率仍没有显著变化, 但是有CMI病史似乎是患者预后良好的预测因素.

4 动脉粥样硬化性肠系膜缺血影像诊断新技术

肠系膜动脉粥样硬化斑块形成伴管腔狭窄, 患者可无肠系膜缺血的临床和CT表现, 但是否存在肠道的血流灌注降低和早期肠系膜缺血, 需要进一步从血液动力学上量化研究肠系膜血流改变, 从微观上研究肠壁组织及细胞是否缺血缺氧及其与产生临床症状的关系. 多普勒超声通过检测血液流速可评估肠系膜血管闭塞外科搭桥术或支架成形术前和术后肠系膜血流动力学改变[40], 搭桥或支架成形术部位血流收缩期峰值流速>300 cm/s, 舒张末期流速>50-70 cm/s, 或桥血管内流速降低或收缩期峰值速率降低(<40 cm/s), 考虑肠系膜血管严重(70%)狭窄. Schwartz等[41]将猪SMA闭塞后应用MRI的弥散加权成像扫描, 发现缺血肠管呈高信号而诊断早期肠系膜缺血. 多层CT灌注成像可反映组织内的血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、血管通透性或平均通过时间, 应用于脑缺血和脑梗死的诊断已很成熟, 部分应用于胃癌术前分型和直肠癌生物学行为及疗效评估的初步研究[42,43], 但未见临床早期评估动脉粥样硬化引起的肠道血流量降低及对急、慢性肠系膜缺血的血流动力学的量化研究. 石海峰等[44]对猪小肠缺血再灌注损伤模型进行多层CT灌注成像研究, 发现随着再灌注时间的延长, BF、BV整体呈下降趋势, 并与反映组织再灌注损伤的重要生化指标超氧化物歧化酶呈正相关, 表明多层CT灌注成像能反映小肠缺血再灌注损伤及其动态演变过程. Fisher等[45]应用氧芯片监测鼠慢性肠系膜缺血模型的小肠氧分压, 发现SMA管腔结扎到30%(狭窄70%)时, 鼠无明显缺氧表现, 小肠氧分压进行性降低到20.9 mmHg±4.5 mmHg时, 小肠绒毛细胞及肠壁神经丛的神经元严重染色, 反映组织和细胞严重缺血缺氧. 因此, 监测肠壁氧分压和氧含量, 可评估有无急、慢性肠系膜缺血和研究急、慢性肠系膜缺血肠道病理生理改变及其与临床表现的关系.

5 结论

动脉粥样硬化性肠系膜缺血分为AMI、CMI及CMI并发AMI, 其晚期CT表现典型, 根据肠系膜动脉粥样硬化斑块、管腔狭窄或闭塞及肠管、肠系膜缺血的形态改变做出诊断, 准确性高, 但早期无表现或表现无特异性, CT诊断困难. 随着多层CT灌注成像硬件和软件的发展, 对肠系膜动脉粥样硬化的肠道血流参数进行广泛和深入的实验和临床研究, 在肠道发生形态改变前早期评估其血流变化及引起肠系膜缺血的风险, 动态监测其血流信息的演变和发展, 指导临床早期干预和治疗, 恢复肠系膜

创新盘点

本文全面阐述了动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断价值和限度、影像诊断新技术及预后预测因素.

应用要点

肠系膜动脉粥样硬化已成为AMI和CMI最常见的原因, 对于急性或亚急性腹痛的老年患者, 尤其是有心血管危险因素, 要警惕动脉粥样硬化性肠系膜缺血, CT增强扫描显示肠系膜动脉粥样硬化狭窄和异常的肠道征象, 综合临床表现和实验室检查, 要考虑诊断动脉粥样硬化性肠系膜缺血.

血流供应, 避免肠梗死, 改善患者预后, 是动脉粥样硬化性肠系膜缺血的研究方向, 具有重要而深远的意义.

6 参考文献

1 Kärkkäinen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, Paajanen H. Acute Mesenteric Ischemia Is a More Common Cause than Expected of Acute Abdomen in the Elderly. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1407-1414 [PMID: 25917534 DOI: 10.1007/s11605-015-2830-3]

2 Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M. Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery--a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 145-150 [PMID: 14718895 DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.11.003]

3 Ryer EJ, Kalra M, Oderich GS, Duncan AA, Gloviczki P, Cha S, Bower TC. Revascularization for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1682-1689 [PMID: 22503176 DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.017]

4 Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 2444-2453 [PMID: 26413771 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.09.006]

5 范建高, 沈峰. 提高缺血性肠病的临床认识. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 491-494

6 Aouini F, Bouhaffa A, Baazaoui J, Khelifi S, Ben Maamer A, Houas N, Cherif A. Acute mesenteric ischemia: study of predictive factors of mortality. *Tunis Med* 2012; 90: 533-536 [PMID: 22811227]

7 Mothes H, Koeppen J, Bayer O, Richter M, Kabisch B, Schwarzkopf D, Hein HA, Zanow J, Doenst T, Settmacher U. Acute mesenteric ischemia following cardiovascular surgery--A nested case-control study. *Int J Surg* 2016; 26: 79-85 [PMID: 26790973 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.12.066]

8 Morisaki A, Kato Y, Motoki M, Takahashi Y, Nishimura S, Shibata T. Delayed Intestinal Ischemia after Surgery for Type A Acute Aortic Dissection. *Ann Vasc Dis* 2015; 8: 255-257 [PMID: 26421078 DOI: 10.3400/avd.cr.15-00029]

9 任小军, 任雪会, 杨如武, 赵明增, 陈松, 杨雪丽. 急性肠缺血及其原发病的影像学特征. 中华消化外科杂志 2014; 13: 902-905

10 El-Halawany H, Bajwa A, Shobassy M, Qureini A, Chhabra R. Ischemic Colitis Caused by Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Case Rep Gastrointest Med* 2015; 2015: 747989 [PMID: 26609454 DOI: 10.1155/2015/747989]

11 Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, Tanaka T, Takahashi M, Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 408-416 [PMID: 19155403 DOI: 10.2214/AJR.08.1138]

12 何玺, 王荣品, 杨明放, 邓奇平, 刘昌杰, 王玉权. 双源CT双期增强血管成像对急性肠缺血的诊断. 中国中西医结合影像学杂志 2013; 11: 129-131

13 Naseem Z, Hendahewa R, Mustaev M, Premaratne G. Cytomegalovirus enteritis with ischemia in an immunocompetent patient: A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2015; 15: 146-148 [PMID: 26363106 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.08.040]

14 Tang R, Tian X, Xie X, Yang Y. Intestinal Infarction Caused by Thrombophlebitis of the Portomesenteric Veins as a Complication of Acute Gangrenous Appendicitis After Appendectomy: A Case Report. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1033 [PMID: 26091450 DOI: 10.1097/MD.0000000000001033]

15 Harada K, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Perforation of the sigmoid colon and massive ischemia of the small intestine caused by amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report. *Int Surg* 2014; 99: 685-690 [PMID: 25437571 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00058.1]

16 Nilsson J, Hansson E, Andersson B. Intestinal ischemia after cardiac surgery: analysis of a large registry. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 156 [PMID: 23777600 DOI: 10.1186/1749-8090-8-156]

17 Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007; 46: 467-474 [PMID: 17681712 DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.045]

18 Debus ES, Müller-Hülsbeck S, Kölbel T, Larena-Avellaneda A. Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1087-1097 [PMID: 21541663 DOI: 10.1007/s00384-011-1196-6]

19 Lee JJ, Mills JL Sr. Chronic Mesenteric Ischemia from Diaphragmatic Compression of the Celiac and Superior Mesenteric Arteries. *Ann Vasc Surg* 2016; 30: 311.e5-311.e8 [PMID: 26541971 DOI: 10.1016/j.avsg.2015.08.001]

20 Paliogiannis P, Ginesu GC, Feo CF, Cossu ML, Pinna A, Farina G, Vidili G, Porcu A. Surgical treatment of chronic multivascular mesenteric ischemia in a patient with antiphospholipid syndrome, abdominal aortic aneurism, and renal cancer: when planning overwhelms complexity. *Ann Ital Chir* 2016; 5: pii: S2239253X16026104 [PMID: 27941240]

21 Ayad M, Senders ZJ, Ryan S, Abai B, DiMuzio P, Salvatore DM. Chronic mesenteric ischemia after partial coverage of the celiac artery during TEVAR, case report, and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 1935.e1-1935.e6 [PMID: 25108090 DOI: 10.1016/j.avsg.2014.08.001]

22 Senadhi V. A rare cause of chronic mesenteric ischemia from fibromuscular dysplasia: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 373 [PMID: 21092091 DOI: 10.1186/1752-1947-4-373]

23 Walker RJ, Wall ML, Vijay S, Downing R. Accelerated development of mesenteric and renal artery calcific atherosclerosis following radiotherapy for testicular cancer. *J Surg Case Rep* 2014; 2014: pii: rju089 [PMID: 25181989 DOI: 10.1093/jscr/rju089]

24 Flis V, Mrdža B, Štirn B, Milotič F, Kobilica N, Bergauer A. Revascularization of the superior mesenteric artery alone for treatment of chronic mesenteric ischemia. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 109-113 [PMID: 26649404 DOI: 10.1007/

s00508-015-0897-1]
25 Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, Touloumi S, Krinos N, Danias N, Lazaris A, Arkadopoulos N. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 125-130 [PMID: 26909235 DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.125]
26 Kärkkäinen JM, Saari P, Kettunen HP, Lehtimäki TT, Vanninen R, Paajanen H, Manninen H. Interpretation of Abdominal CT Findings in Patients Who Develop Acute on Chronic Mesenteric Ischemia. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 791-802 [PMID: 26553268 DOI: 10.1007/s11605-015-3013-y]
27 Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) - Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 15-25 [PMID: 28395784 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.018]
28 Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R, Khandelwal N. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2011; 80: e582-e587 [PMID: 21993179 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.09.015]
29 Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101 [PMID: 20574087 DOI: 10.1148/radiol.10091938]
30 Hagspiel KD, Flors L, Hanley M, Norton PT. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography imaging of the mesenteric vasculature. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015; 18: 2-13 [PMID: 25814198 DOI: 10.1053/j.tvir.2014.12.002]
31 任小军. 急性肠缺血的多层CT诊断. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3772-3778 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3772]
32 Abu-Hmeidan JH, Bismar HA, Hamid AM. Small bowel feces sign in association with occlusive mesenteric ischemia. *Acta Radiol Short Rep* 2014; 3: 2047981614540142 [PMID: 25298875 DOI: 10.1177/2047981614540142]
33 Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 1087-1100 [PMID: 24238311 DOI: 10.1111/acem.12254]
34 van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1338-1341 [PMID: 23538325 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1338]
35 Wadman M, Block T, Ekberg O, Syk I, Elmståhl S, Acosta S. Impact of MDCT with intravenous contrast on the survival in patients with acute superior mesenteric artery occlusion. *Emerg Radiol* 2010; 17: 171-178 [PMID: 19657684 DOI: 10.1007/s10140-009-0828-4]
36 Björnsson S, Resch T, Acosta S. Symptomatic mesenteric atherosclerotic disease-lessons learned from the diagnostic workup. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 973-980 [PMID: 23307340 DOI: 10.1007/s11605-013-2139-z]
37 Eslami MH, Rybin D, Doros G, McPhee JT, Farber A. Mortality of acute mesenteric ischemia remains unchanged despite significant increase in utilization of endovascular techniques. *Vascular* 2016; 24: 44-52 [PMID: 25761854 DOI: 10.1177/1708538115577730]
38 Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part II) - Vascular and endovascular surgical approaches. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 27-38 [PMID: 28395785 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.11.003]
39 Kärkkäinen JM, Lehtimäki TT, Saari P, Hartikainen J, Rantanen T, Paajanen H, Manninen H. Endovascular Therapy as a Primary Revascularization Modality in Acute Mesenteric Ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 1119-1129 [PMID: 25737456 DOI: 10.1007/s00270-015-1064-9]
40 Hodgkiss-Harlow K. Interpretation of visceral duplex scanning: before and after intervention for chronic mesenteric ischemia. *Semin Vasc Surg* 2013; 26: 127-132 [PMID: 24636610 DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2013.11.005]
41 Schwartz CA, Haage P, Hohl C. Experimental early detection of acute mesenteric ischemia with functional MRI (DWI) and parallel imaging. *Rofo* 2012; 184: 520-526 [PMID: 22588901 DOI: 10.1055/s-0031-1299414]
42 李佳音, 刘洋, 高剑波, 郭丹丹. CT灌注成像在Borrmann Ⅱ型与Ⅲ型胃癌鉴别诊断中的价值. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1149-1153
43 孙宏亮, 徐妍妍, 胡莹莹, 田元江, 王武. 评估结直肠癌256层螺旋CT全肿瘤灌注成像与单层面灌注成像一致性的初步研究. 中华放射学杂志 2014; 48: 124-127
44 石海峰, 强金伟, 李若坤. 猪小肠缺血再灌注损伤的多层螺旋CT灌注成像研究. 中国临床医学 2014; 21: 647-651
45 Fisher EM, Khan M, Salisbury R, Kuppusamy P. Noninvasive monitoring of small intestinal oxygen in a rat model of chronic mesenteric ischemia. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 451-459 [PMID: 23636684 DOI: 10.1007/s12013-013-9611-y]

同行评价
本文系统复习了动脉粥样硬化性肠系膜缺血的分类、临床表现和CT诊断的发展，针对性强、复习文献全面，重点突出，行文流畅.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2776-2781

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2776

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

述评 EDITORIAL

肿瘤干细胞研究进展

林继旺, 王 宏

林继旺, 王宏, 浏阳市人民医院肝胆外科 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科 湖南省浏阳市 410300

王宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文由王宏与林继旺共同完成, 两人贡献均等.

通讯作者: 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 浏阳市人民医院肝胆外科; 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科. 317209130@qq.com
电话: 0731-83605762

收稿日期: 2017-07-22
修回日期: 2017-08-17
接受日期: 2017-08-30
在线出版日期: 2017-11-08

背景资料
肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤组织中存在的极少量(1%)具有自我更新、无限增殖能力及多向分化潜能的细胞, 是肿瘤发生、发展、侵袭、转移的根源, 传统的治疗手段如化疗、放疗、手术, 往往难以达到肿瘤根治术, 因此, 分离鉴定这类细胞对于进行CSC、靶向治疗, 彻底摧毁肿瘤的母体, 以及恶性肿瘤的最终治愈, 有着深远意义.

Progress in research of cancer stem cells

Ji-Wang Lin, Hong Wang

Ji-Wang Lin, Hong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang People's Hospital, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, Liuyang 410300, Hunan Province, China

Correspondence to: Hong Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang People's Hospital; Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hunan Province, China. 317209130@qq.com

Received: 2017-07-22
Revised: 2017-08-17
Accepted: 2017-08-30
Published online: 2017-11-08

Abstract

Cancer stem cells are a class of malignant cancer cells characterized by self-renewal, high tumorigenicity, differentiation potential, and drug resistance. They not only retain the characteristics of normal stem cells, but also possess their unique features. The study of cancer stem cells can help us develop new strategies for targeted therapy of cancer. In this paper, we will discuss the definition of cancer stem cells, their surface markers, detection methods, and separation methods.

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

Key Words: Cancer stem cells; Tumor; Cell markers

Lin JW, Wang H. Progress in research of cancer stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2776-2781 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2776.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2776

摘要

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是一类具有自我更新、高致瘤性, 分化潜能、高度耐药等特征的恶性肿瘤细胞群. CSC不仅保留了正常干细胞的性质, 并且独具自身特点, 研究CSC, 为肿瘤的靶向治疗开辟新途径. 本文将对CSC的定义、表面标志、检测方法与分离方法的研究进展进行综述.

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

关键词: 肿瘤干细胞; 肿瘤; 细胞标志物

核心提要: 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是一类具有自我更新、高致瘤性, 分化潜能、高度耐药等特征的恶性肿瘤细胞群, 本文着重介

同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 孙青, 主任医师, 山东省千佛山医院病理科; 徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

绍CSC相关特性, 通过介绍如何分离、鉴定、研究CSC等, 为肿瘤的靶向治疗开辟新途径.

林继旺, 王宏. 肿瘤干细胞研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2776-2781 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2776.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2776

0 引言

1983年, Mackillop等[1]最先提出肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)概念, 并认为干细胞的自我更新作用是肿瘤维持生长的核心. 其具有自我更新、高致瘤性, 分化潜能、高度耐药等特征, 被认为是肿瘤发生、发展、侵袭、转移的根源. 其在肿瘤组织中存在的数量(1%)极少, 但是对于肿瘤的治疗及预后意义重大, 因此, 从肿瘤中分离出CSC并对其进行相关研究, 找出信号传导通路, 药物靶点等, 为开发新的药物及治疗方法提供理论支持[2]. 本文将介绍CSC的相关特性、分选方法及鉴定, 各种CSC目前研究进展以及临床应用, 展望CSC前景并就存在的问题进行探讨.

1 CSC相关特性

肿瘤是由异质性细胞群体构成. 正常情况下维持机体各组织、器官的稳态是基于干细胞的自我更新、多向分化和增殖生长均受到严格的调控机制控制[3]. 在体内外各种刺激因素作用下导致细胞基因突变, 促进肿瘤发生发展, CSC几乎积累了所有基因突变, 这些突变导致细胞失去了正常调控, 过度增殖, 乃至转移播散[4]. 另外, 调控细胞分裂分化的重要信号通路在CSC中发挥着重要作用, 比较常见的如Notch、Wnt/β-Catenin、Ras/Raf/Mek/Erk等[5-7], 如果相关信号转导通路中本身, 或是其中任一成员发生变化时, 或者激活使其不正常活化时, 有可能出现细胞调控紊乱, 从而导致肿瘤的发生. 在不同类型肿瘤中发现有极少部分细胞, 无论在体内还是予以血清在体外培养时, 均能分化行成新的肿瘤, 这是CSC的分化特征. Hurt等[8]运用分选出的乳腺癌干细胞, 进行分化试验时, 其干细胞标志物CD133+、CK14等表达下降, CK8等分化指标升高, 细胞进入分化状态. 细胞内ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)能利用水解ATP的能量, 将多种分子以主动转运的方式跨膜从细胞内转运到细胞外, 而CSC内高水平表达ABC, 因此获得了抵抗多种药物的杀伤的能力[9]. 有学者甚至认为这可称为代谢物排出的“泵”[10], 除了这种药物泵是最主要的耐药方式外, 其他耐药机制包括CSC处于静止期, 受信号转导通路的调控, DNA修复能力增强, 具有抗凋亡作用等[11]. 在临床相关研究中, 抗肿瘤治疗后, 绝大部分肿瘤细胞被杀死, 而具有高度耐药特性的CSC被筛选出来, 继续在体内富集并增殖分化, 使残存下来的细胞具有很强的恶性表型, 致残存肿瘤细胞侵袭能力、迁移能力及致瘤原性更强. CSC还具有高度的致瘤原性, 而多数肿瘤细胞则快速增殖并发生终末分化, 不具致瘤原性, 因此CSC又被称作肿瘤起始细胞[12]. 在检测分选出的CSC时, 在体内形成肿瘤的能力, 致瘤性是最佳指标. 主要分两种评价方法: (1)CSC在软琼脂或基底膜类似物上形成克隆数及其大小; (2)在免疫缺陷动物体内的肿瘤形成能力, 观察其在相同时间内成瘤情况.

2 分选CSC并鉴定

2.1 分选CSC 目前常用的是通过流式细胞仪分选法和免疫磁珠分选法分选CSC, 基本原理是肿瘤细胞表面膜蛋白、黏附分子及受体等表达存在差异, 依据细胞表面蛋白差异来分选细胞[13]. 通过待分选细胞结合荧光素标记抗体能力不同或者利用待分选细胞外排荧光染料性质的不同. 流式细胞仪分选法[14]是利用使有无荧光标记的细胞在通过流式细胞仪时, 引发的光电讯号不同使待分选细胞因带上的电荷不同而被分离. 同理, 连接有磁珠的特异性单抗可与细胞表面抗原特异性结合, 免疫磁珠分选法[15]是利用在外加磁场中, 通过与磁珠相连的特异性抗体与细胞表面抗原结合被吸附而滞留在磁场中, 从而使细胞得以分离. 目前其他分选方法还包括旁群细胞分选法[16]、无血清培养基分选法等[17], 但在应用范围及细胞分选纯度上都不如上述两种方法.

2.2 鉴定CSC 鉴定CSC最主要的方法是根据细胞表面特异性标志物不同来鉴定不同类型CSC[18,19]. 但是迄今为止, 各种CSC尚无任何特异性细胞表面标志物有专一性的表达. 因此, 根据细胞表面标志物鉴定CSC可能准确性不高, 如常用的CSC标志物CD133在不同类型

研发前沿

CSC学说的提出为人类征服恶性肿瘤提供了理论依据, 指引我们循着干细胞生物学行为, 寻找肿瘤的起源、转移、耐药的相关机制. 随着基因技术的兴起、进步、成熟, 针对CSC开发基因药物, 通过修复CSC相关信号通路损伤, 恢复成可控制的正常细胞, 从而杀灭占肿瘤细胞及少数的CSC, 人类有可能在不久的将来攻破恶性肿瘤.

相关报道
干细胞研究是近年来研究热门, 通过对干细胞及CSC研究, 不仅可以在治疗肿瘤方面寻找新的作用靶点、治疗方式等, 还将针对传统疾病的发病机制、治疗方法带来新的思考, 之前寻权等已发表类似文章《骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景》, 介绍了间充质干细胞治疗胰腺疾病, 通过进一步的研究, 可能为胰腺疾病的治疗提供新的方法.

的CSC中高表达, 但是, 正常细胞生理情况下亦表达CD133; 在大量的正常组织中另一CSC标志物CD44亦可表达. 另一方面, 一种类型的CSC标志物不能用于鉴定其他类型的CSC, 其表达强度亦受到肿瘤微环境的影响, 已分选出的CSC在体外培养条件下也可能发生显著的表型变化[20]. 目前, 鉴定CSC方法主要有: (1)体外克隆实验. CSC因其有极强的自我更新及无限增殖功能, 能连续传代, 普通肿瘤细胞在有限次传代后便会死亡; (2)传代培养. CSC有多向分化能力, 在体外培养时, CSC向普通肿瘤细胞分化, 最终失去分化能力; (3)体内致瘤实验. 将CSC接种于免疫缺陷动物, 经过一段时间培养, 观察免疫缺陷动物肿瘤生长情况. 其他鉴定方法包括溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)法、Hoechst33342染料法等. 其中异体移植实验被认为是鉴定CSC的金标准[21].

3 调控CSC的信号通路

3.1 Wnt信号通路 Wnt蛋白是由*Wnt-1*基因编码的蛋白, 于1987年被首次发现, Wnt蛋白是具有分泌型生长因子的特点, 可发挥细胞间相互联系作用[22]. Wnt通路中包含了多种成分, 胞质内β-连环蛋白(β-catenin)的稳定性是其核心. 其基本调节方式是, 当β-catenin水平低下时, Wnt通路关闭, 反之, 当β-catenin水平升高时, Wnt通路开放. 多种恶性肿瘤中可检测出Wnt/β-Catenin信号通路调节异常. 该信号通路组件发生一系列突变后, 形成干细胞区域的不适当扩增, 其分化的子代细胞增殖, 此时干细胞在获得其他变异时, 可能形成侵袭性的肿瘤细胞[23].

Wnt信号通路调控复杂, 涉及众多分子功能调节, 这些分子均参与调节细胞的增殖, 活化或者抑制均会对细胞增殖产生影响, 因此这条通路的调控非常严格. 实验观察到, Wnt通路的异常活化时正常干细胞增殖紊乱, 甚至形成肿瘤性增殖[24-26]. 相反, Fatima等[27]使细胞Wnt信号通路关闭, 以及减少肝癌细胞中β-catenin的含量, 观察到肝癌细胞增殖减弱. Wnt信号通路在结直肠致癌中起着至关重要的作用, 并已成为抗结肠癌干细胞疗法的一个靶标. Wnt信号通路的失调, 主要的灭活突变腺瘤性结直肠息肉病杆菌肿瘤或β-catenin致瘤的突变, 可能是结直肠癌发生的一个关键因素. 在其他的恶性肿瘤中, 异常增加β-catenin水平代表了一种常见的Wnt信号途径的激活[28].

3.2 Notch信号通路 Notch通路途径在生物进化过程中具有高度保守性. Notch通路主要由Notch受体(Notch1-4)、Notch配体(Jagged 1、Jagged 2、Delta-likeligand1-4)和CSL(DNA结合蛋白)构成, 分为CSL依赖通路和CSL非依赖通路, 主要功能是: (1)维持干细胞存在; (2)启动胚胎或胎儿出生后细胞分化[29]. Notch通路通过调控细胞的分化、增殖和凋亡, 影响细胞和组织正常生长、发育, 该通路同样也是恶性肿瘤发生的关键环节[30-32]. Ma等[33]发现缺乏hCLP46(人类CAP10蛋白46 kDa), 结果导致Notch配体受损, 在哺乳动物细胞中Notch通路激活, 并通过CDKI-RB(视网膜母细胞瘤激酶抑制剂)、hCLP46调节U937(组织淋巴瘤细胞)细胞的增殖信号通路,这可能是重要的白血病的发病机制.

3.3 Hedgehog信号通路 Hedgehog(Hh)[34-36]信号通路在胚胎发育过程中, 主要参与调节器官形成, 在细胞间的相互作用中同样起到重要的调节作用. 在哺乳动物有3种形式的配体: SHH(sonic hedgehog) 、IHH(India hedgehog)、DHH(dersert hedgehog), 这些配体激发可致Hh信号通路的活化. 随着研究的深入, 逐步发现在髓母细胞瘤、横纹肌肉、肺癌、胃癌、食管癌、胰腺癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤中发现其活化. 但其活化很少是由体细胞突变引起, 他们表现为配体表达增高[37]. Khan等[38]认为, Hh抑制剂最早运用于慢性粒细胞白血病, 但他们在动物实验中, 运用小分子Hh抑制剂在一系列其他骨髓疾病, 包括骨髓纤维化、脊髓发育不良和急性髓系白血病中也有明显抑制肿瘤细胞增殖作用.

3.4 其他信号传导通路 Ras/Raf/Mek/Erk信号通路, 所有真核细胞生物中此通路均高度保守, 主要参与调控细胞增殖、分化、凋亡、转移等功能[39].

4 CSC的临床应用

目前, 癌症通常的治疗模式是手术切除、化疗、放疗、消融等方法或者多种方法联合, 虽癌症患者总体生存率显著提高, 但癌症复发仍是人类彻底攻破癌症面对的最大挑战, 传统方法消灭了绝大部分癌细胞, 占据细胞总数整体

比例很小的CSC却依然存在, 癌症的复发就只剩下时间问题. 只有彻底消灭了这部分CSC, 才有望治愈癌症[40,41]. 因此, CSC是恶性肿瘤发生发展的根源所在, 通过研究CSC, 明确相关CSC表面标志物, 针对特殊靶点开发特异性药物, 为治疗肿瘤提供新的作用靶点. 临床上已经开始出现只针对CSC的药物及治疗方法[42], 作用于CSC的同时保护正常干细胞免受伤害. 已有研究[43]证明, 因CSC拥有ABC转运体, 能够将药物排出细胞外, 从而保护CSC免受药物的毒性作用, 因此其具有化疗抗性、抗放射性及促进血管发生的特异性. 盐霉素相比乳腺癌常用化疗药紫杉醇, 将两者注入乳腺癌移植瘤裸鼠体内, 盐霉素具有明显抑制小鼠乳腺肿瘤生长以及减弱肿瘤细胞分化的作用, 其效用约为紫杉醇的100倍, 并发现与乳腺癌干细胞相关基因的表达缺失, 此研究也证明上皮性CSC表面标志物存在特异性的毒物[44]. 研究发现, 光动力治疗能有效抑制MCF-7乳腺癌干细胞的生长, 其抑制机制可能与诱导细胞凋亡有关. 寻权等[45]报道, 胰腺干细胞在移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 另外, 一种小分子信号途径阻断剂“环把明”, 能阻断Hedgehog信号通路, 减低乙醛脱氢酶(肝癌干细胞标志物之一), 而胰腺癌Hedgehog信号常发生紊乱, 因此运用Hedgehog信号途径阻断剂可达到治疗胰腺癌的目的[46,47]. 在基因治疗方面, 有研究[48]表明, miRNA可与相应载体结合, 通过恢复miRNA的表达来修复多条疾病相关异常通路, 靶向杀灭CSC, 为肿瘤治疗提供了一条新的思路. 不久将来, 通过进一步确定CSC的基因图谱及其特殊靶位, 开发高效的、精准的杀灭肿瘤细胞药物, 从而达到根治肿瘤的目的, 必是今后CSC研究工作的新重点.

5 结论

CSC学说的提出为人类征服恶性肿瘤提供了理论依据, 指引我们循着干细胞生物学行为, 寻找肿瘤的起源、转移、耐药的相关机制. 从CSC概念提出, 到其被发现、分选和鉴定, 均为恶性肿瘤的诊断和治疗提供了新思路. CSC相关信号通路研究, 可为我们开发出针对信号通路的相关靶向药物提供新领域. 既然占到极少比例的CSC在维持肿瘤发生发展过程中起到决定性作用, 那么传统抗瘤治疗清除快速生长的多数肿瘤细胞方法不得不向杀灭数量稀少的CSC转变, 从而彻底治愈肿瘤. 各种CSC缺乏专一特异性表面标志物是目前遇到的最大问题, 且细胞表面标志物表达水平在不同微环境中, 由于各种生长因子的影响, 或是其他影响因素可致其发生动态变化, 这就给分离鉴定CSC增加了难度及不确定性. 如果能鉴定出目前所发现的CSC通用的且稳定的表面标志物, 就应该开发出新的研究试剂, 新的鉴定方法, 并可用于监测CSC在肿瘤治疗过程中的动态变化, 为治疗方案及预后提供重要参照. 在新药开发方面, 目前已有针对CSC表面标志物及CSC信号传导通路药物, 但新药物的作用机制并不十分明确, 有待进一步深入研究. 并且这类药物的特异性如何, 有无对正常细胞毒害作用尚不清楚. 总之, 随着研究的深入, CSC最终将完全呈现在世人眼前, 肿瘤的发生发展及其信号调控机制终将彻底阐明, 为攻克恶性肿瘤奠定基础.

