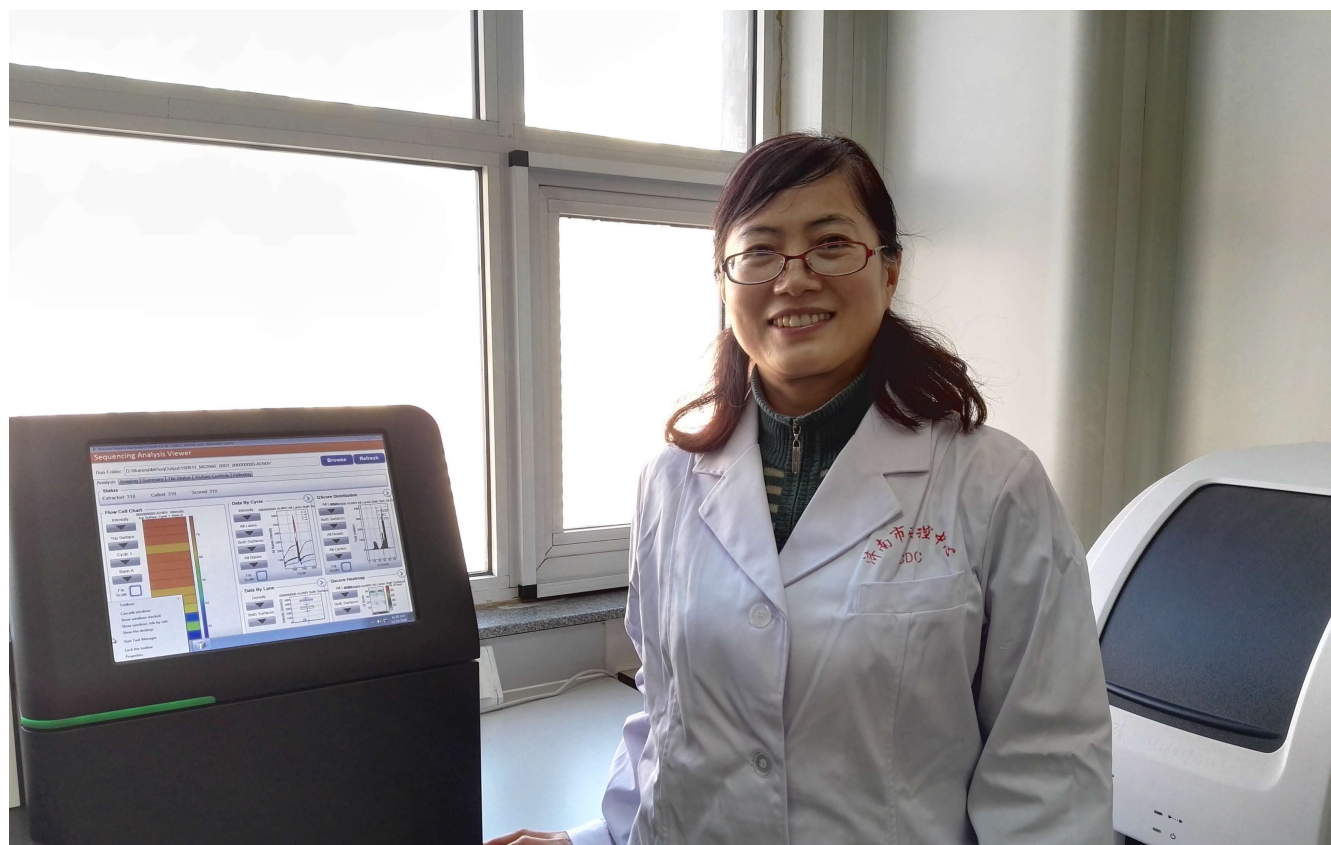


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 12 月 28 日 第 26 卷 第 36 期 (Volume 26 Number 36)**



**36 / 2018**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

2083 肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎

2088 抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

### 临床研究

2096 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥

2102 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

### 文献综述

2109 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

2115 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

### 临床实践

2120 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

2127 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张玮, 黄敬垣, 李浩

## 消 息

- 2087 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2101 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2126 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2132 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

王春荣, 副主任技师, 1998年山东农业大学硕士研究生毕业后进入济南市疾病预防控制中心工作, 2004年考入山东大学攻读博士研究生, 2008年毕业获博士学位. 2008年9月任济南市疾病预防控制中心病毒性肝炎检验所副所长, 主要从事分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文30余篇. 目前, 兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2018-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<https://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. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

# Contents

Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

## EDITORIAL

2083 Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

*Xu T, Yang XQ, Song YH*

2088 Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

*Deng W, Lu YF*

## CLINICAL RESEARCH

2096 Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

*Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y*

2102 Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

*Zhang Y, Zhang W, Zhang Y*

## REVIEW

2109 Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

*Jiang YY, Zheng SJ*

2115 Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

*Gan J, Cheng RG, Wang SF*

## CLINICAL PRACTICE

2120 Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

*Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ*

2127 Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

*Zhang W, Huang JY, Li H*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Deputy Director Technician, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road of Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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** December 28, 2018

#### 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<https://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

© 2018 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐 婷, 杨小倩, 宋宇虎

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430030

徐婷, 硕士研究生, 主要从事消化肝病的研究.

**作者贡献分布:** 本课题由宋宇虎设计; 徐婷及杨小倩收集分析资料与论文写作; 宋宇虎负责论文书写及审校.

**通讯作者:** 宋宇虎, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科.

yuhusong@163.com

电话: 027-85726678

收稿日期: 2018-09-18

修回日期: 2018-10-15

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

### Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

Ting Xu, Xiao-Qian Yang, Yu-Hu Song

Ting Xu, Xiao-Qian Yang, Yu-Hu Song, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

**Corresponding author:** Yu-Hu Song, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yuhusong@163.com

Received: 2018-09-18

Revised: 2018-10-15

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

### Abstract

Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS), previously known as hepatic veno-occlusive disease, is a kind of vascular disorder of the liver. HSOS is caused

by toxic destruction of hepatic sinusoidal endothelial cells. Major etiologies of HSOS include hematopoietic stem cell transplantation, oxaliplatin-containing chemotherapy, intake of pyrrolizidine alkaloid-containing herbal remedies, etc. There have been many studies on the imaging manifestations of HSOS in recent years. This paper summarizes the imaging manifestations of HSOS by reviewing the latest literature and our work.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Pyrrolizidine alkaloid; Hematopoietic stem cell transplantation; Imaging

Xu T, Yang XQ, Song YH. Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2083-2087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2083.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2083>

### 摘要

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS), 又称肝小静脉闭塞病, 是由各种原因导致肝窦内皮细胞损害致肝窦流出道阻塞所引起的肝脏血管性疾病, 其主要的病因包括: 造血干细胞移植、使用奥沙利铂等化疗药物、服用含吡咯烷生物碱的中草药等. 近几年关于HSOS影像学特征的研究不断深入, 本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 将HSOS影像学特征做一总结.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝窦阻塞综合征; 吡咯烷生物碱; 造血干细胞移植; 影像学

**核心提要:** 肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)是由各种原因导致肝窦内皮细胞损害致肝窦流出道阻塞所引起的肝脏血管性疾病, 本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 阐述HSOS影像学特征。

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎. 肝窦阻塞综合征的影像学表现. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2083-2087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2083.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2083>

## 0 引言

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)的发病机制为各种原因造成肝窦内皮细胞/中央静脉内皮细胞损伤、脱落, 肝窦扩张充血; 肝细胞肿胀、坏死, 红细胞渗入Disse间隙, 进而肝内小静脉管壁增厚, 管腔狭窄、闭塞<sup>[1-3]</sup>。目前, HSOS常见的致病原因有三种: (1)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT); (2)应用抗肿瘤化疗药如奥沙利铂等; (3)服用含吡咯烷生物碱的中草药如土三七等<sup>[2-4]</sup>。欧美报道的病例多为HSCT后。在我国, 服用含吡咯烷生物碱的中草药(主要为土三七)而起病者占多数<sup>[1,2,4]</sup>。

肝窦阻塞综合征病情较重, 目前缺乏有效的治疗手段, 病死率较高。肝窦阻塞综合征在临床上较为少见, 目前临床上常用的诊断标准为西雅图和巴尔的摩诊断标准, 其主要包含服药或HSCT的病史、黄疸、肝肿大或右上腹痛、腹水、体重增加, 但是以上诊断标准以临床表现为依据, 缺乏特异性<sup>[4-6]</sup>。肝穿刺活检是本病诊断的金标准, 但此类患者常常因血小板减少、凝血功能障碍、大量腹腔积液等, 而无法进行经皮肝穿刺活检; 经静脉肝穿刺活检在很多地方因设备和费用问题而运用受限。此外, HSOS患者的肝脏病变呈斑片状分布, 这一特点可能会导致肝穿刺病理出现假阴性<sup>[4,7]</sup>。在肝脏疾病诊断中, 影像学检查, 尤其是超声、CT和MRI能提供有效的诊断价值。本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 对于不同病因肝窦阻塞综合征的影像学表现作如下综述, 以提高临床医生对肝窦阻塞综合征影像学特征的认识, 从而为其诊断和治疗提供帮助。

## 1 吡咯烷生物碱诱导的肝窦阻塞综合征的影像学特征

服用含吡咯烷生物碱的中草药是我国HSOS的最主要的病因, 其中最常用的中药为土三七<sup>[8-10]</sup>。该病临床症状缺乏特异性, 诊断需要吡咯烷生物碱服用史<sup>[11]</sup>。全世界大约有3%的开花植物含吡咯烷生物碱, 且传统中药处方由多种药物构成<sup>[12]</sup>, 故难以确定HSOS患者吡

咯烷生物碱的服用情况。近年来, 复旦大学王吉耀等利用超高效液相色谱-质谱法(Ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)可以检测吡咯烷生物碱导致的HSOS患者血液中的吡咯-蛋白加合物, 其可作为吡咯烷生物碱导致HSOS的生物标记物<sup>[9]</sup>。但UPLC-MS在国内大多数医院未广泛开展, 且患者血液中吡咯-蛋白加合物浓度随时间而逐渐下降, 检测结果受检测时机影响较大。因此, 需要一种无创的方法来辅助诊断吡咯烷生物碱导致的HSOS, 影像学是常见的无创检查, 对疾病的诊断意义较高。

**1.1 超声特征** 南京鼓楼医院的诸葛宇征等发现肝肿大, 门静脉血流速度降低为吡咯烷生物碱导致HSOS的二维超声的重要特征<sup>[13]</sup>。2017年中国专家共识意见提示: 二维超声的典型表现包括: 肝脏弥漫性肿大; 肝实质回声增粗增密, 分布不均匀, 可见沿肝静脉走行的“斑片状”回声减低区; 腹腔积液。彩色多普勒超声的表现是门静脉、脾静脉内径正常, 血流速度减慢( $<25$  cm/s)。超声造影的表现是动脉期呈“花斑样”不均匀增强; 门静脉充盈缓慢; 肝动脉-肝静脉渡越时间延长<sup>[1]</sup>。目前, 关于超声的研究较少, 影像特征缺乏特异性, 因此, 超声的诊断价值有限。

**1.2 CT特征** 本研究小组在2016年的研究发现: 病人CT多表现为腹水, 肝肿大, 胆囊壁增厚, 胸腔积液, 肝静脉狭窄, 肝脏斑片状强化, 以及不均匀低密度病灶, 其中以肝脏斑片状强化, 不均匀低密度病灶为其特征性CT表现<sup>[14]</sup>。CT的诊断价值明显优于西雅图诊断标准中各个参数<sup>[14]</sup>。南京鼓楼医院的诸葛宇征的研究表明: CT表现包括肝肿大, 腹水, 密度不均匀或“地图状”增强(平衡阶段的不均匀增强), 肝静脉模糊不清; 脾肿大、食管和胃底静脉曲张发生率低<sup>[13]</sup>。温州医学院的Shao等<sup>[15]</sup>的研究发现腹水、肝实质密度不均匀, 门静脉期低密度区为共同表现。2017年中国专家共识意见提示: (1)肝脏弥漫性肿大, 平扫显示肝实质密度不均匀减低; (2)静脉期和平衡期肝实质呈特征性“地图状”、“花斑样”不均匀强化, 门静脉周围出现的低密度水肿带称为“晕征”; (3)尾状叶、肝左外叶受累稍轻, 肝静脉周围肝实质强化程度较高, 呈现特征性“三叶草征”, 肝静脉管腔狭窄或显示不清, 下腔静脉肝段受压变细; (4)通常合并腹水、胸水、胆囊壁水肿和胃肠壁水肿等肝外征象<sup>[1]</sup>。此外, Wu等<sup>[16]</sup>和Zhou等<sup>[17]</sup>也证实类似CT的特征。综上所述, 不均匀低密度灶、地图样或斑片样强化为吡咯烷生物碱造成HSOS相对特异的CT特征。

**1.3 MRI特征** 本研究小组2017年研究结果显示: 病人多表现为腹水, 肝肿大, 胆囊壁水肿, 门脉区水肿, 胸腔积液, 肝脏不均一低信号病变, 肝右静脉狭窄, 肝右静脉显

影不清, 下腔静脉狭窄等。在上述表现中, 门脉期的肝脏不均一低信号病变是特征性表现, 大多数表现为沿肝静脉分布的“爪形”不均一强化, 病变区域在SWI和T2\*序列上信号显著减低<sup>[18]</sup>。浙江大学第一附属医院的Zhou等<sup>[17]</sup>的研究显示: MRI均表现为腹水, 斑片状肝脏增强, 右主肝静脉狭窄或闭塞, 肝肿大和胆囊壁增厚。2017年中国专家共识意见提示: 平扫表现为肝脏体积增大和大量腹水, 肝脏信号不均, 3支肝静脉纤细或显示不清; T2加权成像(T2WI)表现为片状高信号, 呈“云絮”状。MRI动态增强扫描表现为动静脉期不均匀强化, 呈“花斑”状, 延迟期强化更明显<sup>[1]</sup>。这些均表明: 吡咯烷生物碱造成HSOS的MRI与CT特征具有高度的一致性: 不均一低信号/低密度MRI: 低信号CT: 低密度及不规则强化为相对特异性表现。因此, MRI及CT对于吡咯烷生物碱造成的HSOS的诊断价值较高。

## 2 HSCT后的肝窦阻塞综合征的影像学特征

HSCT近几十年来常用于血液疾病与肿瘤疾病的治疗。HSCT术后常会出现肝窦阻塞综合征和移植物抗宿主病等并发症, 而肝窦阻塞综合征及肝脏移植物抗宿主病的临床表现缺乏特异性, 诊断较为困难<sup>[5,19]</sup>。肝脏穿刺活检不宜进行, 此时, 无创的影像学检查对疾病有较好的诊断意义。

**2.1 超声特征** McCarville等的研究表明, 门静脉血流速度的降低是HSCT相关HSOS的特征, 但是诊断价值不及西雅图标准<sup>[20]</sup>。此外, Lassau等<sup>[21]</sup>与Zieger等<sup>[22]</sup>的研究也表明, 超声的诊断价值灵敏性及特异性不高。Yoshimoto等<sup>[23]</sup>的研究显示, 灰阶超声表现包括腹水、肝肿大、胆囊壁增厚、肝静脉狭窄等, 这些表现特异性不高; 彩色多普勒超声对门静脉分支的逆行血流的检测对肝窦阻塞综合征有早期诊断价值。以上这些表明: 超声影像对于HSCT后的肝窦阻塞的诊断价值存在争议, 诊断价值有待进一步研究证实。

**2.2 CT特征** Erturk等<sup>[24]</sup>比较HSCT后的肝窦阻塞综合征与移植物抗宿主病的CT表现发现: 肝窦阻塞综合征的CT表现主要为腹水、门静脉水肿, 右肝静脉直径小; 而移植物抗宿主病较少出现腹水、门静脉水肿, 小肠壁水肿为特征性表现, 右肝静脉直径较大(平均值为0.87 cm), 这为两者的鉴别诊断提供帮助。

**2.3 MRI特征** Bosch等<sup>[25]</sup>的病例报告显示: HSCT造成的肝窦阻塞综合征MRI表现为肝肿大, 肝静脉狭窄, 门静脉周围狭窄, 胆囊壁增厚, T2加权胆囊壁明显高信号, 腹水。其中胆囊壁增厚, 信号均匀, 高信号, T2加权胆囊壁明显高信号为其特征性表现。目前, 关于HSCT后的HSOS的MRI表现的研究较少, 诊断价值有限。

## 3 化疗药物(如奥沙利铂)造成肝窦阻塞综合征的影像学特征

奥沙利铂为第三代铂类化合物, 常用于结直肠癌肝转移的辅助化疗。肝窦阻塞综合征是结直肠癌全身化疗的不良反应之一, 其主要是由奥沙利铂造成肝窦内皮细胞损伤进而导致HSOS。奥沙利铂造成的肝窦阻塞综合征可能无临床症状, 但是, 它会增加肝切除术后肝功能衰竭的发生率<sup>[26-28]</sup>。因此, 疾病的早期诊断尤为重要。目前, 关于超声影像的研究甚微。

**3.1 CT特征** 根据Han等<sup>[29]</sup>的报道, 奥沙利铂造成HSOS的CT特征为肝实质密度不均一减低, 可呈外部分布、多灶分布、弥漫分布。本课题组发现全球第一例接受奥沙利铂化疗的胃癌患者发生肝窦阻塞综合征, 其增强CT表现为肝实质密度不均一, 病变表现为不均一的低密度<sup>[30]</sup>。由此可见, 三种常见病因的HSOS的CT表现虽不尽相同, 但均表现为不均一低密度。

**3.2 MRI特征** 增强MRI肝脏表现为信号强度的不均一性, 增强期的图像显示在肝窦扩张的区域表现为信号强度减弱, 肝胆期网状低信号是结肠癌肝转移使用奥沙利铂造成肝窦阻塞综合征的特征; 诊断具有高度特异性。但在病变轻微的HSOS患者可能会漏诊<sup>[31-33]</sup>。超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)是一种特殊的MRI造影剂, 其能够选择性被Kupffer枯否细胞选择性的摄取。在超顺磁性氧化铁增强T2加权梯度回波MRI图像中, 其表现为不同程度的网格状高信号, 在中重度SPIO-增强MRI, MRI诊断敏感性87%, 特异性89%, 阳性预测值83%, 阴性预测值92%<sup>[7]</sup>。但是奥沙利铂在其他肿瘤能否造成HSOS, 国内外尚未见类似报道。本课题组发现, 在胃癌患者使用奥沙利铂造成的肝窦阻塞综合征中, T2信号不均匀增高, 增强动脉期及延迟期强化欠均匀肝实质密度, 信号不均一减低是其重要的MRI特征<sup>[30]</sup>。