创新盘点

本文系统介绍了CSC的概念、相关特性、分离、提纯、鉴定、临床应用、存在的问题等, 引用了国内外研究此方面较新、影响因子较高的文章.

6 参考文献

1 Mackillop WJ, Ciampi A, Till JE, Buick RN. A stem cell model of human tumor growth: implications for tumor cell clonogenic assays. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 9-16 [PMID: 6571928 DOI: 10.1016/S0022-5347(17)51493-7]

2 于欣, 乔守怡. 肿瘤干细胞研究进展. 中国生物工程杂志 2010; 30: 80-84

3 Koźlik M, Wójcicki P. The use of stem cells in plastic and reconstructive surgery. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 1011-1017 [PMID: 25618130 DOI: 10.17219/acem/37360]

4 So JY, Suh N. Targeting cancer stem cells in solid tumors by vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148: 79-85 [PMID: 25460302 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.10.007]

5 Yen WC, Fischer MM, Axelrod F, Bond C, Cain J, Cancilla B, Henner WR, Meisner R, Sato A, Shah J, Tang T, Wallace B, Wang M, Zhang C, Kapoun AM, Lewicki J, Gurney A, Hoey T. Targeting Notch signaling with a Notch2/Notch3 antagonist (tarextumab) inhibits tumor growth and decreases tumor-initiating cell frequency. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2084-2095 [PMID: 25934888 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2808]

6 Chen X, Song X, Yue W, Chen D, Yu J, Yao Z, Zhang L. Fibulin-5 inhibits Wnt/β-catenin signaling in lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 15022-15034 [PMID: 25909283 DOI: 10.18632/oncotarget.3609]

7 O'Neill E, Kolch W. Conferring specificity on the ubiquitous Raf/MEK signalling pathway. *Br J Cancer* 2004; 90: 283-288 [PMID: 14735164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601488]

8 Hurt EM, Chan K, Serrat MA, Thomas SB,

应用要点

本文总结了近年来关于CSC相关研究, 介绍CSC的概念、分离、提纯及鉴定方法, 旨在启发读者将CSC运用于实际, 造福人类, 使人们早日战胜恶性肿瘤.

Veenstra TD, Farrar WL. Identification of vitronectin as an extrinsic inducer of cancer stem cell differentiation and tumor formation. *Stem Cells* 2010; 28: 390-398 [PMID: 19998373 DOI: 10.1002/stem.271]

9 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]

10 van der Graaf WT, de Vries EG, Uges DR, Nanninga AG, Meijer C, Vellenga E, Mulder PO, Mulder NH. In vitro and in vivo modulation of multi-drug resistance with amiodarone. *Int J Cancer* 1991; 48: 616-622 [PMID: 1646180 DOI: 10.1002/ijc.2910480422]

11 Zhang D, Zhao Q, Sun H, Yin L, Wu J, Xu J, He T, Yang C, Liang C. Defective autophagy leads to the suppression of stem-like features of CD271+ osteosarcoma cells. *J Biomed Sci* 2016; 23: 82 [PMID: 27863492 DOI: 10.1186/s12929-016-0297-5]

12 Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 7274-7282 [PMID: 15378087 DOI: 10.1038/sj.onc.1207947]

13 Grymula K, Tarnowski M, Wysoczynski M, Drukala J, Barr FG, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 2554-2568 [PMID: 20162608 DOI: 10.1002/ijc.25245]

14 Nyland JF. Determining biological activity of nanoparticles as measured by flow cytometry. *Methods Mol Biol* 2012; 926: 167-175 [PMID: 22975964 DOI: 10.1007/978-1-62703-002-1_12]

15 Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 479-485 [PMID: 23468098 DOI: 10.1007/s10815-013-9962-8]

16 Seo KY, Kim DH, Lee SE, Yoon MS, Lee HJ. Skin rejuvenation by microneedle fractional radiofrequency and a human stem cell conditioned medium in Asian skin: a randomized controlled investigator blinded split-face study. *J Cosmet Laser Ther* 2013; 15: 25-33 [PMID: 23368685 DOI: 10.3109/14764172.2012.748201]

17 Tan KY, Reuveny S, Oh SK. Recent advances in serum-free microcarrier expansion of mesenchymal stromal cells: Parameters to be optimized. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 769-773 [PMID: 26385177 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.078]

18 Panaccione A, Zhang Y, Ryan M, Moskaluk CA, Anderson KS, Yarbrough WG, Ivanov SV. MYB fusions and CD markers as tools for authentication and purification of cancer stem cells from salivary adenoid cystic carcinoma. *Stem Cell Res* 2017; 21: 160-166 [PMID: 28500913 DOI: 10.1016/j.scr.2017.05.002]

19 Li W, Reeb AN, Sewell WA, Elhomsy G, Lin RY. Phenotypic characterization of metastatic anaplastic thyroid cancer stem cells. *PLoS One* 2013; 8: e65095 [PMID: 23724124 DOI: 10.1371/journal.pone.0065095]

20 刘伊雯, 房静远. CD24与结直肠癌多层面关联的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2557-2562 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i25.2557]

21 Martinez-Barbera JP. 60 years of neuroendocrinology: Biology of human craniopharyngioma: lessons from mouse models. *J Endocrinol* 2015; 226: T161-T172 [PMID: 25926515 DOI: 10.1530/JOE-15-0145]

22 Murdoch B, Chadwick K, Martin M, Shojaei F, Shah KV, Gallacher L, Moon RT, Bhatia M. Wnt-5A augments repopulating capacity and primitive hematopoietic development of human blood stem cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3422-3427 [PMID: 12626754 DOI: 10.1073/pnas.0130233100]

23 李小江, 贾英杰, 张文治, 张莹, 李宝乐, 黄敏娜, 包芳芳, 吴建国, 娄怡. 肺癌干细胞Wnt信号通路的研究进展. 中国肺癌杂志 2011; 14: 695-698

24 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8664-8667 [PMID: 11751382]

25 Takebe N, Miele L, Harris PJ, Jeong W, Bando H, Kahn M, Yang SX, Ivy SP. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 445-464 [PMID: 25850553 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.61]

26 Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25: 254-264 [PMID: 23347562 DOI: 10.1016/j.ceb.2013.01.004]

27 Fatima S, Lee NP, Luk JM. Dickkopfs and Wnt/β-catenin signalling in liver cancer. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 311-325 [PMID: 21876852 DOI: 10.5306/wjco.v2.i8.311]

28 Song L, Li Y, He B, Gong Y. Development of Small Molecules Targeting the Wnt Signaling Pathway in Cancer Stem Cells for the Treatment of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 133-145 [PMID: 25799881 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.02.001]

29 Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, Hozumi K, Watanabe M, Okamoto R. Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 1296-1303 [PMID: 27939883 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.031]

30 邓小峰, 王晓博, 熊力, 刘志鹏, 苗雄鹰, 文宇, 杨乐平. 胆管癌干细胞研究进展. 中国普通外科杂志 2015; 24: 265-269

31 Capaccione KM, Pine SR. The Notch signaling pathway as a mediator of tumor survival. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1420-1430 [PMID: 23585460 DOI: 10.1093/carcin/bgt127]

32 Li Y, Ma J, Qian X, Wu Q, Xia J, Miele L, Sarkar FH, Wang Z. Regulation of EMT by Notch signaling pathway in tumor progression. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 957-962 [PMID: 24168187 DOI: 10.2174/15680096113136660101]

33 Ma W, Du J, Chu Q, Wang Y, Liu L, Song M,

Wang W. hCLP46 regulates U937 cell proliferation via Notch signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408: 84-88 [PMID: 21458412 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.124]
34 Brennan K, Clarke RB. Combining Notch inhibition with current therapies for breast cancer treatment. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 17-24 [PMID: 23323144 DOI: 10.1177/1758834012457437]
35 Yang JJ, Tao H, Li J. Hedgehog signaling pathway as key player in liver fibrosis: new insights and perspectives. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1011-1021 [PMID: 24935558 DOI: 10.1517/14728222.2014.927443]
36 Alman BA. The role of hedgehog signalling in skeletal health and disease. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 552-560 [PMID: 26077918 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.84]
37 Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Holmberg E, Unden AB, Gillies S, Negus K, Smyth I, Pressman C, Leffell DJ, Gerrard B, Goldstein AM, Dean M, Toftgard R, Chenevix-Trench G, Wainwright B, Bale AE. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85: 841-851 [PMID: 8681379 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81268-4]
38 Khan AA, Harrison CN, McLornan DP. Targeting of the Hedgehog pathway in myeloid malignancies: still a worthy chase? *Br J Haematol* 2015; 170: 323-335 [PMID: 25892100 DOI: 10.1111/bjh.13426]
39 Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulze-Bergkamen H, Galle PR. Genetics of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2271-2282 [PMID: 17511024 DOI: 10.3748/wjg.v13.i16.2271]
40 Moitra K, Lou H, Dean M. Multidrug efflux pumps and cancer stem cells: insights into multidrug resistance and therapeutic development. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 491-502 [PMID: 21368752 DOI: 10.1038/clpt.2011.14]
41 Cai C, Zhu X. The Wnt/β-catenin pathway regulates self-renewal of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1191-1196 [PMID: 22367735 DOI: 10.3892/mmr.2012.802]
42 王凌翔, 吴正春, 文宇, 熊力, 苗雄鹰. 肿瘤干细胞的光动力治疗研究进展. 激光生物学报 2017; 26: 1-8
43 储亮, 黄强, 董军, 兰青. 肿瘤干细胞的耐药性及其治疗策略. 中国新药与临床杂志 2006; 25: 868-872
44 Lund K, Bostad M, Skarpen E, Braunagel M, Kiprijanov S, Krauss S, Duncan A, Høgset A, Selbo PK. The novel EpCAM-targeting monoclonal antibody 3-17I linked to saporin is highly cytotoxic after photochemical internalization in breast, pancreas and colon cancer cell lines. *MAbs* 2014; 6: 1038-1050 [PMID: 24525727 DOI: 10.4161/mabs.28207]
45 寻权, 王宏, 何福. 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3232-3237 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3232]
46 Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659 [PMID: 19682730 DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.034]
47 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
48 Chang YL, Zhou PJ, Wei L, Li W, Ji Z, Fang YX, Gao WQ. MicroRNA-7 inhibits the stemness of prostate cancer stem-like cells and tumorigenesis by repressing KLF4/PI3K/Akt/p21 pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 24017-24031 [PMID: 26172296 DOI: 10.18632/oncotarget.4447]

同行评价

本文综述了CSC的相关特性、分选方法、鉴定及临床应用, 对存在的相关问题进行了探讨, 并对CSC前景进行展望. 具有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2782-2790

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2782

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

基础研究 BASIC RESEARCH

HBV S编码链的反基因锁核酸对转基因小鼠体内病毒复制与表达的影响

肖树荣, 许桂丹, 韦武均, 彭 彬, 邓益斌

肖树荣, 许桂丹, 韦武均, 彭彬, 邓益斌, 右江民族医学院附属医院医学检验中心 广西壮族自治区百色市 533000

肖树荣, 在读硕士, 主要从事肝脏病的基因诊断与治疗.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460123; 广西壮族自治区研究生创新计划项目, No. 201601005.

作者贡献分布: 此课题由邓益斌设计; 研究过程由肖树荣与许桂丹共同完成; 数据分析由韦武均完成; 论文写作由肖树荣与彭彬完成; 邓益斌提出修改意见.

通讯作者: 邓益斌, 教授, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院医学检验中心. enbin0776@sina.com
电话: 0776-2852592

收稿日期: 2017-09-06
修回日期: 2017-09-25
接受日期: 2017-10-17
在线出版日期: 2017-11-08

背景资料

目前, 世界上乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者约有3.5亿, 而我国约1.3亿, 严重威胁人类健康. 临床上治疗慢性乙型肝炎仍然缺乏特效药物, 长期使用会出现HBV的耐药现象, 无法达到治疗目的, 因此需探索一种更有效的策略治疗HBV引起的乙型肝炎.

同行评议者

黄维亮, 主任检验师, 长沙市第一医院检验科; 汤正好, 上海交通大学附属第六人民医院感染病科; 赵秀英, 副教授, 清华大学北京清华长庚医院检验医学科

Antiviral effect of hepatitis B virus S gene-specific anti-gene locked nucleic acid in hepatitis B virus transgenic mice

Shu-Rong Xiao, Gui-Dan Xu, Wu-Jun Wei, Bin Peng, Yi-Bin Deng

Shu-Rong Xiao, Gui-Dan Xu, Wu-Jun Wei, Bin Peng, Yi-Bin Deng, Center for Medical Laboratory Science, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460123; Guangxi Graduate Innovation Program, No. 201601005.

Correspondence to: Yi-Bin Deng, Professor, Center for Medical Laboratory Science, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Second Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. enbin0776@sina.com

Received: 2017-09-06
Revised: 2017-09-25
Accepted: 2017-10-17
Published online: 2017-11-08

Abstract

AIM

To investigate the antiviral effect of hepatitis B virus (HBV) S gene-specific anti-gene locked nucleic acid (LNA) in transgenic mice.

METHODS

Thirty HBV transgenic mice were randomly divided into 5 groups (n = 6 each): blank control group, negative control group (unrelated sequence), lamivudine group, antisense-LNA treatment group, and anti-gene LNA treatment group. LNA was injected into transgenic mice *via* the tail vein, and lamivudine was given by gavage. Serum HBV DNA was tested by real-time PCR; serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) was determined by ELISA; the mRNA level of HBV S gene was detected by RT-PCR; and the positive rate of HBsAg in liver cells was detected by immunohistochemistry.

RESULTS

On 3, 5, and 7 d after anti-gene LNA treatment, HBV DNA was reduced by 37.18%, 50.27%, and 61.46%, respectively, and HBsAg was reduced by 30.17%, 44%, and 57.76%, respectively; there was a significant difference in HBV DNA and HBsAg compared with those before administration (P < 0.05) or compared with

control groups (blank control, negative control, lamivudine, and antisense-LNA) ($P < 0.05$). The mRNA level of HBV S gene (0.33) and the HBsAg positive rate of liver cells (31%) were significantly reduced compared with control groups ($P < 0.05$). The function of liver and kidney tests and tissue HE staining showed no abnormal changes.

CONCLUSION

Anti-gene LNA targeting the S gene has a strong inhibitory effect on HBV replication and expression in HBV transgenic mice, and this provides experimental basis for gene therapy of HBV.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Locked nucleic acid; Anti-gene therapy; Hepatitis B

Xiao SR, Xu GD, Wei WJ, Peng B, Deng YB. Antiviral effect of hepatitis B virus S gene-specific anti-gene locked nucleic acid in hepatitis B virus transgenic mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2782-2790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2782.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2782

摘要

目的

探讨针对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)S编码链的反基因锁核酸(anti-gene-locked nucleic acid, Anti-G-LNA)在转基因小鼠体内的抗病毒效果.

方法

将30只HBV转基因小鼠随机分为5组(n = 6), 分别为空白对照组(Control)(5%GLU+脂质体)、无关序列对照组(USQ)、拉米夫定对照组(LAM)、反义锁核酸对照组(Anti-S-LNA)、反基因锁核酸组(Anti-G-LNA). 拉米夫定组用灌胃法; 锁核酸经尾静脉注入小鼠体内. 采用实时荧光定量PCR检测血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA); 酶联免疫法检测血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg); 逆转录PCR检测肝脏乙型肝炎病毒S基因mRNA(HBV S mRNA)水平; 免疫组织化学检测肝细胞HBsAg水平.

结果

治疗后的第3、5、7天, 反基因锁核酸对HBV DNA抑制率分别为37.18%、50.27%、61.46%, HBsAg抑制率分别为30.17%、44.00%、57.76%, 与给药前比较有统计学意义(P<0.05), 与各对照组比较, 差异均有统计学意义(P<0.05). HBV S基因mRNA的相对表达量为0.33、肝细胞HBsAg阳性细胞率为31%, 与对照组相比有统计学意义(P<0.05); 肝肾功能检查和组织HE染色未发现异常改变.

结论

针对HBV S编码链设计的反基因锁核酸在转基因小鼠体内具有较好的抗病毒效果, 为HBV基因治疗提供理论依据和实验基础.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 锁核酸; 反基因治疗; 乙型肝炎

研发前沿

锁核酸是一种化学结构较特殊的双环状核苷酸衍生物, 具有提高与杂交双链的亲和性和热稳定性、增强抵抗核酸酶降解能力、无毒等优点而被应用于基因治疗.

核心提要: 反基因治疗是在DNA复制水平上的一种治疗策略, 其机制是由外源特定寡聚脱氧核苷酸与病毒双链DNA的特定区域专一性结合, 形成三链DNA分子, 从而阻断靶基因的转录与复制, 实现“反基因”之目的.

肖树荣, 许桂丹, 韦武均, 彭彬, 邓益斌. HBV S编码链的反基因锁核酸对转基因小鼠体内病毒复制与表达的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2782-2790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2782.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2782

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种有包膜的嗜肝DNA病毒, 其感染引起的病毒性乙型肝炎, 是一种传染性较强的疾病, 如果得不到有效控制, 易发展为肝硬化甚至肝癌[1], 对人类的危害已经成为全球性问题, 而中国是重灾区之一. 目前临床上治疗慢性乙型肝炎仍然缺乏特效药物, 其应用最多的药物是核苷酸类似物如拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯或干扰素等药物抑制逆转录酶的活性达到抗病毒治疗效果[2], 但这些药物的长期使用会出现HBV的耐药现象, 最终导致抗病毒药物无法完全清除人体内的病毒载量, 因此需探索一种更有效的策略治疗HBV引起的乙型肝炎[3,4]. 锁核酸(locked nucleic acid, LNA)是一种化学结构较特殊的双环状核苷酸衍生物, 具有提高与杂交双链的亲和性[5-7]和热稳定性[8]、增强抵抗核酸酶降解能力[9]、无毒[10]等优点而被应用于基因治疗[11]. 基因治疗是近年来的研究新热点并取得了一定进展, 其中在RNA转录水平上,

相关报道
本课题组利用反义锁核酸(locked nucleic acid, LNA)在HBV治疗中做了大量的研究, 结果显示反义LNA能有效抑制HBV的复制和表达. 前期反基因LNA体外试验研究, 结果也表明反基因LNA能有效抑制HBV的复制与表达.

本课题组利用反义LNA在HBV治疗中做了大量的研究并取得了一定的成果[12-16], 结果显示反义LNA能有效抑制HBV的复制和表达. 在DNA复制水平上的反基因治疗, 其机制是由外源特定寡聚脱氧核苷酸与病毒双链DNA的特定区域专一性结合, 形成三链DNA分子, 从而阻断靶基因的转录与复制, 实现“反基因”之目的. 前期体外试验研究结果表明反基因治疗能有效抑制HBV的复制与表达[17-19]. 为了进一步探讨反基因LNA在体内的抗病毒效果, 本文针对HBV S编码链设计的反基因LNA, 用脂质体转染, 经小鼠尾静脉注射将反基因LNA导入肝细胞核内, 观察其在HBV转基因小鼠体内的抗病毒效果.

1 材料和方法

1.1 材料 HBV转基因小鼠30只, 雌雄各半, 体质量19-23 g, 购自广州解放军四五八医院; 反义LNA、反基因LNA交给生工生物工程有限公司(生工)合成; 脂质体转染试剂为Polyplus公司; 贺普丁拉米夫定片购自葛兰素史克制药(苏州)有限公司; 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)诊断试剂盒购自珠海丽珠试剂股份有限公司; 乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法)购自中山大学达安基因股份有限公司; TRIzol Universal总RNA提取试剂、FastQuant cDNA第一链合成试剂盒、PCR MasterMix为TIANGEN产品; 小鼠抗人HBsAg单克隆抗体、通用二步法检测试剂盒、DAB显色液购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 正置荧光显微镜为OLYMPUS.

1.2 方法

1.2.1 反基因LNA的设计与合成: 根据基因测序的结果, HBV的病毒亚型为ayw. 针对HBV S编码链利用RNA structure软件设计反基因LNA片段, 利用Walk(步移)功能选择△G37值较小的片段, 经Blast分析序列特征及同源性, 交给工生成并纯化.

1.2.2 脂质体包裹LNA的制备: 依据反基因LNA浓度筛选试验结果, 选择以每克体质量0.2 μg反基因LNA用10%GLU稀释反基因LNA终浓度为5%GLU反基因LNA混合液250 μL; 按脂质体试剂说明书通过反基因LNA计数脂质体的量, 用10%GLU稀释脂质体终浓度为5%GLU脂质体溶液250 μL; 最后两者充分混匀并室温孵育15 min待用.

1.2.3 HBV转基因小鼠的处理: 采用随机分组法将30只HBV转基因小鼠平均分为5组(n = 6), 分别为空白对照组(Control)(5%GLU+脂质体)、无关序列组(USQ)、拉米夫定组(LAM)、反义锁核酸组(Anti-S-LNA)、反基因锁核酸组(Anti-G-LNA). 于1、3、5 d经尾静脉给对应组注射5%GLU、5%GLU-无关序列、脂质体包裹的反义LNA和反基因LNA各500 μL. 拉米夫定组按说明书建议剂量以每天100 mg(100 mg/50 kg)灌胃2次, 连续7 d. 于注射前和注射后1、3、5、7 d经眶静脉采血, 并2 h内用离心机5000 r/min离心5 min, 分离血清到编好号的无菌EP管, 贮存到-20 ℃冰箱备用. 注射后第7天取小鼠肝、肾于RNA保存液和4%多聚甲醛溶液保存.

1.2.4 血清HBV DNA的检测: 采用PCR-荧光探针法检测血清HBV DNA. 分别取30 μL待测样本、阳性定量参考品、质控品加入70 μL DNA提取液, 剧烈振荡15 s, 100 ℃处理10 min, 12000 r/min离心5 min, 备用. 在30 μL配好的PCR反应液中加入提取好的DNA样品20 μL, 8000 r/min离心数秒后转移至扩增检测区, 按以下条件扩增: (1)93 ℃预变性2 min; (2)93 ℃ 45 s, 55 ℃ 1 min, 共10个循环; (3)93 ℃ 30 s, 55 ℃ 45 s, 共30个循环; (4)40 ℃ 20 s. 根据标准曲线计算出各样品HBV DNA的值.

1.2.5 血清HBsAg的检测: 利用酶联免疫吸附试验检测血清HBsAg, 具体操作方法严格按照试剂盒说明书执行, 实验完成后用酶标仪采用450 nm波长读取各孔OD值.

1.2.6 肝脏HBV S基因mRNA的检测: 取给药后第7天小鼠肝脏到RNA保存液保存. 无酶EP管中加入1 mL TRIzol和绿豆大小肝脏迅速匀浆, 室温静置5 min, 4 ℃ 12000 r/min离心10 min, 取上清, 加氯仿并剧烈振荡, 离心后取水相(约500 μL)转移到新的离心管中, 加入等体积异丙醇混匀. 再离心去上清, 加入75%乙醇洗涤沉淀, 最后加入50 μL RNase-Free ddH_2O, 充分溶解RNA. 去除RNA提取液中DNA, 然后置于冰上进行反录转, 得到的cDNA放置于冰上. 在PCR扩增体系中加入2×Taq PCR MasterMix 12.5 μL、cDNA 1 μL、针对HBV S区设计的上游引物为5'-CTGCCTCTCCCTTATCGTCA-3', 下游引物为5'-TGGCAAGGACCCATAACTTC-3'

表 1　反基因LNA对HBV DNA复制的影响 (n = 6, mean ± SD, × 10^3 IU/mL)

分组	给药前	给药后			
		第1天	第3天	第5天	第7天
Control	10.21 ± 1.05	10.00 ± 0.98	10.26 ± 0.85	10.16 ± 0.89	10.17 ± 1.05
USQ	11.05 ± 0.79	10.85 ± 0.99	11.00 ± 0.80	11.02 ± 0.79	11.05 ± 0.79
LAM	10.80 ± 1.41	10.73 ± 1.42	10.42 ± 1.50	10.07 ± 1.37	9.71 ± 1.27
Anti-S-LNA	10.62 ± 1.11	8.84 ± 0.88	6.87 ± 1.16	5.88 ± 0.87	5.81 ± 0.84
Anti-G-LNA	11.08 ± 1.45	9.25 ± 0.93	6.96 ± 1.10[ac]	5.51 ± 1.01[ac]	4.27 ± 1.23[ace]

[a]P<0.05 *vs* 给药前; [c]P<0.05 *vs* Control、USQ、LAM; [e]P<0.05 *vs* Anti-S-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组; HBV: 乙型肝炎病毒.

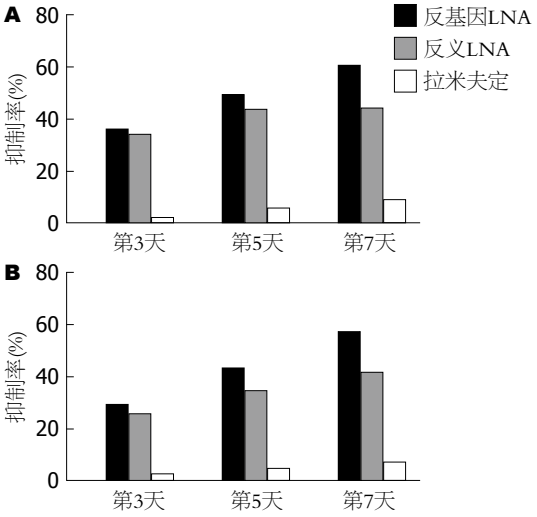


图 1　反基因LNA对HBV DNA、HBV HBsAg的抑制率. A: HBV DNA抑制率; B: HBV HBsAg抑制率. LNA: 锁核酸; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

各1 μL, 加ddH_2O补至25 μL体系. PCR扩增条件为: (1)94 ℃ 3 min; (2)94 ℃ 30 s, 55 ℃ 30 s, 72 ℃ 1 min, 共30循环; (3)72 ℃ 5 min, PCR产物长度为830 bp左右. 利用软件计算扩增产物电泳条带与内参GAPDH条带相对强度的比值, 以确定HBV S基因的mRNA在各治疗组中的抑制程度.

1.2.7 免疫组织化学技术检测小鼠肝脏组织中的HBsAg含量: 于给药后的第7天处死小鼠并取肝脏于4%多聚甲醛溶液固定24 h, 再进一步脱水、石蜡包埋、切片, 采用二步免疫组织化学法操作, 并进行DAB染色, 苏木素复染, 具体按试剂盒说明书操作. 正置荧光显微镜下观察肝组织中HBsAg的着色情况, 以判断反基因LNA对肝细胞内HBsAg的抑制作用.

1.2.8 全自动生化分析仪检测小鼠血清肝、肾等脏器功能: 全自动生化分析仪严格按照SOP文件进行操作, 分析项目每日均做高、中、低值质量控制, 确保在控后方可检测小鼠血清中白蛋白(albnmin, Alb)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)等肝肾功能指标, 以判断脂质体-LNA混合物对小鼠脏器功能的损伤作用.

1.2.9 HE染色技术观察小鼠肝、肾等脏器组织细胞结构变化: 小鼠肝、肾组织经石蜡包埋、切片后, 经苏木素、伊红染色, 电子显微镜下观察小鼠各脏器组织、细胞结构的改变情况, 以判断脂质体-LNA混合物对小鼠脏器细胞的损伤作用.

统计学处理 采用SPSS23.0统计学软件分析, 组间比较采用单因素方差分析, 数据用mean±SD表示, 并计算抑制率[(N注射前-N注射后)/N注射前×100%]. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 反基因LNA对HBV DNA的抑制效果 给药后, 反基因LNA对HBV DNA复制的抑制作用比较明显, 第3、5、7天的平均抑制率分别为37.18%、50.27%和61.46%, 与给药前比较有统计学意义(P<0.05); 与空白对照组、无关序列组、拉米夫定组、反义锁核酸组比较, 差异均有统计学意义(P<0.05)(图1A, 表1).

2.2 反基因LNA对HBV合成HBsAg的影响 给药后, 反基因LNA对HBsAg表达的抑制作用较明显, 第3、5、7天的平均抑制率分别为30.17%、44.00%和57.76%, 与给药前比较有统计学意义(P<0.05); 与空白对照组、无关序列组、拉米夫定组、反义LNA组比较, 差异均有统计学意义(P<0.05)(图1B, 表2).

2.3 反基因LNA对HBV S基因mRNA的影响

创新盘点
本研究用脂质体包裹LNA分子导入针对dsDNA的反基因寡核苷酸分子结构内, 通过增强外源寡核酸分子的稳定性以及寻找有效抑制HBV复制的反基因治疗靶位, 为HBV反基因治疗研究提供理论与实验依据.

应用要点

本研究针对HBV S基因同聚嘌呤区设计合成反基因LNA分子, 在复制、转录和翻译水平上均对HBV有显著的抑制作用, 有望在肝细胞核内直接干预病毒DNA的复制与转录, 解决反义治疗出现的停药“反弹”问题.

表 2　反基因LNA对HBV合成HBsAg的影响 (n = 6, mean ± SD, OD值)

分组	给药前	给药后			
		第1天	第3天	第5 天	第7天
Control	2.40 ± 0.18	2.39 ± 0.20	2.43 ± 0.18	2.36 ± 0.25	2.40 ± 0.27
USQ	2.325 ± 0.32	2.31 ± 0.28	2.27 ± 0.35	2.31 ± 0.25	2.37 ± 0.28
LAM	2.29 ± 0.28	2.23 ± 0.28	2.20 ± 0.26	2.16 ± 0.23	2.10 ± 0.19
Anti-S-LNA	2.26 ± 0.27	2.01 ± 0.28	1.66 ± 0.19	1.46 ± 0.16	1.30 ± 0.16
Anti-G-LNA	2.32 ± 0.35	1.95 ± 0.41	1.62 ± 0.32[ac]	1.31 ± 0.29[ac]	0.98 ± 0.12[ace]

[a]P<0.05 *vs* 给药前; [c]P<0.05 *vs* Control、USQ、LAM; [e]P<0.05 *vs* Anti-S-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

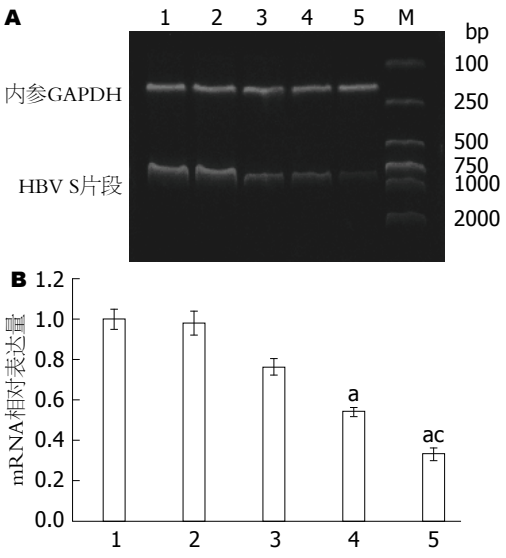


图 2　各组对HBV S基因mRNA表达影响(n = 6, mean ± SD). A: 各组小鼠HBV S基因mRNA表达水平电泳图; B: 各组小鼠HBV S基因mRNA相对表达量. 1: Control; 2: USQ; 3: LAM; 4: Anti-S-LNA; 5: Anti-G-LNA; M: Marker. [a]P<0.01 *vs* Control、USQ、LAM; [c]P<0.05 *vs* Anti-S-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

HBV S基因mRNA反转录成cDNA扩增条带如图2所示, 与对照组对比, 反义LNA与反基因LNA均能抑制HBV S基因mRNA的表达(P<0.01), 但反基因LNA的抑制力更强(P<0.05, 图2).

2.4 免疫组织化学检测反基因LNA对肝组织HBsAg的影响 免疫组织化学检测结果显示, 反基因LNA组肝组织切片中HBV HBsAg阳性细胞率(31%±6%)明显少于拉米夫定组(78%±5%)及反义LNA组(47%±8%)(P<0.05, 图3).

2.5 反基因LNA对肝、肾功能的影响 HE切片染色观察各组小鼠肝脏(图4)、肾(图5)组织结构无明显改变, 检测反基因LNA组血清Alb、ALT、BUN、Cr分别为32.2±2.6、103.0±6.7、5.06±0.47、13.0±1.1, 与对照组相比, 差异无统计学意义(P>0.05), 说明反基因LNA对小鼠的肝肾功能及其组织结构均无明显影响.

3 讨论

HBV在病毒分类上属嗜肝DNA病毒科, 是一种小的有包膜的病毒. 目前, HBV可被分为A-J共10种基因型[20,21], 每种基因型又可进一步分为若干个基因亚型. 流行于我国的HBV基因型主要为B和C基因型[22,23], 其中, B型又以B_2亚型为主, 主要流行于广西、广东、海南等南方地区; C型主要有C_1和C_2两种亚型, 主要流行于我国北方地区. 尽管HBV基因型不同, 但基因组结构基本相似, 都是一个由约3.2 kb碱基对组成的相对松驰不完全双链DNA环状分子, 共有4个开放读码区(open reading frame, ORF), 即S区、C区、P区和X区, 其中, S区和C区的序列在各型HBV间是十分保守的, 是HBV的保守区, 也是基因治疗的理想靶位[24,25]. S区包括前S_1基因、前S_2基因和S基因, 有各自的起始密码ATG, 分别起始于第2848位、3172位和155位核苷酸, 共同终止于第833位核苷酸, 由前S_1、前S_2和S基因编码的外膜蛋白称为大蛋白, 前S_2和S基因编码的外膜蛋白为中蛋白, 由S基因编码的外膜蛋白称为小蛋白, 3种外膜蛋白共同构成HBsAg. C区包括前C和C基因, 两者有各自的起始密码ATG, 分别位于第1814和1901位核苷酸, 共同终止于第2450位核苷酸, 由前C和C基因编码HBeAg, 分泌至细胞外, C基因编码HBcAg, 可自行装配成HBV的核心颗粒. 由此

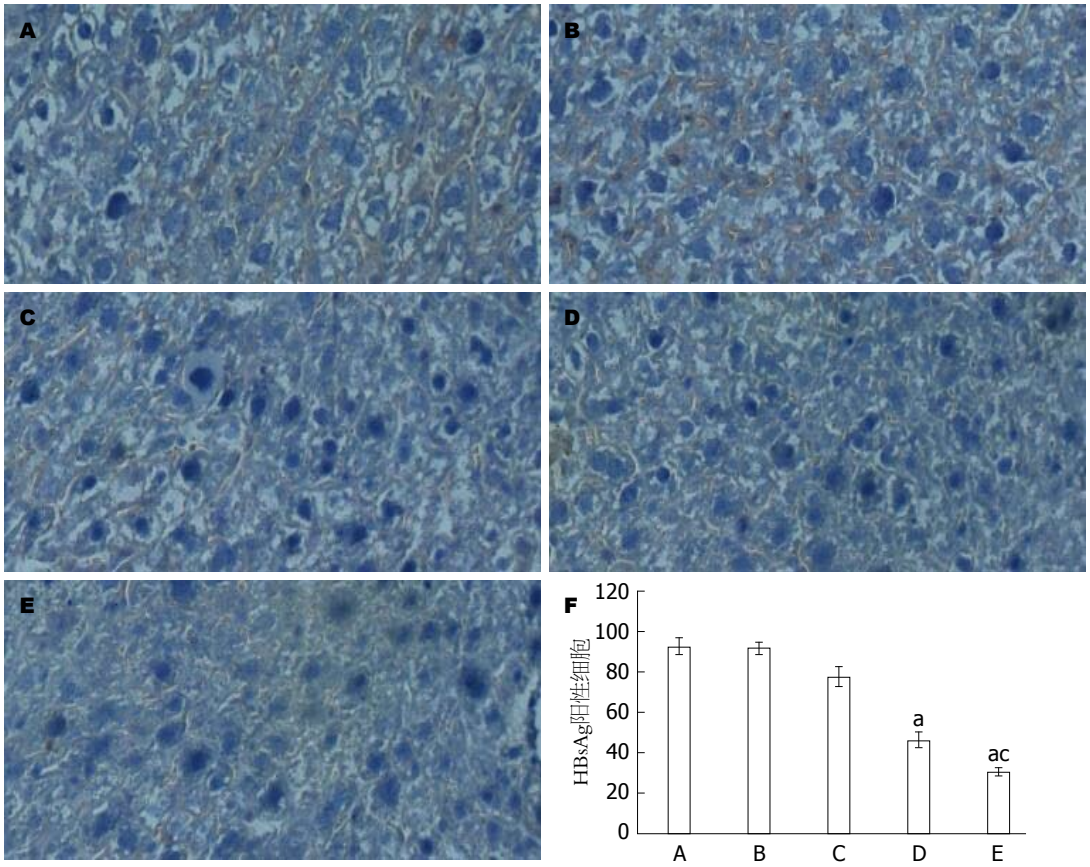


图 3　各组肝组织HBV HBsAg分布情况(DAB染色×200). A: Control; B: USQ; C: LAM; D: Anti-S-LNA; E: Anti-G-LNA; F: 各组肝组织HBV HBsAg阳性细胞率. $^{a}P<0.01$ *vs* Control、USQ、LAM; $^{c}P<0.05$ *vs* Anti-S-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

名词解释

反基因治疗(antigene therapy): 由特定寡聚脱氧核苷酸与靶dsDNA同聚嘧啶或同聚嘌呤区专一性结合形成局部三螺旋结构, 阻止靶DNA与聚合酶、转录因子等蛋白结合, 从而实现抑制靶基因复制与表达的目的. 为了跟mRNA单链分子为作用靶位的反义核酸技术相区别, 故称之为反基因技术(或疗法).

可见, S区和C区编码的蛋白不仅与病毒装配和分泌过程有关, 还与诱导宿主机体免疫应答反应有关[26-28]. 目前认为, 病毒性肝炎发展的“启动或控制点”受病毒和宿主两方面因素影响, 病毒的活性及宿主机体免疫状态变化等均可诱发重症肝炎的发生、发展[29,30]. 一方面, 病毒复制活性增强, 引起病毒抗原(如HBsAg、HBeAg、HBcAg等)表达量增高, 病毒装配、成熟和分泌过程加快, 引起肝细胞弥漫性感染; 另一方面, 病毒抗原诱导宿主特异性细胞免疫应答反应, 导致肝炎病情加重. 由此推测, 抑制病毒保守区S和C区的基因表达, 有可能降低病毒抗原的合成, 进而影响病毒装配、成熟和分泌过程, 最终可能抑制病毒的复制.

本研究针对HBV S基因同聚嘌呤区设计合成反基因LNA分子, 由阳离子脂质体介导转染HBV转基因小鼠, 通过检测血清中的HBV DNA和HBsAg含量等指标来评价其疗效. 结果显示, 给药后第7天HBV DNA、HBsAg抑制率分别达到61.46%和57.76%, 且抑制作用随时间呈递增趋势, 明显高于无关序列组和拉米夫定组, 与反义LNA组(47.83%、42.48%)相比也有较显著差异. 对HBV S基因mRNA、肝组织切片中HBsAg阳性细胞均有明显的抑制作用. 总的来说, 针对HBV S基因同聚嘌呤区设计合成反基因LNA分子在复制、转录和翻译水平上均对HBV有显著的抑制作用, 提示LNA分子能有效通过核孔进入细胞核内, 识别并结合到HBV S基因的同聚嘌呤区形成三链杂交分子, 从而“封闭”病毒基因的转录和表达, 其作用机制有待进一步研究. 与反义治疗相比, 反基因治疗具有从源头阻断病毒基因复制与转录的优势, 有望在肝细胞核内直接干预病毒DNA的复制与转录, 解决反义治疗出现的停药“反弹”问题.

此外, 对反基因LNA治疗后小鼠的肝、肾切片做HE染色, 检测血清肝肾功能指标, 与对照组相比未发生病理改变, 说明反基因LNA对小鼠的肝、肾功能及其组织结构均无明显影响.

同行评价

本文有较好的创新性与科学性, 课题新颖, 利用反基因锁核酸干扰目的基因的转录与复制, 从而抑制其复制与表达, 利用小鼠进行一系列的实验和验证, 科学严谨, 令人信服.

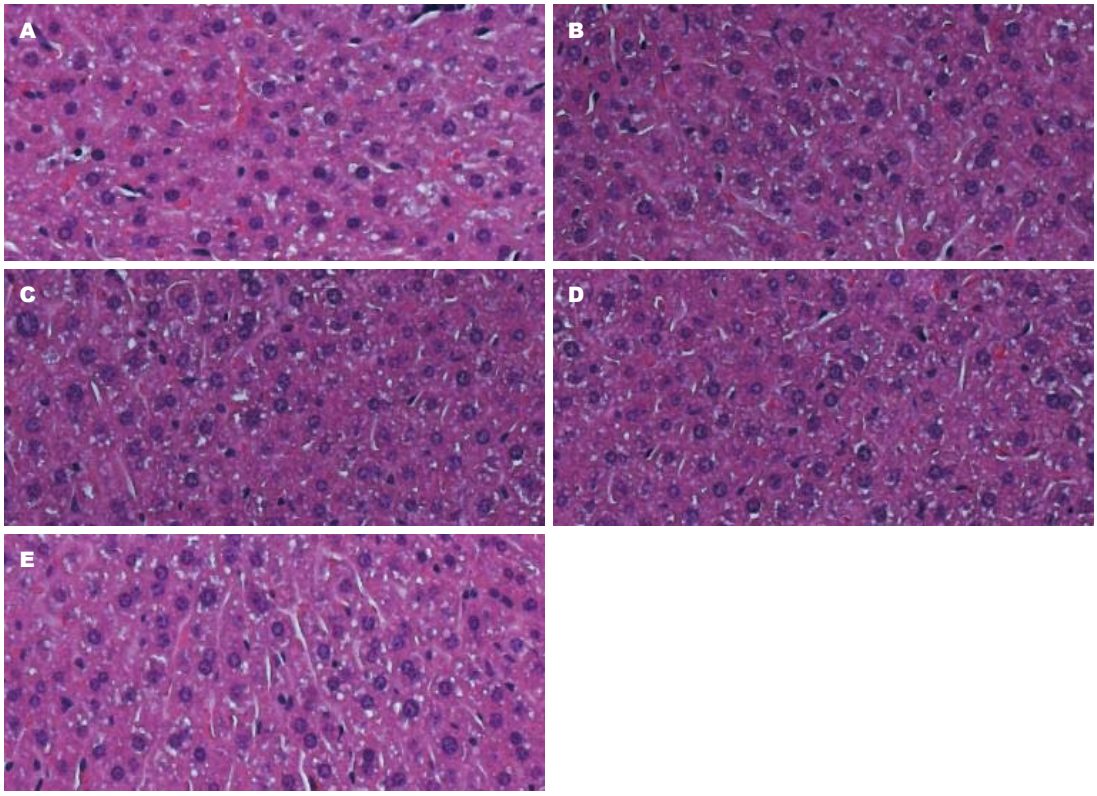


图 4　各组肝脏切片细胞形态学检测结果(HE × 200). A: Control; B: USQ; C: LAM; D: Anti-S-LNA; E: Anti-G-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组.

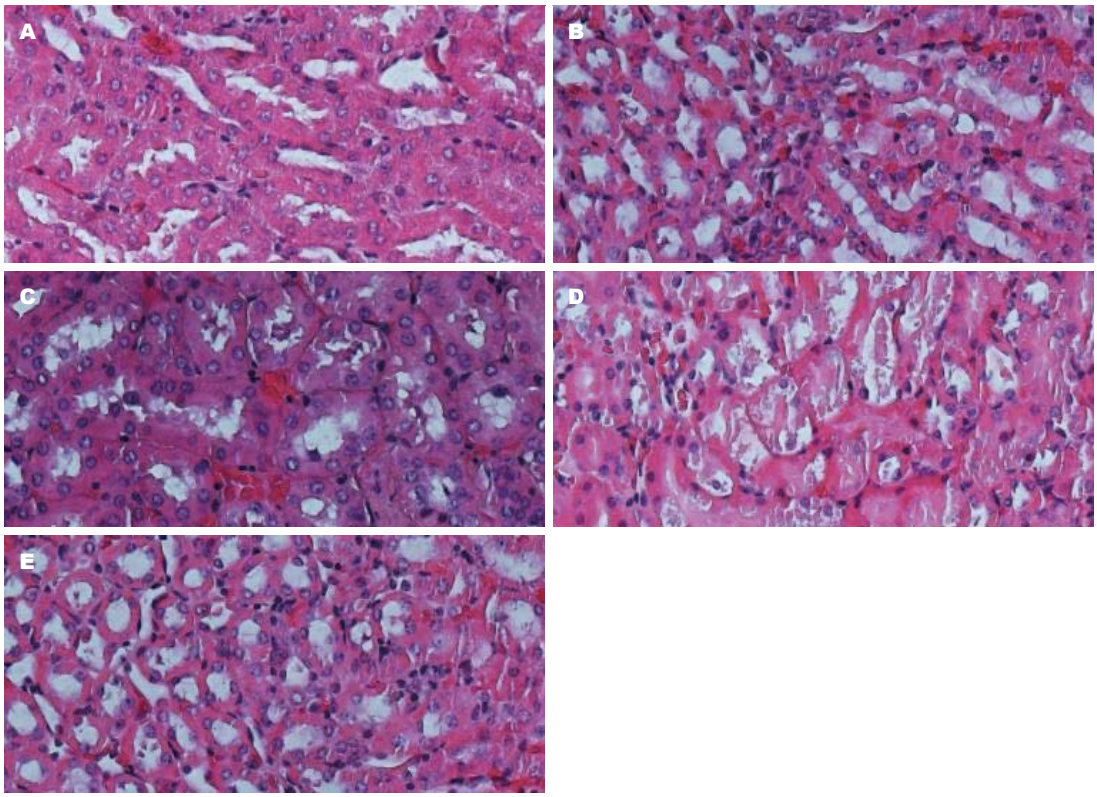


图 5　各组肾脏切片细胞形态学检测结果(HE × 200). A: Control; B: USQ; C: LAM; D: Anti-S-LNA; E: Anti-G-LNA. Control: 空白对照组; USQ: 无关序列对照组; LAM: 拉米夫定对照组; Anti-S-LNA: 反义锁核酸对照组; Anti-G-LNA: 反基因锁核酸组.

总之, 针对S基因同聚嘌呤区的反基因LNA分子, 体内能有效抑制HBV的复制, 既为HBV治疗提供有效靶位, 也为反基因治疗提供理论和实验依据.

志谢: 感谢邹佳俊老师、右江民族医学院检验中心老师给予的大力帮助.

4 参考文献

1 Okada M, Enomoto M, Kawada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 Aug 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28752768 DOI: 10.1080/17474124.2017.1361822]

2 Yu Y, Ai J, Zhang W. Current clinical evidence for nucleos(t)ide analogues in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 925-937 [PMID: 28661190 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343665]

3 Lin CL, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 85-92 [PMID: 26725903 DOI: 10.1111/liv.13003]

4 Soriano V, Barreiro P, Benitez L, Peña JM, de Mendoza C. New antivirals for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 843-851 [PMID: 28521532 DOI: 10.1080/13543784.2017.1333105]

5 Saito K, Shimada N, Maruyama A. Cooperative enhancement of deoxyribozyme activity by chemical modification and added cationic copolymer. *Sci Technol Adv Mater* 2016; 17: 437-442 [PMID: 27877894 DOI: 10.1080/14686996.2016.1208627]

6 Hara T, Kodama T, Takegaki Y, Morihiro K, Ito KR, Obika S. Synthesis and Properties of 7-Deazapurine- and 8-Aza-7-deazapurine-Locked Nucleic Acid Analogues: Effect of the Glycosidic Torsion Angle. *J Org Chem* 2017; 82: 25-36 [PMID: 27958739 DOI: 10.1021/acs.joc.6b02525]

7 Nahar S, Singh A, Morihiro K, Moai Y, Kodama T, Obika S, Maiti S. Systematic Evaluation of Biophysical and Functional Characteristics of Selenomethylene-Locked Nucleic Acid-Mediated Inhibition of miR-21. *Biochemistry* 2016; 55: 7023-7032 [PMID: 27992999 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00895]

8 Xu Y, Villa A, Nilsson L. The free energy of locking a ring: Changing a deoxyribonucleoside to a locked nucleic acid. *J Comput Chem* 2017; 38: 1147-1157 [PMID: 28101966 DOI: 10.1002/jcc.24692]

9 Li M, Hongyan C, Huaxing Z, Wei L, Daru L. Locked nucleic acid couples with Fok I nucleases to target and cleave hepatitis B virus's gene in vitro. *Yi Chuan* 2016; 38: 350-359 [PMID: 27103458 DOI: 10.16288/j.yczz.15-435]

10 Guérard M, Andreas Z, Erich K, Christine M, Martina MB, Christian W, Franz S, Thomas S, Yann T. Locked nucleic acid (LNA): Based single-stranded oligonucleotides are not genotoxic. *Environ Mol Mutagen* 2017; 58: 112-121 [PMID: 28295562 DOI: 10.1002/em.22076]

11 Pabon-Martinez YV, Xu Y, Villa A, Lundin KE, Geny S, Nguyen CH, Pedersen EB, Jørgensen PT, Wengel J, Nilsson L, Smith CIE, Zain R. LNA effects on DNA binding and conformation: from single strand to duplex and triplex structures. *Sci Rep* 2017; 7: 11043 [PMID: 28887512 DOI: 10.1038/s41598-017-09147-8]

12 Deng YB, Qin HJ, Luo YH, Liang ZR, Zou JJ. Antiviral effect of hepatitis B virus S/C gene loci antisense locked nucleic acid on transgenic mice in vivo. *Genet Mol Res* 2015; 14: 10087-10095 [PMID: 26345946 DOI: 10.4238/2015.August.21.16]

13 邓益斌, 农乐根, 韦叶生. 针对乙肝病毒前C/C双靶区反义锁核酸在转基因鼠体内抗病毒效果. 生物医学工程学杂志 2013; 30: 828-832

14 邓益斌, 温旺荣. 反义锁核酸在转基因小鼠体内阻断乙肝病毒C基因表达. 基础医学与临床 2013; 33: 854-858

15 邓益斌, 张梁, 王燕菲. HBV S基因反义锁核酸抑制病毒体外复制. 基础医学与临床 2010; 30: 360-363

16 邓益斌, 王燕菲. 针对HBV S基因mRNA反义锁核酸设计及其在2.2.15细胞内的抗病毒作用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3497-3501 [DOI: 10.11569/wcjd.v17.i34.3497]

17 Deng YB, Qin HJ, Luo YH, Liang ZR, Zou JJ. Blocking the expression of the hepatitis B virus S gene in hepatocellular carcinoma cell lines with an anti-gene locked nucleic acid in vitro. *Genet Mol Res* 2015; 14: 5445-5451 [PMID: 26125740 DOI: 10.4238/2015.May.22.14]

18 邓益斌, 温旺荣. 反基因锁核酸体外抑制乙肝病毒前S_1基因表达. 基础医学与临床 2013; 33: 722-725

19 邓益斌, 罗艳红, 邹佳峻, 王春芳, 温旺荣. 反基因锁核酸体外阻断乙肝病毒前S2基因表达. 现代生物医学进展 2013; 13: 3641-3644

20 Yu H, Yuan Q, Ge SX, Wang HY, Zhang YL, Chen QR, Zhang J, Chen PJ, Xia NS. Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype "I". *PLoS One* 2010; 5: e9297 [PMID: 20174575 DOI: 10.1371/journal.pone.0009297]

21 Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009; 83: 10538-10547 [PMID: 19640977 DOI: 10.1128/JVI.00462-09]

22 22钟大妮, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 宁秋悦. 广西地区乙肝病毒基因分型与临床表现及机体免疫功能关系的研究. 中国医学创新 2013; 10: 1-3

23 Li S, Wang Z, Li Y, Ding G. Adaptive evolution of proteins in hepatitis B virus during divergence of genotypes. *Sci Rep* 2017; 7: 1990 [PMID: 28512348 DOI: 10.1038/s41598-017-02012-8]

24 Zong L, Qin Y, Jia H, Ye L, Wang Y, Zhang J, Wands JR, Tong S, Li J. Differential regulation of hepatitis B virus core protein expression and genome replication by a small upstream open reading frame and naturally occurring mutations in the precore region. *Virology* 2017; 505: 155-161 [PMID: 28260621 DOI: 10.1016/j.virol.2017.02.020]

25 Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 1997; 233: 374-381

[PMID: 9217060 DOI: 10.1006/viro.1997.8594]
26 Boeijen LL, Hoogeveen RC, Boonstra A, Lauer GM. Hepatitis B virus infection and the immune response: The big questions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 265-272 [PMID: 28774408 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.05.003]
27 Peters MG, Locarnini S. New Direct-Acting Antiviral Agents and Immunomodulators for Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2017; 13: 348-356 [PMID: 28690451]
28 Mormile MDR. Hepatitis B vaccine non response: A predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses* 2017; 104: 45-47 [PMID: 28673589 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.05.020]
29 Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umumura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med* 2016; 4: 337 [PMID: 27761441 DOI: 10.21037/atm.2016.08.54]
30 Malecki M, Putzer E, Quach C, Dodivenaka C, Tombokan X. Novel paradigm for immunotherapy of ovarian cancer by engaging prophylactic immunity against hepatitis B virus. *Clin Transl Med* 2016; 5: 44 [PMID: 27905089 DOI: 10.1186/s40169-016-0125-2]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2791-2797

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2791

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

基础研究 BASIC RESEARCH

母体甲基供体缺乏对子代小鼠结肠炎发生影响的研究

张 蕊, 马玉萍, 刘文天

背景资料
目前研究发现在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中存在许多基因的异常甲基化, 因此UC可能由于DNA甲基化改变致病. 母鼠子宫中低叶酸会降低成年子鼠肠道总体甲基化水平. 炎症性肠病患者的干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)甲基化水平在结肠黏膜中低于外周血T细胞.

张蕊, 刘文天, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

马玉萍, 邢台市人民医院消化科 河北省邢台市 054000

张蕊, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本研究由刘文天提出设计理念并指导完成; 实验与数据分析由张蕊与马玉萍完成; 文章由张蕊撰写.

通讯作者: 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. lwentian64@163.com
电话: 022-60363800

收稿日期: 2017-09-21
修回日期: 2017-09-30
接受日期: 2017-10-17
在线出版日期: 2017-11-08

Effect of maternal methyl donor deficient diet on experimental colitis in rat offsprings

Rui Zhang, Yu-Ping Ma, Wen-Tian Liu

Rui Zhang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Yu-Ping Ma, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2017-09-21
Revised: 2017-09-30
Accepted: 2017-10-17
Published online: 2017-11-08

Abstract

AIM

To investigate whether maternal methyl donor deficiency promotes the pathogenesis and development of ulcerative colitis (UC) by affecting DNA methylation.

METHODS

Maternal BALB/c mice were fed either a normal diet (C) or a methyl donor deficiency diet (D) from one month before pregnancy until the offspring weaned. Young mice were given dextran sulfate sodium (DSS) or purified water as drink water for five days. The young mice were randomly divided into four groups: C/DSS-, D/DSS-, C/DSS+, and D/DSS+. The degree of colonic inflammation was evaluated; serum folate, vitamin B12, and homocysteine (Hcy) were determined; the expression of interferon-γ (IFN-γ) in the colonic mucosa was detected; and the methylation level of CpG islands in the *IFNG* promoter was determined.

RESULTS

The disease activity index (DAI) was significantly higher in the D/DSS+ group than in the C/DSS+ group (3.22 ± 0.55 *vs* 2.22 ± 0.50, $P < 0.01$). Compared to the normal diet group, the methyl donor deficient diet group had significantly lower serum levels of folic acid (8.87 nmol/L ± 1.11 nmol/L *vs* 11.34 nmol/L ± 0.31 nmol/L, $P < 0.01$) and vitamin B12 (409.2 ng/L ± 56.27 ng/L *vs* 676.1 ng/L ± 1.66 ng/L, $P < 0.01$) and significantly higher Hcy (8.45 μmol/L ± 0.35 μmol/L *vs* 6.77 μmol/L ± 0.36 μmol/L, $P < 0.01$). The IFN-γ expression in the colonic mucosa was significantly higher in the C/DSS+ and D/DSS+ groups than in the C/DSS- and D/DSS- groups (5.3 ± 1.2 *vs* 10.6 ± 10.8, $\chi^2 = 14.517$, $P < 0.01$). The expression level of IFN-γ in the colonic mucosa of DSS+ groups was positively related to the degree of inflammation ($r = 0.853$,

同行评议者
高峰, 主任医师, 新疆维吾尔自治区人民医院消化专业; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 杨柏霖, 教授, 主任医师, 南京中医药大学附属医院肛肠科

0.840; P = 0.031, 0.036; P < 0.05). There were no significant differences in the methylation level of all CpG sites or same CpG sites among the four samples.

CONCLUSION

Methyl donor deficient diet may cause aggravated experimental colitis by increasing the expression of IFN-γ. The abnormal expression of IFN-γ in the colonic mucosa has no relationship with hypo-methylation of CpG islands in the *IFNG* promoter.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Methyl donor; DNA methylation; Interferon-γ

Zhang R, Ma YP, Liu WT. Effect of maternal methyl donor deficient diet on experimental colitis in rat offsprings. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2791-2797 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2791.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2791

摘要

目的

探讨母鼠饮食中甲基供体含量的缺乏是否可能通过影响干扰素γ(interferon γ, *IFN-γ*)基因的甲基化参与子代鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生及发展.

方法

从母鼠孕前1 mo至生产子鼠哺乳期结束, 分别给予母鼠(Balb/c)正常饮食和甲基供体(叶酸、维生素B12)缺乏饮食. 随后母鼠所产子代小鼠分别给予葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)溶液和纯净水作为饮用水. 实验子鼠被随机分为4组: 标准饮食无DSS处理组(C/DSS-)、甲基供体缺乏饮食无DSS处理组(D/DSS-)、标准饮食DSS处理组(C/DSS+)、甲基供体缺乏饮食DSS处理组(D/DSS+). 处理5 d后, 评价子鼠结肠黏膜炎症程度, 检测血清叶酸、维生素B12和同型半胱氨酸, 并检测肠组织IFN-γ表达以及干扰素γ基因(interferon γ gene, *IFNG*)启动子区CpG岛基因甲基化水平.

结果

D/DSS+组小鼠较C/DSS+组的结肠黏膜炎性活动指数(disease activity index, DAI)显著增高(3.22±0.55 *vs* 2.22±0.50, P<0.01). D/DSS+和D/DSS-组与C/DSS+和C/DSS-组相比, 血清叶酸(8.87 nmol/L±1.11 nmol/L *vs* 11.34 nmol/L±0.31 nmol/L, P<0.01)、维生素B12(409.2 ng/L±56.27 ng/L *vs* 676.1 ng/L±51.66 ng/L, P<0.01)显著降低, 同型半胱氨酸显著增高(8.45 μmol/L±0.35 μmol/L *vs* 6.77 μmol/L±0.36 μmol/L, P<0.01). C/DSS+和D/DSS+组IFN-γ表达较C/DSS-和D/DSS-组显著增高(5.3±1.2 *vs* 10.6±10.8, χ^2 = 14.517, P = 0.001, P<0.01), DSS+组的IFN-γ表达水平与结肠炎症程度正相关(r = 0.853, 0.840; P = 0.031, 0.036; P<0.05). 子鼠结肠黏膜中的*IFNG*启动子区总体甲基化水平以及同一位点的甲基化水平, 4组之间相比无统计学差异(P>0.05).

结论

母体孕期及哺乳期饮食中甲基供体缺乏可能通过结肠黏膜中IFN-γ表达增高导致子鼠结肠黏膜炎症严重程度增加. 子鼠结肠黏膜中IFN-γ的表达异常与*IFNG*启动子区的甲基化无明显相关性, 可能是其他途径导致的.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 甲基供体; 基因甲基化; 干扰素γ

核心提要: 母体孕期及哺乳期饮食中甲基供体缺乏可能通过结肠黏膜中干扰素γ(interferon γ, IFN-γ)表达增高导致子鼠结肠黏膜炎症严重程度增加. 子鼠结肠黏膜中IFN-γ的表达异常与*IFN-γ*基因启动子区的甲基化无明显相关性, 可能是其他途径导致引起.