## 4 其他原因的肝窦阻塞综合征

在其他病因HSOS中, 使用一种肛交中消遣性药物(popper)可以造成肝窦阻塞综合征, 在MRI平扫期表现为肝脏信号信号强度不均一, 主要表现为低信号。下腔静脉通畅。门脉期: 肝实质不均一强化, 下腔静脉狭窄。延迟期肝右和肝中静脉狭窄但是通畅<sup>[34]</sup>。Shen等<sup>[35]</sup>的研究中, 27岁男性患者肝移植术后使用他克莫司后, 出现HSOS, 其CT的特征为: 肝脏增大、斑片样强化、肝静脉显示不清, 大量腹水; 经过120 d治疗后CT显示肝脏基本恢复正常。

## 5 结论

肝窦阻塞综合征可由多种原因造成, 本文系统收集了国



内外关于不同病因的肝窦阻塞综合征的CT、MRI、超声表现的报道,发现影像学对肝窦阻塞综合征的诊断有较好的辅助价值。本文旨在为临床医师提供参考,从而为肝窦阻塞综合征的诊断和治疗提供新的机遇。

## 6 参考文献

- 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年, 南京). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1627-1637
- Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 378-385 [PMID: 27038846 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.01.006]
- Bayraktar UD, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1912-1927 [PMID: 17461490]
- Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 332-346 [PMID: 25755580 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.002]
- Mohty M, Malarid F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Dignan F, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Okamoto S, Pagliuca A, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Duarte RF, Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 906-912 [PMID: 27183098 DOI: 10.1038/bmt.2016.130]
- Mohty M, Malarid F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Duarte RF, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Pagliuca T, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 781-789 [PMID: 25798682 DOI: 10.1038/bmt.2015.52]
- Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, Wyatt JL, Treanor D, Robinson PJ. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4304-4310 [PMID: 18779617 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1893]
- Wang JY, Gao H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *J Dig Dis* 2014; 15: 105-107 [PMID: 24528632 DOI: 10.1111/1751-2980.12112]
- Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, Zhang F, Wang H, Zhou Y, Ye Y, Xu HX, Zheng J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum. *J Hepatol* 2011; 54: 666-673 [PMID: 21146894 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.031]
- Wang X, Qi X, Guo X. Tusanqi-Related Sinusoidal Obstruction Syndrome in China: A Systematic Review of the Literatures. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e942 [PMID: 26061322 DOI: 10.1097/MD.0000000000000942]
- Gao H, Li N, Wang JY, Zhang SC, Lin G. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids. *J Dig Dis* 2012; 13: 33-39 [PMID: 22188914 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00552.x]
- Chojkier M. Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J Hepatol* 2003; 39: 437-446 [PMID: 12927933]
- Zhuge YZ, Wang Y, Zhang F, Zhu CK, Zhang W, Zhang M, He Q, Yang J, He J, Chen J, Zou XP. Clinical characteristics and treatment of pyrrolizidine alkaloid-related hepatic vein occlusive disease. *Liver Int* 2018; 38: 1867-1874 [PMID: 29297975 DOI: 10.1111/liv.13684]
- Kan X, Ye J, Rong X, Lu Z, Li X, Wang Y, Yang L, Xu K, Song Y, Hou X. Diagnostic performance of Contrast-enhanced CT in Pyrrolizidine Alkaloids-induced Hepatic Sinusoidal Obstructive Syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 37998 [PMID: 27897243 DOI: 10.1038/srep37998]
- Shao H, Chen HZ, Zhu JS, Ruan B, Zhang ZQ, Lin X, Gan MF. Computed tomography findings of hepatic veno-occlusive disease caused by Sedum aizoon with histopathological correlation. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 1145-1150 [PMID: 26517336 DOI: 10.1590/1414-431X20154563]
- Wu XW, Wang WQ, Liu B, Xu JM, Yu YQ, Zhang S, Shen Y. Hepatic veno-occlusive disease after taking Gynura Rhizome: The value of multidetector computed tomography in diagnosing the disease and evaluating the clinical therapeutic effect. *Hepatol Res* 2012; 42: 304-309 [PMID: 22136416 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00918.x]
- Zhou H, Wang YX, Lou HY, Xu XJ, Zhang MM. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features. *Korean J Radiol* 2014; 15: 218-225 [PMID: 24643319 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.218]
- Li X, Yang X, Xu D, Li Q, Kong X, Lu Z, Bai T, Xu K, Ye J, Song Y. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 955-957 [PMID: 28126425 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.009]
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, Veys P, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 163: 444-457 [PMID: 24102514 DOI: 10.1111/bjh.12558]
- McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Goloubeva O, Kauffman WM. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 102-105 [PMID: 11214676 DOI: 10.1007/s002470000373]
- Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bosq J, Ibrahim A, Girinski T, Pico JL, Roche A. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology* 1997; 204: 545-552 [PMID: 9240551 DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240551]
- Zieger MM, Koscielniak E. Diagnosis and follow-up of veno-occlusive disease of the liver by use of Doppler ultrasound. A case report. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 137-139 [PMID: 8390642]
- Yoshimoto K, Yakushiji K, Ijuin H, Ono N, Hashiguchi M, Imamura R, Ogata H, Okamura T, Sata M, Hashimoto H. Colour Doppler ultrasonography of a segmental branch of the portal vein is useful for early diagnosis and monitoring of the therapeutic course of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 115: 945-948 [PMID: 11843831]
- Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert CA, Glickman JN, Oliva MR, Ros PR, Silverman SG. CT features of hepatic venoocclusive disease and hepatic graft-versus-host disease in patients after

- hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1497-1501 [PMID: 16714636 DOI: 10.2214/AJR.05.0539]
- 25 van den Bosch MA, van Hoe L. MR imaging findings in two patients with hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Eur Radiol* 2000; 10: 1290-1293 [PMID: 10939493 DOI: 10.1007/s003300000330]
  - 26 Agostini J, Benoist S, Seman M, Julié C, Imbeaud S, Letourneur F, Cagnard N, Rougier P, Brouquet A, Zucman-Rossi J, Laurent-Puig P. Identification of molecular pathways involved in oxaliplatin-associated sinusoidal dilatation. *J Hepatol* 2012; 56: 869-876 [PMID: 22200551 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.023]
  - 27 Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T. Evaluation and management of hepatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hepatol Res* 2014; 44: 59-69 [PMID: 23551330 DOI: 10.1111/hepr.12107]
  - 28 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466 [PMID: 14998849]
  - 29 Han NY, Park BJ, Kim MJ, Sung DJ, Cho SB. Hepatic Parenchymal Heterogeneity on Contrast-enhanced CT Scans Following Oxaliplatin-based Chemotherapy: Natural History and Association with Clinical Evidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Radiology* 2015; 276: 766-774 [PMID: 25822471 DOI: 10.1148/radiol.2015141749]
  - 30 Liu F, Cao X, Ye J, Pan X, Kan X, Song Y. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 8: 453-456 [PMID: 29468059 DOI: 10.3892/mco.2017.1540]
  - 31 O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG, Peppercorn D, Rees M. Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1085-1091 [PMID: 19246171 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.01.015]
  - 32 Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, Kim KW, Park YN. Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2012; 22: 864-871 [PMID: 22108766 DOI: 10.1007/s00330-011-2333-x]
  - 33 Han NY, Park BJ, Sung DJ, Kim MJ, Cho SB, Lee CH, Jang YJ, Kim SY, Kim DS, Um SH, Won NH, Yang KS. Chemotherapy-induced focal hepatopathy in patients with gastrointestinal malignancy: gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging with clinical-pathologic correlation. *Radiology* 2014; 271: 416-425 [PMID: 24475862 DOI: 10.1148/radiol.13131810]
  - 34 Mortelé KJ, Van Vlierberghe H, Wiesner W, Ros PR. Hepatic veno-occlusive disease: MRI findings. *Abdom Imaging* 2002; 27: 523-526 [PMID: 12172990 DOI: 10.1007/s00261-001-0097-5]
  - 35 Shen T, Feng XW, Geng L, Zheng SS. Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6422-6426 [PMID: 26034381 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6422]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 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.

## 抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

邓伟, 芦永福, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 810000

芦永福, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床及内镜诊疗相关研究.

作者贡献分布: 本文述评由邓伟完成; 芦永福负责审校.

通讯作者: 芦永福, 教授, 主任医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. [gyxb123@163.com](mailto:gyxb123@163.com)  
电话: 0971-6162715

收稿日期: 2018-09-14

修回日期: 2018-10-17

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

### Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

Wei Deng, Yong-Fu Lu

Wei Deng, Yong-Fu Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Corresponding author: Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. [gyxb123@163.com](mailto:gyxb123@163.com)

Received: 2018-09-14

Revised: 2018-10-17

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

### Abstract

Although the diagnostic methods and treatment options are continuously optimized, the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) are still rising. Therefore, "preventive treatment of disease" is the key to solving this problem. In recent years, hypermethylation of

promoter CpG islands (CGIs) in tumor suppressor genes has been a hot research topic because it is reversible and early events in the development of CRC, and affects drug resistance, disease treatment, and patient prognosis. CRC risk factors such as poor dietary choice, lack of physical activity, excessive drinking, and unhealthy weight can regulate promoter CGI hypermethylation, which will help develop new methylation-related cancer prevention strategies. This article mainly introduces the significance and regulatory mechanism of methylation of tumor suppressor genes and its relationship with risk factors in CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Tumor suppressor genes; CpG islands; Methylation; Risk factors

Deng W, Lu YF. Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2088-2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2088>

### 摘要

虽然诊断及治疗方案不断优化, 但结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率及死亡率仍在不断攀升. 因此“治未病”才是解决问题的关键, 近年来抑癌基因启动子CpG岛(CpG islands, CGI)高甲基化由于其有可逆性特点及其是CRC发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后, 一直是研究的热点. 此外研究表明不良饮食选择、缺乏身体活动、过量饮酒和不健康体重等CRC危险因素调节启动子CGI高甲基化, 这将有助于开发新的与甲基化相关的癌症预防策略. 本文主要从抑癌基因甲基化与CRC风险因素相关关系、意义及调节机制方面



做相关介绍。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 抑癌基因; CpG岛; 甲基化; 危险因素

**核心提要:** 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)高发病率及死亡率, 预防CRC发生才是关键。抑癌基因高甲基化作为CRC的早期事件及受CRC危险因素因素的调节, 因此深入研究甲基化与CRC危险因素间的机制, 制定相关预防策略具有重要意义。

邓伟, 芦永福. 抑癌基因甲基化与结直肠癌危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2088–2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2088>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的癌症类型之一, 占据全球新发恶性肿瘤病例的10%<sup>[1]</sup>。而在我国新发CRC病例从2012年25.3万例到2015年攀升到37.6万例, 发病率显著上升, 并且多数患者发现时已属中晚期<sup>[2]</sup>。虽然治疗方案的不断改进, 但CRC的死亡率仍在不断上升, 因此如何去预防CRC发生才是重中之重。CRC是由结直肠黏膜细胞中遗传和表观遗传改变的积累而致。并且CRC是一种复杂的异质性疾病, 其特征是复杂的多因子表型受宿主因子的影响。这些包括年龄、性别、饮食、环境、微生物、遗传和表观遗传等因素<sup>[3]</sup>。DNA甲基化(DNA Methylation), 作为目前研究的最清楚及最重要的表观遗传学(epigenetics)改变。抑癌基因启动子CGI高甲基化是肿瘤发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后。DNA甲基化改变是一个可逆的过程, 而且受到CRC危险因素因素的调节。CRC的风险因素除了性别及年龄外均是可变因素, 因此两个“可变”因素间又有怎样的联系? 又会给我们防治CRC带来什么样新策略?

## 1 CGI甲基化与CRC

**1.1 CGI甲基化与基因沉默** DNA甲基化主要是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下, 由S-腺苷酰-L-甲硫氨酸提供的甲基团, 与胞嘧啶5号碳原子上可逆的结合形成5-甲基胞嘧啶, DNA甲基化可分为高、低甲基化两大类型, DNA低甲基化主要是引起基因组稳定性改变, 导致突变率增加、杂合子丢失致染色体重组率增加、癌基因激活及促癌相关基因表达上调等而导致肿瘤的发生<sup>[4]</sup>。DNA高甲基化常发生在基因启动

子CGI上, 在正常细胞中基因启动子CGI二核苷酸的短序列常不被甲基化使这些基因处于转录的就绪状态, 而非启动子CGI二核苷酸短序列经常被甲基化, 导致基因沉默从而避免潜在的有害转录, 维持了基因组的完整性并保护正常细胞转化<sup>[5-7]</sup>。抑癌基因启动子CGI高甲基化后将启动子的染色质结构转变为闭合结构, 使其不能被转录因子接近并导致基因失活沉默而致病。

**1.2 CIMP** 目前认为CRC有三种不同的分子途径: 染色体的不稳定性(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)及CGI甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP), 尽管MSI和CIMP相关性很好, 但三者间并不相互排斥<sup>[8]</sup>。CRC有两条致癌途径: 一是腺瘤-癌途径, 约占结肠直肠癌病例的75%, 主要与CIN相关; 二是锯齿状瘤-癌途径, 主要与CIMP-High(CIMP-H)、MSI和致癌基因B-Raf(BRAF)突变有关<sup>[9,10]</sup>。CIMP其特征在于许多肿瘤抑制基因和DNA修复基因启动子CGI高甲基化, CIMP的分类根据定义和方法而不同, 通常分为CIMP-H, CIMP-Low(CIMP-L)和CIMP-0, 或CIMP阳性和CIMP阴性<sup>[8]</sup>。然而, 之前的研究也报道了CIMP-L和CIMP-0没有差异, 并将其归类为非CIMP或CIMP-0, 因此目前对CIMP的最佳定义缺乏共识<sup>[11]</sup>。

## 2 抑癌基因甲基化与CRC危险因素

**2.1 年龄** 年龄增长是CRC发生最重要的危险因素。随着年龄的增长, 肠道黏膜的不断老化, 结直肠尤其容易发生由体细胞突变和表观遗传学改变而致癌<sup>[12]</sup>。癌细胞被认为是老化细胞甲基化而致, 当年龄反映干细胞复制的数量时, 甲基化可以认为是一个反映细胞老化的分子生物钟, 正常老化影响基因特异性甲基化, 从而改变某些老化干细胞的生理特性, 并使这些细胞易于获得引发癌症发生的遗传和表观遗传改变<sup>[13]</sup>。最初Toyota等<sup>[14]</sup>提出了甲基化基因分类: 年龄相关性CGI甲基化的基因(A型), 如ERα和MYOD等和仅在癌症发展期间CGI甲基化的基因(C型), 如P16和MLH1等。然而随着研究的不断深入, 归类为C型的基因的CGI甲基化水平与年龄增长也相关, 因而反对将甲基化的基因简单分类为A型或C型, 并认为甲基化水平的差异是定量的而不是定性的<sup>[15]</sup>。老化的肠黏膜表现为基因CGI高甲基化, CGI甲基化不仅使基因沉默后致癌, 此外还诱导Wnt途径拮抗剂沉默而成为“表观遗传守门人”, 导致Wnt途径活化, 并且可能在特定上皮细胞中“成瘾”至其过度活跃, 从而可能有利于下游因子突变<sup>[16]</sup>。而且基因甲基化后还与人类恶性肿瘤中最常被激活的细胞内致癌信号通路PI3K/Akt有关<sup>[17]</sup>, 最终促进肿瘤发生进展。因此随着年龄增长, 肠



黏膜不断老化, 从而表现出基因CGI高甲基化, 导致抑癌基因的失活, 与此同时激活相关致癌信号通路最终导致CRC。

**2.2 性别** 根据流行病学调查指出全球CRC在男性中的发病率高于女性, 表明性别是CRC危险因素之一, 此外绝经后妇女激素替代疗法可降低CRC发病率, 因此性激素(雌激素和黄体酮)在该疾病中具有保护作用<sup>[18]</sup>。Malkhosyan等<sup>[19]</sup>指出老年妇女近端结肠肿瘤的高发病率与MLH1基因的甲基化有关, 提示女性与特定的DNA甲基化改变有直接关系, 研究者认为染色体X连锁基因的遗传缺陷可能与性别对特异DNA甲基化的易感性有关。另一种解释是在绝经期雌激素的缺乏可能导致许多雌激素信号传导途径下游靶基因的沉默, DNA甲基化可能在其中一些基因启动子中积累, 特别是那些基因组中被指定为“甲基化中心”的位点的基因, 这些基因通常是高甲基化的<sup>[13]</sup>。这一假说也得到Leu等<sup>[20]</sup>发现的支持, 该研究表明雌激素信号传导途径的破坏导致下游多个靶基因的沉默, 这一过程伴随着广泛的染色质、重塑及包括基因启动子高甲基化。此外Belshaw等<sup>[16]</sup>研究指出CRC患者正常黏膜中WIF1、SFRP1和MGMT基因CGI高甲基化水平与男性相关, 而后研究者通过对数据进行分层并调整年龄表明与男性相关的WIF1和SFRP1基因CGI高甲基化仅适用于无瘤形成的受试者。而有趣的是, Kawakami等<sup>[15]</sup>指出CRC患者正常黏膜中ER $\alpha$ 和MYOD基因CGI高甲基化水平与女性相关。且最近一项系统评价和Meta分析也指出CRC患者p16、THBS和MLH1等基因CGI高甲基化水平与女性的性别相关联<sup>[11]</sup>, 但具体机制未知。因此性别与基因CGI高甲基化间具体的分子机制仍需要继续研究。

**2.3 BMI** 最近对CRC与BMI之间关系的荟萃分析表明, 随着BMI指数升高患CRC的风险也同样会增加<sup>[9]</sup>。高BMI影响CRC风险的生物学机制可能与炎症细胞因子、雌激素、胰岛素及胰岛素样生长因子-1等浓度改变相关, 此外高BMI的个体也具有高水平的C-反应蛋白, 并且系统评价发现C反应蛋白与患CRC高风险存在直接关联<sup>[21]</sup>。过度的肥胖, 特别是腹部肥胖, 通过雄激素(雄烯二酮)的芳构化产生雌激素(雌酮)并诱导胰岛素抵抗, 导致激素和代谢紊乱, 由此产生的高胰岛素血症抑制肝脏产生激素结合蛋白(例如SHBG, IGFBP); 因此肥胖的后果是增加了人体内总生物可利用的雌激素、胰岛素和胰岛素样生长因子-1的循环浓度, 而胰岛素和胰岛素样生长因子-1有增强组织的增殖和抑制细胞凋亡致癌的作用<sup>[22]</sup>。Noreen等<sup>[23]</sup>观察到在正常女性肠道黏膜中高BMI会增加hMLH1和MGMT启动子甲基化水平, 从而增加患CRC风险, 因此控制体重有益于降低CRC

风险。研究者通过只研究女性BMI与甲基化虽然能够排除与性别相关的甲基化差异, 但是仍有局限性, 并且也限制了全球甲基化的检测。Weisenberger等<sup>[24]</sup>研究表明在超重和肥胖状态仅对女性CRC患者的CACNA1G、IGF2、NEUROG1、RUNX3和SOCS1启动子高甲基化相关, 并且随着BMI指数升高甲基化水平呈显著增加趋势, 但肥胖影响甲基化的机制还不得而知。

**2.4 吸烟** 吸烟是CRC发生的另一个重要危险因素, 吸烟可以改变基因甲基化频率。与不吸烟相比, 每天吸烟超过20支促进hMLH1、p16、MINT1、2和31基因CGI甲基化, 并使得患CRC风险增加约两倍(OR = 2.06, 95%CI: 1.43-2.97)<sup>[25]</sup>。Drew等<sup>[26]</sup>在一项吸烟和同时性多原发CRC发病率的前瞻性研究中, 与从不吸烟者相比, 吸烟史和吸烟包年数的增加与同时性多原发CRC的风险增加相关, 这比单发CRC有更高的风险; 此外吸烟与单纯CRC的MSI高或CIMP-H的风险显著增加有关, 患同时性多原发CRC的风险显著更明显。然而有趣的是, Paun等<sup>[27]</sup>研究证明相对于非吸烟者, 吸烟者正常直肠黏膜中MGMT和RAR- $\beta$ 甲基化程度显著降低, 研究者认为是以下因果关系链: 吸烟倾向于减少至少几个基因的甲基化, 这反过来又导致腺瘤发展, 这表明正常黏膜中关键基因的异常甲基化可能是有助于后续腺瘤发展。可能机制是吸烟与低叶酸水平关系, 因为吸烟可以增加叶酸的使用和/或代谢从而使得吸烟者血液中叶酸含量更低, 因此低叶酸水平导致基因甲基化水平减少<sup>[28]</sup>。

而从戒烟方面研究, Nishihara等<sup>[29]</sup>一项前瞻性研究表明, 戒烟对CRC特定表观基因型(即CIMP-H)的改变有预防作用。与目前的吸烟者相比, 戒烟可以显著降低CIMP-H, 此外与不吸烟者相比, 吸烟40年包或更多与CIMP-H增加相关。虽然具体的吸烟与基因甲基化的分子机制仍然不清, 但研究者推断香烟烟雾含有超过4000种有毒化学物质, 其中许多物质可以诱导DNA损伤, 香烟烟雾关键致癌物质尼古丁衍生的亚硝胺酮诱导的AKT/GSK3 $\beta$ /pTrCP/hnRNP-U通路导致DNMT1的积累, 最终导致启动子高甲基化而致肿瘤发生<sup>[30]</sup>。此外Wang等<sup>[31]</sup>指出肺癌患者StAR启动子中存在对尼古丁敏感的CpG甲基化结合位点的Pax6结合基序。目前这些推断都是基于肺组织、支气管上皮或肺癌患者血液标本, 而在CRC中是否具有不同或相同的分子机制, 需要进一步的研究来阐明吸烟对表观遗传改变的确切影响机制。

**2.5 饮酒** 饮酒也是CRC危险因素, 乙醇及其代谢产物通过氧化应激和脂质过氧化、诱导表观遗传改变、引起上皮屏障功能障碍和免疫调节作用导致癌症促进级联的激活<sup>[32]</sup>。乙醇及其代谢产物对DNA甲基化的影响包括

降低叶酸水平和抑制单碳代谢中的关键酶(如甲硫氨酸合成酶、蛋氨酸腺苷转移酶等), 最终导致较低的S-腺苷甲硫氨酸水平, 以及抑制DNMT活性导致全球DNA低甲基化, 进而导致染色体不稳定而致癌<sup>[33,34]</sup>。然而参与单碳代谢的几种基因的多态性影响着与酒精相关的致癌风险, Engeland等<sup>[35]</sup>指出低叶酸摄入量/高酒精摄入量的CRC患者APC-1A、p14ARF、p16INK4a、hMLH1和MGMT等基因启动子CGI甲基化频率更高。产生这样矛盾结果就是由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强<sup>[34,35]</sup>。然而大多数研究依赖于观察个体基因或有限数量的基因上, 需要进一步扩大基因数量, 甚至全基因组DNA甲基化分析探讨发现与酒精相关致癌作用中DNA甲基化变化的综合图谱。

**2.6 叶酸** 叶酸被认为具有降低患CRC风险作用, 但叶酸摄入与腺瘤复发或CRC风险之间关系的流行病学研究仍具有争议。叶酸通过2个主要途径增强遗传稳定性来发挥保护作用: 防止尿嘧啶错误掺入导致DNA链断裂, 和/或防止导致DNA基因表达改变的DNA甲基化减少<sup>[36]</sup>。Kennedy等<sup>[37]</sup>指出CRC风险与叶酸状态呈负相关, 叶酸摄入量高者患CRC风险降低8%-15%。然而Moazzen等<sup>[38]</sup>Meta分析强调个体化叶酸补充剂摄入量和持续时间的重要性, 因为高于补充效益阈值量或者更高剂量, 裨益仍有争议的。虽然较高的叶酸摄入量通常被认为是保护性的, 但一些干预研究报道指出特别是在较高剂量时, 可加速癌前病变或恶性肿瘤的发展<sup>[36]</sup>。

叶酸对于维持正常的DNA甲基化是必不可少的, 并且叶酸代谢在实验条件下可改变表观遗传机制。叶酸在生物合成氨基酸和核苷酸过程中促进单碳单元的交流, 并形成主要的甲基供体S-腺苷蛋氨酸(S-Adenosyl methionine, SAM); SAM在许多甲基化反应中作为甲基供体, 包括形成5-甲基胞嘧啶, 甲基供给后SAM转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH), 它是一种有效的甲基转移酶抑制剂, 因此SAM:SAH胞浆比率是细胞促进甲基化活性的潜在决定性决定因素<sup>[12]</sup>。虽然某些基因组中的甲基化有助于细胞保护, 但CpG岛等特定基因启动子中的甲基化被认为是正常黏膜肿瘤发生的触发器。Donk等<sup>[39]</sup>在一项随机对照试验中给86例先前切除的息肉患者每天服用5 mg叶酸, 观察补充6 mo后, 与结直肠肿瘤病相关的6个基因(APC、p14、p16、RASSF1A和MGMT)甲基化频率明显增加。但目前大多数证据表明, 人体大肠黏膜中的DNA甲基化水平对短期补充叶酸相对无反应。在一个更大的研究中, 336名正常男性和女性中, Hanks等<sup>[40]</sup>发现血浆叶酸、红细胞叶酸或血浆同型半胱氨酸对ESR1、

MYOD1、IGF2、N33、APC和MLH1的CGI甲基化没有影响, 但他们确实观察到血清叶酸与MGMT甲基化之间弱的反向关系。事实上, 单碳代谢的数学模型支持了叶酸可能通过增加细胞内SAM供应来“驱动”DNA甲基化的可能性<sup>[41]</sup>。此外由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强<sup>[35]</sup>。迫切需要进一步研究以了解叶酸状态、DNA甲基化和CRC发生之间的关系。

**2.7 维生素D** 自从Garland等<sup>[42]</sup>首次提出维生素D可能预防CRC的发生以来, 随着研究深入根据流行病学研究报告, 维生素D与CRC发病率、死亡率及存活率具有相关性<sup>[43]</sup>。维生素D在人体内主要形式是25(OH)D, 而25(OH)D转化为1, 25(OH)<sub>2</sub>D和1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>等, 进一步激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)以影响各种基因表达而起到抗肿瘤作用<sup>[44,45]</sup>, 这种保护作用的推定机制包括通过拮抗Wnt信号通路抑制细胞增殖或通过诱导E-钙黏蛋白的DNA去甲基化依赖性表达<sup>[45,46]</sup>。此外维生素D还可以维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)影响活性25(OH)D的生物利用度, DBP是一种有效的巨噬细胞活化因子的前体分子, 这种细胞具有高度杀伤肿瘤细胞、刺激攻击肿瘤的炎症产生及抑制内皮血管生成等作用<sup>[47]</sup>。Tapp等<sup>[41]</sup>观察到正常结直肠组织中APC、MOYDI等基因CGI的甲基化程度随着维生素D的增加而降低。Rawson等<sup>[48]</sup>发现CRC患者饮食中维生素D的摄入量与DKK1启动子甲基化之间的反向关联, 并且高水平的维生素D摄入与早期肿瘤中甲基化降低有关, 而在晚期肿瘤中则没有。Aguilera等<sup>[45]</sup>研究证明1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>通过与VDR结合后改变甲基化水平而上调DKK-1表达, 形成VDR-β-连环蛋白相互作用的分子基础, 从而作为抑制Wnt-β-连环蛋白信号传导途径的第三种机制保护结肠上皮细胞免于恶性转化。然而有趣的是, Ashktorab等<sup>[49]</sup>研究表明DKK1甲基化与维生素补充剂产生的维生素D摄入量没有显著相关性, 但研究中DKK-1甲基化是在血细胞中测定的, 血细胞基本上未甲基化, 而不是肠上皮细胞。所以应进一步探索以确定某些类型的维生素D是否可选择性地影响DKK1启动子甲基化。维生素D对DNA甲基化的潜在作用机制尚有待阐明, 但已表明维生素D可能是与VDR结合形成复合物后通过p21和AP-1基因竞争DNMT1活性结合位点来影响基因甲基化而发挥作用<sup>[50]</sup>。

**2.8 NSAIDs** 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有降低CRC的发病率、改善患者预后的作用。研究者认为NSAIDs抗CRC主要是通过两个途径: COX途径和非COX途径, 一是NSAIDs通过COX途径抑制前列腺素、脂氧素等物质生成, 而



这些物质具有引起细胞增殖、迁移和侵袭性、促进血管生成及抗细胞凋亡物质的合成等作用; 此外还可逆转肿瘤细胞的免疫逃避并减弱COX-2-介导的致癌物质的活化, 如多环芳烃; 再次是通过阻断旁分泌脂质和蛋白介质的释放来恢复抗肿瘤反应性及抑制血栓素介导的促进肿瘤生长、新生血管形成的生物活性脂质鞘氨醇-1-磷酸的释放; 二是直接调节致癌基因诱导的转录因子表达, 如核因子 $\kappa$ B(NF $\kappa$ B)和亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶; NSAIDs还可能通过与肿瘤启动基因、抑制基因及DNA修复基因的复杂相互作用和调节Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径来增加肿瘤细胞的凋亡<sup>[51,52]</sup>。

阿司匹林的不良反应与药物剂量有着明显的相关性, 即使最低剂量也会引起胃肠道副作用。因此对于阿司匹林的服用剂量、持续时间与药物不良反应仍然是一个至关重要的问题。Rothwell等<sup>[53]</sup>得出阿司匹林每日服用至少75 mg的阿司匹林可降低CRC发病率和死亡率, 但增大剂量并未获得更多益处。Flossmann等<sup>[54]</sup>认为长期使用阿司匹林是降低CRC风险的必要条件。对于许多人来说, 长期使用每日阿司匹林预防疾病的益处可能超过胃肠道出血带来的相关后果。Pereira等<sup>[55]</sup>用塞来昔布可以使ER- $\alpha$ 基因高甲基化水平得到显著逆转, NSAIDs通过下调c-myc基因导致组蛋白乙酰化酶的募集减少, 使得组蛋白乙酰化减少和周围染色质的缩合, 从而减少ER- $\alpha$ 基因的甲基化。在最近对来自女性正常结直肠组织的研究中, 使用阿司匹林可以降低MGMT和hMLH1基因启动子高甲基化水平, 研究者认为阿司匹林可以稳定基因甲基化来控制肿瘤发生的关键途径来降低CRC发生风险<sup>[23]</sup>。Bailie等<sup>[21]</sup>报道在长期使用阿司匹林可以使DNA启动子甲基化水平降低50%, 因此认为经常使用阿司匹林会稳定基因甲基化水平, 控制癌症的关键途径而患降低CRC的风险。

**2.9 肠道菌群** 人体大肠是一种复杂的细菌生态系统, 在健康和疾病中起着重要作用。越来越多的证据表明, 肠道菌群失调后肿瘤形成机制遵循两种模型: 细菌诱导的慢性炎症导致细胞增殖而致癌及毒力因子直接诱导肿瘤形成。流行病学研究表明核梭杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌和大肠杆菌等肠道细菌与CRC发生有明显相关性<sup>[60,61]</sup>。核梭杆菌可为CRC细胞的存活提供微环境, 主要是增强肿瘤细胞生长和存活、免疫逃避及激活自噬诱导癌细胞的化疗抗性, 因此促进CRC发生发展和复发, 并影响晚期CRC患者生存期长短及化疗效果。Tahara等<sup>[62]</sup>研究表明核梭杆菌促进SFRP1、MYOD1和MGMT等基因高甲基化。其原因可能是核梭杆菌对结肠黏膜的慢性感染诱导ROS和其他促炎因子(包括IL-6和PGE2)的产生, 其中IL-6诱导促癌基因Stat3途径

活化并激活参与癌症生长的增殖、抗细胞凋亡和促血管生成的基因, 而ROS在基因启动子CGI处产生大量的碱基7,8-二氢-8-氧代鸟嘌呤(8-oxoG), 进而募集DNMT1和DMNT3B促进CGI甲基化, 最终导致CGI的高甲基化<sup>[62,63]</sup>。Wu等<sup>[64]</sup>用产肠毒素脆弱拟杆菌接种小鼠产生结肠炎相关的CRC, 并且产肠毒素脆弱拟杆菌诱导的CRC中发现具有更多基因高甲基化, 研究者发现感染脆弱拟杆菌的小鼠的结肠上皮细胞中含有大量8-oxoG从而导致基因甲基化增加。此外产肠毒素脆弱拟杆菌产生的类毒素通过特定但尚未知的结肠上皮细胞表面蛋白受体起作用, 进而使E-钙黏蛋白降解使结肠上皮细胞屏障渗透性增加, 促进肿瘤转移潜能及促进结肠上皮细胞增殖, 而且增强了 $\beta$ -连环蛋白核信号通路诱导癌基因c-myc, 此外还可以诱导抗凋亡蛋白cIAP2、多胺催化剂精胺氧化酶及触发NF- $\kappa$ B的激活, 进而触发ROS产生、DNA损伤和细胞增殖而致癌<sup>[65]</sup>。由于样本量小及研究的菌种少使得这些结果有一定局限性, 需要在未来的前瞻性研究中进一步验证。因此肠道菌群失调产生的微生物聚生体和微生物代谢物都会促进抑癌基因高甲基化导致肿瘤微环境改变而致癌。

### 3 结论

除了NSAIDs及维生素D对CRC有明确保护作用外, 叶酸及女性性别仍具有争议性, 肥胖、吸烟、饮酒及紊乱的肠道菌群是CRC危险因素。抑癌基因甲基化受到CRC风险因素调节, 然而相关的精确分子机制还尚待进一步研究, 因此还需要大样本、多中心研究寻找更充分的循证医学依据。但是抑癌基因CGI甲基化受到年龄、性别、NSAIDs、肠道微生物及生活方式等风险因素调节也为环境如何调节CRC风险提供了新的范例。与基因突变不同, 表观遗传改变是可逆的, 通过可变的NSAIDs、肠道菌群及生活方式等因素调节基因启动子CGI高甲基化的将有助于开发定制与甲基化相关的癌症预防策略。通过预测健康个体的CRC风险才能做到“治未病”。面对高发病率及死亡率的CRC, 如何去防治CRC? 我们需要健康的体重、积极的生活方式、健康饮食习惯及限制甚至不饮酒等。

### 4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 国家卫生计生委医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). *中华胃肠外科杂志* 2018; 1: 92-106
- 3 Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, Sinicrope FA, Rosty C, Buchanan DD, Potter JD, Newcomb PA. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival.

- Gastroenterology* 2015; 148: 77-87.e2 [PMID: 25280443 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.038]
- 4 邓伟, 芦永福, 王学红. TGFBI启动子高甲基化在肿瘤中的研究进展. *中国肿瘤* 2018; 27: 514-520 [DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.07.A006]
  - 5 Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacol Ther* 2017; 173: 118-134 [PMID: 28188812 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011]
  - 6 Chaber R, Gurgul A, Wróbel G, Haus O, Tomoń A, Kowalczyk J, Szmatola T, Jasielczuk I, Rybka B, Ryzan-Krawczyk R, Duszeńko E, Stąpor S, Ciebiera K, Paszek S, Potocka N, Arthur CJ, Zawlik I. Whole-genome DNA methylation characteristics in pediatric precursor B cell acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL). *PLoS One* 2017; 12: e0187422 [PMID: 29125853 DOI: 10.1371/journal.pone.0187422]
  - 7 Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver* 2017; 11: 38-46 [PMID: 27885175 DOI: 10.5009/gnl15535]
  - 8 Simons CC, Hughes LA, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, de Bruïne AP, Carvalho B, Meijer GA, Schouten LJ, van den Brandt PA, Weijenberg MP, van Engeland M. A novel classification of colorectal tumors based on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2048-2056 [PMID: 23532114 DOI: 10.1093/annonc/mdt076]
  - 9 Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, Newcomb PA. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 625-637 [PMID: 23459948 DOI: 10.1093/aje/kws282]
  - 10 Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2634-2640 [PMID: 24627599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634]
  - 11 Advani SM, Advani P, DeSantis SM, Brown D, VonVille HM, Lam M, Loree JM, Mehrvarz Sarshekeh A, Bressler J, Lopez DS, Daniel CR, Swartz MD, Kopetz S. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol* 2018; 11: 1188-1201 [PMID: 30071442 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.07.008]
  - 12 Johnson IT, Belshaw NJ. The effect of diet on the intestinal epigenome. *Epigenomics* 2014; 6: 239-251 [PMID: 24811792 DOI: 10.2217/epi.14.8]
  - 13 Kondo Y, Issa JP. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 29-39 [PMID: 15000147]
  - 14 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935]
  - 15 Kawakami K, Ruzsiewicz A, Bennett G, Moore J, Griew F, Watanabe G, Iacopetta B. DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 593-598 [PMID: 16421593 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602940]
  - 16 Belshaw NJ, Elliott GO, Foxall RJ, Dainty JR, Pal N, Coupe A, Garg D, Bradburn DM, Mathers JC, Johnson IT. Profiling CpG island field methylation in both morphologically normal and neoplastic human colonic mucosa. *Br J Cancer* 2008; 99: 136-142 [PMID: 18542073 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604432]
  - 17 Galamb O, Kalmár A, Barták BK, Patai ÁV, Leiszter K, Péterfia B, Wichmann B, Valcz G, Veres G, Tulassay Z, Molnár B. Aging related methylation influences the gene expression of key control genes in colorectal cancer and adenoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10325-10340 [PMID: 28058013 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10325]
  - 18 Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5842-5848 [PMID: 23965904 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325]
  - 19 Malkhosyan SR, Yamamoto H, Piao Z, Perucho M. Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology* 2000; 119: 598 [PMID: 10960275]
  - 20 Leu YW, Yan PS, Fan M, Jin VX, Liu JC, Curran EM, Welshons WV, Wei SH, Davuluri RV, Plass C, Nephew KP, Huang TH. Loss of estrogen receptor signaling triggers epigenetic silencing of downstream targets in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8184-8192 [PMID: 15548683 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2045]
  - 21 Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 92-104 [PMID: 27639804 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.003]
  - 22 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB, Giovannucci EL. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25618901 DOI: 10.1093/jnci/dju428]
  - 23 Noreen F, Rössli M, Gaj P, Pietrzak J, Weis S, Urfer P, Regula J, Schär P, Truninger K. Modulation of age- and cancer-associated DNA methylation change in the healthy colon by aspirin and lifestyle. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 [PMID: 24973978 DOI: 10.1093/jnci/dju161]
  - 24 Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TI, Buchanan DD, Walters R, Clendenning M, Rosty C, Joshi AD, Stern MC, LeMarchand L, Lindor NM, Daftary D, Gallinger S, Selander T, Bapat B, Newcomb PA, Campbell PT, Casey G, Ahnen DJ, Baron JA, Haile RW, Hopper JL, Young JP, Laird PW, Sigmund KD; Colon Cancer Family Registry. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 512-519 [PMID: 25587051 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1161]
  - 25 Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, Herrick J, Caan BJ, Anderson KE, Wolff RK, Slattery ML. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1731-1738 [PMID: 17148775 DOI: 10.1093/jnci/dij468]
  - 26 Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Qian ZR, Mima K, Nosho K, Wu K, Wang M, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. A Prospective Study of Smoking and Risk of Synchronous Colorectal Cancers. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 493-501 [PMID: 28117362 DOI: 10.1038/ajg.2016.589]
  - 27 Paun BC, Kukuruga D, Jin Z, Mori Y, Cheng Y, Duncan M, Stass SA, Montgomery E, Hutcheon D, Meltzer SJ. Relation between normal rectal methylation, smoking status, and the presence or absence of colorectal adenomas. *Cancer* 2010; 116: 4495-4501 [PMID: 20572039 DOI: 10.1002/cncr.25348]
  - 28 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 740-743 [PMID: 15767361 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0581]
  - 29 Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Nosho K, Shima K, Kawachi I, Qian ZR, Fuchs CS, Chan AT, Giovannucci E, Ogino S. A prospective study of duration of smoking cessation