张蕊, 马玉萍, 刘文天. 母体甲基供体缺乏对子代小鼠结肠炎发生影响的研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2791-2797 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2791.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2791

0 引言

遗传易感性、环境、机体免疫相互作用, 共同参与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病过程, 但其发病机制不明. DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰方式, 其不改变DNA序列仅导致表型的改变从而影响疾病. 本研究将从表观遗传学方面探讨UC发病机制. 目前认为, 营养和膳食因素可以通过两种机制影响基因甲基化: (1)改变S-腺苷甲

研发前沿

目前研究表明叶酸缺乏可以加重UC发病, 补充叶酸可以治疗和缓解UC. DNA甲基化相关的膳食营养如何影响UC患者体内DNA甲基化水平, 通过什么通路或途径参与UC发病是亟待研究的问题.

相关报道
对于DSS诱导的小鼠结肠炎模型, 使用甲基化抑制物可以加重结肠炎症程度, 然而补充叶酸后, 小鼠的结肠炎症反应得到改善. 但是并没有研究证实叶酸与UC的肠道某些基因的特异性甲基化有相关性, 如IFNG的甲基化.

硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的含量; (2)改变甲基化过程中DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTS)活性. 叶酸等甲基供体能够调节母体表观遗传机制[1], 进而调节表观基因组, 产生表型和疾病易感性的差异[2]. 此外以小鼠为模型的研究表明, 母体DNA甲基化能够通过孕期营养干预(如补充叶酸)而改变, 从而改变子代表型[3].

在UC动物模型中发现, 干扰素γ(interferon γ, IFN-γ)对于黏膜炎症的产生、发展和维持都起到重要作用. 与正常对照组相比, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的结肠黏膜中干扰素γ基因(interferon γ gene, *IFNG*)甲基化水平降低[4], 但是导致结肠黏膜IFNG低甲基化的原因尚不清楚. 因此, 推测由于母体叶酸、维生素B12和甲硫氨酸等甲基供体的缺乏可能改变SAM的含量, 直接导致*IFN*基因低甲基化改变, 使IFN-γ高表达, 进而参与了UC的发病.

1 材料和方法

1.1 材料 选择SPF级健康♀(n = 16)及♂7周龄(n = 8)Balb/c小鼠, 饲养于实验动物中心, 所有动物实验方案遵守天津医科大学实验动物伦理委员会相关规定. 饲养环境: 通风良好, 环境温度24 ℃±1 ℃, 相对湿度55%±5%, 灯光控制在明暗各12 h, 饮食水量充足且不限. 主要试剂和仪器: 甲基供体缺乏和标准小鼠饲料(北京华阜康生物科技有限公司); 葡聚糖硫酸钠(美国MP Biomedicals公司); 小鼠叶酸、维生素B12、同型半胱氨酸酶联免疫检测试剂盒(北京方程嘉鸿科技有限公司); 组织DNA提取试剂盒(天根生化公司); 扩增引物(上海赛百胜基因技术有限公司); EZ DNA Methylation-Gold Kit(ZYMO); 通用型SP免疫组织化学染色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司); 兔抗鼠IFN-γ多克隆抗体(北京博奥森生物科技有限公司); PCRmix体系、T7 RNA and DNA Polymerase、RNaseA、MassARRAY系统(Sequenom公司)光学显微镜(日本Olympus公司); 低温高速离心机(德国Eppendorf公司); 酶标仪(爱普生有限公司); 稳压稳流电泳仪(北京通用分析仪器厂); 全自动凝胶成像系统(上海天能科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 造模: ♀鼠于孕前1 mo分别喂养标准饮食(C, n = 8)和甲基供体缺乏饮食(D, 无叶酸、胆碱、维生素B12和甲硫氨酸, n = 8), 1 mo后与♂鼠交配, 用阴道栓测定雌鼠是否怀孕, 将怀孕的雌鼠隔离并持续喂养之前相同饮食至所产子鼠断乳, 所有子代小鼠于产后21 d断乳. 随后两组子鼠分别随机取6只, 以葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)溶液作为饮用水5 d, 诱导子代小鼠实验性结肠炎, 其余子鼠作为对照组给予纯净水. 此时实验小鼠共分为4组, 每组6只(图1): (1)标准饮食未用DSS组(C/DSS-); (2)甲基供体缺乏饮食未用DSS组(D/DSS-); (3)标准饮食并用DSS组(C/DSS+); (4)甲基供体缺乏饮食并用DSS组(D/DSS+).

1.2.2 样本处理及保存: 一般情况, 观察各组子代小鼠的毛发光泽, 精神状态, 活动情况, 饮食情况以及大便和体质量变化. 所有子鼠在麻醉状态下眼球取血, 外周血在室温下静置4-6 h, 待凝固后1500 r/min离心10 min, 分离血清于-80 ℃低温冰箱保存. 眼球取血后处死子鼠, 立即暴露腹腔取出所有结肠组织, 用PBS磷酸盐缓冲液洗净后, 一半置于40 g/L甲醛溶液, 一半置于液氮速冻, 置入-80 ℃冰箱保存.

1.2.3 血清甲基供体检测: 血清叶酸、维生素B12、同型半胱氨酸的测定采用酶联免疫吸附法检测三项指标, 全部使用酶联免疫检测试剂盒测定. 具体步骤参照试剂盒说明.

1.2.4 子代小鼠结肠黏膜炎症程度和组织学评价: 子代小鼠在DSS处理第1天开始, 每天观察并记录小鼠体质量、粪便性状、活动情况及肛周出血程度. 参数包括体质量减轻评分、粪便性状评分和便血程度评分, 通过以上参数计算结肠黏膜炎性活动指数(disease activity index, DAI)[5], DAI = 1/3总评分, 分数范围0-4分. 组织学评分 = 受累范围×(组织损伤分级评分+炎性细胞浸润程度评分), 最高分为8分[6].

1.2.5 肠黏膜组织IFN-γ表达: 采用免疫组织化学SP方法检测IFN-γ在肠黏膜组织中的表达. 位于结肠黏膜组织上皮细胞和肠腺之间, 染色呈黄棕色颗粒的间质炎性细胞为阳性细胞. 每张切片中随机选择5个高倍镜视野, 共计数500个细胞, 根据500个细胞中阳性细胞占总细胞的百分比和阳性细胞染色强度程度进行评分.

1.2.6 DNA提取及浓度测定: 按照组织基因组DNA 提取试剂盒说明进行操作, 加入蛋白酶使肠道黏膜组织蛋白溶解, 裂解液裂解细胞核

表 1　血清叶酸、维生素B12和同型半胱氨酸浓度

分组	C/DSS−	D/DSS−	C/DSS+	D/DSS+
叶酸(nmol/L)	11.33 ± 0.29	8.47 ± 1.32[b]	11.34 ± 0.35	9.27 ± 0.77[b]
维生素B12(ng/L)	678.90 ± 62.17	401.70 ± 38.80[b]	673.20 ± 44.56	416.70 ± 72.22[b]
同型半胱氨酸(μmol/L)	6.77 ± 0.40	8.35 ± 0.37[b]	6.77 ± 0.36	8.55 ± 0.33[b]

[b]*P*<0.01 *vs* C/DSS−、C/DSS+.

创新盘点
本文将缺乏甲基供体的子代小鼠结肠炎模型造模成功，证实了母体甲基供体的缺乏能够使子鼠体内IFN-γ表达增多，加剧子代鼠实验性结肠炎，但IFN-γ异常与*IFNG*基因启动子区CpG位点甲基化水平无相关性.

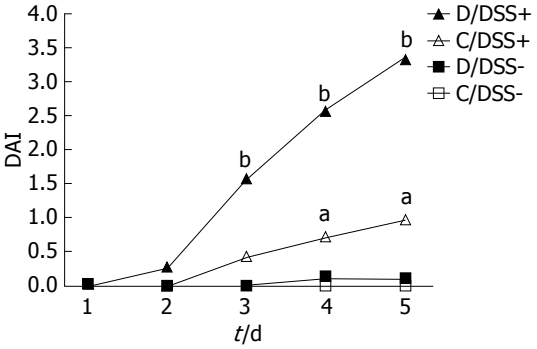


图 1　甲基供体缺乏饮食对DAI的影响. [a]*P*<0.05 *vs* C/DSS−组; [b]*P*<0.01 *vs* C/DSS+组. DAI: 结肠黏膜炎性活动指数.

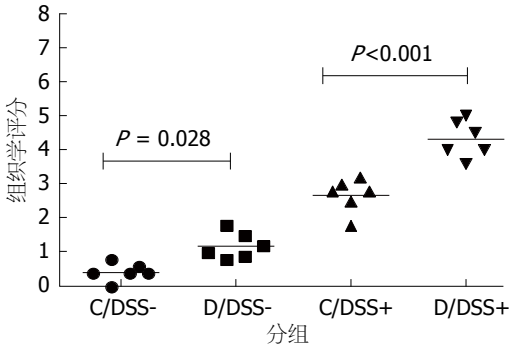


图 2　甲基供体缺乏饮食对组织学评分的影响.

后沉淀DNA, 乙醇洗涤后用DNA溶解液溶解. DNA溶液稀释100倍, 用分光光度计分析DNA的纯度.

1.2.7 Sequenom MassArray甲基化检测: 使用亚硫酸盐将样本中DNA未甲基化的胞嘧啶(C)全部转化为尿嘧啶(U), 使用一对特殊引物PCR扩增样本, 得到带有T7RNA聚合酶启动子序列的扩增产物, 在体外转录体系中, 用T7RNA聚合酶将产物转录为RNA片段. 由于RNaseA能够特异性识别并切割RNA中U3'端, 将RNA片段切割成带有CpG位点的小片段, 最后在MassArray飞行质谱分析系统上检测产物的甲基化程度.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行统计学数据分析, 呈正态分布的计量资料以mean±SD表示并进行*t*检验, 计数资料组间比较采用χ^2检验, 相关性分析采用Spearman相关分析. *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 血清甲基供体检测 与标准饮食组(C/DSS-和C/DSS+组)相比, 甲基供体缺乏饮食组(D/DSS-和D/DSS+组)的子代小鼠血清叶酸(8.87 nmol/L±1.11 nmol/L *vs* 11.34 nmol/L±0.31 nmol/L, *P*<0.01)和维生素B12(409.2 ng/L±56.27 ng/L *vs* 676.1 ng/L±51.66 ng/L, *P*<0.01)显著降低, 同型半胱氨酸(8.45±0.35 *vs* 6.77±0.36 μmol/L, *P*<0.01)显著增高, 以上差异均有统计学意义(表1).

2.2 结肠黏膜炎严重程度的比较 甲基供体缺乏饮食组的小鼠结肠黏膜炎症程度较高, 主要表现在D/DSS+组较C/DSS+组的DAI显著增高(3.22±0.55 *vs* 2.22±0.50, *P*<0.01); C/DSS+组较C/DSS-组的DAI高(0.97±0.25 *vs* 0.01±0.01, *P*<0.05); C/DSS-组和D/DSS-组的DAI无统计学差异(图1). 组织学评分发现, D/DSS-组评分高于C/DSS-组(1.19 *vs* 0.43, *P*<0.05), D/DSS+组明显高于C/DSS+组(4.30 *vs* 2.67, *P*<0.05, 图2, 图3).

2.3 结肠黏膜组织IFN-γ的表达水平 小鼠结肠黏膜组织中IFN-γ在C/DSS+和D/DSS+组表达较C/DSS-和D/DSS-组明显增高, 具有显著性差异(5.3±1.2 *vs* 10.6±10.8, χ^2 = 14.517, *P* = 0.001, *P*<0.01), D/DSS+组与C/DSS+组比较, 差异有统计学意义(4.3±0.5 *vs* 11.7±9.6, χ^2 = 6.791, *P* = 0.034, *P*<0.05, 图4). 且C/DSS+组和D/DSS+组的IFN-γ表达与DAI呈正相关(*r* = 0.853, 0.840; *P* = 0.031, 0.036; *P*<0.05).

2.4 结肠组织IFNG甲基化检测结果 CpG位点分别有-99、-180、-269、-283、-303、-423、-431、-442、-492共9个位点, 其中-180、-423

应用要点
叶酸等靶向DNA甲基化的化合物将会成为一种有效、低廉、安全的预防和治疗UC的方法.

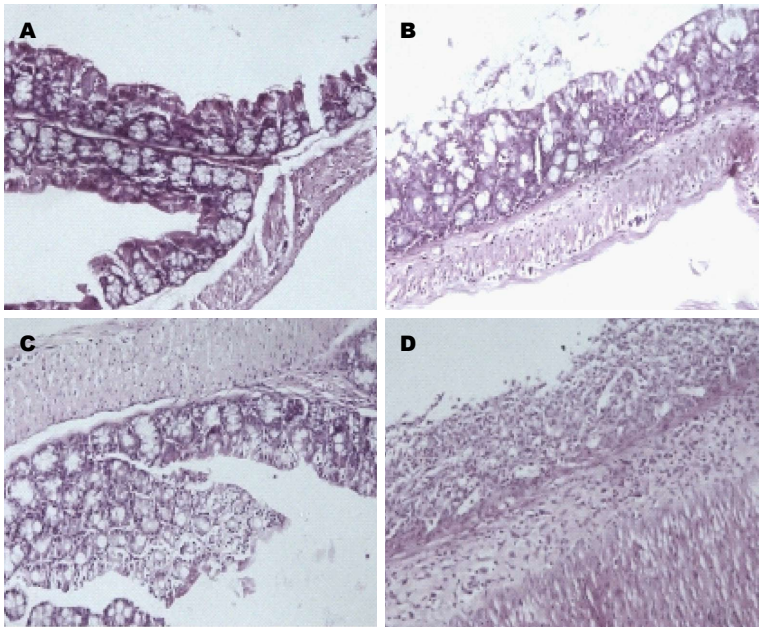


图 3　4组小鼠结肠黏膜HE染色结果(40×). A: C/DSS−组; B: D/DSS−组; C: C/DSS+组; D: D/DSS+组.

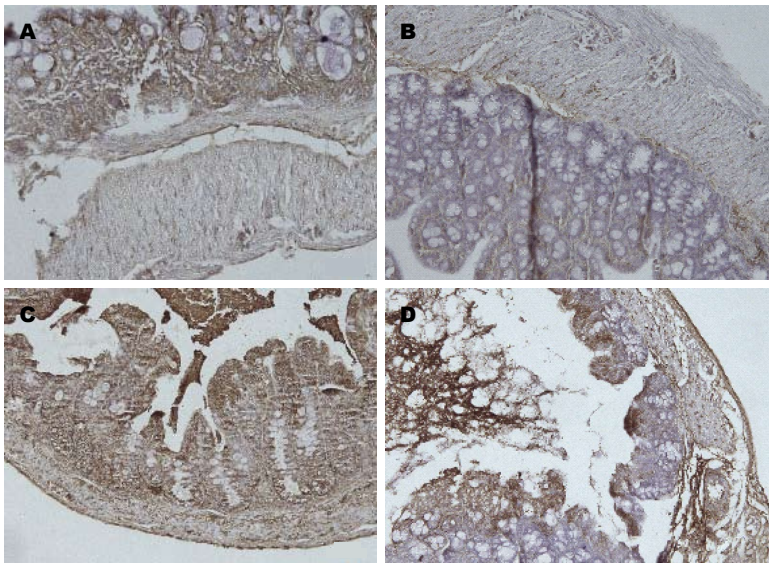


图 4　4组小鼠结肠黏膜IFN-γ表达免疫组织化学染色结果(40×). A: C/DSS−组; B: D/DSS−组; C: C/DSS+组; D: D/DSS+组. IFN−γ: 干扰素γ.

两个位点未能得到检测结果, IFNG甲基化水平的最低值出现在D/DSS-组的CpG-442位点, 为0.06(图5). 4组子鼠之间结肠黏膜中IFNG基因启动子区总体甲基化水平相比较, 无明显统计学差异(P>0.05, 图6). 四组子鼠结肠黏膜中IFNG基因启动子区同一CpG位点的甲基化水平比较, 亦无明显统计学差异(P>0.05, 图7).

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种非特异性炎症性疾病, 为了有效预防疾病发生和探索有效治疗方案, 关于IBD发病机制的研究越来越多. 近年来, 许多观点认为溃疡性结肠炎的发病是机体与环境间相互作用的结果, 其中, 膳食营养在疾病发生发展中发挥重要作用. 以往的研究表明叶酸和维生素B12缺乏与子代低出生体质量、中心性肥胖、脂肪肝和心肌肥大相关[7], 饮食中叶酸缺乏可能是导致UC发病率增高的原因, 但叶酸是否参与其发病机制尚不明确[8]. 本研究结果表明在同样DSS诱导下, 母体孕期及哺乳期饮食中甲基供体缺乏可以使子代小鼠血清叶酸和维生素B12水平降低, 同型半胱氨酸升高. 在IBD患者

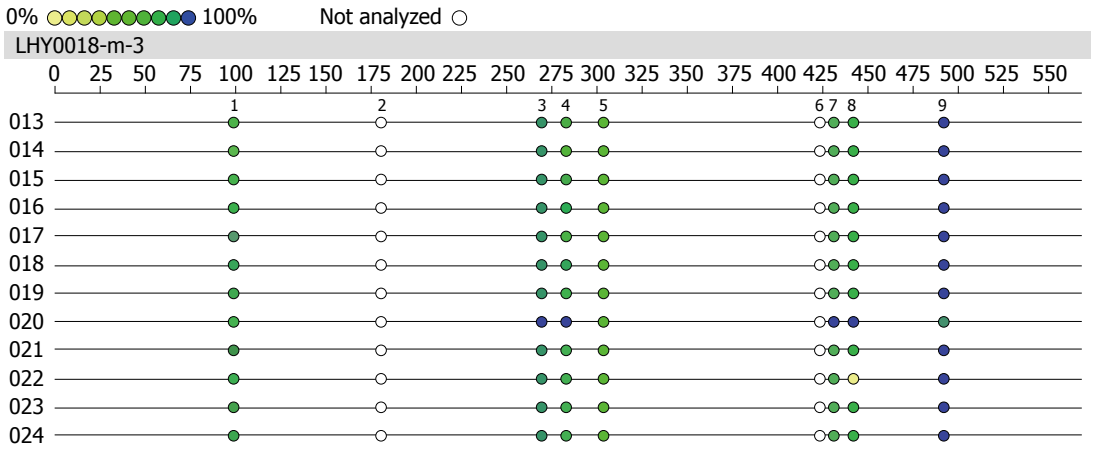


图 5 CpG位点甲基化圆点图. 从黄色到蓝色甲基化程度逐渐增加, CpG位点−180、−423未分析出来.

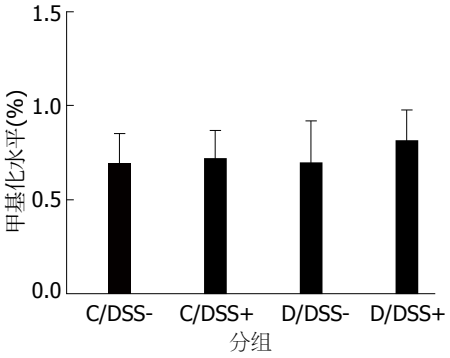


图 6 4组样本总体甲基化水平比较.

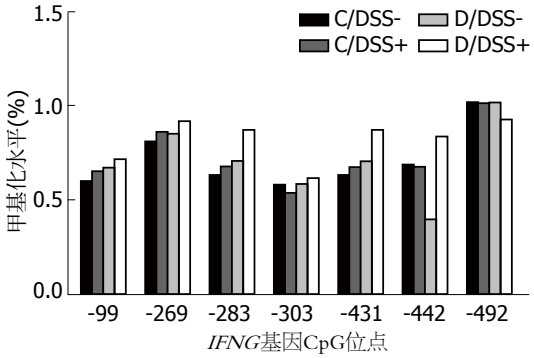


图 7 4组样本不同CpG位点甲基化水平比较.

中经常观察到高同型半胱氨酸血症[9], 同型半胱氨酸是叶酸和维生素B12缺乏的一种生物标志, 可以促进促炎细胞因子和趋化因子的分泌[10], 正常情况下, 同型半胱氨酸在叶酸和维生素B12的作用下合成蛋氨酸和四氢叶酸, 因此叶酸和维生素B12缺乏可以导致同型半胱氨酸升高.

IFN-γ是IBD等慢性炎症中重要的促炎因子[11]. 目前全基因组关联研究分析发现12q15位点的*IFNG*基因与UC发病有密切关系[12], 在此基础上, 本文对结肠黏膜IFN-γ表达和DAI进行了相关性分析, 结果显示IFN-γ与DAI正相关, 即IFN-γ可以一定程度上反映小鼠实验性结肠炎的严重程度. 母体孕期及哺乳期饮食中甲基供体缺乏, 可能通过结肠黏膜中IFN-γ表达增高的途径导致子鼠结肠黏膜炎症严重程度增加.

许多观点认为, DNA甲基化是人类复杂性自身免疫性疾病发生发展的重要影响因素. 在真核生物基因组中, DNA甲基化的过程是甲基供体SAM的甲基团通过DNMTS催化共价结合到CpG二核苷酸胞嘧啶环的碳5位点形成5-甲基胞嘧啶. 有研究报道, 实时定量PCR检测IBD患者LP-T细胞发现, *IFN-γ*基因*DNA*启动子区的甲基化水平降低5%可以导致IFN-γ表达水平增加3倍[13]. 为了研究甲基供体缺乏饮食加重实验性结肠炎的机制, 本实验检测了结肠黏膜中*IFN-γ*启动子区CpG的甲基化水平, 检测结果并未发现结肠组织IFNG甲基化水平有明显差异, 这可能是由膳食营养与DNA甲基化之间存在的组织特异性决定的, 因此通过饮食调整的DNA甲基化可能具有组织特异性[14]. 例如, 叶酸缺乏饮食的大鼠肝脏组织整体DNA低甲基化, 而脑组织高甲基化. 然而本实验只通过鼠的肠道组织提取DNA进行检测, 这就造成了实验结果有一定的局限性.

虽然本研究中母体甲基供体缺乏饮食并未导致子代小鼠*IFNG*基因启动子区CpG位点甲基化水平明显降低, 但是否存在其他影响溃疡性结肠炎发生发展的表观遗传学机制, 仍然值得进一步探讨.

名词解释

DNA甲基化: 表观遗传的修饰途径之一, 在真核生物中, 甲基供体S-腺苷甲硫氨酸的甲基团通过DNA甲基转移酶催化共价结合到CpG二核苷酸胞嘧啶环的碳5位点形成5-甲基胞嘧啶. 生物体甲基化的方式是稳定的, 可遗传的.

4 参考文献

1 Chango A, Pogribny IP. Considering maternal

同行评价

本研究探讨母鼠饮食中甲基供体含量的缺乏是否可能通过影响*IFN-γ*基因的甲基化参与子代鼠溃疡性结肠炎发生及发展, 为溃疡性结肠炎在发病机制研究提供一种新思路.

dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients* 2015; 7: 2748-2770 [PMID: 25875118 DOI: 10.3390/nu7042748]

2 Lillycrop KA, Burdge GC. Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. *J Dev Orig Health Dis* 2015; 6: 88-95 [PMID: 25857738 DOI: 10.1017/s2040174415000124]

3 McKay JA, Wong YK, Relton CL, Ford D, Mathers JC. Maternal folate supply and sex influence gene-specific DNA methylation in the fetal gut. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 1717-1723 [PMID: 21770049 DOI: 10.1002/mnfr.201100150]

4 Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross MS, Junien C. Nutri-epigenomics: lifelong remodelling of our epigenomes by nutritional and metabolic factors and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 321-327 [PMID: 17378726 DOI: 10.1515/cclm.2007.081]

5 Wang L, Jiang X, Liu X, Qian T, Chu Y. Local immune compartments are related to the severity of dextran sodium sulphate induced colitis. *Biosci Trends* 2014; 8: 242-247 [PMID: 25382439 DOI: 10.5582/bst.2014.01088]

6 Nagy-Szakal D, Mir SA, Ross MC, Tatevian N, Petrosino JF, Kellermayer R. Monotonous diets protect against acute colitis in mice: epidemiologic and therapeutic implications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 544-550 [PMID: 23085891 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182769748]

7 Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24: 279-289 [PMID: 23474063 DOI: 10.1016/j.tem.2013.01.010]

8 Leddin D, Tamim H, Levy AR. Is folate involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease? *Med Hypotheses* 2013; 81: 940-941 [PMID: 24045091 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.025]

9 Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1173-1184 [PMID: 21967576 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04864.x]

10 Robert K, Nehmé J, Bourdon E, Pivert G, Friguet B, Delcayre C, Delabar JM, Janel N. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 1405-1415 [PMID: 15887121 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.02.034]

11 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]

12 Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, McGovern DP, Wu J, Annese V, Achkar JP, Goyette P, Scott R, Xu W, Barmada MM, Klei L, Daly MJ, Abraham C, Bayless TM, Bossa F, Griffiths AM, Ippoliti AF, Lahaie RG, Latiano A, Paré P, Proctor DD, Regueiro MD, Steinhart AH, Targan SR, Schumm LP, Kistner EO, Lee AT, Gregersen PK, Rotter JI, Brant SR, Taylor KD, Roeder K, Duerr RH. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41: 216-220 [PMID: 19122664 DOI: 10.1038/ng.275]

13 Gonsky R, Deem RL, Targan SR. Distinct Methylation of IFNG in the Gut. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 407-414 [PMID: 19450149 DOI: 10.1089/jir.2008.0109]

14 Maegawa S, Hinkal G, Kim HS, Shen L, Zhang L, Zhang J, Zhang N, Liang S, Donehower LA, Issa JP. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice. *Genome Res* 2010; 20: 332-340 [PMID: 20107151 DOI: 10.1101/gr.096826.109]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2798-2804

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2798

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

文献综述 REVIEW

焦亡的研究进展及胰腺腺泡细胞焦亡的研究现状

金相任, 孙 备, 白雪巍

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞有多种死亡方式, 包括凋亡、坏死、自噬、坏死性凋亡, 而关于焦亡的研究极少, 因此本文对此展开了研究.

金相任, 孙备, 白雪巍, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150000

金相任, 助理研究员, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470887.

作者贡献分布: 本综述由金相任完成; 孙备与白雪巍审校.

通讯作者: 白雪巍, 副教授, 副主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街33号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. baixuewei78@outlook.com
电话: 0451-85553010

收稿日期: 2017-09-30
修回日期: 2017-10-13
接受日期: 2017-10-17
在线出版日期: 2017-11-08

Progress in research of pyroptosis of pancreatic acinar cells

Xiang-Ren Jin, Bei Sun, Xue-Wei Bai

Xiang-Ren Jin, Bei Sun, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470887.

Correspondence to: Xue-Wei Bai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 33 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. baixuewei78@outlook.com

Received: 2017-09-30
Revised: 2017-10-13
Accepted: 2017-10-17
Published online: 2017-11-08

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 夏时海, 教授, 主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心); 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

Abstract

Pyroptosis is a kind of programmed cell death mediated by caspases-1/4/5/11. Pancreatic acinar cell death is the major pathophysiological change in early acute pancreatitis (AP), which is an important factor determining its progression and prognosis. Different ways of cell death affect AP progression differently. At present, most scholars believe that the increased proportion of apoptotic cells can mitigate AP, while necrosis has an opposite effect. In our early study, we used electron microscope to observe the morphology of acinar cells and found that there are many cells consistent with the characteristics of pyroptosis. The expression of caspase-1 was analyzed *via* immunohistochemical staining in acinar cells in AP, which suggests that pyroptosis may play a role in acinar cell death and inflammation. In this review, we review the recent findings regarding the occurrence and modulation of pyroptosis by caspase-1 and inflammsome, and in particular, discuss the potential mechanism and clinical significance of pyroptosis in AP, with an aim to provide new clues to the clinical diagnosis and therapy of this disease.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Pancreatic acinar cells; Pyroptosis; Caspase-1; Caspase-11; Inflammasome

Jin XR, Sun B, Bai XW. Progress in research of pyroptosis of pancreatic acinar cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2798-2804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2798.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2798

摘要

焦亡是一种caspase-1/4/5/11介导的程序性细胞死亡方式, 腺泡细胞死亡方式是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)早期最重要的病理学变化, 不同的死亡方式可影响AP病情发展. 目前大部分学者认为凋亡腺泡细胞比例增加可以减轻AP病情, 而坏死则相反. 我们前期实验中用电镜观察AP腺泡细胞的形态, 发现许多细胞非常符合焦亡特点, 免疫组织化学结果发现AP腺泡细胞存在caspase-1活化. 提示焦亡可能参与的炎症反应. 因此了解细胞焦亡的发生和调控, 分析和探讨AP腺泡细胞可能发生焦亡的机制及临床意义, 有助于为AP的临床诊治提供新思路. 但其深层机制仍需进一步实验证明.

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

关键词: 急性胰腺炎; 腺泡细胞; 焦亡; caspase-1; caspase-11; 炎症小体

核心提要: 在前期实验中用电镜观察急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞的形态, 发现许多细胞非常符合焦亡特点, 免疫组织化学结果发现AP腺泡细胞存在caspase-1活化, 提示焦亡可能参与的炎症反应. 因此了解细胞焦亡的发生和调控, 分析和探讨AP腺泡细胞可能发生焦亡的机制及临床意义, 有助于为AP的临床诊治提供新思路.

金相任, 孙备, 白雪巍. 焦亡的研究进展及胰腺腺泡细胞焦亡的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2798-2804
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2798.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2798

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发生发展及转归一直是外科领域研究的重点. AP病情凶险多变, 特别是重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)病情危、急、重, 病死率高[1,2]. AP发病初期, 激活的胰酶、过量的氧自由基和促炎细胞因子使腺泡细胞发生损伤, 部分损伤的腺泡细胞在炎症介质(如肿瘤坏死因子α、血小板活化因子、一氧化氮等)及促炎性细胞的作用下胞膜破裂, 胞内容物及炎症因子释放, 细胞坏死, 加重了炎症反应; 部分细胞经线粒体途径或死亡受体途径发生凋亡, 使染色质聚集、DNA片段化降解, 细胞膜内陷形成凋亡小体, 无细胞内容物和炎症因子的外溢, 有助于减轻炎症反应. 腺泡细胞包含多种死亡方式: 凋亡、坏死、自噬和坏死性凋亡等[3-11]. 当腺泡细胞损伤以凋亡为主时, 临床表现为轻度水肿型胰腺炎, 病情较轻, 发展缓慢, 预后较好; 当腺泡细胞损伤以坏死为主时, 临床表现为出血坏死型胰腺炎, 病情危重, 发展迅速, 死亡率高. 因此腺泡细胞死亡方式一直是AP研究热点.