- and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 84-100 [PMID: 23788674 DOI: 10.1093/aje/kws431]
- 30 Lin RK, Hsieh YS, Lin P, Hsu HS, Chen CY, Tang YA, Lee CF, Wang YC. The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 521-532 [PMID: 20093774 DOI: 10.1172/JCI40706]
  - 31 Wang T, Chen M, Liu L, Cheng H, Yan YE, Feng YH, Wang H. Nicotine induced CpG methylation of Pax6 binding motif in StAR promoter reduces the gene expression and cortisol production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 257: 328-337 [PMID: 21971485 DOI: 10.1016/j.taap.2011.09.016]
  - 32 Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers* (Basel) 2018; 10 [PMID: 29385712 DOI: 10.3390/cancers10020038]
  - 33 Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28538665 DOI: 10.3390/ijms18061116]
  - 34 Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res* 2013; 35: 25-35 [PMID: 24313162]
  - 35 van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruïne AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Baylin SB, de Goeij AF, Herman JG. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3133-3137 [PMID: 12810640]
  - 36 O'Reilly SL, McGlynn AP, McNulty H, Reynolds J, Wasson GR, Molloy AM, Strain JJ, Weir DG, Ward M, McKerr G, Scott JM, Downes CS. Folic Acid Supplementation in Postpolypectomy Patients in a Randomized Controlled Trial Increases Tissue Folate Concentrations and Reduces Aberrant DNA Biomarkers in Colonic Tissues Adjacent to the Former Polyp Site. *J Nutr* 2016; 146: 933-939 [PMID: 27075913 DOI: 10.3945/jn.115.222547]
  - 37 Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, Koren G. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 2-10 [PMID: 21177150 DOI: 10.1016/j.canep.2010.11.004]
  - 38 Moazzen S, Dolatkah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH, Dastgiri S. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017 [PMID: 29132834 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.010]
  - 39 van den Donk M, Pellis L, Crott JW, van Engeland M, Friederich P, Nagengast FM, van Bergeijk JD, de Boer SY, Mason JB, Kok FJ, Keijer J, Kampman E. Folic acid and vitamin B-12 supplementation does not favorably influence uracil incorporation and promoter methylation in rectal mucosa DNA of subjects with previous colorectal adenomas. *J Nutr* 2007; 137: 2114-2120 [PMID: 17709451 DOI: 10.1093/jn/137.9.2114]
  - 40 Hanks J, Ayed I, Kukreja N, Rogers C, Harris J, Gheorghiu A, Liu CL, Emery P, Pufulete M. The association between MTHFR 677C>T genotype and folate status and genomic and gene-specific DNA methylation in the colon of individuals without colorectal neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1564-1574 [PMID: 24108782 DOI: 10.3945/ajcn.113.061432]
  - 41 Tapp HS, Commene DM, Bradburn DM, Arasaradnam R, Mathers JC, Johnson IT, Belshaw NJ. Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa. *Aging Cell* 2013; 12: 148-155 [PMID: 23157586 DOI: 10.1111/acer.12030]
  - 42 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227-231 [PMID: 7440046]
  - 43 Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 11-19 [PMID: 23094917]
  - 44 Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res* 2018; 38: 1121-1136 [PMID: 29374749 DOI: 10.21873/anticancer.12331]
  - 45 Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Navarro D, Barbáchano A, López de Silanes I, Ballestar E, Fraga MF, Esteller M, Gamallo C, Bonilla F, González-Sancho JM, Muñoz A. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1877-1884 [PMID: 17449905 DOI: 10.1093/carcin/bgm094]
  - 46 Park JY, Mitrou PN, Keogh RH, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Self-reported and measured anthropometric data and risk of colorectal cancer in the EPIC-Norfolk study. *Int J Obes* (Lond) 2012; 36: 107-118 [PMID: 21427695 DOI: 10.1038/ijo.2011.61]
  - 47 Zhu Y, Wang PP, Zhai G, Bapat B, Savas S, Woodrow JR, Campbell PT, Li Y, Yang N, Zhou X, Dicks E, McLaughlin JR, Parfrey PS. Association of rs2282679 A>C polymorphism in vitamin D binding protein gene with colorectal cancer risk and survival: effect modification by dietary vitamin D intake. *BMC Cancer* 2018; 18: 155 [PMID: 29409465 DOI: 10.1186/s12885-018-4026-1]
  - 48 Rawson JB, Sun Z, Dicks E, Daftary D, Parfrey PS, Green RC, Gallinger S, McLaughlin JR, Wang PP, Knight JA, Bapat B. Vitamin D intake is negatively associated with promoter methylation of the Wnt antagonist gene DKK1 in a large group of colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2012; 64: 919-928 [PMID: 22966878 DOI: 10.1080/01635581.2012.711418]
  - 49 Ashktorab H, Nguza B, Fatemi M, Nouraie M, Smoot DT, Schäffer AA, Kupfer SS, Camargo CA Jr, Brim H. Case-control study of vitamin D, dickkopf homolog 1 (DKK1) gene methylation, VDR gene polymorphism and the risk of colon adenoma in African Americans. *PLoS One* 2011; 6: e25314 [PMID: 22022386 DOI: 10.1371/journal.pone.0025314]
  - 50 Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K, Haslberger A. Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components--the implications in cancer prevention. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 279-297 [PMID: 22536923 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02002.x]
  - 51 Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 461-472 [PMID: 22122763 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.015]
  - 52 Hamada T, Cao Y, Qian ZR, Masugi Y, Nowak JA, Yang J, Song M, Mima K, Kosumi K, Liu L, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Keum N, Zhang X, Wu K, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Giannakis M, Rodig SJ, Freeman GJ, Nevo D, Wang M, Chan AT, Fuchs CS, Nishihara R, Ogino S. Aspirin Use and Colorectal Cancer Survival According to Tumor CD274 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) Expression Status. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1836-1844 [PMID: 28406723 DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7547]
  - 53 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-1750 [PMID: 20970847 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7]
  - 54 Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and

- the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007; 369: 1603-1613 [PMID: 17499602 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8]
- 55 Pereira MA, Tao L, Wang W, Li Y, Umar A, Steele VE, Lubet RA. Modulation by celecoxib and difluoromethylornithine of the methylation of DNA and the estrogen receptor-alpha gene in rat colon tumors. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1917-1923 [PMID: 15205357 DOI: 10.1093/carcin/bgh209]
  - 56 Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3456S-3464S [PMID: 12421870 DOI: 10.1093/jn/132.11.3456S]
  - 57 Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007; 121: 2776-2781 [PMID: 17722094 DOI: 10.1002/ijc.23009]
  - 58 Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616 [PMID: 19209175 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604917]
  - 59 Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK, Albertsen H, Samowitz WS. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 656-663 [PMID: 17096326 DOI: 10.1002/ijc.22342]
  - 60 Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis* 2016; 3: 130-143 [PMID: 28078319 DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.004]
  - 61 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
  - 62 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estéio MR, Issa JP. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1311-1318 [PMID: 24385213 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865]
  - 63 Koi M, Okita Y, Carethers JM. Fusobacterium nucleatum Infection in Colorectal Cancer: Linking Inflammation, DNA Mismatch Repair and Genetic and Epigenetic Alterations. *J Anus Rectum Colon* 2018; 2: 37-46 [PMID: 30116794 DOI: 10.23922/jarc.2017-055]
  - 64 Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-1022 [PMID: 19701202 DOI: 10.1038/nm.2015]
  - 65 Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014; 124: 4166-4172 [PMID: 25105360 DOI: 10.1172/JCI72334]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李 玥

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥, 石河子大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

张亚军, 硕士, 主要从事消化道疾病的诊治及胃肠动力学研究。

**作者贡献分布:** 主要检查操作、数据分析和文章起草由张亚军完成; 病例选择、临床资料整理由张亚军、李桂芹、马潇潇及李玥完成; 课题设计、文章修改和审阅由黎永军完成。

**通讯作者:** 黎永军, 教授, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市32小区, 石河子大学第一附属医院消化内科. liyongjun012345@sina.com  
电话: 0993-2859284

收稿日期: 2018-10-22

修回日期: 2018-11-25

接受日期: 2018-12-17

在线出版日期: 2018-12-28

### Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

Ya-Jun Zhang, Yong-Jun Li, Gui-Qin Li, Xiao-Xiao Ma, Yue Li

Ya-Jun Zhang, Yong-Jun Li, Gui-Qin Li, Xiao-Xiao Ma, Yue Li, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Yong-Jun Li, Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, 32 District, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. liyongjun012345@sina.com

Received: 2018-10-22

Revised: 2018-11-25

Accepted: 2018-12-17

Published online: 2018-12-28

### Abstract

#### AIM

To investigate the characteristics of esophageal motility

and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) by analyzing the results of high resolution manometry and 24-h esophageal pH-impedance monitoring.

#### METHODS

Fifty and nine outpatient or inpatient GERD patients with typical symptoms (acid reflux and heartburn) at the Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University from July 2017 to July 2018 were selected and analyzed. Gastroscopy, high-resolution esophageal manometry, and 24-h esophageal pH-impedance monitoring were performed. The patients were divided into a reflux esophagitis (RE) group (27 cases, male/female: 12/15) and a nonerosive reflux disease (NERD) group (32 cases, male/female: 14/18) according to the diagnosis of RE by gastroscopy.

#### RESULTS

The resting pressure of the lower esophageal sphincter in the RE group was significantly lower than that in the NERD group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the resting pressure of the upper esophageal sphincter or the residual pressure of the upper and lower esophageal sphincter between the RE group and NERD group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in time, onset velocity, or distal latency between the two groups ( $P > 0.05$ ); 24-h esophageal pH-impedance monitoring results showed that the DeMeester score in the RE group was significantly higher than that in the NERD group ( $P < 0.05$ ), while total acid reflux time was significantly lower than that in the NERD group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the number of times of reflux in the standing or supine position, total reflux times, or different physical properties ( $P > 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Esophageal motility and acid reflux are different in

different GERD patients. Esophageal motility disturbance and acid reflux in RE patients are more obvious than those in NERD patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; High resolution esophageal manometry; 24-h pH-impedance monitoring; DeMeester score

Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y. Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2096-2101  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2096.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2096>

## 摘要

### 目的

通过对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测结果分析,以探讨GERD患者食管动力及酸暴露特点。

### 方法

选取2017-07/2018-07就诊于石河子大学第一附属医院消化内科门诊及住院部具有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见可诊断为GERD的患者59例,行胃镜、食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测等检查;根据胃镜是否诊断反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组(27例,男/女: 12/15)和非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组(32例,男/女: 14/18),比较两组患者食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗监测结果的差异。

### 结果

食管高分辨率测压结果中, RE组患者下食管括约肌静息压明显低于NERD组( $P<0.05$ ),上食管括约肌静息压及上下食管括约肌残余压比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), RE组患者远端波波幅低于NERD组( $P<0.05$ ),蠕动波持续时间、起始速度、远端收缩延迟时间两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );分析24 h食管pH-Z监测结果, RE组DeMeester评分明显高于NERD组( $P<0.05$ ),总计酸反流时间低于NERD组( $P<0.05$ ),立卧位反流次数、总计反流次数、不同物理性质之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 结论

不同GERD患者食管动力及酸反流存在一定的差异, RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD更明显。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; 食管高分辨率测压; 24 h食管pH-阻抗联合监测; DeMeester评分

**核心提要:** 随着生活方式的改变, 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率逐年增长, 反流症状严重影响了人们的日常生活, 秉着精准医疗的理念, 通过分析GERD患者食管动力及酸暴露特点为临床诊治提供科学依据。

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥. 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2096-2101  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2096.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2096>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃十二指肠内容物反流入食道引起的不适症状和(或)并发症的一种疾病。这是一种常见病, 患病率随年龄增长而增加, 男女无明显差异, 最常见症状是烧心和反酸<sup>[1]</sup>。根据是否导致食管黏膜糜烂、溃疡, 可分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)。近年来, 由于饮食结构、不良生活方式及工作压力加重等原因, 使GERD的患病率呈逐年增长趋势<sup>[2]</sup>。有报道指出, 欧洲GERD发病率高达25.9%, 北美高达27.8%<sup>[3]</sup>。目前我国尚缺少全国普查数据, 但部分地区普查结果显示国内GERD患病率也明显较高<sup>[4,5]</sup>。由于目前尚无明确的诊断反流的方法, 局限了GERD的诊断<sup>[6]</sup>。本文即是通过分析GERD患者的食管高分辨率测压(high resolution esophageal manometry, HRM)及24 h食管pH-阻抗监测(24-h pH-impedance monitoring)结果探讨GERD患者食管动力特点及酸暴露特点, 为临床诊治GERD提供一定的科学依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-07/2018-07就诊于石河子大学第一附属医院消化内科门诊及住院部具有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见<sup>[7]</sup>可诊断为GERD的患者, 行胃镜、食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测等检查。

**纳入标准:** (1)病史资料完整[性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)等]且合适(25岁≤年龄≤70岁、 $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 27.9 \text{ kg/m}^2$ 等); (2)有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见可诊断为GERD的患者; (3)近一周内无服用改变胃内酸碱度或者胃肠动力的药物者; (4)可配合完成胃镜、食管高分辨



测压及24 h食管pH-阻抗联合监测者; (5)同意签署知情同意书。排除标准: (1)病史资料不完整(性别、年龄、体重等)或不适合(年龄<25岁或年龄>70岁, BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>或BMI>27.9 kg/m<sup>2</sup>等)者; (2)根据蒙特利尔共识意见不能诊断为GERD者; (3)近一周内有服用改变胃内酸碱度或者胃肠动力的药物者; (4)鼻咽部或食管梗阻、食管裂孔疝、食管静脉曲张、食管肿瘤和溃疡者; (5)对迷走神经刺激耐受差者; (6)严重的器质性疾病, 病情未控制者; (7)凝血功能障碍者; (8)不能合作者。

1.2 方法 所有患者均接受胃镜、食管高分辨率测压、24 h食管pH-阻抗联合监测。

1.2.1 胃镜检查: 检查当日确保检查前12 h内空腹未进食, 局部麻醉或者无麻醉后完成胃镜检查。

1.2.2 食管高分辨率测压: 使用美国Given Imaging 公司ManoScan 360™ 高分辨率测压仪器, 采集软件为ManoScan Acquisition。嘱患者进行检查前停用影响食管动力的药物1 wk, 如促动力药、抗抑郁药物、抗胆碱能药物、镇静剂、泻剂等。检查前禁食12 h, 禁水6 h。校准电极, 嘱患者平静呼吸, 取坐位, 清洁并润滑导管, 选择通气较好的鼻孔轻柔地将导管插入鼻腔, 当导管前端到达鼻咽部(15 cm左右)时, 使患者头部前倾至下颌碰到胸部, 以方便导管进入食管。待进入咽部或者咽喉部后, 嘱患者做吞咽动作, 动态观察显示器以确定电极到达合适位置后固定电极。让患者适应一段时间后, 根据软件操作向导提示进行数据采集并分析。

1.2.3 24 h食管pH-阻抗联合监测: 使用Digitrapper型24 h pH-Z记录仪(美国Given Imaging 公司), 分析软件为AccuView pH-Z 5.2。校准电极, 插管方法同食管高分辨率测压, 待电极进入咽部或者咽喉部后, 嘱患者做吞咽动作, 动态观察显示器pH值以确定电极到达胃内后, 轻轻将电极拔出至食管测压所得LES上5 cm左右并固定电极, 调节记录仪至“开始监测”。嘱患者正常活动, 向患者及其家属交代注意事项及记录日志, 24 h后拔出电极, 并将监测数据导入电脑, 通过软件分析监测结果。

1.2.4 食管高分辨率测压观察指标: 观察下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压与残余压、上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)静息压与残余压、远端波波幅、蠕动波在@LES-3.0 cm和7.0 cm持续时间、LES-11.0 cm至-3.0 cm蠕动波起始速度、远端收缩延迟时间(DL)。

1.2.5 24 h食管pH-Z监测观察指标: 观察总计酸反流次数、立卧位反流次数、总计酸反流时间、DeMeester评分、液体反流、气体反流、混合性物质反流。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。数据符合正态分布的变量资料使用mean±SD表

示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验; 数据不符合正态分布的计数资料使用中位数表示, 组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

59名符合纳入指标的患者行上消化道内镜、食管高分辨测压、24 h食管pH-阻抗联合监测; 其中胃镜检查提示RE的患者有27例(男/女: 12/15), 没有提示RE的即非糜烂性GERD的患者有32例(男/女: 14/18); 年龄为43-69岁, 平均年龄为54岁; BMI在21-23 kg/m<sup>2</sup>之间。两组间患者数量、性别、年龄、BMI无明显差异, 具有可比性。

2.1 RE组与NERD组食管高分辨测压相关指标比较 由表1可知: 两组患者在食管上段括约肌压力、食管上段括约肌残余压力、食管下段括约肌残余压力、蠕动波在LES-3.0 cm和7.0 cm持续时间、LES-11.0 cm至-3.0 cm蠕动波起始速度、远端收缩延迟时间的差异无统计学意义( $t = 0.52, t = -0.699, t = -0.204, t = -1.563, t = 0.303, t = 1.095; P>0.05$ ); 在食管下段括约肌压力、远端波波幅的差异有统计学意义( $t = -2.34, t = -4.691; P<0.05$ )。