研发前沿
部分学者认为凋亡可以减轻炎症反应, 而坏死会加重炎症反应, 焦亡在炎症反应中也起到重要作用, 那么AP腺泡细胞是否存在焦亡, 焦亡的意义又是什么, 值得我们研究.

焦亡与凋亡同属基因调控下的细胞“主动”死亡方式, 二者形态特征相似, 但在炎症反应中的作用却截然相反, 因此, 明确炎症反应中细胞的死亡方式是焦亡还是凋亡, 关系到是抑炎还是促炎, 是维持机体免疫平衡、改善预后的重要环节. 以Gilad Doitsh团队[12]2014年发表在*Nature*的关于艾滋病的研究为例, 既往认为艾滋病病毒诱导的CD4+ T淋巴细胞死亡以凋亡为主, 但根据焦亡的定义重新研究发现, 凋亡细胞仅占全部死亡细胞的一小部分, 而在剩余的死亡细胞中促炎的焦亡细胞占到95%. 这一重要发现为艾滋病的治疗提供了新思路, 受此启发, 我们对AP腺泡细胞焦亡展开了初步研究.

1 细胞焦亡

1.1 焦亡的研究进展 早在1992年, Zychlinsky等[13]在研究弗氏志贺氏杆菌诱导巨噬细胞发生程序性死亡时即描述了焦亡现象, 但由于当时认识及实验条件不足, 将其归为“apoptosis”. 1999年在沙门氏杆菌感染巨噬细胞的研究中也发现这种依赖caspase-1的细胞死亡方式的存在[14]. 随着研究的深入, 这种“细胞死亡方式”的差异性逐渐从诸多细胞凋亡机制研究中浮现, 并被多位学者证实, 2001年Cooksen等[15]首次将其定名为焦亡. 2002年Lee等[16]的研究认为caspase-11调控凋亡. 2012年Case等[17]认为caspase-11可以被军团菌激活并进一步调控巨噬细胞介导焦亡, 而此过程并无caspase-1的参与. 在2015年发现的Gasdermin D蛋白也被证实参与焦亡过程[18]. 关于焦亡的研究已经成为近年来国际炎症领域的研究热点, 在肝炎、神经系统疾病、血管性疾病、炎性肠病及艾滋病等多个领域陆续展开, 并取得显著的研究成果, 但国际上在AP焦亡领域的研究较少[19-23].

1.2 焦亡细胞的形态学特征 焦亡广泛存在于

相关报道 邵峰等在2015年发现Gasdermin D蛋白可以切割caspase-1, 进而启动焦亡. 2016年发现Gasdermin D蛋白也可以切割caspase-11启动焦亡.

单核巨噬细胞和树突状细胞等其他细胞中, 诱导细胞焦亡的刺激源也不仅局限于弗氏志贺氏杆菌、沙门氏杆菌及绿脓杆菌等病原体, 损伤相关模式分子(danger/damage associated molecularpattern, DAMP)、缺血坏死的产物等非生物性的刺激源也可诱导细胞发生焦亡. 细胞焦亡早期, 细胞膜上形成许多直径为1-2 nm的微小孔隙, 其完整性丧失. 随后, 水分内流、细胞膜内外离子梯度消失, 细胞发生肿胀、渗透性溶解最终导致细胞破裂死亡[24]. 此外, 焦亡过程还伴有细胞核浓缩及染色体DNA的断裂、降解[25]. 因此, 焦亡细胞在形态学上同时表现出凋亡和坏死的特征.

2 细胞焦亡的inflammasome/caspase-1调控机制

2.1 caspase家族与细胞焦亡 Caspase家族是一组同源性高且结构十分相似的蛋白酶家族, 根据其结构和功能的不同, 可分为凋亡相关caspase和炎症相关caspase两大类[26,27]. 凋亡相关caspase以介导细胞凋亡的caspase-3为代表, 此外还包括caspase-2、caspase-6、caspase-8、caspase-9等; 炎症相关caspase主要包含caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、caspase-12、caspase-13和caspase-14等, 参与介导细胞的炎症反应[25,28]. 研究[25,28]表明凋亡相关的caspase及其底物不参与细胞焦亡, 而细胞焦亡形成所依赖的caspase-1也不参与凋亡途径, 因此可用caspase-1标记的方法来区分细胞凋亡和焦亡. caspase-11激活后能引发一系列炎症反应[29,30]. 焦亡是由caspase-1、caspase-4、caspase-5和caspase-11介导的[25]在Man等[31]的研究中发现caspase-11也参与焦亡途径, 但此途径caspase-1与炎症小体并不参与.

Caspase-1又称白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)转化酶, 在细胞焦亡形成的过程中起决定性作用. 初合成的caspase-1前体不具活性, 包含CARD结构域以及分子量分别为20000和10000的大小亚基三个结构域, 其四聚体caspase-1为其活化形式[28]. Caspase-1主要功能之一是介导细胞焦亡. 研究[24,28]发现, caspase-1特异性阻滞剂可抑制焦亡细胞胞膜微孔的形成, 而正是这种微孔导致了细胞内外水电解质失衡、细胞肿胀胞膜破裂及炎症因子释放等一系列形态学改变, 进而引发反应. 细胞焦亡的DNA降解也与caspase-1相关, 具体机制尚不明确[24]. 此外, caspase-1还可将Pro-IL-1β、Pro-IL-18转化为具有促炎活性的IL-1β、IL-18, 分泌到细胞外, 后两者能募集并激活其他免疫细胞, 诱导合成炎症因子、黏附性因子和趋化因子等(IL-1β可诱导白细胞迁移、分泌细胞因子和趋化因子; IL-18诱导IFN-γ产生, 激活T淋巴细胞和巨噬细胞), 从而放大局部和全身炎症反应[32,33].

鼠源性caspase-11及人源性caspase-4和caspase-5是在固有免疫应答期间被TLR4和TLR3信号激活的细胞内受体蛋白酶. 也是焦亡非典型炎症小体通路的重要组成部分. Caspase-11由TLR3/TLR4-TRIF信号传导, 并直接结合革兰氏阴性细菌细胞壁的主要成分脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), LPS引起的caspase-11的激活导致其他caspase的激活, 导致败血性休克、焦亡. 目前Man等[31]的研究说明caspase-11介导的焦亡不需炎症小体参与, caspase-11直接切割Gasdermin D进而介导焦亡. Pro-caspase-11(caspase-11的无活性前体)的表达和caspase-11介导的焦亡需要TRIF的活化[34]. 已经提出焦亡通过将感染焦斑细胞的细胞溶质细胞暴露于细胞外免疫防御(包括其他免疫细胞, 如嗜中性粒细胞)来提供免疫防御. 虽然caspase-11介导的焦亡提供防御病原体, 但也显示也会对宿主造成损害[15].

2.2 炎症小体调控焦亡的分子机制 复合物炎症小体(inflammasomes)是存在于细胞胞浆内的一种高分子量蛋白复合物, 2002年由Martinon等[35]首次提出. 他包含NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)、凋亡相关点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和无活性的caspase-1前体等. NOD样受体是具有核苷酸结合寡聚化结构域的细胞内模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 广泛参与机体免疫应答和炎症反应. 根据NLRs中NOD结构域的不同, NLRs家族又可分为NODs、NLRPs和IPAF三大亚家族[36]. NLR分子合成后处于无活性状态, 其LRR结构域(leucine-rich receptors, LRRs)隐藏于分子内部, 阻碍效应结构域发挥作用.

当外界刺激作用于细胞时, 细胞通过PRRs识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 如LPS、细胞鞭

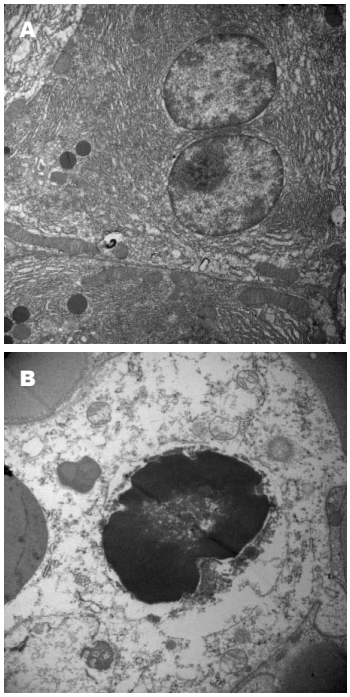


图 1　Sham大鼠和急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞电镜图(×7000). A: Sham组大鼠正常的腺泡细胞, 细胞核完整, 细胞膜无破裂. B: 急性胰腺炎组大鼠焦亡的腺泡细胞, 胞内容物外溢, 细胞膜破裂, 细胞核固缩.

毛、病毒等, 和危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs), 如三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)、腺苷等, 将刺激信号向细胞内传递[37]. 细胞接受配体刺激后, LRR伸展与配体结合, 并暴露热蛋白结构域(pyrindomain, PYD), 通过PYD-PYD相互作用募集含有CARD的ASC并与其PYD结构域结合, ASC再通过CARD-CARD相互作用募集结合Pro-caspase-1, 至此NLR/ASC/Pro-caspase-1聚合完毕, 炎症小体形成[25,38,39].

需要指出的是, 作为链接NLRs和caspase-1的衔接分子, ASC并非炎症小体形成所必需, 少数炎症小体的合成不依赖ASC, 但ASC的参与可增强此类炎症小体的活性. 此外, 有研究指出体外条件下ASC可不依赖NLRs而自我聚集形成ASC二聚体, 继而激活ceaspase-1, 介导细胞发生焦亡, 即所谓的“焦亡小体(pyroptosome)”, 其本质为ASC二聚体[40]. 另一种非NLRs家族成员AIM2(absent in melanoma 2)也含有PYD结构域, 可通过募集ASC及Pro-caspase-1组成AIM2炎症小体[41]. 炎症小体是细胞焦亡启动的关键靶点, 研究证实, 在炎症初始阶段, 细胞接受刺激信号启动后, 如果没有稳定的、高强度的炎症小体, 即使增加刺激信号, 焦亡也无法持续进行. 炎症小体可以将无活性的caspase-1裂解成具有活性的caspase-1, 后者为细胞焦亡的特异执行蛋白, 缺乏caspase-1, 细胞无法完成焦亡[33,42].

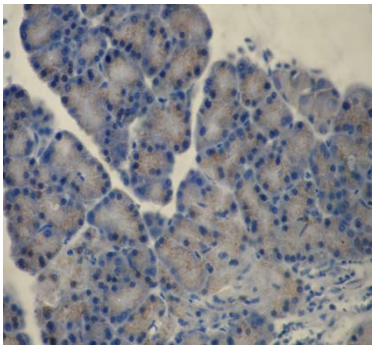


图 2　急性胰腺炎胰腺标本中caspase-1免疫组织化学阳性.

创新盘点

本文重点综述焦亡的特点和细胞通路, 涉及作者部分关于腺泡细胞焦亡的实验结果. 关于腺泡细胞焦亡的实验结果是本文创新之处.

3 AP腺泡细胞焦亡意义及其可能机制

最新研究结果表明在传统的TUNEL染色阳性的凋亡细胞中“混有”一类可以促进炎症反应的焦亡细胞, 这种现象是否也存在AP中值得研究. 此前, 我们在大鼠AP模型的腺泡细胞中发现许多既伴随细胞核固缩又存在细胞破裂的特殊细胞, 查阅相关文献, 发现此类细胞的形态特征与焦亡特征十分相符(图1). 为初步验证这种“特殊”细胞是否为焦亡细胞, 我们以免疫组织化学法检测AP胰腺标本中的caspase-1, 结果显示caspase-1阳性, 证实了胰腺腺泡细胞中存在caspase-1活化(图2). 此外, 相关研究证实, 焦亡所依赖的caspase-1在AP炎症反应过程发挥了不可替代作用, *caspase-1*基因缺乏可减轻由雨蛙素诱导的AP大鼠炎症的严重程度[43,44]. 焦亡过程中caspase-1可使Pro-IL-1β转化为具有活性的IL-1β并释放到细胞外, 而野生型大鼠注射雨蛙素后其使Pro-IL-1βmRNA水平明显升高[44]; 另有研究证实SAP患者血清中IL-1含量显著高于正常人血清中IL-1的含量, 虽然该研究未能进一步标示IL-1α或IL-1β, 但由于人的IL-1α或IL-1β分子量十分接近, 此结果在一定程度上仍具有参考价值[4,16,45,46]. 因此, 无论从理论依据还是前期实验结果我们都有充足的理由相信AP炎症局部存在腺泡细胞焦亡.

Alegre等[47]对于肝脏纤维化的研究认为: 肝细胞受DAMPs, PAMPs刺激后激活核因子-κB, 进而激活NLRP3, 使得NLRP3-ASC焦亡小体装配成功, 进一步激活Pro-caspase-1, 启动肝细

应用要点
部分学者认为焦亡会加重炎症反应, AP属于炎症性疾病. 如果能研究焦亡在AP中的作用, 对于AP的抗炎治疗将有重要意义.

胞焦亡. Palacios-Macapagal等[48]在后续的研究中证实这一机制. Shi等[18]关于GSMD的研究认为. Pro-caspase-1对于GSDMD有切割作用, Pro-caspase-1被激活之后切割GSDMD, 进而启动细胞焦亡. Chang等[49]关于阿尔茨海默病的研究认为, 阿尔茨海默病病程中巨噬细胞的焦亡也是由于caspase-1活化所激活. Naji等[50]关于呼吸系统疾病的研究发现, 间充质干细胞移植能抑制NLRP3-ASC焦亡小体的装配, 进而阻止焦亡. 基于目前对焦亡的研究我们认为: AP时腺泡细胞发生损伤, 钙离子超载, ATP减少, 刺激NLRPx-ASC焦亡小体装配, 装配成功的NLRPx-ASC焦亡小体活化Pro-caspase-1进而切割Gasdermin D, 暴露N端, 从而启动腺泡细胞焦亡. Caspase-11则不需炎症小体参与, 直接切割Gasdermin D暴露N端启动焦亡. 此假说本课题组正在进一步实验验证.

4 结论

尽管焦亡也能快速清除各种病原微生物, 限制细菌生长, 加强机体防御能力而对机体起到一定的保护作用, 但是, 腺泡细胞在发生焦亡的同时还释放了大量的炎性细胞因子如IL-1β、IL-18等, 后者可激活其他免疫细胞, 诱导其他炎症细胞浸润, 形成了发热、内毒素血症甚至感染性休克等病理过程产生的基础, 进而促进AP局部炎症反应及全身炎症反应的发展, 加重疾病严重程度, 提高死亡率. 而与焦亡在AP中的作用相反, 凋亡可能保护胰腺以避免发生进一步损伤. 发生焦亡与凋亡的腺泡比例的不同, 又可以引起不同的炎症反应发展趋势: 以凋亡为主时, 焦亡促炎的作用微弱, 炎症反应较轻; 以焦亡为主时, 炎症因子的链式反应难以抑制, 产生炎症反应恶化循环, 往往导致不良结局; 二者比例相近时, 则可能进入“僵持期”. 因此, 将混淆在凋亡的腺泡细胞中的焦亡细胞区分出来并明确二者的比例, 在此基础上制定合理的、更具针对性的治疗方案, 有助于阻止AP向SAP发展, 减少病死率.

焦亡在炎症领域的重要性已日益凸显, 但国内外关于AP腺泡细胞焦亡的研究仍为空白. 根据初步试验及相关研究我们认为AP发生时腺泡细胞存在焦亡, 焦亡可加重AP炎症反应, 导致病情恶化. 如果能够了解其确切的调控机制, 不仅有助于AP的治疗, 还将为AP的后续基础研究提供理论基础和参考.

5 参考文献

1 Liu Y, Chen XD, Yu J, Chi JL, Long FW, Yang HW, Chen KL, Lv ZY, Zhou B, Peng ZH, Sun XF, Li Y, Zhou ZG. Deletion Of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor-κB activity. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2685 [PMID: 28300832 DOI: 10.1038/cddis.2017.70]
2 Thrower EC, Gorelick FS, Husain SZ. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 484-489 [PMID: 20651589 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d119e]
3 Ji L, Li L, Qu F, Zhang G, Wang Y, Bai X, Pan S, Xue D, Wang G, Sun B. Hydrogen sulphide exacerbates acute pancreatitis by over-activating autophagy via AMPK/mTOR pathway. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 2349-2361 [PMID: 27419805 DOI: 10.1111/jcmm.12928]
4 Bai X, Song Z, Zhou Y, Pan S, Wang F, Guo Z, Jiang M, Wang G, Kong R, Sun B. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis* 2014; 19: 58-75 [PMID: 24101212 DOI: 10.1007/s10495-013-0911-x]
5 Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 151-164 [PMID: 28138137 DOI: 10.1038/nri.2016.147]
6 Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell* 2011; 147: 742-758 [PMID: 22078876 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.033]
7 Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 231-241 [PMID: 18073771 DOI: 10.1038/nrm2312]
8 Vanden Berghe T, Hassannia B, Vandenabeele P. An outline of necrosome triggers. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2137-2152 [PMID: 27052312 DOI: 10.1007/s00018-016-2189-y]
9 Dillon CP, Tummers B, Baran K, Green DR. Developmental checkpoints guarded by regulated necrosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2125-2136 [PMID: 27056574 DOI: 10.1007/s00018-016-2188-z]
10 Dondelinger Y, Darding M, Bertrand MJ, Walczak H. Poly-ubiquitination in TNFR1-mediated necroptosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2165-2176 [PMID: 27066894 DOI: 10.1007/s00018-016-2191-4]
11 Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev* 2015; 265: 130-142 [PMID: 25879289 DOI: 10.1111/imr.12287]
12 Doitsh G, Galloway NL, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, Hunt PW, Hatano H, Sowinski S, Muñoz-Arias I, Greene WC. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature* 2014; 505: 509-514 [PMID: 24356306 DOI: 10.1038/nature12940]
13 Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature* 1992; 358: 167-169 [PMID: 1614548 DOI: 10.1038/358167a0]
14 Kepp O, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G.

Pyroptosis - a cell death modality of its kind? *Eur J Immunol* 2010; 40: 627-630 [PMID: 20201017 DOI: 10.1002/eji.200940160]
15 Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol* 2001; 9: 113-114 [PMID: 11303500 DOI: 10.1016/S0966-842X(00)01936-3]
16 Lee J, Hur J, Lee P, Kim JY, Cho N, Kim SY, Kim H, Lee MS, Suk K. Dual role of inflammatory stimuli in activation-induced cell death of mouse microglial cells. Initiation of two separate apoptotic pathways via induction of interferon regulatory factor-1 and caspase-11. *J Biol Chem* 2001; 276: 32956-32965 [PMID: 11402054 DOI: 10.1074/jbc.M104700200]
17 Case CL, Kohler LJ, Lima JB, Strowig T, de Zoete MR, Flavell RA, Zamboni DS, Roy CR. Caspase-11 stimulates rapid flagellin-independent pyroptosis in response to Legionella pneumophila. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 1851-1856 [PMID: 23307811 DOI: 10.1073/pnas.1211521110]
18 Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, Zhuang Y, Cai T, Wang F, Shao F. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 2015; 526: 660-665 [PMID: 26375003 DOI: 10.1038/nature15514]
19 Wree A, Eguchi A, McGeough MD, Pena CA, Johnson CD, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. *Hepatology* 2014; 59: 898-910 [PMID: 23813842 DOI: 10.1002/hep.26592]
20 Adamczak SE, de Rivero Vaccari JP, Dale G, Brand FJ 3rd, Nonner D, Bullock MR, Dahl GP, Dietrich WD, Keane RW. Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 inflammasome. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 621-629 [PMID: 24398937 DOI: 10.1038/jcbfm.2013.236]
21 Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464: 1357-1361 [PMID: 20428172 DOI: 10.1038/nature08938]
22 Ey B, Eyking A, Klepak M, Salzman NH, Göthert JR, Rünzi M, Schmid KW, Gerken G, Podolsky DK, Cario E. Loss of TLR2 worsens spontaneous colitis in MDR1A deficiency through commensally induced pyroptosis. *J Immunol* 2013; 190: 5676-5688 [PMID: 23636052 DOI: 10.4049/jimmunol.1201592]
23 Monroe KM, Yang Z, Johnson JR, Geng X, Doitsh G, Krogan NJ, Greene WC. IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV. *Science* 2014; 343: 428-432 [PMID: 24356113 DOI: 10.1126/science.1243640]
24 Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1812-1825 [PMID: 16824040 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x]
25 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
26 Aziz M, Jacob A, Wang P. Revisiting caspases in sepsis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1526 [PMID: 25412304 DOI: 10.1038/cddis.2014.488]
27 Jiménez Fernández D, Lamkanfi M. Inflammatory caspases: key regulators of inflammation and cell death. *Biol Chem* 2015; 396: 193-203 [PMID: 25389992 DOI: 10.1515/hsz-2014-0253]
28 Yazdi AS, Guarda G, D'Ombrain MC, Drexler SK. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation. *J Innate Immun* 2010; 2: 228-237 [PMID: 20375549 DOI: 10.1159/000283688]
29 Shao W, Yeretssian G, Doiron K, Hussain SN, Saleh M. The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock. *J Biol Chem* 2007; 282: 36321-36329 [PMID: 17959595 DOI: 10.1074/jbc.M708182200]
30 Keller M, Rüegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell* 2008; 132: 818-831 [PMID: 18329368 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.040]
31 Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 2017; 277: 61-75 [PMID: 28462526 DOI: 10.1111/imr.12534]
32 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 99-109 [PMID: 19148178 DOI: 10.1038/nrmicro2070]
33 Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, Pena CA, Mueller JL, Hoffman HM. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest* 2013; 123: 4695-4705 [PMID: 24084736 DOI: 10.1172/JCI71543]
34 Meunier E, Dick MS, Dreier RF, Schürmann N, Kenzelmann Broz D, Warming S, Roose-Girma M, Bumann D, Kayagaki N, Takeda K, Yamamoto M, Broz P. Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. *Nature* 2014; 509: 366-370 [PMID: 24739961 DOI: 10.1038/nature13157]
35 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417-426 [PMID: 12191486 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3]
36 Nyström S, Antoine DJ, Lundbäck P, Lock JG, Nita AF, Högstrand K, Grandien A, Erlandsson-Harris H, Andersson U, Applequist SE. TLR activation regulates damage-associated molecular pattern isoforms released during pyroptosis. *EMBO J* 2013; 32: 86-99 [PMID: 23222484 DOI: 10.1038/emboj.2012.328]
37 Bortoluci KR, Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1643-1651 [PMID: 20229126 DOI: 10.1007/s00018-010-0335-5]
38 Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, Ernst RK, Miao EA. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science* 2013; 341: 1250-1253 [PMID: 24031018 DOI: 10.1126/science.1240988]
39 Qu Y, Misaghi S, Izrael-Tomasevic A, Newton K, Gilmour LL, Lamkanfi M, Louie S, Kayagaki N,

名词解释

Caspases: 是近年来发现的一组存在于胞质溶胶中的结构上相关的半胱氨酸蛋白酶, 他们的一个重要共同点是活性位点都含有半胱氨酸, 并特异地断开天冬氨酸残基后的肽键, 包括caspase-1, 3, 4, 5, 9, 11, 12等.

同行评价

本文选择了目前关注较少的胰腺腺泡细胞焦亡作为研究切入点, 具备较好的原始创新性, 文章整体结构清晰, 用语规范, 可读性强, 使读者对细胞焦亡及胰腺腺泡细胞焦亡的可能机制均有较好的认识.

Liu J, Kömüves L, Cupp JE, Arnott D, Monack D, Dixit VM. Phosphorylation of NLRC4 is critical for inflammasome activation. *Nature* 2012; 490: 539-542 [PMID: 22885697 DOI: 10.1038/nature11429]

40 Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W, Rosenberg S, Zhang J, Alnemri ES. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1590-1604 [PMID: 17599095 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402194]

41 Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009; 458: 509-513 [PMID: 19158676 DOI: 10.1038/nature07710]

42 Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-286 [PMID: 22258606 DOI: 10.1038/nature10759]

43 Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995; 221: 625-631; discussion 631-634 [PMID: 7794067 DOI: 10.1097/00000658-199506000-00002]

44 Hoque R, Sohail M, Malik A, Sarwar S, Luo Y, Shah A, Barrat F, Flavell R, Gorelick F, Husain S, Mehal W. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 358-369 [PMID: 21439959 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.041]

45 Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 308-315 [PMID: 25639489 DOI: 10.1016/j.tcb.2014.12.009]

46 Vince JE, Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2349-2367 [PMID: 27066895 DOI: 10.1007/s00018-016-2205-2]

47 Alegre F, Pelegrin P, Feldstein AE. Inflammasomes in Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 119-127 [PMID: 28564720 DOI: 10.1055/s-0037-1601350]

48 Palacios-Macapagal D, Connor J, Mustelin T, Ramalingam TR, Wynn TA, Davidson TS. Cutting Edge: Eosinophils Undergo Caspase-1-Mediated Pyroptosis in Response to Necrotic Liver Cells. *J Immunol* 2017; 199: 847-853 [PMID: 28652398 DOI: 10.4049/jimmunol.1601162]

49 Chang W, Lin J, Dong J, Li D. Pyroptosis: an inflammatory cell death implicates in atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2013; 81: 484-486 [PMID: 23831306 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.06.016]

50 Naji A, Muzembo BA, Yagyu K, Baba N, Deschaseaux F, Sensebé L, Suganuma N. Endocytosis of indium-tin-oxide nanoparticles by macrophages provokes pyroptosis requiring NLRP3-ASC-Caspase1 axis that can be prevented by mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 2016; 6: 26162 [PMID: 27194621 DOI: 10.1038/srep26162]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2805-2812

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2805

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

文献综述 REVIEW

脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制

关兴芳, 段志军

关兴芳, 段志军, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

关兴芳, 硕士研究生, 主要从事胃肠动力方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81670479.

作者贡献分布: 本文由关兴芳完成; 段志军修改审校.

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. cathydoctor@sina.com
电话: 0411-83635963-3165

收稿日期: 2017-09-29
修回日期: 2017-10-24
接受日期: 2017-10-27
在线出版日期: 2017-11-08

Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved

Xing-Fang Guan, Zhi-Jun Duan

Xing-Fang Guan, Zhi-Jun Duan, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81670479.

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathydoctor@sina.com

Received: 2017-09-29
Revised: 2017-10-24
Accepted: 2017-10-27
Published online: 2017-11-08

Abstract

Brain-gut peptides, a group of small molecule polypeptides, have been found to distribute widely in the brain and the gastrointestinal system and act as both neurotransmitters and hormones. Intestinal barrier injury has a serious impact on the prognosis of critical diseases. Brain-gut peptides can modulate tight junction proteins, promote epithelial cell proliferation, and inhibit apoptosis and inflammatory cytokines, thus playing an important role in the maintenance of intestinal barrier and mucosal immunity. In this review, we discuss the protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and the underlying mechanisms.

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

Key Words: Brain-gut peptide; Intestinal barrier; Protective effects

Guan XF, Duan ZJ. Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2805-2812 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2805

摘要

脑肠肽(brain-gut peptide)在脑和胃肠道中双重分布, 是具有神经递质和激素双重功能的小分子多肽. 肠屏障损伤对各种危重疾病的预后有着严重的影响. 脑肠肽可以通过调节紧密连接蛋白、促进上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制炎症因子等方面, 在维持肠屏障完整及肠道免疫防御中起重要作用. 故

背景资料
脑肠肽在食欲调控、学习和记忆、心脏保护、炎症反应、神经再生、神经保护、肿瘤进展等起重要作用, 在各种疾病中影响不同. 人们认识到脑肠肽对肠屏障损伤具有保护作用, 因此未来可能成为肠屏障损伤治疗的新靶点.

同行评议者
郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 黎观红, 教授, 江西农业大学动物科技学院

研发前沿

多种脑肠肽对肠黏膜屏障的损伤起保护作用, 但是到目前为止仅得到少量试验证明. 从动物模型到人类试验仍有广泛空间, 同时脑肠肽的临床治疗的有效性和安全性有待进一步评价.

本文就近年来脑肠肽对肠屏障损伤的保护及作用机制作一综述.

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

关键词: 脑肠肽; 肠屏障; 保护作用

核心提要: 本文首次阐述多种脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用, 详细介绍其主要机制包括调节紧密连接蛋白、促进上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制炎症因子等.

关兴芳, 段志军. 脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2805-2812 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2805

0 引言

脑肠肽, 指一类既存在于胃肠道、也存在于脑组织的活性物质. 化学结构均属聚多肽, 既具有内分泌功能, 又可作为神经递质起作用. 脑肠肽在脑肠互动中发挥重要作用, 参与胃肠道疾病的调控. 肠屏障功能成为近年来的研究热点. 肠屏障功能是指防止肠腔内有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和[1], 同时可以选择性吸收营养物质. 肠屏障包括机械屏障、生物屏障、化学屏障、免疫屏障. 大量文献报道[2-4], 机械屏障由黏膜层、肠上皮细胞层、紧密连接蛋白和黏膜下固有层组成; 肠道内常驻菌群形成的微生态环境即生物屏障; 胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、黏多糖、蛋白分解酶等化学物质构成了化学屏障; 肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、派伊氏结(peyer' patch, PP)、肠系膜相关淋巴结节等肠道淋巴组织及肠道内淋巴组织产生的分泌型免疫球蛋白A形成免疫屏障. 肠屏障功能障碍与肝纤维化、肝炎、胰腺炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、脓毒症、肥胖、代谢综合征等疾病密切相关. 越来越多研究证明, 肠道是多器官功能障碍的启动者[5-7]. 在肝硬化、急性重症胰腺炎、严重感染、创伤、休克等治疗过程中, 保护肠屏障可能成为新型的辅助治疗方法. 许多脑肠肽在肠屏障功能损伤中均起保护作用[8], 本文综述了近年来脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制.