2.2 RE组与NERD组24 h食管pH-阻抗联合监测相关指标比较 由表2可知, 两组患者总计酸反流次数、立位酸反流次数、卧位酸反流次数、液体反流、气体反流、混合性反流之间的差异无统计学意义( $t = 0.371, t = 1.544, t = -1.359, t = 0.626, t = -1.1, t = 0.579; P>0.05$ ); 在总计酸反流时间及DeMeester评分之间的差异有统计学意义( $t = -2.603, t = 6.151; P<0.05$ )。

## 3 讨论

20世纪末、21世纪初, 高分辨率食管测压系统的诞生在测压发展史上具有里程碑的意义, 实现了从咽到胃的全程通道分布, 插管后可以一步到位, 使得测压变得快速而高效。测压导管上的压力感受器可反映相应部位的压力, 通过静息状态压力测定及食管吞咽时的压力测定, 可以了解静息时和吞咽时食管各部分结构(LES、食管体部、UES、胃内)的压力水平, 是目前反映食管动力最直观的方法, 也是诊断食管动力障碍性疾病及研究食管生理的有效重要方法<sup>[8]</sup>。胃食管动力障碍是食管廓清能力下降的重要标志, 也是GERD发生发展的重要原因<sup>[9,10]</sup>。

胃食管连接部(esophagogastric junction, EGJ)是由LES及膈角(crural diaphragm, CD)组成的<sup>[11]</sup>。食管抗反流机制包括EGJ屏障功能、食管黏膜的防御能力及食管体部的清除功能等, 其中以EGJ屏障功能最为重要<sup>[12,13]</sup>。CD相当于LES外括约肌作用, EGJ压于吸气时来源于

表 1 两组患者食管高分辨率测压相关指标比较

指标	RE组	NERD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
LESP(mmHg)	14.734 ± 5.533	19.663 ± 10.269	-2.34	0.023
UESP(mmHg)	68.085 ± 29.040	64.597 ± 20.995	0.52	0.606
LES残余压(mmHg)	4.456 ± 2.078	4.584 ± 2.662	-0.204	0.839
UES残余压(mmHg)	3.556 ± 1.774	4.753 ± 9.492	-0.699	0.489
远端波波幅(mmHg)	39.167 ± 17.019	63.734 ± 22.261	-4.691	0
蠕动波持续时间(LES-3.0 cm和7.0 cm)(s)	2.633 ± 0.740	2.953 ± 0.860	-1.536	0.13
蠕动波起始速度(LES-11.0 cm至-3.0 cm)(cm/s)	4.204 ± 1.395	4.075 ± 1.799	0.303	0.763
远端收缩延迟(DL)(s)	7.259 ± 3.735	6.222 ± 3.533	1.095	0.278

LESP: 食管下括约肌压力; UESP: 食管上括约肌压力; LES: 食管下括约肌残余压力; UES: 食管上括约肌残余压力; RE: 反流性食管炎; NERD: 非糜烂性反流病。

表 2 两组患者24 h食管pH-阻抗联合监测相关指标比较

指标	RE组	NERD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
立位酸反流次数	37.926 ± 12.006	36.875 ± 9.774	0.371	0.712
卧位酸反流次数	14.63 ± 8.422	11.875 ± 4.218	1.544	0.131
总计酸反流次数	48.5185 ± 15.024	54.5 ± 18.228	-1.359	0.179
总计酸反流时间(s)	245.519 ± 190.95	400.875 ± 255.610	-2.603	0.012
DeMeester评分	55.893 ± 27.640	22.413 ± 6.530	6.151	0
液体反流	28.852 ± 10.808	26.969 ± 12.071	0.626	0.534
气体反流	13.815 ± 8.727	16.094 ± 7.19	-1.1	0.276
混合性反流	28.963 ± 11.548	27.281 ± 10.747	0.579	0.565

RE: 反流性食管炎; NERD: 非糜烂性反流病。

CD, 呼气末来源于LES<sup>[14]</sup>。根据CD及LES的解剖位置, 芝加哥分类中将EGJ形态分为3型, I型及II型可见于生理情况, 随着LES与CD距离增大, EGJ抗反流功能减弱, 当LES及CD距离>2 cm时, 为EGJ分型III型, 提示食管裂孔疝, 是目前诊断食管裂孔疝最准确的方法<sup>[15]</sup>。本研究在纳入及排除标准中已去除有食管裂孔疝即EGJ-III型的患者, 故未对EGJ做进一步的分析。

本研究中比较了59名可初步诊断为GERD患者的食管高分辨率测压结果, RE组下食管括约肌静息压及远端波波幅明显低于NERD组( $P<0.05$ ), 而UES静息压、残余压及下食管括约肌残余压等差异无统计学意义( $P>0.05$ )。引起GERD的先决条件是胃内容物越过LES反流至食管, 静息状态下, LES与胃内形成一定的压力差可有效阻止胃及十二指肠内容物的反流, 故LESP的降低是引起GERD发病重要因素之一<sup>[16]</sup>。同时也有研究表明, GERD常见的动力障碍还包括食管收缩波波幅的减弱<sup>[16,17]</sup>, 收缩波幅的减弱在一定程度上可加重GERD的发生<sup>[18]</sup>。本研究证明了不同的GERD患者之间食管动力存在差异性, RE组患者食管动力障碍更明显, LESP降低

更明显, 波幅减弱也更明显。

食管24 h pH-阻抗联合监测不但保留了食管24 h pH监测的优点, 能够记录昼夜食管内pH的变化, 明确有无病理性酸反流, 分析反流与症状的相关性, 还可以敏感记录酸、弱酸、非酸反流, 并分辨反流发生的物理性质如液体、气体或气液混合反流。酸反流对GERD的作用是公认的, 但是在RE及NERD之间有无差异尚存在争议。

本研究通过比较RE组与NERD组24 h监测结果, 得出两组在立卧位酸反流次数、总计酸反流次数及各种物理性质的反流之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 与既往文献报道一致; 而在总计酸反流时间及DeMeester评分之间的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。既往有研究表明, 酸反流程度与GERD严重程度可能存在正相关<sup>[19]</sup>, 胃酸与食管黏膜的接触, 可引起食管黏膜出现炎症, 进而导致食管黏膜的组织细胞发生变化, 接触时间越长, 黏膜炎症越严重, 从而更加重了酸的反流<sup>[20]</sup>。但由于个体差异性, 食管上皮细胞对反流的敏感性及其承受能力不同, 也可导致结果不同<sup>[21]</sup>。我们的研究显示RE组总计

酸反流时间小于NERD组,与既往研究结果不同,即考虑可能为个体差异或临床数据较少所致。DeMeester评分是根据立/卧位酸暴露时间百分比、酸暴露时间百分比、续超过5 min酸反流次数、酸反流总次数、最长酸暴露时间等综合计算得出,评分超过14.72可诊断为GERD<sup>[22,23]</sup>。本研究显示RE组DeMeester评分高于NERD组,与既往研究相同,但仍需要更多的临床数据去进一步确认。

总之,RE与NERD在食管动力及酸反流中存在一定的差异,RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD可能更明显。相信随着食管高分辨测压技术及24 h pH-Z监测技术的发展及更加成熟,大家会更重视食管动力及酸反流的检测,会有更多的临床数据指导GERD的临床诊治。

## 文章亮点

### 实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见病,发病率逐年升高,其反流症状严重影响生活质量,分析食管动力及酸反流特点并明确诊断GERD可在一定程度上指导临床诊治。

### 实验动机

本研究通过回顾性分析GERD患者食管高分辨测压及24 h食管pH-阻抗监测结果探讨食管动力及酸暴露特点,对临床诊治GERD具有一定的临床意义。

### 实验目标

本研究通过回顾性分析GERD患者食管动力及酸暴露特点明确不同GERD患者之间的差异,为临床诊治提供参考。

### 实验方法

回顾性分析59例GERD患者[反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者及非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者]性别、年龄、身体质量指数、食管高分辨测压监测结果及24 h食管pH-阻抗监测结果,运用统计学分析RE患者与NERD患者食管动力及酸暴露特点的异同。

### 实验结果

结果分析中,RE组患者与NERD组患者的食管下段括约肌压力、远端波幅、总计酸反流时间及DeMeester评分之间存在着统计学差异,可作为判别RE与NERD的观察指标。

## 实验结论

RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD重,表明食管动力障碍及酸反流的严重程度在一定程度上可以反映GERD的严重程度,建议出现食管动力障碍及酸反流的患者尽早诊治,以免病情加重。

## 展望前景

本研究缺乏大样本数据和统计,监测指标较少,后续研究中需扩大病例数,增加相关的监测指标,减少误差,提高准确性。

## 4 参考文献

- 1 Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1162-1172 [PMID: 28344064 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.021]
- 2 王晓辉, 崔立红, 弓三东, 闫志辉, 李超, 贺星. 24h食管pH阻抗监测在胃食管反流性咳嗽中的临床应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 913-916 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.08.021]
- 3 Vieth M, Mastracci L, Vakil N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1544-1551.e1 [PMID: 27374007 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.018]
- 4 高麦仓, 沈强, 王学红. 中国西北地区胃食管反流病患者临床特征的多中心研究. *中华消化杂志* 2013; 33: 298-302 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.05.003]
- 5 林三仁, 许国铭, 胡品津. 中国胃食管反流病共识意见. *中华内科杂志* 2007; 46: 170-173 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2007.04.010]
- 6 邹多武. 胃食管反流病临床研究的热点及思考. *上海医学* 2017; 40: 712-714
- 7 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 8 李莉, 彭丽华. 高分辨率测压法在食管动力检测中的临床应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 279-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.03.025]
- 9 Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 515-525 [PMID: 25965127 DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.006]
- 10 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
- 11 王天佑, 郭子皓, 陈婧. 胃食管反流病患者中胃食管连接部形态与24 h食管pH-阻抗监测及内镜结果的相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 8 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.08.015]
- 12 Mittal RK, Kassab GS. Esophagogastric junction opening: does it explain the difference between normal subjects and patients with reflux disease? *Gastroenterology* 2003; 125: 1258-1260 [PMID: 14517807 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.003]
- 13 李鸿斌. 胃食管反流病患者胃食管连接部屏障功能的探讨. *中华医学杂志* 2006; 86: 2382-2385 [DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2006.34.003]



- 14 Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, Furnari M, Savarino V, Docimo L, Savarino E. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value? *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1423-1431 [PMID: 26227513 DOI: 10.1111/nmo.12638]
- 15 Weijenberg PW, van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 293-299 [PMID: 25620528 DOI: 10.1111/nmo.12507]
- 16 Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MP, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 46-51 [PMID: 24189712 DOI: 10.1038/ajg.2013.373]
- 17 Porter RF, Kumar N, Drapekin JE, Gyawali CP. Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 763-768, e353 [PMID: 22616632 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01930.x]
- 18 Sugiura T, Iwakiri K, Kotoyori M, Kobayashi M. Relationship between severity of reflux esophagitis according to the Los Angeles classification and esophageal motility. *J Gastroenterol* 2001; 36: 226-230 [PMID: 11324724 DOI: 10.1007/s005350170107]
- 19 王凡, 丁燕, 钱冬梅. 非糜烂性反流病与反流性食管炎症状及食管酸暴露情况. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 557-560 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.06.020]
- 20 Kumar N, Porter RF, Chanin JM, Gyawali CP. Analysis of intersegmental trough and proximal latency of smooth muscle contraction using high-resolution esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 375-381 [PMID: 22240866 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31823d3403]
- 21 Pace F, Pallotta S, Vakil N. Gastroesophageal reflux disease is a progressive disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 409-414 [PMID: 17379585 DOI: 10.1016/j.dld.2006.11.015]
- 22 Sweet MP, Herbell FA, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, Patti MG. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 491-497 [PMID: 16998357 DOI: 10.1097/01.sla.0000237757.49687.03]
- 23 Lee JH, Park SY, Cho SB, Lee WS, Park CH, Koh YI, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Reflux episode reaching the proximal esophagus are associated with chronic cough. *Gut Liver* 2012; 6: 197-202 [PMID: 22570748 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.197]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



# 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

张艳, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361005

张伟, 安阳市肿瘤医院普外一科 河南省安阳市 455000

张莹, 安阳市人民医院消化内科 河南省安阳市 455002

张艳, 副主任医师, 研究方向为消化系统早癌内镜下诊治.

**作者贡献分布:** 此课题由张艳设计; 研究过程由张伟与张莹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张伟提供; 数据分析由张莹与张艳完成; 本论文写作由张艳完成.

**通讯作者:** 张伟, 副主任医师, 455000, 河南省安阳市洹滨北路1号, 安阳市肿瘤医院普外一科. [aythzw@163.com](mailto:aythzw@163.com)  
电话: 0372-3335791

收稿日期: 2018-10-26

修回日期: 2018-11-16

接受日期: 2018-12-11

在线出版日期: 2018-12-28

## Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

Yan Zhang, Wei Zhang, Ying Zhang

Yan Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Wei Zhang, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Ying Zhang, Department of Gastroenterology, Anyang People's Hospital, Anyang 455002, Henan Province, China

**Corresponding author:** Wei Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, No. 1, Huanbin North Road, Anyang 455000, Henan Province, China. [aythzw@163.com](mailto:aythzw@163.com)

Received: 2018-10-26

Revised: 2018-11-16

Accepted: 2018-12-11

Published online: 2018-12-28

## Abstract

### AIM

To investigate the clinical features of laterally spreading tumors (LST) and the curative effects of endoscopic surgery.

### METHODS

One hundred and twenty LST patients treated at the department of gastroenterology of Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University from January 2015 to January 2016 were included, and all of them underwent endoscopic surgery. Age, gender, size of lesion, LST classification, location of lesion, pathological pattern, and pit pattern were recorded. The relations of glandular tube opening and pit pattern with pathological classification as well as curative situations were analyzed.

### RESULTS

The ratio of male to female in 120 patients was 1.61:1, and the most common age groups were 60-69 and 50-59. The lesion diameter was mainly 20-29 cm. The rectum was the most frequently involved location, followed by the sigmoid colon. Villous adenoma was the most common pathological classification, followed by tubular villous adenocarcinoma. Homogeneous granular type was the most common type of lesion, followed by nodular mixed type. The pit pattern was mainly III-L type. The nodular mixed type and homogeneous granular type mainly had type IV openings, the pseudo-depressed type mainly had V-A type openings, and the flat elevated type mainly had III-L type openings; the difference among them was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The V-A type glandular tube opening was intramucosal carcinoma,

IV type was mainly villous adenoma, and IIIL type was mainly tubular adenoma; the difference among them was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 9(7.50%) cases who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD), 61(50.83%) who underwent endoscopic mucosal resection (EMR), and 50(41.67%) who underwent endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR). The lesion locations of LST in the EMR and EPMR groups were mainly the colon and rectum, and that in the ESD group was mainly the rectum; the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The LST diameter in the EMR group was mainly 10-19 cm and 20-29 cm, while that in the ESD group and EPMR group was mainly  $> 20-29$  cm; the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The postoperative recurrence rate in the EPMR group was significantly higher than those in the EMR group and ESD group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in the bleeding rates among the three groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

LST occurs mainly in males, and middle-aged and elderly people are susceptible to the disease. The size of lesion is mainly 20-29 cm, and the rectum is its predilection site. The lesion classification is mainly homogeneous granular type and nodular mixed type. The pit pattern is mainly IIIL type, and the pathological pattern is mostly villous adenoma. Pathological classification and pit pattern have a significant difference. EMR and EPMR are common procedures for treatment of LST, and ESD is usually used to treat rectal lesions. EPMR is suitable for treatment of larger colon and rectum lesions, but it has a higher recurrence rate. EMR is suitable for treatment of smaller colon and rectum lesions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laterally spreading tumors; Clinical features; Endoscopic; Surgery

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y. Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2102-2108  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2102.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2102>

## 摘要

### 目的

探讨大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)的临床特征及内镜下手术治疗效果。

### 方法

选择2015-01/2016-01厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者为研究对象, 均接受内镜下

手术治疗。记录患者年龄、性别、病变大小、LST分型、病变部位、病理类型、腺管开口, 并分析腺管开口、腺管分型与病理分型关系以及治疗情况。

## 结果

120例患者中男女比例为1.61:1, 年龄以60-69岁、50-59岁最为多见; 病灶直径主要为20-29 cm; 病灶主要位于直肠, 其次为乙状结肠; 病理分型以绒毛状腺瘤最为多见, 其次为管状绒毛状腺瘤; 病灶分型以颗粒均一型最为常见, 其次为结节混合型; 腺管开口主要为IIIL型; 结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主, 假凹陷型以VA型开口为主, 扁平隆起型以IIIL型开口为主, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); VA型腺管开口均为黏膜内癌, IV型多为绒毛状腺瘤, IIIL型多为管状腺瘤, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 行内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗9例(7.50%), 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗61例(50.83%), 内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)治疗50例(41.67%); EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠, ESD组均分布为直肠, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm, ESD组和EPMRLST直径主要为20-29 cm以上, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 三组出血率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; EMR和EPMR术是治疗LST的常见术式, ESD常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠侧向发育型肿瘤; 临床特征; 内镜; 手术

**核心提要:** 本研究主要观察大肠侧向发育型肿瘤的临床特征, 分析内镜下不同手术治疗效果, 为大肠侧向发育型肿瘤的手术方式选择提供参考依据。

张艳, 张伟, 张莹. 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2102-2108

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2102.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2102>

## 0 引言

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)为非息肉样大肠肿瘤中最常见疾病之一,与普通息肉样肿瘤相比,其具有更高的局部浸润性生长和异型增生的危险性<sup>[1,2]</sup>。内镜下诊断LST主要分为两步骤,分为发现、识别病灶,确认病灶边界;对病灶各种特征进行观察,判断其病变浸润深度和病理组织学类型<sup>[3-5]</sup>。因LST型息肉属平坦型病变,延肠壁横向生长,并不是垂直性生长,且多位于近端结肠,与隆起型相比发现难度更大,易出现漏诊<sup>[6-8]</sup>。本研究选择厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者,分析LST的临床特征及内镜下手术治疗效果,旨在为临床治疗LST手术方式的选择提供参考依据。现将研究结果报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-01厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者为研究对象,其中男74例,女46例;年龄33-78岁,平均年龄59.85岁±10.16岁;肿瘤直径10-55 mm,平均直径22.16 mm±7.78 mm。

### 1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)纳入标准: 经肠镜检查确诊为LST;认知功能与精神正常,依从性好者;年龄≥18周岁;凝血功能正常者。(2)排除标准: 合并炎症性肠病者;家族性腺瘤性息肉病等遗传性息肉病;进展性结直肠癌;肠道准备较差,难以配合实施结肠镜检查者;不耐受手术治疗者。