1 脑肠肽的概述

脑肠肽的生物学效应是多方面的, 他们不但对消化系统起重要作用, 对心血管、免疫系统、神经系统以及内分泌系统等都有显著的影响. 脑肠肽的首次发现应该追溯到1931年, V Euler等[9]在研究乙酰胆碱在各组织分布时意外发现一种具有相同生物活性的物质, 但是其作用不能被阿托品阻断, 这一物质被命名为P物质(substance P, SP). 1970年Chang等[10]首次将这个活性物质从牛的脑和肠中分离出来, 并证明为一种含11个氨基酸的多肽物质. SP是最早被发现的双重器官分布的脑肠肽. 目前被发现的脑肠肽已有60多种, 其中主要兴奋递质有人生长激素释放肽(ghrelin, GHRL)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、SP、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotrophin releasing factor, CRF)等, 抑制性递质有血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、去甲肾上腺素血管活性肽、胆囊收缩素(cholecystolinin, CCK)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等.

临床研究发现脑肠肽在各系统疾病中均有表达, 并且发挥重要作用. 血浆中ghrelin水平在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性患者较*H. pylori*阴性患者明显降低, 根除*H. pylori*治疗后患者血浆中ghrelin较治疗前降低, 证明*H. pylori*感染和根除治疗会影响循环中ghrelin水平[11]. 肝脏恶性肿瘤切除术后患者血浆中血小板5羟色胺(intra-platelet serotonin, IP5-HT)水平影响患者的转归, IP5-HT治疗窗很窄, 促进肝脏再生治疗时需谨慎, 避免肿瘤复发[12]. 血清中VIP水平升高提示慢性阻塞性疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重[13]. 上调VIP水平可以抑制促炎因子的刺激, 缓解骨关节炎疼痛[14]. 镰状细胞疾病患者血浆中SP水平增加和溶血及羟基脲使用相关. SP与溶血指标密切相关, 可以区分疼痛敏感, 未来可能成为急性疼痛的标志物, 降低SP可能成为未来治疗镰状细胞疾病疼痛的新靶点[15]. 在糖尿病视网膜病变中, SS保护人类视网膜周细胞免受小胶质细胞介导的炎

症[16]. 此外, 血浆中脑肠肽水平在功能性消化不良、IBD[17]、胃肠道间质肿瘤[18]、房颤[19]、糖尿病[20]、癫痫[21]、白塞病[22]、类风湿性关节炎[23]等多种疾病均发生变化, 在食欲调控、学习和记忆、心脏保护[24]、炎症反应、神经再生、神经保护[25]、肿瘤进展等过程中起重要作用. 未来可能成为众多疾病的治疗靶点, 包括厌食症、恶病质、心脏病、神经退行性疾病、肾脏病、肺病、胃肠疾病、代谢综合征等[26].

2 脑肠肽在肠屏障损伤中的保护机制

2.1 ghrelin对肠屏障损伤的保护机制 ghrelin是由28个氨基酸残基组成的短肽. 体内的ghrelin有两种存在形式: 一种是N端去辛酰基化, 另一种是N端辛酰基化, 即第3位丝氨酸的N端与十八辛酸以酯键连接, 这是通过转录后修饰完成的, 这样能增加分子的亲脂性. 日本科学家Kojima等[27]于1999年发现, ghrelin是体内唯一的生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)的天然性配体. 生长激素促分泌素受体有两种类型: 1a型(GHS-R1a)和1b型(GHS-R1b), 目前研究认为, GHS的促分泌效应主要是通过与GHS-R1a结合实现的, GHS-R1b功能尚不清楚[28]. ghrelin主要是由胃底的胃腺分泌, 在调节生长激素的释放、其他激素的分泌、能量代谢、胃肠动力、改善心血管功能、调节焦虑和压力、参与调节睡觉-觉醒模式及促进细胞增殖、抑制细胞凋亡方面发挥了重要作用.

Fahim等[29]予静脉注射多柔比星诱导小鼠胃肠上皮损伤, 组织学检查和免疫化学方法发现多柔比星组的小鼠绒毛变钝变短变宽, 绒毛上皮细胞受损. 而多柔比星联合ghrelin组小鼠的胃体和胃窦的胃腺与正常组相似, 十二指肠绒毛完整. 采用5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷(5-brono-2-deoxyuridine, BrdU)标记干细胞的方法, 发现多柔比星组在胃腺和肠隐窝有更多的BrdU标记的细胞, 提示受损的细胞增多, ghrelin组显示相反的结果, 提示ghrelin可以保护胃肠黏膜损伤. Waseem等[30]选择小肠上皮细胞FHs74Int和Caco-2做研究对象, 结果发现是ghrelin促进细胞G_1期到S期, 起到促进细胞周期作用. ghrelin与其特异性受体GHS-R结合通过腺苷酸环化酶依赖的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活途径和PI3K-Akt信号通路促进肠上皮细胞增殖. 最后这两种途径都是通过刺激下游分子丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族成员细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)启动核转录, 进而起到促进细胞增殖作用. Jiang等[31]研究在乙醇诱导胃上皮细胞损伤的模型中, ghrelin通过生长激素促分泌素受体GHS-R依赖信号通路, miR-21激活PI3K/Akt途径, 上调抗凋亡蛋白Bcl-2, 下调促凋亡蛋白Bax和caspase3的表达来抑制GES-1细胞凋亡, 并且可以分别受ghrelin拮抗剂D-lys3-GHRP-6和miR-21拮抗剂阻断. 敲除*miR-21*基因将降低ghrelin的抑制凋亡作用. 脓毒症早期发生自噬, Wan等[32]发现在盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)诱导大鼠脓毒症模型中, 脓毒症早期标志物单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平升高, ghrelin治疗组大鼠术后早期的自噬相关蛋白LC3、Beclin1、Atg7的mRNA和蛋白水平均明显升高, 证明ghrelin可以增强脓毒症大鼠肠上皮细胞的自噬, 提高细胞的代谢, 清除细胞碎片和代谢产物, 从而保护脓毒症大鼠的肠上皮细胞损伤. 另外, 肝硬化门脉高压时, 存在高动力循环, 损伤肠屏障功能. 有报道, 脑肠肽ghrelin对肝细胞损伤有保护作用, 其主要机制可能通过抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-β1/Smad3和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路及抑制自噬减轻肝纤维化[33], NO部分参与这个过程[34].

Cheng等[35]研究首次在小鼠中发现, ghrelin可以缓解颅内出血肠屏障损伤, 主要是恢复紧密连接分子ZO-1和claudin-5的表达, 下调肠的细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达, 抑制内毒素移位. Ghrelin可以改善肠组织学改变, 减少上皮抬高, 固有层剥离, 绒毛变厚、变短、融合的情况. 高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是广泛存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, HMGB1作为一种重要的晚期炎症介质, 在多种急慢性炎症中均有表达. Wu等[8]研究发现在盲肠结扎穿孔诱导大鼠脓毒症模型中, ghrelin通过与中枢的ghrelin受体结合刺激迷走神经, 减少血浆

相关报道
越来越多研究表明不同脑肠肽对全身各系统疾病发生发展有重要影响, 为危重疾病的治疗提供了新的思路.

创新盘点
本文较清楚地分析多种脑肠肽在各种疾病导致肠屏障损伤中的保护作用和机制.

HMGB1水平改善脓毒血症肠屏障功能障碍, 并且与血浆HMGB1呈水平平行. 切断迷走神经可以消除ghrelin对HMGB1的抑制作用和肠屏障损伤的保护作用. Wu等[36]早期研究发现, 在CLP模型中, ghrelin通过刺激迷走神经下调TNF-α和白介素6(interleukin-6, IL-6), 切断迷走神经可以消除ghrelin下调TNF-α和IL-6的作用. ghrelin能通过刺激迷走神经激活胆碱能抗炎通路, 减少肠道缺血-再灌注损伤[37].

2.2 5-HT对肠屏障的保护作用 人体中约95%HT源自胃肠道, 其中90%来源于肠嗜铬细胞和肠道神经系统的肠壁肌间神经丛, 仅有5%存在于中枢神经系统、血小板、T淋巴细胞、肥大细胞等胃肠外组织和细胞中[38]. 中枢的5-HT和外周的5-HT共同作用维持肠道正常功能, 包括肠上皮屏障和肠动力等. 5-HT通过与肠道内表达的5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine receptors, 5-HTRS)结合发挥不同作用, 在肠道免疫中起重要作用, 可以在Cajal间质细胞(intestinal cells of cajal, ICC)细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞增殖中起重要作用. 5-HT可以刺激单核细胞向树突细胞分化. 可以保护NK细胞免受氧化, 促进增殖. 外周5-HT有促炎反应, 而中枢5-HT有神经保护作用, 被认为是首个促进神经再生的神经递质. 并且与肠道的生物屏障密切相关, 肠道菌群可以产生短链脂肪酸, 包括乙酸、丁酸, 可以上调肠嗜铬细胞中5-HT合成限速酶色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)的表达, 促进5-HT产生, 在炎症性肠病中发挥重要作用[39]. 5-HT可以通过与5-HT2A受体结合促进黏膜细胞增殖, 酮色林可以拮抗这一作用. 5-HT调节上皮细胞增殖和更新[40]. 研究表明抗生素处理的老鼠胃肠动力减低可能是由于5-HT水平降低引起的, 抗生素处理后次级胆汁酸减少, 可能影响TPH1表达, 进而5-HT合成降低[41].

2.3 VIP对肠屏障损伤的保护机制 VIP是一个由28个氨基酸残基构成的多肽. 1970年Said等[42]首次从猪的小肠中分离出来. VIP参与调节肠黏膜的机械、化学、免疫屏障及肠道动力, 能有效保护肠黏膜屏障功能. 研究发现VIP神经元可以直接激活上皮隐窝细胞调节肠道离子和液体[43,44], 维持上皮屏障稳态[45]. Conlin等[46]研究发现VIP可以改善柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*, *C. rodentium*)引起的结肠炎的肠屏障损伤. VIP治疗可以阻止感染诱导的细胞旁通透性增加, 并且阻止上皮紧密连接蛋白的重新分布如ZO-1, claudin-3和occludin, 进一步维持肠屏障完整性. VIP主要通过降低肠致病性大肠杆菌(*Enteropathogenic Escherichia coli*, *EPEC*)诱导的肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kianse, MLCK)表达和活性及肌球蛋白轻链磷酸化改善肠上皮损伤. 但是高浓度的VIP效果不佳, 考虑可能与相关受体下调有关. Morampudi等[47]发现在EPEC诱导Caco-2和HT-29细胞肠屏障损伤中, EPEC主要通过PKC通路诱导肠上皮损伤, 而不依赖于cAMP、ROCK、NF-κB通路. 在*C. rodentium*诱导的结肠炎模型中, 抑制PKCε通路可以调节紧密链接蛋白claudin-4表达起到肠屏障保护作用, 并且同时可以改善ZO-1, occludin的形态.

Zhongkai等[48]在重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的肠屏障损伤研究中发现外源性VIP可能通过下调肠黏膜TLR4的表达并抑制肠黏膜过度炎症反应对SAP肠屏障功能具有保护作用. VIP能改善SAP肠黏膜通透性, 降低血浆内毒素水平, 并改善肠黏膜组织病理及超微结构损伤. 在肠道免疫防御中, 肠相关性淋巴样组织中最有代表性的是PP, 滤泡相关上皮(follicle-associated epithelium, FAE)是PP肠管管腔侧有一层特殊分化的圆柱形上皮细胞层覆盖. 在应激模型小鼠中, VIP通过肥大细胞调节调节FAE的肠屏障功能, 在肠道免疫防御中起重要作用[49]. 另外有研究[50]表明, VIP可以增加单核细胞的活性, 在菌血症和毒血症中对抗生素起辅助作用, 可以抑制部分炎症因子, 但有些重要的炎症因子仍较高.

2.4 SS对肠屏障损伤的保护机制 SS是一个由14个氨基酸残基构成的短肽, 在胃肠道主要分布在胃窦和十二指肠及小肠和结肠. SS受体家族(somatostatinreceptors, SSTRs)是一类G蛋白偶联受体家族, 包括SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4以及SSTR5. 研究发现SS有不同的免疫调节活性, 不仅可以诱导炎症因子, 也可以抑制炎症因子, 取决于细胞的类型及状态. 肠上皮细胞是第一道防线, 形成了机械屏障. SS在调节肠上皮细胞的黏膜炎症反应起重要作用. Chowers等[51]研究发现SS及其类似物奥曲肽可以通过与其特异性受体尤其是SSTR-5结合发挥抑制肠上皮细胞分泌炎症因子IL-8及IL-1β的作用, 无论是自发性的还是

TNF-α和细菌诱导的IL-8及IL-1β水平增高, 并且这种作用呈剂量依赖性. 其主要作用机制与抑制IL-8及IL-1β的转录有关. 但并不影响细胞Caco-2及HT-29的活性. 丁酸盐可以缓解结肠黏膜炎症, 丁酸盐灌肠对溃疡性结肠炎有治疗作用. 研究[52]表明, SS通过激活p38MAPK途径, 导致细胞膜单羧酸转运蛋白-1和CD147水平明显增加, 刺激Caco-2细胞对丁酸盐的摄取, 特异性受体SSTR2参与这个过程. 进而证明SS在维持结肠上皮细胞完整性起重要作用. 肥大细胞是肠黏膜免疫系统的重要成分, 研究发现肠道缺血再灌注损伤模型中发现干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)在门静脉中明显升高, 然而在外周血中正常, 所以认为肝脏是第一站受到SS保护的器官. SS通过抑制猕猴回肠上皮细胞分泌IFN-γ间接阻止肥大细胞脱颗粒, 减少毛细血管通透性, 降低肠黏膜水肿, 改善肠缺血再灌注引起的全身炎症反应[53].

2.5 SP对肠屏障损伤的保护机制 SP广泛分布于胃肠道, 对胃肠道的纵肌和环肌均有双重的收缩效应. 在射线诱导的Caco-2细胞系肠损伤模型中, 发现外源性SP可以促进细胞增殖, 抑制其凋亡, 进而改善细胞创伤的修复[54]. 在葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠肠损伤模型中, SP可以下调炎症因子, 减轻肠损伤, 恢复隐窝结构, 保持肠屏障完整[55]. 此外, SP调节上皮紧密连接蛋白ZO-1[56]. 在IEC-18和Caco-2细胞系中, SP通过与特异性受体NK-1R结合介导成纤维母细胞调节上皮细胞恢复, 细胞的迁移依赖于TGF-β通路[57]. Turner等[58]研究发现在IEC-6细胞系中, SP通过增加钙离子释放和肌球蛋白应力纤维拉长促进黏膜修复.

3 结论

在创伤、感染、休克、肿瘤化疗等状态下, 通常伴有肠屏障损伤, 进一步引起全身性炎症反应, 造成不良后果. 肠屏障保护剂的发现对众多疾病的治疗起到关键作用. 目前保护肠道屏障功能的主要方法包括血管活性药物、肠道微生态制剂、营养支持治疗如谷氨酰胺、精氨酸等, 肠动力药物、合理使用抗生素、促肠黏膜修复药物及中医药等. 研究发现ghrelin主要通过促进细胞有丝分裂和增殖, 抑制细胞凋亡, 增强细胞自噬, 以及刺激迷走神经等机制保护肠屏障, 减轻脑出血、重症胰腺炎、酒精、应激等引起的肠屏障功能障碍. 中枢的5-HT和外周的5-HT共同作用维持肠道正常功能, 在肠道免疫及黏膜上皮细胞增殖起重要作用. 血小板5-羟色胺可以抑制肠黏膜过度炎症反应. VIP在细菌诱导的结肠炎, 应激等引起的肠屏障损伤中起保护作用. VIP通过抑制炎症因子表达, 阻止紧密连接蛋白重分布, 促进表皮生长因子调节肠黏膜上皮的增殖和修复[59], 扩张血管平滑肌、抑制过度的免疫和炎症反应等作用调节肠黏膜屏障功能. SS抑制炎症因子分泌, 在维持上皮屏障完整性起重要作用, 临床中SS类似物被广泛应用于降低门脉压力的治疗. ghrelin、5-HT、VIP、SS、SP等脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用使这些脑肠肽及其类似物有望成为临床治疗肠屏障损伤的革新性的治疗措施.

应用要点

总结脑肠肽在肠屏障中的保护作用及相关机制, 提高人们对脑肠肽的重视, 以治疗肠屏障损伤为突破点, 未来可能成为多种疾病革新性的治疗措施.

4 参考文献

1 Martínez-Augustin O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22857-22873 [PMID: 25501338 DOI: 10.3390/ijms151222857]

2 Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2394-2404 [PMID: 25222662 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000204]

3 Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686-696 [PMID: 26541659 DOI: 10.17235/reed.2015.3846/2015]

4 Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821-834 [PMID: 28650209 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143]

5 Louis K, Netea MG, Carrer DP, Kotsaki A, Mylona V, Pistiki A, Savva A, Roditis K, Alexis A, Van der Meer JW, Giamarellos-Bourboulis EJ. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions. *J Surg Res* 2013; 183: 686-694 [PMID: 23481560 DOI: 10.1016/j.jss.2013.01.064]

6 Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 143-148 [PMID: 28092310 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000386]

7 Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007; 28: 384-393 [PMID: 17577136 DOI: 10.1097/shk.0b013e31805569df]

8 Wu R, Dong W, Qiang X, Wang H, Blau SA, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone

名词解释

脓毒症: 指由明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征;
自噬: 将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体进行消化降解的过程.

ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats. *Crit Care Med* 2009; 37: 2421-2426 [PMID: 19531942 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a557a2]

9 V Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol* 1931; 72: 74-87 [PMID: 16994201 DOI: 10.1113/jphysiol.1931.sp002763]

10 Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *J Biol Chem* 1970; 245: 4784-4790 [PMID: 5456150]

11 Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, Tameda M, Shiraki K, Ito M, Takei Y, Takase K. Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer and gastritis following eradication of Helicobacter pylori infection. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 119 [PMID: 27716077 DOI: 10.1186/s12876-016-0532-2]

12 Padickakudy R, Pereyra D, Offensperger F, Jonas P, Oehlberger L, Schwarz C, Haegele S, Assinger A, Brostjan C, Gruenberger T, Starlinger P. Bivalent role of intra-platelet serotonin in liver regeneration and tumor recurrence in humans. *J Hepatol* 2017 Aug 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28842294 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.009]

13 Mandal J, Roth M, Costa L, Boeck L, Rakic J, Scherr A, Tamm M, Stolz D. Vasoactive Intestinal Peptide for Diagnosing Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2015; 90: 357-368 [PMID: 26447811 DOI: 10.1159/000439228]

14 Jiang W, Wang H, Li YS, Luo W. Role of vasoactive intestinal peptide in osteoarthritis. *J Biomed Sci* 2016; 23: 63 [PMID: 27553659 DOI: 10.1186/s12929-016-0280-1]

15 Brandow AM, Wandersee NJ, Dasgupta M, Hoffmann RG, Hillery CA, Stucky CL, Panepinto JA. Substance P is increased in patients with sickle cell disease and associated with haemolysis and hydroxycarbamide use. *Br J Haematol* 2016; 175: 237-245 [PMID: 27539682 DOI: 10.1111/bjh.14300]

16 Mazzeo A, Arroba AI, Beltramo E, Valverde AM, Porta M. Somatostatin protects human retinal pericytes from inflammation mediated by microglia. *Exp Eye Res* 2017; 164: 46-54 [PMID: 28734673 DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.011]

17 Ghomraoui FA, Alotaibi ST, Alharthi MA, Asiri SS, Almadi MA, Alharbi OR, Azzam NA, Aljebreen AM, Saeed M, Hajkhder B, Saeed W, Alzoghaibi MA. Plasma ghrelin and leptin in patients with inflammatory bowel disease and its association with nutritional status. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 199-205 [PMID: 28611344 DOI: 10.4103/sjg.SJG_575_16]

18 Zhu CZ, Liu D, Kang WM, Yu JC, Ma ZQ, Ye X, Li K. Ghrelin and gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1758-1763 [PMID: 28348480 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1758]

19 Ma T, Su Y, Lu S, Chen M, Zhong J, Zhou Z, Sun D, Yang H, Ao X. Ghrelin expression and significance in 92 patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2017; 18: 99-102 [PMID: 28430116 DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7621]

20 Al Qarni AA, Joatar FE, Das N, Awad M, Eltayeb M, Al-Zubair AG, Ali ME, Al Masaud A, Shire AM, Gumaa K, Giha HA. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2017; 32: 230-240 [PMID: 28555463 DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.230]

21 Ge T, Yang W, Fan J, Li B. Preclinical evidence of ghrelin as a therapeutic target in epilepsy. *Oncotarget* 2017; 8: 59929-59939 [PMID: 28938694 DOI: 10.18632/oncotarget.18349]

22 Erden I, Uçak H, Demir B, Cicek D, Dertlioğlu SB, Aydin S, Ozturk S. Serum ghrelin levels in patients with Behcet's disease. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 450-456 [PMID: 28035223 DOI: 10.5114/ada.2016.63884]

23 Maksud FAN, Kakehasi AM, Guimarães MFBR, Machado CJ, Barbosa AJA. Ghrelin plasma levels, gastric ghrelin cell density and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50: e5977 [PMID: 28538835 DOI: 10.1590/1414-431X20175977]

24 Akboğa MK, Taçoy G, Yılmaz Demirtaş C, Türkoğlu S, Boyacı B, Çengel A. As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45: 316-323 [PMID: 28595201]

25 Kim C, Kim S, Park S. Neurogenic Effects of Ghrelin on the Hippocampus. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E588 [PMID: 28282857 DOI: 10.3390/ijms18030588]

26 Colldén G, Tschöp MH, Müller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E798 [PMID: 28398233 DOI: 10.3390/ijms18040798]

27 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]

28 Frago LM, Chowen JA. Involvement of Astrocytes in Mediating the Central Effects of Ghrelin. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E536 [PMID: 28257088 DOI: 10.3390/ijms18030536]

29 Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3836-3841 [PMID: 21987627 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3836]

30 Waseem T, Duxbury M, Ashley SW, Robinson MK. Ghrelin promotes intestinal epithelial cell proliferation through PI3K/Akt pathway and EGFR trans-activation both converging to ERK 1/2 phosphorylation. *Peptides* 2014; 52: 113-121 [PMID: 24365237 DOI: 0.1016/j.peptides.2013.11.021]

31 Jiang M, Gao PF, Li HQ, Tian PY, Fan XM. Ghrelin inhibition of ethanol-induced gastric epithelial cell apoptosis is mediated by miR-21. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4662-4672 [PMID: 26191156]

32 Wan SX, Shi B, Lou XL, Liu JQ, Ma GG, Liang DY, Ma S. Ghrelin protects small intestinal epithelium against sepsis-induced injury by enhancing the autophagy of intestinal epithelial cells. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 1315-1320 [PMID: 27571874

DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.048]
33 Mao Y, Zhang S, Yu F, Li H, Guo C, Fan X. Ghrelin Attenuates Liver Fibrosis through Regulation of TGF-β1 Expression and Autophagy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 21911-21930 [PMID: 26378522 DOI: 10.3390/ijms160921911]
34 Kabil NN, Seddiek HA, Yassin NA, Gamal-Eldin MM. Effect of ghrelin on chronic liver injury and fibrogenesis in male rats: possible role of nitric oxide. *Peptides* 2014; 52: 90-97 [PMID: 24333973 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.022]
35 Cheng Y, Wei Y, Yang W, Cai Y, Chen B, Yang G, Shang H, Zhao W. Ghrelin Attenuates Intestinal Barrier Dysfunction Following Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E2032 [PMID: 27929421 DOI: 10.3390/ijms17122032]
36 Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. *Ann Surg* 2007; 245: 480-486 [PMID: 17435556 DOI: 10.1097/01.sla.0000251614.42290.ed]
37 Wu R, Dong W, Ji Y, Zhou M, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone ghrelin attenuates local and remote organ injury after intestinal ischemia-reperfusion. *PLoS One* 2008; 3: e2026 [PMID: 18431503 DOI: 10.1371/journal.pone.0002026]
38 Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 53-59 [PMID: 19115522 DOI: 10.1097/MED.0b013e32831e9c8e]
39 Shajib MS, Baranov A, Khan WI. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8: 920-931 [PMID: 28288510 DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00414]
40 Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 408-417.e2 [PMID: 22609381 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.007]
41 Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, Zhu M, Li J, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med* 2017; 15: 13 [PMID: 28086815 DOI: 10.1186/s12967-016-1105-4]
42 Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217-1218 [PMID: 5450698 DOI: 10.1126/science.169.3951.1217]
43 Cooke HJ. Neuroimmune signaling in regulation of intestinal ion transport. *Am J Physiol* 1994; 266: G167-G178 [PMID: 8141289]
44 Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106-1115 [PMID: 8598871 DOI: 10.1056/NEJM199604253341707]
45 Lelievre V, Favrais G, Abad C, Adle-Biassette H, Lu Y, Germano PM, Cheung-Lau G, Pisegna JR, Gressens P, Lawson G, Waschek JA. Gastrointestinal dysfunction in mice with a targeted mutation in the gene encoding vasoactive intestinal polypeptide: a model for the study of intestinal ileus and Hirschsprung's disease. *Peptides* 2007; 28: 1688-1699 [PMID: 17606312 DOI: 10.1016/j.peptides.2007.05.006]
46 Conlin VS, Wu X, Nguyen C, Dai C, Vallance BA, Buchan AM, Boyer L, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide ameliorates intestinal barrier disruption associated with Citrobacter rodentium-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G735-G750 [PMID: 19661153 DOI: 10.1152/ajpgi.90551.2008]
47 Morampudi V, Conlin VS, Dalwadi U, Wu X, Marshall KC, Nguyen C, Vallance BA, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide prevents PKCε-induced intestinal epithelial barrier disruption during EPEC infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G389-G402 [PMID: 25501546 DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2014]
48 Zhongkai L, Jianxin Y, Weichang C. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3557-3563 [PMID: 21725849 DOI: 10.1007/s11033-011-1129-z]
49 Keita AV, Carlsson AH, Cigéhn M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Vasoactive intestinal polypeptide regulates barrier function via mast cells in human intestinal follicle-associated epithelium and during stress in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e406-e417 [PMID: 23600853 DOI: 10.1111/nmo.12127]
50 Askar B, Ibrahim H, Barrow P, Foster N. Vasoactive intestinal peptide (VIP) differentially affects inflammatory immune responses in human monocytes infected with viable Salmonella or stimulated with LPS. *Peptides* 2015; 71: 188-195 [PMID: 26206287 DOI: 10.1016/j.peptides.2015.06.009]
51 Chowers Y, Cahalon L, Lahav M, Schor H, Tal R, Bar-Meir S, Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 2955-2961 [PMID: 10975802 DOI: 10.4049/jimmunol.165.6.2955]
52 Saksena S, Theegala S, Bansal N, Gill RK, Tyagi S, Alrefai WA, Ramaswamy K, Dudeja PK. Mechanisms underlying modulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) by somatostatin in human intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G878-G885 [PMID: 20501436 DOI: 10.1152/ajpgi.00283.2009]
53 Liu L, Tan Q, Hu B, Wu H, Wang C, Tang C. Somatostatin inhibits the production of interferon-γ by intestinal epithelial cells during intestinal ischemia-reperfusion in macaques. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2423-2432 [PMID: 24798997 DOI: 10.1007/s10620-014-3177-4]
54 Kang MH, Kim DY, Yi JY, Son Y. Substance P accelerates intestinal tissue regeneration after gamma-irradiation-induced damage. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 216-223 [PMID: 19320890 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00456.x]
55 Hong HS, Hwang DY, Park JH, Kim S, Seo EJ, Son Y. Substance-P alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal damage by suppressing inflammation through enrichment of M2 macrophages and regulatory T cells. *Cytokine* 2017; 90: 21-30 [PMID: 27750083 DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.002]

同行评价

本文对生长激素释放肽、5-羟色胺、P物质、血管活性肠肽、生长抑素等5种脑肠肽对肠道黏膜损伤的保护作用及机制进行了较好的综述分析, 对读者和从事该方面的研究者具有较好的启发和借鉴作用.

56 Ko JA, Yanai R, Nishida T. Up-regulation of ZO-1 expression and barrier function in cultured human corneal epithelial cells by substance P. *FEBS Lett* 2009; 583: 2148-2153 [PMID: 19446555 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.05.010]
57 Felderbauer P, Bulut K, Hoeck K, Deters S, Schmidt WE, Hoffmann P. Substance P induces intestinal wound healing via fibroblasts--evidence for a TGF-beta-dependent effect. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1475-1480 [PMID: 17520266 DOI: 10.1007/s00384-007-0321-z]
58 Turner DJ, Martin PC, Rao JN, Greenspon J, Zou T, Bass BL, Wang JY, Strauch ED. Substance P regulates migration in rat intestinal epithelial cells. *Ann Surg* 2007; 245: 408-414 [PMID: 17435548 DOI: 10.1097/01.sla.0000245549.57076.db]
59 Zandomeneghi R, Montanari P, Serra L, Pavesi C, Poppi C, Baumgartl U, Bottura L. Role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and endogenous somatostatin on the secretion of epidermal growth factor (EGF): studies on duodenal tissue cultures. *Regul Pept* 1990; 29: 75-80 [PMID: 1977188 DOI: 10.1016/0167-0115(90)90070-D]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2813-2818

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2813

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

互联网随访对慢性乙型肝炎出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响

盛俊霞, 赵振中, 章海华, 黄荣水

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

盛俊霞, 副主任护师, 主要从事消化科多发病常见病的护理研究.

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、章海华及赵振中共同完成; 数据管理与统计由黄荣水与赵振中完成; 论文撰写由盛俊霞与黄荣水完成.

通讯作者: 盛俊霞, 副主任护师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 余杭区第二人民医院.
shengjunxia@yhdeyy.com
电话: 0571-57872420

收稿日期: 2017-09-22
修回日期: 2017-10-13
接受日期: 2017-10-17
在线出版日期: 2017-11-08

Effect of Internet-based follow-up on antiviral treatment compliance and quality of life in discharged patients with chronic hepatitis B

Jun-Xia Sheng, Zhen-Zhong Zhao, Hai-Hua Zhang, Rong-Shui Huang

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

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

Received: 2017-09-22
Revised: 2017-10-13
Accepted: 2017-10-17
Published online: 2017-11-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of Internet-based follow-up on antiviral treatment compliance and quality of life in discharged patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS

Eighty-five discharged CHB patients who received antiviral therapy at Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City from February 2016 to May 2017 were randomly divided into either an experimental group (n = 44) or a control group (n = 41). The patients in the control group were given routine telephone follow-up for 6 mo, and the patients in the experimental group were given Internet-based follow-up by using Internet service platforms (WeChat, QQ, or E-mail) for 6 mo. The antiviral treatment compliance and quality of life were evaluated using questionnaires at 1 d before follow-up and 1, 3, and 6 mo after follow-up. The compliance and quality of life were then compared between the two groups at four time points.