1.2.2 治疗: (1)术前准备: 叮嘱患者术前2 d勿食含粗纤维丰富的食物,如水果、蔬菜等,以清淡流质饮食为主;为减少胃肠蠕动服用解痉灵,3次/d,10 mg/次。检查当日冲服和爽溶液2 L于凌晨3-5 h,直至无大便粪渣排出,否则给予清洁灌肠,至无粪渣排出,必要时可给予适量糖水,以免患者饥饿。(2)内镜检查: 日本Olympus公司CF-H260AZI和CF-260AI电子肠镜进行观察,发现可疑病变或病变后,将病灶充分显露,以0.4%载脂素实施黏膜染色,对病灶类型等情况进行观察,以放大内镜确认病变腺管开口分型后,行充吸气,以便掌握病灶侵犯深度。(2)根据患者病变情况实施内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)切除。EMR: 将5-20 mL无菌生理盐水注射液注入病变黏膜下层,至病变黏膜层全部隆起,与其黏膜下充分分离,若病灶直径较大,则以反复注射或多点注射方式。迅速将隆起病变以带齿的圈套器套住,适量抽气,以便一同套入病变为主的部分正常黏膜,将圈套器收紧、间断通

高频纯切电流切除。EPMR: 在病变边缘按EMR方式实施生理盐水注射,至病变与黏膜下分离且完全隆起,分多次套取病变(以带钩圈套器),分次切除,直至将病变彻底切除。ESD: 用针状刀在病变范围外0.5 cm处做一个环状标记,将适量无菌生理盐水注入标记外0.5 cm黏膜下层的深度,病灶周围全部隆起后,沿病灶周围以针状刀环状切开,分离病灶与周围正常黏膜,充分切开肿瘤四周,若肿瘤较大,则充分抬举病变,以flex-knife或IT-Knife实施黏膜下剥离;若肿瘤较小,则将病灶以圈套器剥离、切除。记录内镜治疗各术式的构成比和各术式治疗LST好发部位、直径大小、术后出血情况以及复发情况。

1.2.3 临床特征: 记录患者年龄、性别、病变大小、LST分型<sup>[9]</sup>、病变部位、病理类型<sup>[10]</sup>、腺管开口<sup>[11]</sup>,并分析腺管开口与病灶分型、病理类型关系。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件,使用 $n(\%)$ 表示计数资料,采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料 120例患者中男女比例为1.61:1,年龄以60-69岁、50-59岁最为多见;病灶直径主要为20-29 cm;病灶主要位于直肠,其次为乙状结肠;病理分型以绒毛状腺瘤最为多见,其次为管状绒毛状腺瘤;病灶分型以颗粒均一型最为常见,其次为结节混合型;腺管开口主要为IIIL型。(表1-6)。

2.2 腺管开口与病灶分型、病理类型关系 结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主,假凹陷型以VA型开口为主,扁平隆起型以IIIL型开口为主,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );不同病理分型之间腺管开口情况有明显差异,VA型腺管开口均为黏膜内癌,IV型多为绒毛状腺瘤(图1),IIIL型多为管状腺瘤,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。(表7和8)。

2.3 内镜治疗 120例患者中行ESD治疗9例(7.50%),EMR治疗61例(50.83%),EPMR治疗50例(41.67%)。均在内镜下成功完整电切。EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠,ESD组均分布为直肠,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm,ESD组和EPMR LST直径主要为20-29 cm以上,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );三组出血率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表9。

## 3 讨论

LST为一种特殊形态的大肠腺瘤,主要特点为呈侧向扩



表 1 120例患者年龄分布情况

年龄(岁)	<i>n</i> (%)
33–49	17 (14.17)
50–59	34 (28.33)
60–69	55 (45.83)
> 70	14 (11.67)

表 2 120例患者病灶直径分布情况

病灶直径 (cm)	<i>n</i> (%)
< 20	31 (25.83)
20–29	82 (68.33)
≥30	7 (5.83)

表 3 120例患者病灶部位分布情况

病灶部位	<i>n</i> (%)
盲肠	9 (7.50)
直肠	43 (35.83)
降结肠	11 (9.16)
乙状结肠	30 (25.00)
升结肠	13 (10.83)
横结肠	14 (11.67)

表 4 120例患者病理类型分布情况

病理类型	<i>n</i> (%)
绒毛状腺瘤	58 (48.33)
黏膜内癌	11 (9.17)
管状腺瘤	16 (13.33)
管状绒毛状腺瘤	35 (29.17)

表 5 120例患者病灶分型分布情况

病灶分型	<i>n</i> (%)
非颗粒型	
假凹陷型	7 (5.83)
扁平隆起型	18 (15.00)
颗粒型	
结节混合型	46 (38.33)
颗粒均一型	49 (40.83)

展而非垂直生长、直径>10 mm等, 病理亚型较多且病变组织学形态多样, 存在较高的恶变潜能<sup>[12-15]</sup>. LST与大肠癌关系极为密切, 在3年的病程中可发展为大肠癌进展期<sup>[16,17]</sup>. LST易出现快速生长或病灶难以识别, 与相同

表 6 120例患者腺管开口分布情况

腺管开口	<i>n</i> (%)
V A型	9 (7.50)
IV型	75 (62.50)
IIIL型	36 (30.00)

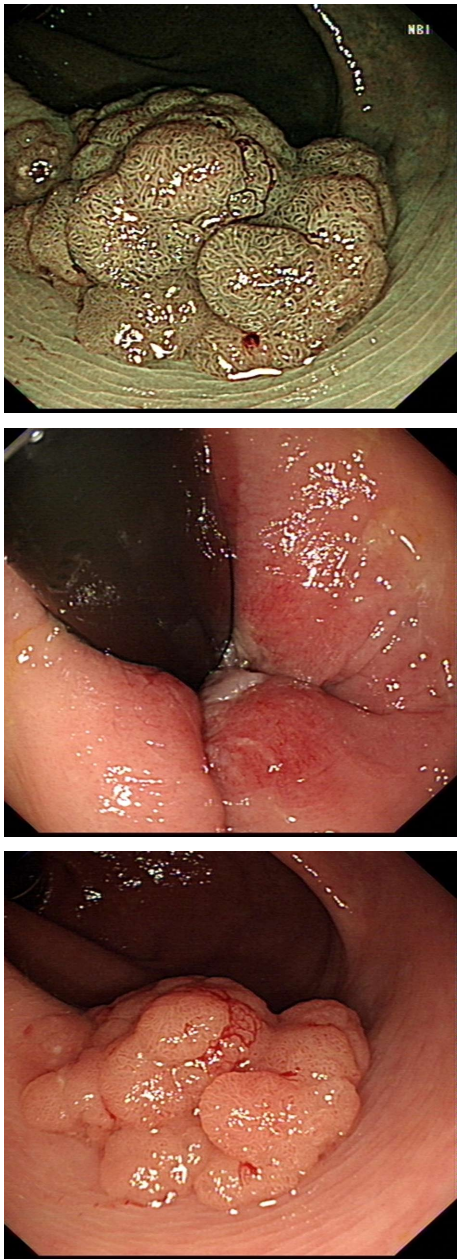


图 1 大鼠内镜下发现回肠末端粘膜呈绒毛状, 诊断为降结肠腺瘤 (典型病例: 温某, 男, 65岁).

大小有蒂息肉相比, 其发生局部侵袭性和高级别黏膜瘤变的危险性较高<sup>[18-20]</sup>. LST好发于直肠或近端右侧结肠, 在正常大肠黏膜下不明显, 仅有黏膜粗糙或褪色、轻度发红、血管网中断或不清等表现, 加上近端结肠皱襞褶

表 7 腺管开口与病灶分型关系  $n$  (%)

病灶分型	V A型 ( $n = 9$ )	IV型 ( $n = 75$ )	IIIL型 ( $n = 36$ )	$Z$	$P$
假凹陷型	6 (66.67)	1 (1.33)	0	33.882	0.000
扁平隆起型	0	6 (8.00)	12 (33.33)		
结节混合型	1 (11.11)	33 (44.44)	12 (33.33)		
颗粒均一型	2 (22.22)	35 (46.67)	12 (33.33)		

表 8 腺管开口与病理类型的关系  $n$  (%)

病理类型	V A型 ( $n = 9$ )	IV型 ( $n = 75$ )	IIIL型 ( $n = 36$ )	$Z$	$P$
绒毛状腺瘤	0	48 (64.00)	10 (27.78)	57.633	0.000
管状腺瘤	0	3 (4.00)	13 (36.11)		
黏膜内癌	9 (100.00)	1 (1.33)	1 (2.78)		
管状绒毛状腺瘤	0	23 (30.67)	12 (33.33)		

表 9 不同治疗方式情况比较  $n$  (%)

分类	ESD ( $n = 9$ )	EMR ( $n = 61$ )	EPMR ( $n = 50$ )	$\chi^2$	$P$
部位					
直肠	9 (100.00)	21 (34.43)	13 (26.00)	19.814	0.001
结肠	0	37 (60.66)	31 (62.00)		
盲肠	0	3 (4.92)	6 (12.00)		
病灶直径					
10–19 (cm)	0	31 (50.82)	0	81.601	0.000
20–29 (cm)	4 (44.44)	30 (49.18)	48 (96.00)		
$\geq 30$ (cm)	5 (55.56)	0	2 (4.00)		
出血	1 (11.11)	5 (8.20)	3 (6.00)	0.374	0.829
复发	0	1 (1.80)	7 (14.00)	7.442	0.024

ESD: 内镜黏膜下层剥离术; EMR: 内镜黏膜切除术; EPMR: 内镜分次黏膜切除术。

皱深、结肠袋明显, 常有粪渣、胆汁、黏液等残留, 传统结肠镜检查容易发生漏诊, 应给予高度重视<sup>[21-23]</sup>。因此, 充分了解LST临床特征与内镜治疗效果具有极其重要的意义。

本研究中, 120例患者中男女比例为1.61:1, 年龄以60-69岁、50-59岁最为多见; 病灶直径主要为20-29 cm, 提示LST好发于男性、中老年人群, 直径较大。病灶主要位于直肠, 其次为乙状结肠, 主要是因LST生长缓慢且本身不呈现扩展型生长, 不易受肠道蠕动的影 响, 直肠和乙状结肠的蠕动能力相对较弱有关。病灶分型以颗粒均一型最为常见, 假凹陷型病变最少, 可能是因假凹陷型病变黏膜病变较轻, 内镜检查时识别难度较大, 容易出现漏诊有关。腺管开口类型是对LST是否为肿瘤性病变进行判断, 还能评估肿瘤的浸润和恶性程度。本研究中, 腺管开口主要为IIIL型和IV型, V A型占有率较

少; 不同病理分型、病灶分型之间腺管开口情况有明显差异, 提示LST患者存在不同程度的不典型增生或癌变, 临床应加以重视。

虽LST病变直径较大, 但一般黏膜下浸润程度较低, 病变恶性程度不高<sup>[14,24]</sup>。故诊治的最佳方式为ESD、EMR、EPMR。EMR是结合内镜黏膜注射术与内镜息肉切除术的一项技术, 其能将部分黏膜切除, 深度至黏膜下层组织<sup>[25,26]</sup>。对病变直径较大者, 因受圈套器的限制, 无法一次将病变全套切除, 需分次全套切除病灶, 即EPMR。ESD为一种新型内镜治疗基技术, 在EMR基础上发展而来, 可整块局部切除消化道病变<sup>[27]</sup>。本研究中, 120例患者中行ESD治疗9例, EMR治疗61例, EPMR治疗50例, ESD构成比例较低, 是因ESD对器械要求较高, 经济成本较高; 难度大, 操作时间相对较长, 易出现严重的并发症; 需医生经严格的技术培训, 以将操作风险

降低。此外, 对结直肠病变行ESD治疗时, 尚无统一的指南和操作规程, 其治疗效果还需询证医学研究证实<sup>[28,29]</sup>。EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠, ESD组均分布为直肠; EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm, ESD组和EPMR组LST直径主要为20-29 cm以上, LST病灶主要分布于结肠与直肠, 而ESD可整片剥离, EPMR可经分片多次切除病灶, 故适用于较大的病灶, 而EMR术中圈套器难以一次性将病灶完整切除, 故仅适合治疗较小病灶。EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组, 主要是因EPMR分片切除, 易有病灶残留而出现复发有关。

总之, LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; EMR和EPMR术是治疗LST的常见术式, ESD常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。

## 文章亮点

### 实验背景

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)为非息肉样大肠肿瘤中最常见疾病之一, 与普通息肉样肿瘤相比, 其具有更高的局部浸润性生长和异型增生的危险性。LST与大肠癌关系极为密切, 在3年的病程中可发展为大肠癌进展期, 充分了解LST临床特征与内镜治疗效果具有极其重要的意义。

### 实验动机

本研究主要观察大肠LST的临床特征, 通过选择120例LST患者进行分析, 重点观察患者的临床特征情况, 分析内镜手术治疗效果, 为LST的手术方式选择提供参考依据, 对提高LST临床治疗效果有指导意义。

### 实验目标

本研究主要观察大肠LST的临床特征, 对患者病变大小、LST分型、病变部位、病理类型、腺管开口进行汇总统计, 分析腺管开口与病灶分型、病理类型关系。结果发现结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主, 假凹陷型以V A型开口为主, 扁平隆起型以IIIL型开口为主; 不同病理分型之间腺管开口情况有明显差异, V A型腺管开口均为黏膜内癌, IV型多为绒毛状腺瘤, IIIL型多为管状腺瘤。这对今后LST的临床诊断有指导意义。

### 实验方法

本研究采用回顾性分析方式, 能够系统地分析患者病历资料从而总结LST临床特征, 通过 $\chi^2$ 对比不同类型的LST临床特征差异, 使研究结果更直观。

### 实验结果

本研究已达到研究预设目的, 通过调查发现, LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)术是治疗LST的常见术式, 内镜黏膜下层剥离术常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。这对于今后LST临床诊治有参考意义。

### 实验结论

本研究发现LST的高危人群为中老年男性群体, LST病理特征多样, 内镜下不同手术方式各有适应症, 临床治疗应在准确诊断的前提下选择合适的手术方式, 从而降低LST的复发率。

### 展望前景

由于本研究采取的是回顾性分析方式, 研究局限性交强, 后期应扩大样本量采取前瞻性研究, 宜进一步观察不同术式治疗LST的差异, 丰富观察指标内容, 多角度观察不同病理特征的LST最佳术式。

## 4 参考文献

- 1 朱良亮, 于恩达. 大肠侧向发育型肿瘤分子生物学特征的研究进展. 海南医学院学报 2018; 24: 573-576 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180118.005]
- 2 张艳飞. 大肠侧向发育型肿瘤的诊断及内镜治疗进展. 中国微创外科杂志 2017; 17: 1117-1120 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.12.018]
- 3 李珊珊, 王峰, 谷振芳. 老年患者结直肠侧向发育型肿瘤手术切除前后的病理特点及诊疗分析. 实用临床医药杂志 2017; 21: 184-185 [DOI: 10.7619/jcmp.201707063]
- 4 Lee YJ, Kim ES, Park KS, Cho KB, Lee MY, Kim SK, Jeon SW, Jung MK, Jang BI, Kim KO, Lee SH, Kim EY, Kwon JG, Jung JT, Yang CH, Kim WJ, Kim HJ, Seo HE; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG). Inter-observer agreement in the endoscopic classification of colorectal laterally spreading tumors: a multicenter study between experts and trainees. Dig Dis Sci 2014; 59: 2550-2556 [PMID: 24828919 DOI: 10.1007/s10620-014-3206-3]
- 5 苏虹, 刘明, 陈进忠. 内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的疗效分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 46-48 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.01.013]



- 6 龚伟, 黄应龙, 苏秉忠. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 230-233 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2014.04.006]
- 7 Goto SP, Sakamoto N, Mitomi H, Murakami T, Ritsuno H, Ueyama H, Matsumoto K, Shibuya T, Osada T, Nagahara A, Ogihara T, Yao T, Watanabe S. Histological Distinction between the Granular and Nongranular Types of Laterally Spreading Tumors of the Colorectum. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 153935 [PMID: 25183968 DOI: 10.1155/2014/153935]
- 8 彭学, 樊超强, 于劲. 大肠侧向发育型肿瘤的内镜下分型与术后病理的相关性分析. 第三军医大学学报 2014; 36: 2489-2491
- 9 Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau JM, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435-449 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]
- 10 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID: 25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]
- 11 Sakai E, Ohata K, Chiba H, Matsuhashi N, Doi N, Fukushima J, Endo H, Takahashi H, Tsuji S, Yagi K, Matsusaka K, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Methylation epigenotypes and genetic features in colorectal laterally spreading tumors. *Int J Cancer* 2014; 135: 1586-1595 [PMID: 24590867 DOI: 10.1002/ijc.28814]
- 12 钟选芳, 张晓慧, 甘爱华. 大肠侧向发育型肿瘤的临床和病理特征回顾性研究. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 624-625 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.012]
- 13 吴杰, 霍继荣, 王东. Wnt及整合素信号通路在大肠侧向发育型肿瘤中的表达及与其内镜形态学之间的关系. 南方医科大学学报 2017; 37: 1234-1241 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.09.16]
- 14 Miyamoto H, Ikematsu H, Fujii S, Osera S, Odagaki T, Oono Y, Yano T, Ochiai A, Sasaki Y, Kaneko K. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors arising in the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1069-1075 [PMID: 24986136 DOI: 10.1007/s00384-014-1931-x]
- 15 张海平, 伍威, 杨晟. 内镜下切除结直肠侧向发育型肿瘤的有效性与安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 1962-1967 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.13.025]
- 16 汪嵘, 孙小雅, 马瑞军. 结肠镜反转技术在经肛门硬式内镜微创手术后直肠侧向发育型肿瘤残留和复发灶处理中的应用. 中国药物与临床 2016; 16: 1659-1661 [DOI: 10.11655/zgwywylc2016.11.049]
- 17 Horiuchi Y, Chino A, Matsuo Y, Kishihara T, Urugami N, Fujimoto Y, Ueno M, Tamegai Y, Hoshino E, Igarashi M. Diagnosis of laterally spreading tumors (LST) in the rectum and selection of treatment: characteristics of each of the subclassifications of LST in the rectum. *Dig Endosc* 2013; 25: 608-614 [PMID: 23369130 DOI: 10.1111/den.12040]
- 18 朱大磊, 何玉善, 肖宝星. 内镜黏膜下剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的体会. 临床消化病杂志 2016; 28: 115-117 [DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2016.02.16]
- 19 曾玉婷, 孙克文, 陈建平. 大肠侧向发育型肿瘤内镜诊治进展. 临床荟萃 2016; 31: 1272-1276 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2016.11.027]
- 20 李书香, 王艳红, 赵春倩. 内镜和腹腔镜联合治疗在大肠疾病中的临床价值. 河北医药 2016; 38: 3761-3764 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.24.022]
- 21 李尚日, 李艳霞, 沈磊. 内镜智能分光比色技术定位下EMR及ESD治疗大肠侧向发育型肿瘤的疗效比较. 临床消化病杂志 2014; 26: 87-90 [DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2014.02.08]
- 22 何东凌. 内镜黏膜切除术治疗结直肠侧向发育型肿瘤的临床疗效. 中国老年学杂志 2015; 15: 4293-4294 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.15.084]
- 23 杨小乔, 梁彪, 黎程. 简化内镜下黏膜下层剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的效果. 广东医学 2015; 36: 2386-2388
- 24 王华秀, 练晶晶, 陈世耀. 内镜黏膜下剥离术治疗巨大结直肠侧向发育型肿瘤的临床研究. 中国内镜杂志 2017; 23: 80-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.017]
- 25 王晓天, 单红, 张迪. 内镜分片黏膜切除术治疗巨大结直肠平坦型病变的临床评价及复发率随访. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 970-973 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.08.035]
- 26 徐玫丽, 吴杰, 汪春莲. 直肠和结肠来源的侧向发育型肿瘤的临床病理特征差异. 中南大学学报(医学版) 2018; 43: 192-197 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.015]
- 27 张菊嫦, 王学青, 李爱民. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征和治疗方法的发展趋势分析. 中华消化杂志 2017; 37: 88-93 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.02.004]
- 28 王芝芝, 王媛, 李乾. 内镜下黏膜分片切除术治疗结肠巨大侧向发育型肿瘤12例. 贵阳医学院学报 2014; 39: 902-904
- 29 高志强, 张学松, 宋毓飞. 结直肠侧向发育型肿瘤的诊治分析(附17例报告). 中国内镜杂志 2017; 23: 103-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.020]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

蒋莹莹, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心 北京市 100069

蒋莹莹, 硕士研究生, 主要研究方向为病毒性肝病.