RESULTS

Seventy-five patients completed the study (38 cases in the experimental group and 37 cases in the control group). The compliance and life quality did not differ significantly between the two groups at 1 d before follow-up and 1 mo after follow-up in the two groups. With the extension of follow-up, the degree of compliance and the score of quality life showed an ascending trend from 1 mo after follow-up. At 6 mo after follow-up, the degree

背景资料

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国最常见的肝病之一, 核苷酸类药物依然是临床上抗病毒治疗的一线药物, 但其需要长期服用甚至是终身服用, 费用较高, 因而导致不少患者依从性下降, 直接影响疗效. 如何开展高质量护理, 提高患者服药依从性显得尤为重要.

同行评议者

林征, 教授, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部; 朱风尚, 医学博士, 副主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科; 朱颖, 副主任护师, 开滦总医院护理部

研发前沿

“互联网+护理”模式是一种新型护理工作模式, 是开展出院患者延伸护理和长期护理的有效模式, 但其在CHB遵医行为方面的研究报道仍鲜有报道.

of compliance and the score of life quality in the experimental group were significantly high than those at 1 d before follow-up, and those in the control group at the same time point.

CONCLUSION

Internet-based follow-up performs better than traditional telephone follow-up with regard to improving the antiviral treatment compliance and quality of life in discharged CHB patients.

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

Key Words: Internet-based follow-up; Chronic hepatitis B; Compliance; Quality of life

Sheng JX, Zhao ZZ, Zhang HH, Huang RS. Effect of Internet-based follow-up on antiviral treatment compliance and quality of life in discharged patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2813-2818 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2813.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2813

摘要

目的

观察互联网随访模式对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响.

方法

选择2016-02/2017-05在杭州市余杭区第二人民医院行抗病毒治疗的85例CHB出院患者, 按随机数字表法分为观察组(44例)及对照组(41例). 对照组患者采用常规的电话随访方式, 观察组采用互联网随访模式, 以互联网服务平台(手机微信、QQ、电子邮件)为载体, 发布CHB健康教育知识, 指导服药及定期复诊等, 均随访6 mo. 分别于随访前随访前1 d、随访1、3、6 mo分别发放量表, 统计两组患者各时间点遵医行为及生活质量情况.

结果

最终有75例患者完成了本研究(对照组37例, 观察组38例). 两组患者在随访前1 d及随访1 mo时遵医依从程度及生活质量差异均无显著统计学意义(P>0.05). 随着随访时间的延长, 随访1 mo后开始两组患者遵医依从程度及生活质量评分均呈上升趋势. 至随访6 mo时, 观察组遵医依从程度及生活质量评分显著高于随访前1 d, 亦显著高于随访6 mo时的对照组.

结论

互联网随访模式较常规的电话随访应用效果更好, 对CHB出院患者遵医行为及生活质量均有明显改善作用, 值得临床推广应用.

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

关键词: 互联网随访; 慢性乙型肝炎; 遵医行为; 生活质量

核心提要: 本研究观察互联网随访模式对慢性乙型肝炎出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响. 并通过与传统的电话随访方式进行比较, 采用发放量表问卷的形式调查患者遵医行为及生活质量的情况, 结果发现, 互联网随访模式应用效果优于常规模式的, 值得临床推广应用.

盛俊霞, 赵振中, 章海华, 黄荣水. 互联网随访对慢性乙型肝炎出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2813-2818 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2813.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2813

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是临床常见而多发的一种传染性疾病, 具有向肝硬化甚至肝恶性肿瘤演变的潜在危险. 我国大约有2000万CHB患者[1], 尽管抗病毒药物繁多, 但仍缺乏较理想的治疗药物和手段[2], 严重危害CHB患者身心健康. 核苷酸类药物因服用方便、疗效确切、不良反应小等优势依然是临床上抗病毒治疗的一线药物, 但其需要长时间不间断服用甚至是终身服用, 费用较高, 因而导致不少患者依从性下降, 直接影响疗效, 引起病毒耐药, 病情迁延. 互联网护理是将医院各种信息管理系统通过无线网络与手机微信、QQ、电子邮件等互联网终端手段连接, 可将护理内容通过图片、语音、视频发送给患者, 并实现与患者交互沟通的一种新型护理工作模式[3], 亦是开展出院患者延伸护理和长期护理的有效模式[4,5]. 本研究为提高CHB患者遵医行为和生活质量, 提升延伸护理的效率和质量, 引入了“互联网+护理”模式, 借助微信

公众号、腾讯QQ等形式对CHB患者进行持续跟踪护理, 取得了较好效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-05杭州市余杭区第二人民医院消化内科或感染科接受抗病毒治疗的CHB出院患者85例, 其中男48例, 女性37例, 年龄21-55岁, 平均年龄34.30岁±4.95岁, 平均病程5.28年±1.06年. 入组标准: (1)符合2015年中华医学会肝病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》[6]CHB临床诊断标准并符合指南中抗病毒治疗适应证; (2)能熟练并经常使用互联网终端工具(如手机微信、QQ、电子邮件等)接收信息, 并愿意透露上述联系方式; (3)具有较好的交流及表达能力; (4)签署知情同意书自愿加入本研究. 排除标准: (1)合并有药物性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝的患者; (2)患有精神疾病不能正常交流和表达的患者; (3)严重心、肝、肾疾病患者; (4)妊娠或哺乳期患者. 入组患者依据年龄大小依次编号后按照随机数字表法分成观察组及对照组: 观察组44例, 其中男24例, 女20例, 平均年龄36.66岁±3.12岁, 平均病程6.02年±1.23年, 口服药物情况: 拉米夫定9例, 恩替卡韦12例, 阿德福韦酯8例, 替诺福韦7例, 拉米夫定+阿德福韦酯8例; 对照组41例, 其中男24例, 女17例, 平均年龄34.15岁±4.78岁, 平均病程4.96年±1.43年, 口服药物情况: 拉米夫定8例, 恩替卡韦11例, 阿德福韦酯8例, 替诺福韦6例, 拉米夫定+阿德福韦酯8例. 经χ^2检验及t检验, 两组患者年龄、病程、性别构成比及口服药物种类均无显著性意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 对照组: 出院时发放CHB宣传册, 宣传内容包括: CHB的基础知识、长期口服抗病毒药的必要性、注意事项、药物不良反应及措施、药物作用机制、定期复查的时间及必要性、减药停药指征及自行停药的危害、CHB的饮食指导的注意事项等, 并嘱患者如有疑问拨打科室电话咨询. 出院后采用电话随访的传统方式进行随访, 提醒患者按时服药、定期复诊. 随访1次/mo, 持续6 mo.

1.2.2 观察组: 采用互联网随访模式进行跟踪护理, 时间为6 mo, 具体操作过程如下: (1)由责任护士负责全程干预的各项事宜, 主管护士对患者基本信息进行登记及管理, 包括姓名、性别、年龄、病程、服药名称及剂量、其他基础疾病情况、性格特征、患者手机号码、微信或QQ号码、电子邮件地址等; (2)制作微信公众号(命名为乙型肝炎康复之家)、组建QQ群(群号同微信公众号)及开通专门电子邮件, 加入8-10名具有较强专业知识及较好沟通和表达能力的医护人员组成网络随访小组, 制作CHB防护知识的视频、WEB网页、音频、图片、软文通过上述平台每日不定时向患者推送, 时间不少于1 h(宣传内容包括肝脏的生理解剖结构、乙型肝炎病毒的特征、慢乙型肝炎成因分类分期、抗病毒药的分类及机制, 其余内容同对照组, 配图形象生动、配乐舒缓轻柔、文字通俗易懂), 通过群发消息的形式督促患者每日定时服药及时复诊, 鼓励患者坚持服药, 强调遵医行为对病情控制的重要性, 及时纠正患者的不良行为. 关注患者服药后的不良反应, 指导饮食调节, 坚定患者战胜疾病的信心, 及时发布门诊信息方便患者随诊; (3)选择3名沟通及表达能力较好的热心患者担任网络联络员, 组织并鼓励患者或其家属在微信群、QQ群或电子邮件内和医护人员及其他病友探讨和交流病情, 对于患者反应的疑问及时在线回复, 给予耐心解答; (4)随访小组成员发送信息, 每月邀请患者及家属参加病友交流会, 通过座谈会的形式呼吁患者关注病情、提高服药依从性, 并邀请省内专家开设专题讲座给患者讲授乙型肝炎防治及抗病毒治疗相关知识, 为患者提供学习、咨询、交流的平台, 并将活动照片通过群发以提高其他成员对活动的关注度及参与度; (5)网络随访小组成员注意保护患者个人信息和隐私, 未经患者本人允许不得通过网络向他人发布患者信息, 亦不能向患者发布与随访内容无关的其他信息. 由于年龄或教育程度等方面的差异, 个别患者特别是老年患者对于微信、互联网的模式存在认知困难. 随访小组成员组织培训, 教会患者使用互联网终端工具, 视频制作加大字体和文字同步语音解决老年患者的困扰; (6)随访过程中鼓励患者家属参与到患者的治疗与护理中来, 使患者获得更多的家庭情感支持. 向患者家属讲解乙型肝炎防治的基础知识, 长期服药及定期复查的重要性, 督促患者形成较好的遵医行为.

1.3 观察指标 所有入组患者于随访前1 d、随

相关报道

互联网随访是引入“互联网+护理”新模式, 借助微信公众号、腾讯QQ等形式, 将护理内容通过微信公众号、视频、语音及图片发送到患者手机或网上, 患者随时可浏览上述内容, 大量显示, 互联网随访新模式在多种疾病的随访护理中取得了理想效果.

创新盘点

本研究观察了互联网随访模式对CHB出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响. 结果显示, 互联网随访模式较常规的电话随访应用效果更好, 对CHB出院患者遵医行为及生活质量均有明显改善作用.

表 1 两组患者不同时间点遵医行为比较 *n*(%)

分组	时间点	完全依从	部分依从	依从性差	χ^2值	*P*值
对照组(*n* = 37)	随访前1 d	8(21.62)	19(51.35)	10(27.03)	7.79	<0.01
	随访1 mo	10(27.03)	18(48.65)	9(24.32)		
	随访3 mo	11(29.73)	18(48.65)	8(21.62)		
	随访6 mo	13(35.13)[a]	17(45.95)	7(18.92)		
观察组(*n* = 38)	随访前1 d	10(26.32)	19(50.00)	9(23.68)	14.86	<0.01
	随访1 mo	13(34.21)	18(47.37)	7(18.42)		
	随访3 mo	17(44.74)[ac]	15(39.47)	6(15.79)		
	随访6 mo	24(63.16)[bd]	9(23.68)[d]	5(13.16)[b]		

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 同组随访前1 d; [c]*P*<0.05; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组同时间点.

访1、3、6 mo分别发放量表收集相关信息. 量表在经过培训的护士指导下由患者在1 h内独立完成, 使用统一语言讲解量表内容, 避免使用暗示性话语, 尽量减少研究的误差. 对于无法自行填表者采用问答形式由家属代填完成.

1.3.1 遵医行为情况调查: 参考文献[7]制定遵医行为情况调查表. 调查表包括遵医用药、定期复查、合理膳食、吸烟行为改变、饮酒行为改变、适量运动、情绪稳定7个方面指标(经测定: 信度系数值0.83, 效度系数值0.79). 具体评分标准为: 能完全按医嘱主动服药为2分、偶有漏服或自行减药情况1分、自行停药换药0分; 能按医嘱定期复查为2分、不定时复诊1分、未复诊0分; 膳食均衡合理2分、部分合理1分、不合理0分; 不吸烟2分、少量吸烟(<1包/d)1分、>1包/d者0分; 不饮酒2分、少量饮酒1分(男性乙醇摄入量<40 g/d, 女性<20 g/d), 大量饮酒0分(男性乙醇摄入量>40 g/d, 女性>20 g/d); 适度运动2分、运动偏多或偏少1分、过劳过逸0分; 情绪稳定心态良好2分、情绪不稳心态欠佳1分、悲观情绪放弃治疗0分. 总分为14分, 分值越高表示依从性越高, 11-14分评定为完全依从, 7-10分为部分依从, 0-6分为依从性差.

1.3.2 生活质量量表评定: 采用慢性肝病特异性量表中文版进行评定. 该量表是新型肝病特异性的量表, 其主要包括了腹部症状、乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑共6个维度及29个条目, 是慢性肝病生活质量简明、有效的评定工具, 具有较好的信度与效度, 被广泛应用于肝病患者生活质量的评估[8]. 量表采用0-4分5级评分, 总分为24分, 分值越高表示生活质量越好.

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独立样本*t*检验; 计数资料采用χ^2检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

最终有78例患者完成了本研究, 失访7例(对照组3例, 观察组4例). 发放问卷78份, 回收有效问卷75份(对照组1份不合格, 观察组2份不合格), 回收率为96.2%. 剔除失访例数及不合格问卷数, 最后有75例患者纳入统计(对照组37例, 观察组38例).

2.1 两组患者不同时间点遵医行为比较 两组患者在随访前1 d及随访1 mo时遵医依从程度差异均无显著统计学意义(*P*>0.05). 随访3 mo时, 观察组完全依从例数较随访前1 d明显增多(*P*<0.05). 至随访6 mo时, 观察组完全依从例数显著多于随访前1 d(*P*<0.01), 而依从性差例数明显少于随访前1 d(*P*<0.05). 与对照组比较, 观察组随访3 mo时完全依从例数明显增多(*P*<0.05), 优势持续至随访6 mo, 完全依从例数较对照组显著增多(*P*<0.01, 表1).

2.2 两组患者不同时间点生活质量比较 两组患者在随访前1 d时生活质量评分差异均无显著统计学意义(*P*>0.05). 随访1 mo开始两组患者生活质量评分均呈上升趋势. 至随访6 mo时, 观察组评分显著高于随访前1 d, 亦显著高于随访6 mo时的对照组(*P*<0.01, 表2).

3 讨论

目前, 抗病毒治疗仍然是CHB治疗的关键. 临

表 2　两组患者不同时间点生活质量量表得分情况比较 (mean ± SD, 分)

分组	随访前1 d	随访1 mo	随访3 mo	随访6 mo
对照组	14.23 ± 0.72	15.26 ± 0.55	16.75 ± 0.63[c]	17.21 ± 0.42[c]
观察组	14.15 ± 0.77	16.44 ± 0.71[c]	20.16 ± 0.16[ad]	22.33 ± 0.08[bd]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组同时间点; [c]*P*<0.05; [d]*P*<0.01 *vs* 同组随访前1 d.

床上常用的抗病毒药主要是核苷类似物和干扰素, 但干扰素价格昂贵、不良反应较多, 口服核苷类似物仍然是CHB治疗的一线药物. CHB具有慢性、长期性、易反复的特点, 坚持治疗是抗病毒成功的关键[9], 因此患者往往需要常年甚至终身服药. CHB复杂多变, 治疗药物并非一成不变, 需要患者定期复诊、监测指标变化, 合理调整药物, 才能防止耐药产生. 此外, 良好的心态、合理的膳食、适度的运动以及健康的生活方式均对CHB预后具有重要意义[10], 而这些均要求患者具有较好的遵医行为. 遵医行为是指患者对医护人员治疗方案的配合和依从性, 良好的遵医行为是取得理想疗效、促进疾病恢复的重要保证. CHB患者遵医依从性差则直接影响疗效, 造成病毒耐药、病情迁延不愈, 甚至诱发重症肝炎危及生命[11], 而缺乏对疾病的认识及有效的监督是遵医依从性差的主要原因[12]. 患者出院后电话口头叮嘱是随访的传统方式, 对患者的遵医行为起到一定的督导作用, 但形式单一、力度较弱, 对需长期服药定期复诊的CHB患者督促作用仍欠理想[12].

互联网随访则是引入“互联网+护理”新模式, 借助微信公众号、腾讯QQ等形式, 将护理内容包括服药注意事项、饮食运动指导、定期复查内容等通过微信公众号、视频、语音、图片发送到患者手机或网上, 患者随时可浏览上述内容, 普及疾病相关知识[13]. 此模式需要医生、护士、患者共同参与, 医护人员及时解答患者疑问, 有利于患者和医护人员及其他病友互动和沟通, 且不受时间和地点限制, 医护人员能及时了解患者病情的动态变化. 此外, 形式多样的视频、语音和图片较受年轻患者欢迎. 研究[14,15]显示, 互联网随访新模式在多种疾病的随访护理中取得了理想效果, 但其在CHB遵医行为方面的研究报道仍鲜有报道. 本研究将随访内容包括CHB的基础知识、长期口服抗病毒药的必要性、注意事项、定期复查的时间及必要性等制作成图片、视频及语音等形式发送给患者, 让患者更成分了解CHB及抗病毒药物, 从认知上纠正患者的行为偏差, 加上医护人员不定时的提醒、家人的监督和其他病友的鼓励, 让患者更积极配合治疗, 提高治疗信心及生活质量. 本研究结果显示, 两组患者在随访前1 d及随访1 mo时遵医依从程度及生活质量无显著差异, 推测原因可能是随访时间较短, 随访效果尚未完全显现. 而随着随访时间的延长, 随访1 mo后开始两组患者遵医依从程度及生活质量评分均呈上升趋势, 至随访6 mo时, 观察组评分显著高于随访前1 d, 亦显著高于随访6 mo时的对照组, 提示互联网随访模式对CHB患者遵医行为及生活质量均有明显改善作用. 随访过程亦加强了医患之间的沟通效果、一定程度上节省了医疗资源, 是一种行之有效的新模式.

本研究的不足之处在于, 限于研究经费, 研究的样本量表偏少, 研究时间较短, 仍需扩大样本量观察远期效果加以验证. 此外, 互联网随访平台的管理仍需细化, 视频制作需专业, 图片文字需美化, 以便患者更好地接受随访内容, 提高遵医依从性.

名词解释

互联网+护理: 是将医院各种信息管理系统通过无线网络与手机微信、QQ及电子邮件等互联网终端手段连接, 可将护理内容通过图片、语音及视频发送给患者, 并实现与患者交互沟通的一种新型护理工作模式.

4　参考文献

1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J* (Engl) 2009; 122: 3-4 [PMID: 19187608]
2 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 传染病信息 2015; 23: 1-12
3 王青春, 周娟, 穆晓倩, 马骏涛, 孙晶晶. 基于“互联网+”的护理信息素养探讨. 解放军护理杂志 2016; 33: 40-42
4 刘巧慧, 曹英娟, 付玲玲, 王春燕. 互联网+延伸护理模式在骨科患者出院康复中的应用研究. 中国实用护理杂志 2016; 32: 2506-2509
5 徐芳, 蔡素芬, 胡阳春. 互联网+护理医疗服务在糖尿病社区延续性护理中的应用效果分析. 中国临床护理 2016; 8: 528-530
6 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
7 张学宁, 张珍, 曹松玉, 蒋静凤, 高倚, 王蓓. 我国乙型肝炎患者遵医行为健康教育干预效果的Meta分析. 江苏预防医学 2012; 23: 6-9

同行评价
本研究内容符合当前研究热点, 对临床工作有实际的指导意义.

8 王菲, 李武. 慢性肝炎患者生命质量量表的研究进展. 临床合理用药 2014; 7: 180-181
9 高健, 游嵩, 左桂芝, 王志伟, 徐长有. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的依从性研究. 中国处方药 2015; 13: 97-98
10 王佩, 轧春妹, 王玥, 聂晶晶, 李艳. 群组管理对慢性乙型肝炎患者服药依从性的影响. 国际护理学杂志 2017; 36: 673-676
11 Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat* 2012; 19: 205-212 [PMID: 22329375 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01494.x]
12 戴田, 李燕午. 微信群聊在慢性乙型肝炎患者出院后延续性护理中的应用. 国际护理学杂志 2017; 36: 749-752
13 Bajardi P, Vespignani A, Funk S, Eames KT, Edmunds WJ, Turbelin C, Debin M, Colizza V, Smallenburg R, Koppeschaar CE, Franco AO, Faustino V, Carnahan A, Rehn M, Paolotti D. Determinants of follow-up participation in the Internet-based European influenza surveillance platform Influenzanet. *J Med Internet Res* 2014; 16: e78 [PMID: 24613818 DOI: 10.2196/jmir.3010]
14 宋媛媛, 任长婕. 互联网+电话随访在术后出院胆囊切除患者中的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1889-1893 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i20.1889]
15 吴海莉, 韩云, 朱海棠. 互联网随访护理对2型糖尿病患者遵医行为及血糖控制的影响. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 120-121

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2819-2824

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2819

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

幽门螺杆菌根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响

赵有英, 詹雅珍

赵有英, 绍兴市柯桥区齐贤医院内科 浙江省绍兴市 312065

詹雅珍, 绍兴市中心医院消化内科 浙江省绍兴市 312030

赵有英, 主治医师, 主要从事内科消化疾病、十二指肠溃疡等疾病研究.

作者贡献分布: 赵有英与詹雅珍对此文贡献均等; 课题设计、研究过程及论文写作由赵有英与詹雅珍共同完成; 数据分析由赵有英完成.

通讯作者: 赵有英, 主治医师, 312065, 浙江省绍兴市柯桥区群贤村, 绍兴市柯桥区齐贤医院内科.
thinking2005@163.com
电话: 0575-85579934

收稿日期: 2017-09-26
修回日期: 2017-10-16
接受日期: 2017-10-17
在线出版日期: 2017-11-08

Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on degree of antral inflammation and inflammatory mediators in patients with *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer

You-Ying Zhao,Ya-Zhen Zhan

You-Ying Zhao, Department of Internal Medicine, Qixian Hospital of Keqiao District, Shaoxing 312065, Zhejiang Province, China

Ya-Zhen Zhan, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: You-Ying Zhao, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Qixian Hospital of Keqiao District, Qunxian Cun, Keqiao District, Shaoxing 312065, Zhejiang Province, China. thinking2005@163.com

Received: 2017-09-26
Revised: 2017-10-16
Accepted: 2017-10-17
Published online: 2017-11-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy on the degree of antral inflammation and inflammatory mediators in patients with *H. pylori* infection and duodenal ulcer (DU).

METHODS

From September 2014 to September 2016, 100 patients with *H. pylori* infection and DU treated at the Qixian Hospital of Keqiao District and Shaoxing Central Hospital were included in this study. All the patients underwent *H. pylori* radical quadruple therapy. The degree of inflammation in the gastric antrum and the contents of inflammatory mediators were compared between before and after treatment.

RESULTS

The degree of chronic and acute inflammation in the gastric antrum was positively correlated with *H. pylori* infection (r = 0.267, P < 0.05). The levels of malonaldehyde (MDA), interleukin-8 (IL-8), superoxide dismutase (SOD), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were significantly higher in *H. pylori* positive patients than in *H. pylori* negative patients (P <

背景资料
十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)主要致病原因是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 但相关病理机制仍不明确. 其中有免疫损伤学说、胃上皮化生学说和胃酸-胃泌素学说等, 但他们都不能对整个生理机制解释圆满.

同行评议者
杨湾, 浙江中医药大学药学院

研发前沿
伴随着人们对*H. pylori*不断深入的研究, 根除*H. pylori*已是消化性溃疡和相关疾病内主要组成部分. 机体十二指肠内有*H. pylori*敏感性的受体, 可使肠反馈来抑制酸分泌与减少胃排空来调整进入到十二指肠内酸数量.

0.05). As the degree of inflammation increased, the levels of MDA, IL-8, SOD, and TNF-α were also gradually increased, and there was a positive relationship between the degree of inflammation and the levels of inflammatory mediators (r = 0.941, P < 0.05). After treatment, both the degree of inflammation and the levels of inflammatory mediators were improved significantly (P < 0.05).

CONCLUSION
H. pylori eradication therapy can obviously improve the degree of inflammation and the contents of inflammatory mediators in *H. pylori* infected patients with DU.

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

Key Words: Duodenal ulcer; *Helicobacter pylori* infection; Inflammation degree; Inflammatory mediators

Zhao YY, Zhan YZ. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on degree of antral inflammation and inflammatory mediators in patients with *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2819-2824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2819.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2819

摘要

目的
探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)患者胃窦炎症程度及炎症介质影响.

方法
选取2014-09/2016-09间在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受治疗的DU合并*H. pylori*感染患者100例, 患者均使用*H. pylori*根治四联方案进行治疗, 观察患者胃窦的炎症程度、炎症介质的含量和*H. pylori*感染程度联系, 观察患者治疗前后体内炎症程度和炎症介质含量变化情况.

结果
胃窦患者慢、急性的炎症和其*H. pylori*的感染程度呈正相关关系(r = 0.267, P<0.05); *H. pylori*阳性患者其胃部丙二醛(malonaldehyde, MDA)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的水平均高于阴性患者, 对比差异有统计学意义(P<0.05); 随着患者炎症程度变高, 其炎症介质MDA、IL-8、SOD和TNF-α含量也逐渐升高, 呈现出正相关的关系(r = 0.941, P<0.05); 经过治疗后, 患者炎症程度和炎症介质含量均有明显改善, 与治疗前对比差异有统计学意义(P<0.05).

结论
*H. pylori*根治术可明显改善DU合并*H. pylori*感染患者胃窦的炎症程度和炎症介质水平.

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

关键词: 十二指肠溃疡; 幽门螺杆菌感染; 炎症程度; 炎症介质

核心提要: 十二指肠溃疡为临床上较为常见的一种胃肠道疾病, 胃蛋白酶和胃酸在其病情发展中起着主要作用, 患者胃内容物排空的速度加快对十二指肠酸化产生影响, 使受损黏膜情况更加严重.

赵有英, 詹雅珍. 幽门螺杆菌根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2819-2824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2819.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2819

0 引言

十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)为临床上较为常见的一种胃肠道疾病, 胃蛋白酶和胃酸在其病情发展中起着主要作用, 患者胃内容物排空速度加快对十二指肠酸化产生影响, 使受损黏膜情况更加严重[1,2]. DU主要致病原因是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 但相关病理机制仍不明确. 其中有免疫损伤学说、胃上皮化生学说和胃酸-胃泌素学说等, 但他们都不能对整个生理机制解释圆满. 目前, 介质冲洗学说受到越来越多的关注, 该研究指出, 患者在胃排空时*H. pylori*所诱导产生大量炎症因子或者其他的一些炎症介质进入十二指肠致使溃疡产生[3,4]. 因此, 本文通过探究*H. pylori*根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响研究, 为临床患者的治疗提供一些新的思路.

表 1 胃窦患者慢、急性的炎症程度和幽门螺杆菌感染间的联系情况对比

*H. pylori*感染情况	慢性炎症患者				急性炎症患者			
	3级	2级	1级	0级	3级	2级	1级	0级
3级	3	3	0	0	8	3	1	0
2级	3	5	2	0	3	12	1	1
1级	1	18	4	1	0	4	3	1
0级	0	2	9	7	0	0	3	2
χ^2值	4.168				5.207			
*P*值	<0.05				<0.05			

H. pylori: 幽门螺杆菌.

相关报道 目前, 介质冲洗学说受到越来越多关注, 该研究指出, 患者在胃排空时*H. pylori*所诱导产生大量炎症因子或者其他一些炎症介质进入十二指肠致使溃疡产生.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-09/2016-09在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受治疗的DU合并*H. pylori*感染患者100例, 其中男性患者71例, 女性患者29例, 平均年龄43.2岁±10.8岁; 纳入患者均经过临床检测确诊, 没有进行胃肠手术, 且不存在药物过敏者; 排除患有胃部良或恶性肿瘤、胃溃疡等患者, 合并有肾、心、脑和肝等较为严重疾病的患者. ELISA法试剂盒由北京晶美生物公司成产; 荧光法试剂盒由南阳建成生物公司生产. 四联胶体果胶铋(浙江昂利康制药股份有效公司); 奥美拉唑(浙江金华康恩贝生物制药有限公司); 克拉霉素(浙江亚太药业股份有限公司生产); 甲硝唑(浙江得恩德制药有限公司).

1.2 方法 对患者进行四联胶体果胶铋(3次/d, 0.2 g/次)、奥美拉唑(2次/d, 20 mg/次)、克拉霉素(2次/d, 250 mg/次)和甲硝唑(2次/d, 250 mg/次)*H. pylori*根除方法治疗4 wk; 患者治疗中不能摄入粗糙和有刺激性的食物, 不能服用其他的药物.

1.3 检测指标

1.3.1 检测患者胃窦黏膜组织: 标本进行常规HE染色, 依据淋巴单核细胞与中性粒细胞浸润程度对患者炎症进行分级、定性[5].

慢性炎症: 依据慢性炎症细胞其浸润深度与密集程度, 3级为慢性炎症细胞非常密集, 黏膜全层都被覆盖; 2级为慢性炎症细胞比较密集, 覆盖了黏膜层近70%; 1级为慢性炎症细胞仅位于黏膜浅层而且数量较少, 覆盖面积低于30%; 0级为一个核细胞内不多于5个.

急性炎症: 在慢性炎症基础上有中性粒细胞浸润, 3级为中性粒细胞非常密集存在. 还可以看到有小凹的脓肿; 2级为中性粒细胞比较多, 但仅在黏膜层存在; 1级为很少中性的粒细胞存在于黏膜固有层; 0级为没有中性粒细胞存在.

1.3.2 检测患者*H. pylori*: 患者黏膜活检标本进行W-S染色和^{14}C-尿素呼气试验, 若患者上述检测都是阳性为*H. pylori*阳性患者, 都为阴性为*H. pylori*阴性患者[6].

患者*H. pylori*分级: 3级为标本中基本都分布了*H. pylori*; 2级为*H. pylori*在标本分布量在30%至70%间; 1级: *H. pylori*在标本中的分布量低于30%; 0级为标本中没有*H. pylori*出现.

1.3.3 患者炎症介质检测: 使用ELISA法检测患者体内TNF-α、IL-8含量, 使用荧光法检测患者体内丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量, 具体检测步骤依据说明书来进行.

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mean±SD表示, 使用独立样本*t*检验, 患者不同炎症程度间炎症介质水平采用单因素方差分析, 计数资料使用χ^2检验, 使用Pearson进行相关分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃窦患者慢、急性炎症程度和*H. pylori*感染间联系情况 随着*H. pylori*感染级别增加, 慢、急性炎症程度随之增大, 经相关分析显示胃窦患者慢、急性炎症和其*H. pylori*感染程度呈正相关关系(r = 0.267, *P*<0.05, 表1).

2.2 患者体内炎症介质水平和*H. pylori*感染联系情况 *H. pylori*阳性患者其胃部MDA、IL-8、SOD和TNF-α水平均高于*H. pylori*阴性患者, 对比差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

创新盘点

目前, 介质冲洗学说受到越来越多关注, 该研究指出, 患者在胃排空时*H. pylori*所诱导产生大量炎症因子或者其他的一些炎症介质进入十二指肠致使溃疡产生. 因此, 本文通过探究*H. pylori*根治术对合并*H. pylori*感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响研究, 为临床患者治疗提供一些新的思路.

表 2 患者体内炎症介质的水平和幽门螺杆菌感染的联系情况对比

分组	MDA(nmol/L•mg)	IL-8(pg/mg)	SOD(NU/mg)	TNF-α(pg/mg)
*H. pylori*阴性患者	0.14 ± 2.03	6.57 ± 0.81	12.16 ± 1.33	1.50 ± 0.23
*H. pylori*阳性患者	0.31 ± 2.26	10.79 ± 0.76	17.02 ± 1.08	5.86 ± 0.89
*t*值	4.267	5.028	3.667	4.027
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

MDA: 丙二醛; IL-8: 白介素-8; SOD: 超氧化物歧化酶; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 3 患者炎症的程度和炎症介质水平间联系情况对比

患者炎症程度	MDA(nmol/L•mg)	IL-8(pg/mg)	SOD(NU/mg)	TNF-α(pg/mg)
急性炎症				
3级(n = 11)	0.33 ± 0.72	13.42 ± 3.72	20.79 ± 5.96	8.09 ± 1.50
2级(n = 19)	0.30 ± 0.64	11.59 ± 1.59	17.69 ± 1.68	5.32 ± 1.04
1级(n = 8)	0.27 ± 0.37	9.52 ± 0.86	15.69 ± 1.50	4.31 ± 0.91
0级(n = 4)	0.14 ± 0.26	7.68 ± 1.03	12.05 ± 1.49	2.91 ± 0.86
*F*值	0.367	0.495	0.620	0.552
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
慢性炎症				
3级(n = 7)	0.31 ± 0.82	10.64 ± 1.63	17.97 ± 2.36	7.41 ± 2.58
2级(n = 28)	0.26 ± 0.59	9.84 ± 1.05	16.54 ± 1.16	4.81 ± 0.82
1级(n = 15)	0.17 ± 0.36	7.59 ± 0.79	12.41 ± 1.76	3.09 ± 0.97
0级(n = 8)	0.14 ± 0.22	4.07 ± 0.33	10.52 ± 2.41	1.70 ± 0.52
*F*值	0.627	0.772	0.309	0.516
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

MDA: 丙二醛; IL-8: 白介素-8; SOD: 超氧化物歧化酶; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

表 4 治疗前后患者胃窦的炎症程度变化情况对比

分组	慢性炎症患者				急性炎症患者			
	3级	2级	1级	0级	3级	2级	1级	0级
患者治疗前	7	28	15	8	11	19	8	4
患者治疗后	2	10	43	3	2	3	17	20
χ^2值	8.105				7.524			
*P*值	<0.05				<0.05			

2.3 患者炎症程度和炎症介质水平间联系情况 随着患者慢、急性炎症程度升高, 其炎症介质MDA、IL-8、SOD和TNF-α含量也逐渐升高, 经相关分析显示炎症程度和炎症介质水平位正相关相关(r = 0.941, P<0.05, 表3).

2.4 治疗前后患者胃窦的炎症程度变化情况 经过治疗后, 慢、急性炎症患者其炎症程度均有明显改善, 与治疗前对比差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

2.5 治疗前后患者体内炎症介质的水平变化情况 经过治疗患者体内MDA、IL-8、SOD和TNF-α含量均明显下降, 与治疗前对比差异有统计学意义(P<0.05, 表5).

3 讨论

*H. pylori*感染为DU与其他一些相关性疾病, 如胃癌、胃溃疡和胃炎等主要致病原因, *H. pylori*为革兰阴士阴性菌, 感染患者胃黏膜上

表 5　治疗前后患者体内炎症介质的水平变化情况对比

分组	MDA(nmol/L•mg)	IL-8(pg/mg)	SOD(NU/mg)	TNF-α(pg/mg)
治疗前	0.36 ± 0.21	12.94 ± 1.21	20.06 ± 1.64	3.31 ± 0.40
治疗后	0.20 ± 0.17	5.90 ± 0.55	12.54 ± 0.83	1.69 ± 0.21
*t*值	4.168	5.009	3.172	4.205
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

MDA: 丙二醛; IL-8: 白介素-8; SOD: 超氧化物歧化酶; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

皮层以后, 其自身并没有侵袭性, 但他可促使上皮细胞出现显著炎症反应, 在体内产生以炎症细胞为特点慢性活动性胃炎[7-9]. 伴随着人们对*H. pylori*不断深入研究, 根除*H. pylori*已是消化性溃疡和相关疾病内主要组成部分. 机体十二指肠内有*H. pylori*敏感性受体, 可使肠反馈来抑制酸分泌与减少胃排空来调整进入到十二指肠内酸数量[10-12].

本文研究显示*H. pylori*为阳性患者其体内病情严重程度要高于阴性患者, 胃窦患者体内炎症严重程度和*H. pylori*感染程度呈现出正相关关系, 而且治疗后患者病情有明显改善, 说明*H. pylori*感染和DU发生有紧密联系. 体内诱导炎症反应主要因素是炎症介质, 包含自由基与炎症的因子等. 在病理情况下, 患者体内自由基清除不足或者产生太多时, 会致使组织和细胞受损, 严重还会发生器官障碍. 但由于体内自由基不容易检测, 且存在时间非常少, 因此本文通过检测患者体内MDA水平来判别患者机体内产生自由基数量、生物活性和病理受损程度等, 并通过对SOD活性检测来判别患者对氧自由基清除能力. *H. pylori*发生感染后会刺激胃黏膜上皮细胞产生IL-8, 他可激活体内中性粒细胞, 引起一系列病理反应[13-15]. TNF-α有很多生物学效应, 他可以和其他细胞因子产生免疫网络非常复杂, 在患者体内炎症反应中有重要影响. TNF-α可以加速炎性细胞黏附和聚集, 使微血管进行扩张并使其通透性加大, 致使炎症反应发生, 进而使十二指肠黏膜屏障受到破坏. 本文研究显示, 经过治疗患者体内MDA、IL-8、SOD和TNF-α水平均明显下降, 与治疗前对比差异有统计学意义.

总之, *H. pylori*根治术可明显改善DU合并*H. pylori*感染患者胃窦炎症程度和炎症介质水平.

应用要点

本文通过探究*H. pylori*根治术对合并*H. pylori*感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响研究, 为临床患者的治疗提供一些新的思路.

4　参考文献

1 高文, 胡伏莲, 成虹, 王化虹, 杨云生, 梁浩, 张澍田, 孟凡冬, 崔梅花, 魏红, 盛剑秋, 安贺娟, 姜泊, 陈烨, 李延青, 左秀丽, 龚均, 赵萍, 董蕾, 王邦茂, 姜葵, 张桂英, 李建生, 赵晔, 郜恒骏, 杨丽. 国产药物组成的四联疗法对胃炎及十二指肠溃疡患者幽门螺杆菌感染根除效果的前瞻性多中心随机对照研究. 中华医学杂志 2016; 96: 260-264

2 马瑛泽, 关晓辉. CagA阳性幽门螺杆菌感染与消化性溃疡、胃炎相关性512例临床分析. 北华大学学报(自然) 2016; 17: 514-516

3 杨松涛. 老年十二指肠溃疡根除Hp治疗对胃排空及炎症因子水平的影响. 河北医学 2016; 22: 711-714

4 Bagheri V, Hassanshahi G, Mirzaee V, Khorramdelazad H. CXC chemokine CXCL12 tissue expression and circulating levels in peptic ulcer patients with Helicobacter pylori infection. *Cytokine* 2016; 85: 1-4 [PMID: 27269177 DOI: 10.1016/j.cyto.2016.05.025]

5 季章荣. 两种方法治疗儿童幽门螺旋杆菌阳性十二指肠溃疡临床疗效观察. 实用临床医药杂志 2013; 4: 28-29

6 丁金囡, 项利娟, 余利荣, 陈方志. 上消化道疾病患者幽门螺杆菌感染调查分析. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 4356-4357

7 张慧, 李晓宇, 崔梅花, 魏红, 刘海芹. 口腔幽门螺杆菌感染对胃内幽门螺杆菌根除疗效的影响及其相关因素研究. 中国全科医学 2016; 19: 1242-1246

8 Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 498-506.e1 [PMID: 25111233 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052]

9 李博璋, 黄越前, 丁飞跃, 孙嫣. 幽门螺旋杆菌感染与慢性乙型肝炎及乙肝肝硬化合并消化性溃疡的相关性. 海南医学 2015; 10: 2426-2428

10 陈烁, 黄智铭, 张益光, 贾杰, 陈怡. 非甾体类消炎药物与幽门螺杆菌感染对上消化道溃疡协同致病作用研究. 中华医院感染学杂志 2015; 264: 5385-5387

11 Holtmann G, Howden CW. Review article: management of peptic ulcer bleeding-the roles of proton pump inhibitors and Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 Suppl 1: 66-70 [PMID: 14725582 DOI: 10.1111/j.0953-0673.2004.01841.x]

12 薛振龙. 胃肠病患者幽门螺杆菌感染状况及耐药性分析. 解放军预防医学杂志 2016; 34: 872-875

13 van Leerdam ME, Tytgat GN. Review article: Helicobacter pylori infection in peptic ulcer

同行评价

*H. pylori*根治术可明显改善DU合并*H. pylori*感染患者胃窦的炎症程度和炎症介质含量, 研究有一定的临床意义.

haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1: 66-78 [PMID: 11849131 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1066.x]
14 陈建林, 梁思群, 陆贞妮. 柳州地区人群幽门螺杆菌感染状况分析. 海南医学 2016; 27: 249-251
15 李丙生, 许岸高, 甘爱华, 周曾芬, 刘尚忠. 幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡按溃疡面积大小分层治疗策略探讨. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 96-98

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): 2825-2828

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2825

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

病例报告 CASE REPORT

播散性肉芽肿性肝炎1例

延永琴, 苏哲彬, 郑智勇

延永琴, 苏哲彬, 郑智勇, 中国人民解放军福州总医院病理科 福建省福州市 350025

延永琴, 主治医师, 主要从事肝脏疾病的研究.

作者贡献分布: 本课题由延永琴设计; 研究过程由延永琴与苏哲彬操作完成; 本论文写作由延永琴与郑智勇共同完成.

通讯作者: 郑智勇, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军福州总医院病理科. 768203566@qq.com
电话: 0591-83717703

收稿日期: 2017-09-03
修回日期: 2017-09-19
接受日期: 2017-09-24
在线出版日期: 2017-11-08

Disseminated granulomatous hepatitis: A case

Yong-Qin Yan, Zhe-Bin Su, Zhi-Yong Zheng

Yong-Qin Yan, Zhe-Bin Su, Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Zhi-Yong Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Chinese PLA, 156 North Xierhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. 768203566@qq.com

Received: 2017-09-03
Revised: 2017-09-19
Accepted: 2017-09-24
Published online: 2017-11-08

Abstract

Disseminated granulomatous hepatitis is a form of multifocal, disseminated epithelioid granulomatous hepatitis. Granulomatous hepatitis is mostly caused by infection and rarely observed in non-infectious diseases. At present, there have been very few reports of disseminated granulomatous hepatitis in China. Here we report a case of disseminated granuloma hepatitis and analyze its clinical and pathological characteristics and etiology, with an aim to enhance the awareness of this condition.

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

Key Words: Disseminated granuloma hepatitis; Non-inflammatory; Pathological features

Yan YQ, Su ZB, Zheng ZY. Disseminated granulomatous hepatitis: A case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(31): 2825-2828 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2825.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2825

摘要

播散性肉芽肿性肝炎是一种具有多灶的、播散性上皮样肉芽肿的肝炎. 肉芽肿性肝炎多数为感染所致, 在非感染性疾病中少见, 目前国内尚未见播散性肉芽肿性肝炎的报道. 现报道中国人民解放军福州总医院收治的播散性肉芽肿性肝炎1例, 通过对本病的临床病理特征及病因的分析, 以提高对该病变的认识.

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

关键词: 播散性肉芽肿性肝炎; 非感染性; 病理特征

核心提要: 播散性肉芽肿性肝炎是一种具有多灶的、播散性上皮样肉芽肿的肝炎. 目前国内尚未见肝脏播散性肉芽肿的相关文献报道. 通

背景资料
肉芽肿性肝炎的病因包括感染性和非感染性. 常见感染的病原菌有结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、麻风杆菌、梅毒螺旋体、血吸虫卵等. 非感染性因素常由药物/毒物引起, 或与自身免疫性肝病相关.

同行评议者
王宝根, 副主任医师, 晋城市第三人民医院肝病科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

研发前沿
播散性肉芽肿性肝炎的临床表现及实验室检查无特异性, 确诊困难, 肝脏穿刺活检对该病诊断意义重大.

过对本例播散性肉芽肿性肝炎的临床病理特征及病因的分析, 提高对该病变的认识.

延永琴, 苏哲彬, 郑智勇. 播散性肉芽肿性肝炎1例 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2825-2828 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2825.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2825

0 引言

肉芽肿性炎症伴肝细胞的损伤称为肉芽肿性肝炎, 肉芽肿性肝炎的病因包括感染性和非感染性. 常见感染的病原菌有结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌和麻风杆菌等[1], 且其形态学多为上皮样肉芽肿. 非感染性因素常与药物/毒物诱导性损伤或自身免疫性肝脏疾病相关. 播散性肉芽肿性肝炎是指肝内多发、散在的肉芽肿性炎性病变, 比较少见, 目前国内未见报道. 现报道我院收治的药物性肝损害所致的播散性肉芽肿性肝炎1例.

1 病例报告

患者, 女, 65岁, 因反复发热20余天, 最高39.6 ℃, 四肢乏力, 腰背部酸痛入院. 上腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+增强显示: 肝硬化, 入院诊断“(1)肺部感染; (2)肝硬化(原发性胆汁性肝硬化?)”, 以午后发热为特征. 体格检查肝区叩击痛阳性. 上腹部MRI平扫+增强示: 肝脏体积增大、饱满, 边缘稍呈波浪状改变, 肝各叶比例失调考虑肝硬化. 患者既往无肝病病史, 此次发热入院, 双下肺可闻及少量湿性罗音, 考虑肺部感染可能. 痰培养提示溶血葡萄球菌, 肺泡灌洗液(alveolus lavage fluid, ALF)结核杆菌DNA测定及血结核杆菌DNA测定正常. 多次胆汁培养均未见细菌、真菌生长, 患者出现寒战、发热, 考虑菌血症, 用“头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星”抗感染约2 d后全身皮肤出现皮疹, 伴瘙痒, 发热, 体温维持着38.0 ℃-38.5 ℃, 腹部、腰背部、胸部可见片状皮疹, 色红, 压之褪色, 考虑药物性皮疹. 用药前生化检查: 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)130 U/L、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)174 U/L、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)134 U/L、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)130 U/L、总胆红素(total bilirubin, TBI)13.3 μmol/L、直接胆红素(direct bilirubin, DBI)8.6 μmol/L. 用药后生化检查: ALT 23 U/L、AST 43 U/L、ALP 100 U/L、GGT 64 U/L、DBI 6.4 μmol/L. 血清学检查甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)及艾滋病病毒检测均阴性, 梅毒抗体检测阴性. 抗AMA-M2抗体弱阳性(±); 抗核抗体普及其他肝脏相关自身免疫性抗体检测均阴性. 停用“头孢哌酮钠舒巴坦钠”后约3 wk B超引导下经皮肝脏穿刺活检送病理检查.

相关报道
播散性肉芽肿性肝炎是指肝内多发、散在的肉芽肿性病变, 比较少见, 目前国内未见报道.

标本经中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 连续切片, HE染色、网状纤维、PAS染色、D-PAS、普鲁士蓝铁染色及金胺O染色荧光染色, 并行CK7、CK19、CD3、CD20、Mum-1、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)及乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)免疫组织化学染色, 同时进行结核聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及非结核PCR分子病理检测.免疫组织化学染色采用Elivision两步法. 所用试剂均购自福州迈新公司, 操作步骤均按试剂说明书进行.

灰白色穿刺组织一条长0.8 cm, 直径0.1 cm. 光镜下见8个汇管区和6个中央静脉. 肝细胞显著浊肿变性, 轻度肝细胞小泡性脂肪变性, PAS特殊染色显示以微泡性脂肪变为主(图1A); 轻度肝细胞内淤胆(图1B), 轻度肝细胞点状坏死, 小灶融合性坏死, 肝小叶内见多灶散在的小肉芽肿(图1C). 汇管区肉芽肿形成伴淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润(图1D), 网纤显示肉芽肿区域网状纤维塌陷(图1E), 汇管区无纤维组织增生. 免疫组化染色结果显示HBsAg及HBcAg均阴性. CK7显示汇管区小叶间胆管均存在, 无胆管缺失和细胆管增生(图1F); CD3、CD20显示肉芽肿内少量T淋巴细胞阳性和B淋巴细胞阳性, 及少量Mum-1阳性的浆细胞(图1G). 特殊染色PAS及D-PAS未见真菌(图1H), 金胺O染色荧光染色未找到结核分枝杆菌, 结核PCR及非结核PCR检测阴性. 病理诊断播散性肉芽肿性肝炎, 结合临床考虑药物性肝损害可能性大.

2 讨论

肝脏活检中肉芽肿性病变较少, 有报道称约有4%的肝活检标本发现肉芽肿性病变, 感染性疾病, 药物肝毒性和对肿瘤性疾病的反应是造

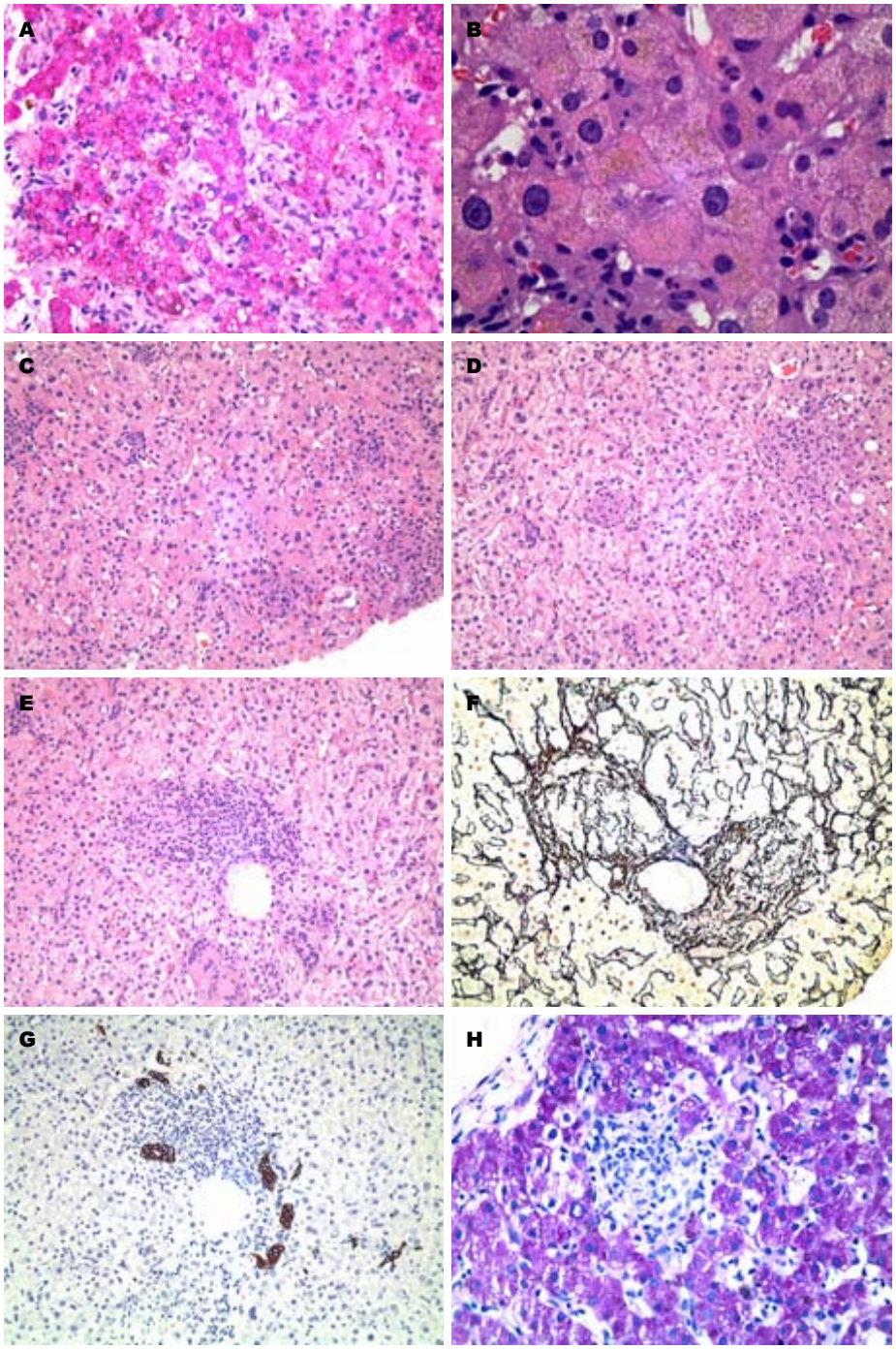


图 1 本例患者的肝穿刺病理改变. A: PAS特殊染色显示以微泡性脂肪变为主(PAS×200倍); B: HE可见轻度肝细胞内淤胆(HE×400倍); C, D: 轻度肝细胞点状坏死, 小灶融合性坏死, 肝小叶内见多灶散在的小肉芽肿(HE×100倍); E: 汇管区肉芽肿形成伴淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞及少量嗜酸性粒细胞细胞浸润(HE×100倍); F: 网纤显示肉芽肿区域网状纤维塌陷(网纤×200倍); G: CK19显示汇管区小叶间胆管均存在, 无胆管缺失和细胆管增生(CK19×100倍); H: PAS特殊染色未见真菌(PAS×200倍).

成肝脏肉芽肿的主要致病因素[2].

药物性肝炎是指某些药物或药物的代谢产物对肝脏的直接或间接作用所致的肝脏损害[3]. 全球已知的上市的具有潜在肝毒性的药物有上千种, 常见的肝毒性药物包括非甾体类抗炎药、抗感染药物(含抗结核药物)、抗肿瘤药物、中枢神经系统用药、心血管系统用药、代谢性疾病用药、激素类药物等[4]. 国内有个别莫西沙星所致的肝损害的报道称[5], 但报道中均无病理检查部分. 也未见播散性肉芽肿性肝炎的文献报道. 本例患者自述无其他特殊病史, “上感”后在当地医院服用对症治疗

创新盘点
播散性肉芽肿性肝炎的研究较少, 药物所致的播散性肉芽肿性肝炎更是少见, 需搜集积累更多病例, 进行更深入的研究.

应用要点
本文报道1例可能由药物(头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星)引起的播散性肉芽肿性肝炎1例, 可能对临床有参考价值.

名词解释
肉芽肿性肝: 肉芽肿性炎症伴肝细胞的损伤称为肉芽肿性肝炎, 常与药物诱导性损伤或感染性疾病相关.

药物(具体治疗不详), 入院后明确诊断肺部感染后用“头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星”抗感染约2 d后全身皮肤出现皮疹, 伴瘙痒, 发热, 腹部、腰背部、胸部可见片状皮疹, 色红, 压之褪色, 考虑药物性皮疹, 肝功损害主要表现为肝系酶的升高, 且肝脏活检中发现肝内多发播散性小肉芽肿, 并伴有肝细胞轻度淤胆和肝细胞微泡性脂肪变性. 特殊染色排除了真菌及寄生虫感染; ALF结核杆菌DNA测定及血结核杆菌DNA测定正常, 金胺O染色、结核及非结核PCR检测也均为阴性, 排除了结核分枝杆菌及一些常见的非结核分枝杆菌感染可能. 血清学检查排除了甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎及CMV、EBV等病毒感染性疾病. 该患者有明确的肺部感染病史及用药史, 且应用“头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星”后出现全身皮疹. 结合临床考虑药物性肝损害所致的, 播散性肉芽肿性肝炎能性大.

本例播散性肉芽肿性肝炎需与感染因素所致的上皮样肉芽肿及原发性胆汁性胆管炎相鉴别. 感染性肉芽肿多为上皮性肉芽肿, 主要见于结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌和麻风杆菌等, 其组织学以含有多核巨细胞的上皮样肉芽肿为特征, 常伴有坏死, 且一般通过抗酸或金胺O特殊染色或分子病理检测能找到其相应的病原体. 大部分的原发性胆汁性胆管炎主要表现为胆系酶(AKP、GGT)升高、免疫球蛋白(主要是免疫球蛋白M)升高和自身抗体(主要是AMA、AMA-M2)阳性, 而肝系酶(ALT、AST)轻微升高[6], 早期组织病理学汇管区可见小肉芽肿形成. 本例患者虽有抗AMA-M2抗体弱阳性(±), 但肝功能ALP和GGT未见明显增高, 而以肝系酶(ALT、AST)升高为主, 且组织病理学未见胆管损害或缺失. 故而排除了原发性胆汁性胆管炎.

同行评价
药物所致的肉芽肿反应的报道不多, 本文选题新颖, 且详细分析了该病变的组织病理学特征, 为临床诊断提供了有意义的诊断信息.

该患者停头孢哌酮钠舒巴坦钠, 用莫西沙星抗感染、亚胺培南治疗+拜复乐治疗肺部感染; 用地氯雷他定片、炉甘石洗剂及地奈德乳膏治疗皮疹; 经多烯磷酸酰胆碱、还原型谷胱甘肽保肝对症治疗, 经治疗约1 wk后皮疹消退、约15 d后肺部感染得以控制、肝功能好转后出院. 随访至今, 患者身体情况良好, 无复发.

3 参考文献

1 Lamps LW. Hepatic Granulomas: A Review With Emphasis on Infectious Causes. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 867-875 [PMID: 26125427 DOI: 10.5858/arpa.2014-0123-RA]
2 Lagana SM, Moreira RK, Lefkowitch JH. Hepatic granulomas: pathogenesis and differential diagnosis. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 605-617 [PMID: 21055685 DOI: 10.1016/j.cld.2010.07.005]
3 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-66; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
4 Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 115-122 [PMID: 24879977 DOI: 10.1055/s-0034-1375953]
5 李锦, 黄仲义. 口服盐酸莫西沙星片致药物性肝损害1例分析. 上海医药 2017; 38: 72-74
6 姚定康. 原发性胆汁性肝硬化的诊断. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 1699-1701

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•书 讯•

本刊讯 池肇春教授等主编的《消化系统疾病鉴别诊断与治疗学》第2版现由山东科学技术出版社出版, 在全国各地新华书店发行. 第2版的特色突出在基础与实用上, 主要介绍常见消化系疾病的鉴别诊断与治疗, 包括方法、步骤、经验, 还增添一些进展和新概念. 全书分上、下两卷: 上卷为总论, 重点阐述消化系疾病的诊疗基础; 下卷为各论, 论述消化系疾病的鉴别诊断与治疗. 全书150余万字, 内容精简实用, 可为消化科、普外科、肿瘤科、感染科、影像科、介入科医师工作中的参考用书. 定价为148元/册, 欲购者可直接从出版发行部邮购, 邮购电话: 0531-82098071. 也可通过https://h5.youzan.com/v2/goods/2fxra0lzo4644进行订购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG) 编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《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: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要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, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手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以及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), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 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, 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, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为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PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括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, 概率*P*和相关系数*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*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、－及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d.

3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 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. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用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 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^{a}P<0.05$或$^{b}P<0.01$(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^{c}P<0.05$和$^{d}P<0.01$; 第三套为$^{e}P<0.05$和$^{f}P<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于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±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mean±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±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 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 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 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* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (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和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, 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 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 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, 例如双盲、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, 应阐明其临床表现和诊断标准, 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、准确和具体, 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). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用

三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用[a]*P*<0.05或[b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用[c]*P*<0.05和[d]*P*<0.01; 第3套为[e]*P*<0.05和[f]*P*<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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; 书籍引用格式为: 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.

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 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”.

4.3 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

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

4.5 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

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): I

www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年11月8日; 25(31): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈天武 教授
川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中西医结合临床

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

戴菲 主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

丁永斌 教授
南京医科大学第一附属医院普外科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 教授
浙江省中医院消化科

冯志杰 教授
河北医科大学第二医院内科学(消化)

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

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

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

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

江学良 教授
济南军区总医院消化科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院护理部

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院消化内科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

刘展 主任医师
湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

芦永福 教授
青海大学附属医院消化科

鲁玉辉 教授
福建中医药大学中医学院

吕小平 教授
广西医科大学第一附属医院消化内科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院内科消化

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

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院外科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

施宏 主任医师
福建省肿瘤医院内镜中心

孙维会 主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院肝胆外科及微创外科

滕莉 副主任护师
武汉市中心医院胃肠外科

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

王凯娟 教授
郑州大学肿瘤流行病学重点实验室

王来友 副教授
广东药学院中医药研究院

王庆华 副教授
滨州医学院护理学人文教研室

王甦 副教授
扬州大学临床医学院苏北人民医院消化内科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

吴巧凤 研究员
成都中医药大学针灸推拿学院

张善红 副主任护师
大连医科大学附属第二医院护理

张炜 主任医师
江苏大学附属医院消化科

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

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院普外科

朱小三 讲师
厦门大学附属成功医院消化内科



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.