基金项目: 北京市科学技术委员会资助临床特色项目, No. Z151100004015066; 十三五国家科技攻关项目, Nos. 2017ZX10302201-004; 2017ZX10202203-006.

作者贡献分布: 本文综述由蒋莹莹完成; 郑素军校审.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心. zhengsjun003@126.com

收稿日期: 2018-09-19

修回日期: 2018-10-16

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

### Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015066; National Science and Technology Key Project, No. 2017ZX10302201-004 and No. 2017ZX10202203-006.

Corresponding author: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutou, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsjun003@126.com

Received: 2018-09-19

Revised: 2018-10-16

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

### Abstract

Sphingolipids are a class of novel lipid bioregulatory molecules that play important roles in regulating cell growth, differentiation, proliferation, and apoptosis. Sphingolipid metabolism disorders could induce the development of various diseases including hepatocellular carcinoma (HCC). With the development of lipidomics, it has been demonstrated that sphingolipids play an increasingly essential role in the occurrence, development, and outcome of HCC. Studies have shown that sphingolipids can be used as a new biomarker for the diagnosis of HCC, and regulation of the sphingolipid metabolism pathway may be a potential target for the treatment of HCC. This paper reviews the current progress in research of sphingolipids with regard to their classification, metabolic pathways, role in the development of HCC, and the possibility as a target for diagnosis and treatment of HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sphingolipid; Hepatocellular carcinoma; Ceramide; Glycosphingolipid; Sphingosine 1-phosphate

Jiang YY, Zheng SJ. Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

### 摘要

鞘脂是一系列新型的脂质生物调控分子, 在调控细胞生长、分化、增殖以及凋亡等方面具有重要的生物学作用. 鞘脂代谢紊乱可以诱发包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在内的多种疾病的发生. 随着脂质组学技术的发展, 越来越多的研究表明

鞘脂在HCC发生、发展及转归中起到重要的作用. 研究表明鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 且调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面的研究现状做一综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 鞘脂; 肝细胞癌; 神经酰胺; 糖鞘脂; 1磷酸鞘氨醇

**核心提要:** 鞘脂代谢紊乱可以诱发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生. 鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、鞘脂在HCC的发生发展中的作用、鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

蒋莹莹, 郑素军. 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展. 世界华人消化杂志. 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

## 0 引言

鞘脂广泛存在于动物、植物、真菌、原核动物和病毒中, 是十八碳氨基乙醇为基本骨架合成的、一系列新型的脂质生物调控分子. 鞘脂在细胞膜结构、能量提供和信号传导方面发挥着重要作用, 可调控细胞生长、分化、迁徙及凋亡过程, 其代谢失常会导致肿瘤、免疫性疾病、炎症、心血管等疾病的发生<sup>[1-5]</sup>. 从鞘脂组学角度研究疾病的发生发展规律, 寻找诊断、治疗靶点, 是目前的研究热点之一. 目前, 已有多种研究发现, 鞘脂与肝脏炎症性疾病、肝纤维化、肝细胞脂肪变性等肝脏疾病密切相关<sup>[6-9]</sup>.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 位于肿瘤相关死亡的第3位. 大约70%-90%的HCC患者由肝硬化进展而来<sup>[10-12]</sup>. 由于HCC早期缺乏典型症状或特异性生物标志物, 许多患者在确诊时已进入晚期阶段, 并且失去了治疗方案选择的最佳时机. 目前手术是HCC最有效的治疗方法, 但并不是所有的HCC患者均适合手术治疗<sup>[13]</sup>. 因此寻找HCC新型的诊断标志物及治疗药物十分重要. 近年来有研究发现鞘脂代谢参与了HCC的发生发展过程. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

## 1 鞘脂的分类及代谢

鞘脂是一类以鞘氨醇为骨架的较复杂的化合物, 鞘脂类化合物包括神经酰胺(ceramide, Cer)、二氢神经酰胺(dihydroceramide, DHcer)、1-磷酸神经酰胺(ceramide-1-phosphate, Cer-1P)、鞘氨醇(sphingosine, Sph)、二氢鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHSph)和1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, SIP)、糖鞘脂(glycosphingolipids, GlcSPL)、鞘磷脂等. 脂质结构的多样性决定了其具有不同的生理功能.

鞘脂组学(sphingolipidomics)是以鞘脂为靶向的脂质组学, 主要探究鞘脂化合物及其代谢通路的变化<sup>[14]</sup>. 利用鞘脂组学研究鞘脂与疾病之间的关系是目前研究的热点<sup>[15,16]</sup>. 随着鞘脂组学研究的发展, 其检测方法也取得了长足进展. 目前已经建立鞘脂的分离和分析技术主要包括: 薄层色谱, 高效液相色谱-质谱, 电喷雾电离质谱, 核磁共振等<sup>[8,9]</sup>. 鞘脂检测方法的快速发展, 为深入认识鞘脂的结构及其功能奠定了坚实的基础.

鞘脂的代谢较为复杂, 其中Cer处于鞘脂代谢网络中的核心位置(图1), 其合成包括主要发生在内质网的从头合成, 以及由鞘磷脂、糖鞘脂或者其他鞘脂类化合物转化而来的补救合成两条途径. 从头合成途径由L-丝氨酸和棕榈酰辅酶A通过丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyltransferase, SPT)合成3-酮基二氢鞘氨醇, 然后被还原为DHSph, 在神经酰胺合成酶(ceramide synthase, CerS)的作用下生成DHcer, 并进一步生成Cer, 其中SPT是鞘脂从头合成途径的限速酶. 此外, 鞘磷脂通过鞘磷脂酶(phingomyelinase, SMase)、糖鞘脂通过葡萄糖苷酶(GCase)水解等补救合成途径也可以转化成Cer. 合成的Cer一方面可以通过神经酰胺激酶(ceramide kinase, CK)生成Cer-1P; 另一方面可以通过神经酰胺酶(ceramidase, CDase)生成鞘氨醇, 并进一步由鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SPHK)生成SIP<sup>[1]</sup>.

## 2 鞘脂与肝细胞的增殖与凋亡

近年来, 鞘脂代谢与肝脏疾病发生发展之间的关系引起了广泛的关注, 鞘脂介导的代谢通路参与调控肝细胞增殖与凋亡的过程.

研究发现, Cer作为诱导细胞凋亡的介质能够同时触发内源性与外源性的细胞凋亡. Cer能通过内质网和线粒体途径, 参与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)引起的凋亡通路<sup>[17]</sup>. TNF作为死亡配体之一, 其与肝脏病理损伤关系最为密切. SMase可以水解鞘磷脂生成Cer, 根据pH的不同, SMase可以分为酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASMase)、碱性鞘磷脂酶(alkaline sphingomyelinase, ALKSMase)和中性鞘磷脂酶(neutral





见. 有研究者对癌症相关碳水化合物抗原作为诊断HCC的特异性标志物进行了比较, 结果发现抗二硫糖基半乳糖苷, 抗岩藻糖基GM1和抗Gb2有助于鉴别乙肝相关性HCC, 且比甲胎蛋白具有更好的预测灵敏度<sup>[36]</sup>.

**3.3 鞘脂在肝癌治疗中作用** 目前越来越多的研究发现鞘脂可以作为肝癌治疗的靶点, 其中Cer在肝癌诊断中的作用引起了广泛的关注. 有研究发现, 多种(潜在)具有抗HCC作用的药物/试剂, 其机制是通过模拟Cer活性或影响Cer水平来发挥抗癌作用. Li等<sup>[7]</sup>发现纳米脂质体C6-Cer(LipC6)可以增加小鼠的抗肿瘤免疫应答并减缓肝肿瘤的生长. 在患有肝肿瘤的小鼠中, 注射LipC6可以减少肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)的数量和TAM抑制抗肿瘤免疫应答的能力. 同时, LipC6还增加肿瘤抗原特异性(tumor antigen-specific, TAS)的CD8 + T细胞的抗肿瘤作用. 既往研究显示雷帕霉素(mTOR)在促进HCC的发生、发展及药物抗性中发挥重要作用<sup>[37]</sup>. Liu等<sup>[38]</sup>发现AZD-8055作为一种新型mTOR抑制剂, 具有抗HCC的作用, 而短链Cer(C6)能够显著增强AZD-8055诱导HCC细胞凋亡的能力. 这种诱导抗存活及促凋亡的协同作用仅发生在原代培养人的HCC细胞中, 而在正常细胞中未见该现象. 也有研究报道<sup>[39]</sup>, Cer可以作为调节自噬的重要效应分子发挥抗癌作用: 褪黑素可以诱导细胞自噬, 并且可以刺激从头合成途径、增强酸性鞘磷脂酶(ASMase)活性进而使Cer水平升高, 诱导肝癌细胞凋亡. 而抑制丝氨酸棕榈酰转移酶可以阻止褪黑素诱导的自噬和细胞凋亡. 此外, 华蟾素可以通过抑制鞘氨醇激酶1的活性和诱导Cer的产生, 进而诱导培养的HCC细胞的生长抑制和凋亡<sup>[40]</sup>.

研究证明亚硒酸钠是肝癌细胞系有效的细胞毒性剂<sup>[41]</sup>. Chatzakos等<sup>[42]</sup>研究提出亚硒酸盐和鞘氨醇激酶1抑制剂的联合应用可用于治疗肝癌, 而对正常肝细胞没有影响. 本研究发现抑制鞘氨醇激酶1的活性能够提高神经酰胺及活性氧的水平, 进而诱导肝癌细胞的凋亡. Ji<sup>[43]</sup>发现马齿苋脑苷A(portulacacerebroside A)可以通过调节相关mRNA和蛋白质的表达, 从而抑制人HCCLM3肝癌细胞的侵袭和转移. 这是一项揭示马齿苋脑苷A在肝癌抗转移治疗中的潜在治疗应用的研究.

以上研究结果显示, 鞘脂在今后肝癌的治疗中具有潜在的价值. 但是目前这些试剂/药物在人肝癌患者中的应用鲜有报道, 治疗疗效也尚待评估. 因此, 应深入研究鞘脂在其中所起到的关键作用, 扩展在生物模型中的应用, 充分发挥鞘脂作为治疗肝癌的潜在靶点的优势, 为肝癌治疗药物的研发提供新希望.

## 4 结论

生物标志物的最终目标是提供改善疾病的诊断或预后

的新方法. 鞘脂作为代谢网络中重要的信使分子及其调节HCC细胞增殖与凋亡的功能, 使鞘脂作为HCC的新型诊断标志物与治疗药物成为可能. 尽管鞘脂代谢及代谢通路中相关酶的研究虽已有长足进展, 但是鞘脂组学在HCC生物学作用以及其作为新兴治疗靶标的相关研究, 目前正处于由结构探究和病理/细胞表型分析向具体生物学作用机制及信号通路研究的转变, 鞘脂在HCC发展中的作用机制及具体信号通路尚未完全明确. 鞘脂对HCC的预防、诊断、治疗及机制仍需要进一步的研究.

## 5 参考文献

- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 282-302.e8 [PMID: 29906416 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031]
- Pralhada Rao R, Vaidyanathan N, Rengasamy M, Mammen Oommen A, Somaiya N, Jagannath MR. Sphingolipid metabolic pathway: an overview of major roles played in human diseases. *J Lipids* 2013; 2013: 178910 [PMID: 23984075 DOI: 10.1155/2013/178910]
- Morales A, Mari M, Garcia-Ruiz C, Colell A, Fernandez-Checa JC. Hepatocarcinogenesis and ceramide/cholesterol metabolism. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 364-375 [PMID: 22043999]
- Podbielska M, Szulc ZM, Kurowska E, Hogan EL, Bielawski J, Bielawska A, Bhat NR. Cytokine-induced release of ceramide-enriched exosomes as a mediator of cell death signaling in an oligodendroglioma cell line. *J Lipid Res* 2016; 57: 2028-2039 [PMID: 27623848 DOI: 10.1194/jlr.M070664]
- Knupp J, Martinez-Montañés F, Van Den Bergh F, Cottier S, Schneider R, Beard D, Chang A. Sphingolipid accumulation causes mitochondrial dysregulation and cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 2044-2053 [PMID: 28800132 DOI: 10.1038/cdd.2017.128]
- Norris GH, Blesso CN. Dietary sphingolipids: potential for management of dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2017; 75: 274-285 [PMID: 28383715 DOI: 10.1093/nutrit/nux004]
- Krauthauer S, Wiest R, Liebisch G, Buechler C. Associations of systemic sphingolipids with measures of hepatic function in liver cirrhosis are related to cholesterol. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2017; 131: 25-32 [PMID: 28647317 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.06.004]
- Li JF, Qu F, Zheng SJ, Ren F, Wu HL, Liu M, Ren JY, Chen Y, Duan ZP, Zhang JL. Plasma sphingolipids: potential biomarkers for severe hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Mol Med Rep* 2015; 12: 323-330 [PMID: 25695872 DOI: 10.3892/mmr.2015.3361]
- Qu F, Zheng SJ, Liu S, Wu CS, Duan ZP, Zhang JL. Serum sphingolipids reflect the severity of chronic HBV infection and predict the mortality of HBV-acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2014; 9: e104988 [PMID: 25136927 DOI: 10.1371/journal.pone.0104988]
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka

- Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 63: 131-140 [PMID: 25724366 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.031]
- 12 Xu G, Wang Y, Li W, Cao Y, Xu J, Hu Z, Hao Y, Hu L, Sun Y. COX-2 Forms Regulatory Loop with YAP to Promote Proliferation and Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Neoplasia* 2018; 20: 324-334 [PMID: 29505957 DOI: 10.1016/j.neo.2017.12.004]
- 13 Kapitanov T, Neumann UP, Schmeding M. Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolization-A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 696120 [PMID: 25642245 DOI: 10.1155/2015/696120]
- 14 Haynes CA, Allegood JC, Park H, Sullards MC. Sphingolipidomics: methods for the comprehensive analysis of sphingolipids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2696-2708 [PMID: 19147416 DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.057]
- 15 Montefusco DJ, Allegood JC, Spiegel S, Cowart LA. Non-alcoholic fatty liver disease: Insights from sphingolipidomics. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504: 608-616 [PMID: 29778532 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.078]
- 16 Qu L, Qu F, Jia Z, Wang C, Wu C, Zhang J. Integrated targeted sphingolipidomics and transcriptomics reveal abnormal sphingolipid metabolism as a novel mechanism of the hepatotoxicity and nephrotoxicity of triptolide. *J Ethnopharmacol* 2015; 170: 28-38 [PMID: 25978956 DOI: 10.1016/j.jep.2015.05.010]
- 17 Jain A, Beutler O, Ebell K, Korneev S, Holthuis JC. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J Cell Sci* 2017; 130: 360-371 [PMID: 27888218 DOI: 10.1242/jcs.194191]
- 18 Nojima H, Freeman CM, Gulbins E, Lentsch AB. Sphingolipids in liver injury, repair and regeneration. *Biol Chem* 2015; 396: 633-643 [PMID: 25781682 DOI: 10.1515/hsz-2014-0296]
- 19 Ali M, Fritsch J, Zigdon H, Pewzner-Jung Y, Schütze S, Futerman AH. Altering the sphingolipid acyl chain composition prevents LPS/GLN-mediated hepatic failure in mice by disrupting TNFRI internalization. *Cell Death Dis* 2013; 4: e929 [PMID: 24263103 DOI: 10.1038/cddis.2013.451]
- 20 Nowatari T, Murata S, Nakayama K, Sano N, Maruyama T, Nozaki R, Ikeda N, Fukunaga K, Ohkohchi N. Sphingosine 1-phosphate has anti-apoptotic effect on liver sinusoidal endothelial cells and proliferative effect on hepatocytes in a paracrine manner in human. *Hepatol Res* 2015; 45: 1136-1145 [PMID: 25371278 DOI: 10.1111/hepr.12446]
- 21 Canals D, Perry DM, Jenkins RW, Hannun YA. Drug targeting of sphingolipid metabolism: sphingomyelinases and ceramidases. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 694-712 [PMID: 21615386 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01279.x]
- 22 Li G, Liu D, Kimchi ET, Kaifi JT, Qi X, Manjunath Y, Liu X, Deering T, Avella DM, Fox T, Rockey DC, Schell TD, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposome C6-Ceramide Increases the Anti-tumor Immune Response and Slows Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology* 2018; 154: 1024-1036.e9 [PMID: 29408569 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.050]
- 23 Ullio C, Casas J, Brunk UT, Sala G, Fabrias G, Ghidoni R, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Sphingosine mediates TNF $\alpha$ -induced lysosomal membrane permeabilization and ensuing programmed cell death in hepatoma cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 1134-1143 [PMID: 22454477 DOI: 10.1194/jlr.M022384]
- 24 Tagaram HR, Divittore NA, Barth BM, Kaiser JM, Avella D, Kimchi ET, Jiang Y, Isom HC, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposomal ceramide prevents in vivo growth of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2011; 60: 695-701 [PMID: 21193455]
- 25 Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane digestion: stimulation of sphingolipid degradation by sphingolipid activator proteins and anionic lysosomal lipids. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 81-103 [PMID: 16212488]
- 26 Yin Y, Xu M, Gao J, Li M. Alkaline ceramidase 3 promotes growth of hepatocellular carcinoma cells via regulating S1P/S1PR2/PI3K/AKT signaling. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1381-1387 [PMID: 30097213 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.029]
- 27 Bao M, Chen Z, Xu Y, Zhao Y, Zha R, Huang S, Liu L, Chen T, Li J, Tu H, He X. Sphingosine kinase 1 promotes tumour cell migration and invasion via the S1P/EDG1 axis in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32: 331-338 [PMID: 22098666 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02666.x]
- 28 Jin J, Liao W, Yao W, Zhu R, Li Y, He S. Aldo-keto Reductase Family 1 Member B 10 Mediates Liver Cancer Cell Proliferation through Sphingosine-1-Phosphate. *Sci Rep* 2016; 6: 22746 [PMID: 26948042 DOI: 10.1038/srep22746]
- 29 Cheng JC, Wang EY, Yi Y, Thakur A, Tsai SH, Hoodless PA. S1P Stimulates Proliferation by Upregulating CTGF Expression through S1PR2-Mediated YAP Activation. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1543-1555 [PMID: 29903770 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0681]
- 30 Lu PH, Chen MB, Liu YY, Wu MH, Li WT, Wei MX, Liu CY, Qin SK. Identification of sphingosine kinase 1 (SphK1) as a primary target of icaritin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2017; 8: 22800-22810 [PMID: 28206952 DOI: 10.18632/oncotarget.15205]
- 31 Grammatikos G, Schoell N, Ferreirós N, Bon D, Herrmann E, Farnik H, Köberle V, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O, Pfeilschifter J. Serum sphingolipidomic analyses reveal an upregulation of C16-ceramide and sphingosine-1-phosphate in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 18095-18105 [PMID: 26933996 DOI: 10.18632/oncotarget.7741]
- 32 蒋莹莹, 铁愚, 王扬. 血清鞘脂用于乙肝相关甲胎蛋白阴性肝细胞癌的诊断价值研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2018; 27: 563-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.020]
- 33 Pinho SS, Carvalho S, Marcos-Pinto R, Magalhães A, Oliveira C, Gu J, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Seruca R, Reis CA. Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. *Trends Mol Med* 2013; 19: 664-676 [PMID: 23932995 DOI: 10.1016/j.molmed.2013.07.003]
- 34 杜昊骐, 于汉杰, 贾丽苑. 糖鞘脂分析技术及相关疾病研究进展. *生物化学与生物物理进展* 2016; 43: 14-27 [DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0326]
- 35 Zhu J, Wang Y, Yu Y, Wang Z, Zhu T, Xu X, Liu H, Hawke D, Zhou D, Li Y. Aberrant fucosylation of glycosphingolipids in human hepatocellular carcinoma tissues. *Liver Int* 2014; 34: 147-160 [PMID: 23902602 DOI: 10.1111/liv.12265]
- 36 Wu CS, Yen CJ, Chou RH, Li ST, Huang WC, Ren CT, Wu CY, Yu YL. Cancer-associated carbohydrate antigens as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e39466 [PMID: 22808038 DOI: 10.1371/journal.pone.0039466]
- 37 Chen BW, Chen W, Liang H, Liu H, Liang C, Zhi X, Hu LQ, Yu XZ, Wei T, Ma T, Xue F, Zheng L, Zhao B, Feng XH, Bai XL, Liang TB. Inhibition of mTORC2 Induces Cell-Cycle Arrest and Enhances the Cytotoxicity of Doxorubicin by Suppressing MDR1 Expression in HCC Cells. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1805-1815 [PMID: 26026051 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0029]
- 38 Liu M, Gu P, Guo W, Fan X. C6 ceramide sensitizes the anti-hepatocellular carcinoma (HCC) activity by AZD-8055, a novel



- mTORC1/2 dual inhibitor. *Tumour Biol* 2016; 37: 11039-11048 [PMID: 26897748 DOI: 10.1007/s13277-015-4598-1]
- 39 Ordoñez R, Fernández A, Prieto-Domínguez N, Martínez L, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Mauriz JL, González-Gallego J. Ceramide metabolism regulates autophagy and apoptotic cell death induced by melatonin in liver cancer cells. *J Pineal Res* 2015; 59: 178-189 [PMID: 25975536 DOI: 10.1111/jpi.12249]
- 40 Cheng L, Chen YZ, Peng Y, Yi N, Gu XS, Jin Y, Bai XM. Ceramide production mediates cinobufotalin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015; 36: 5763-5771 [PMID: 25724183 DOI: 10.1007/s13277-015-3245-1]
- 41 Erkhembayar S, Mollbrink A, Eriksson LC. The effect of sodium selenite on liver growth and thioredoxin reductase expression in regenerative and neoplastic liver cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 687-693 [PMID: 22177986 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.004]
- 42 Chatzakos V, Rundlöf AK, Ahmed D, de Verdier PJ, Flygare J. Inhibition of sphingosine kinase 1 enhances cytotoxicity, ceramide levels and ROS formation in liver cancer cells treated with selenite. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 712-721 [PMID: 22727936 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.06.009]
- 43 Ji Q, Zheng GY, Xia W, Chen JY, Meng XY, Zhang H, Rahman K, Xin HL. Inhibition of invasion and metastasis of human liver cancer HCCLM3 cells by portulacacerebroside A. *Pharm Biol* 2015; 53: 773-780 [PMID: 25472720 DOI: 10.3109/13880209.2014.941505]
- 44 Mari M, Fernández-Checa J. Sphingolipid signalling and liver diseases. *Liver Int* 2007; 27: 440-450 [PMID: 17403183 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01475.x]
- 45 Osawa Y, Uchinami H, Bielawski J, Schwabe RF, Hannun YA, Brenner DA. Roles for C16-ceramide and sphingosine 1-phosphate in regulating hepatocyte apoptosis in response to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem* 2005; 280: 27879-27887 [PMID: 15946935 DOI: 10.1074/jbc.M503002200]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

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

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

## 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

甘建, 程荣贵, 长治医学院附属和济医院消化科 山西省长治市 046000

王韶峰, 长治市人民医院消化科 山西省长治市 046000

甘建, 硕士研究生, 主要研究胰腺、肝胆、胃肠等消化系统疾病。

作者贡献分布: 本课题由程荣贵主任与王韶峰教授共同指导; 收集文献与论文撰写由甘建完成。

通讯作者: 程荣贵, 主任医师, 046000, 山西省长治市太行东街271号, 长治医学院附属和济医院消化科. 624821255@qq.com

收稿日期: 2018-10-13

修回日期: 2018-11-15

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-28

### Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

Jian Gan, Rong-Gui Cheng, Shao-Feng Wang

Jian Gan, Rong-Gui Cheng, Department of Gastroenterology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Shao-Feng Wang, Department of Gastroenterology, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Corresponding author: Rong-Gui Cheng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, 271 Taihang Road, Changzhi 046000, Shanxi Province, China. 624821255@qq.com

Received: 2018-10-13

Revised: 2018-11-15

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-28

### Abstract

Serum pepsinogen can reflect the functional status of

the gastric mucosa. The pathological changes of the gastric mucosa include chronic gastritis, gastric ulcer, atrophic gastritis, and gastric cancer, and the relationship between serum pepsinogen and gastric cancer/atrophic gastritis is the most prominent. Since the detection of serum pepsinogen is simple, inexpensive, time-saving, highly sensitive, and highly specific, it has attracted great attention from scholars and is regarded as "serological biopsy". In this paper, we discuss the value of serum pepsinogen in the diagnosis of gastric diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pepsinogen; Peptic ulcer; Atrophic gastritis; Gastric cancer; Serological biopsy

Gan J, Cheng RG, Wang SF. Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2115-2119

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2115.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2115>

### 摘要

血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)能反应胃黏膜功能状态, 胃黏膜的病理改变有慢性胃炎、消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌等, 其中以血清PG和胃癌/萎缩性胃炎等关系的研究最为突出。血清PG原检测具有简便、价廉、省时、敏感性和特异性好的优点, 因而受到国内外学者极大关注, 被誉为“血清学活检”。本文对血清PG与胃部疾病的研究现状做一概述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃蛋白酶原; 消化性溃疡; 萎缩性胃炎; 胃癌; 血清学活检

**核心提要:** 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)原近年来广受关注, 胃黏膜发生病变往往伴随有血清胃功能的变化, 故PG可以很好的反应胃黏膜功能状态, 以便及时发现高危人群并采取针对性措施(如胃镜精查), 一定程度上避免了盲目扩大胃镜的普查。

甘建, 程荣贵, 王韶峰. 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2115-2119

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2115.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2115>

## 0 引言

诊断胃黏膜病变一直以来以“胃镜+活检”作为金标准, 但由于消化系统疾病在人群中很常见, 对人群普遍进行胃镜筛查不太容易实现且工作量极大, 浪费医疗资源, 况且胃镜检查具有侵入性、痛苦大、依从差、费用相对高和胃镜不易维护等特点. 因此, 探讨一种经济方便、安全有效、适应性广的检测手段将是医生和患者们的极大福音. 在胃黏膜发生病变时会伴有血清学指标的异常, 因此将其用于胃黏膜病变的筛查(特别是胃癌和萎缩性胃炎)成为可能. 近年来血清胃蛋白酶原受到国内外学者极大关注, 被比作“血清学活检”<sup>[1]</sup>.

## 1 胃蛋白酶原

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃蛋白酶的前体, 无活性, 分为PG I 和PG II 两个亚群. PG I 主要由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞分泌, 而PG II 基本由全胃腺(贲门、胃底、胃窦和幽门等处腺体)和十二指肠上部腺体分泌<sup>[2]</sup>. 胃腔内的PG有1%左右进入血液循环, 在没有其他因素干扰的情况下其在血清中的浓度较为稳定, 以此反映胃黏膜的腺体数量及胃黏膜不同部位的分泌水平<sup>[3]</sup>, 当胃黏膜发生病变时势必会影响血清中PG含量. 如上述, 分泌PG II 的腺体细胞远比PG I 的多、且范围广, 当胃黏膜发生萎缩、化生或癌变时可引起PG I 分泌减少, 血清中PG I 降低; 但上述病变对PG II 的影响不大<sup>[4]</sup>, 结果导致PG I /PG II (PGR)降低, 因此, 检测血清PG I 并计算PGR对诊断萎缩性胃炎及胃癌有特异性; 同样, 当胃黏膜发生炎症影响血清PG I 和或PG II 时, 则PG I 、PG II 和PGR表现出不同于胃癌时的变化规律. 因此, 血清PG水平为分析不同胃黏膜疾病状态提供了可能.

## 2 PG与胃部疾病

**2.1 PG与消化性溃疡** 按照“无酸无溃疡”的观点, 溃疡患者存在胃酸高分泌状态, 除壁细胞增多外也会出

现主细胞的相应增多, 从而导致PG的分泌增加; 另一方面溃疡面的形成削弱了胃黏膜的屏障作用, 胃腔内的PG通过溃疡面渗透到毛细血管以致血液中PG的含量增高; 再之, 消化性溃疡也具有一般炎症的特点, 同样会影响胃黏膜腺体的功能状态, 导致PG分泌进一步增加. 胃内分泌PG II 的腺体比PG I 的腺体多且分布广, 故发生消化性溃疡时PG II 较PG I 上升的更为明显, 结果导致PGR反而低于正常情况, 这一结论也得到了相关研究支持<sup>[5]</sup>. 因此, 血清PG I 水平升高、PG II 水平明显升高、PGR下降提示可能有消化性溃疡, 具有重要的指导意义.

**2.2 PG与幽门螺旋杆菌感染** 由于内镜不能观察到受幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的胃黏膜的免疫病理变化过程, 但这一过程却能被血清PG水平的波动反映出来, 这可能是血清PG的分泌与*H. pylori*免疫应答和特异性*H. pylori*-IgG抗体的产生有关<sup>[6]</sup>. 感染*H. pylori*后血清PG升高(PG I 升幅小于PG II), PGR降低, 为此, 有人研究根除*H. pylori*后血清PG和PGR是否恢复正常, 并得到满意结果, 即根除*H. pylori*组的PGR较未根除组和根除前有回升, 得出差异有统计学意义, 并推荐PGR回升作为有效指标来评价*H. pylori*的根除效果<sup>[7,8]</sup>. 众所周知, 胃癌与*H. pylori*感染有极大关联, 同样为*H. pylori*高感染率的东亚国家如中国、韩国、日本胃癌发病率高是世界公认, 而非洲地区胃癌发病率却很低, 被学者称为“非洲之谜”<sup>[9]</sup>, 笔者极大怀疑其中的原因正如其文章中所说: 非洲地区人们的寿命普遍偏低, 而*H. pylori*感染直至发生胃癌是需要较长的一段时间, 如果有人在还没发生胃癌前就因为其他的疾病而死亡的话(如非洲治安差, 该地区丛林多, 毒蛇、猛兽时常出没), 那么这样一部分人群则统计不到, 胃癌发病率当然会被拉低. 所以如能及早检测非洲地区人们的血清PG, 则可能将这一部分隐性人群揪出来, 血清PG的优势此时也就得到体现, 但笔者未能找到有关非洲地区人群血清PG的相关文献. 罕见的研究<sup>[10]</sup>如感染EB病毒会使血清PGI和PGR值升高, 并发现EB病毒只与*H. pylori*共存感染. 感染*H. pylori*的人群其血清PG水平较正常人升高, 经过规范的抗*H. pylori*治疗后其血清PG水平较根除前会有明显改善, 故可将血清PG水平变化用来作为*H. pylori*根除效果的评价指标.

**2.3 PG与慢性萎缩性胃炎** 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)在人群中较常见, 尤其是老年人, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 其病因为*H. pylori*感染和或自身免疫反应, 胃镜下表现为胃黏膜萎缩变薄、血管透见、腺体萎缩, 病情迁延难愈, 临床表现为非特异性的消化道症状, CAG常伴随有肠上皮化生、不典型增生, 故容易癌变. 研究表明, 存在胃黏膜萎缩患



者发生胃癌的风险明显高于健康人群, 哪怕只有一小块胃黏膜萎缩, 其发生胃癌的风险仍高出健康人群10倍不止<sup>[11]</sup>, 如能在此阶段进行干预, 阻断其进展, 则预后很好. 因此PG I 和PGR常常作为筛查CAG的敏感指标, 而很少提及PG II. 当PG I、PG II 和PGR三者都低时对CAG有明显的预警作用, 如病变进一步发展, 则血清PG更为降低, 对CAG的筛查意义也更大. 虽然市面上PG的检测具有良好的一致性, 但达不到临床诊断CAG的效果, 可认为对CAG具有重要的提示作用<sup>[12]</sup>.

**2.4 PG与胃癌** PG与胃癌关系的研究更为引人注目, 也更为多见. 胃癌在全球发病率、死亡率高, 呈现明显的地域性. 国际上, 亚洲的中国、韩国和日本发病率明显高于欧洲和美洲等西方国家<sup>[13]</sup>; 在国内, 河南林县、河北磁县两地属太行山地区, 是世界公认的食管癌和胃癌重灾区. 近年来虽然全球胃癌发病率有所下降, 但胃癌在发展中国家的病死率仍居高不下<sup>[14]</sup>. 胃癌发生可以用经典Correa假说<sup>[15]</sup>解释, 其发生过程较为缓慢, 由于进展期胃癌以前相当长一段时间内患者表现为一般的非特异性消化道症状, 易被忽略, 一旦达到进展期胃癌则基本已失去挽救机会, 预后极差. 对人群实施胃镜普查无疑困难重重, 但若使用简便、价廉、易接受的血清PG进行筛查, 则难度会有明显改善. 发生胃癌时血清PG I、PG II 和PGR会有明显降低, 且降幅较CAG更大, 其可能的原因: 胃癌在CAG基础上发展而来, 萎缩程度进一步加重; 正常胃上皮细胞被肿瘤细胞所取代, 恶变的细胞不能分泌PG, 可能与相关基因受损有关<sup>[16,17]</sup>; 加之伴有肠上皮化生或幽门腺化生等情况使血清PG I 明显降低而血清PG II 降低不如血清PG I 明显, 结果PGR也降低. 故血清PG I 水平及PGR明显降低可作为胃癌及其癌前状态可靠的预警指标<sup>[18]</sup>, 当然, 如果胃癌已行手术切除, 而PGR未回升(仍小于3), 则需要警惕异时性胃肿瘤<sup>[19]</sup>.

**2.5 PG与其他疾病** 有文献报道血清PG与胃息肉病变有关, 并且具体到不同类型、部位、大小的胃息肉, 恶变倾向越大的息肉, 血清PG I 和PGR越低<sup>[20]</sup>, 而发生在胃体、胃底部的息肉其PG I、PGR会更低. 在息肉切除后再进行跟踪调查, 如检测到血清PG水平回升至正常则说明二者有关系, 且更具说服力. 按照胃息肉病变的原理, 也可以研究不同部位、不同大小胃黏膜萎缩或胃癌患者的血清PG, 为临床预测其病变部位、类型和大小提供参考, 但目前为止关于胃息肉与血清PG关系的研究已是极少, 利用血清PG精准预测病变大小和部位还未有人尝试. 笔者猜想, 如果异位胃黏膜也像正常胃黏膜一样可以分泌PG的话, 则可以认为胃黏膜异位的相关疾病也能影响血清PG, 仅有一篇文章有相关提

及<sup>[21]</sup>, 该文只提到异位胃黏膜免疫组化显示PG为阳性, 至于会不会进一步影响血清PG仍未可知. 胃食管反流时可引起食管炎、咽喉炎、甚至中耳炎, 根据儿童咽鼓管短、宽、直的特点, 有人首次研究并得出患分泌性中耳炎的患儿耳腔中分泌物的PG浓度高于血浆和对照组<sup>[22]</sup>, 却意外的为研究分泌性中耳炎提供了新思路. 肝硬化伴有门脉高压的患者血清PG I 明显降低, 这可能是门脉高压导致胃黏膜病变, 从而影响PG I 分泌<sup>[23]</sup>, 所以可利用血清PG I 水平反映肝硬化患者胃黏膜的功能状态(间接反映肝硬化疾病程度)并指导相应治疗. 当然肝功能减退后灭活作用减弱及并发肝肾综合征等影响PG I 的清除在其中占有多大比重就不得而知了, 需要学者们继续深究. 恶性贫血症状隐匿, 起病和进展缓慢, 未及时诊治的病人预后差, 故早期诊断显得尤为重要. 目前, 大量的这类病人(特别是年长者)会接受长期的质子泵抑制剂治疗, 治疗后会使血清PG I 升高, 因此恶性贫血患者在使用质子泵抑制剂治疗后会明显降低PG诊断该病的准确性<sup>[24]</sup>. 也有学者研究男性体重与血清PG的关系并得出低PG I 和PGR很可能与两端体重(低体重、高体重)独立相关<sup>[25]</sup>. 众所周知, 肥胖会导致众多疾病和肿瘤, 是一种病态现象, 所以体重过低未尝不是一种病态现象, 这可能是上述研究得出低PG I 和PGR与低体重、高体重分别独立相关的原因之一. 其他少见报道如PGR与尿白蛋白排泄程度成正相关, 认为PGR与糖尿病肾病有关, 得出PGR可能是糖尿病肾病的危险因素<sup>[26]</sup>. 儿童患胃炎往往会有腹痛, 血清PG升高是胃炎的指标, 那么血清PG对无器质性病变的腹痛患儿是否患有胃炎具有指导作用<sup>[27]</sup>.

### 3 结论

血清PG获得众多追捧的背后也存在诸多缺陷, 其一, 在检测CAG和胃癌方面界限不清, 因为二者都表现为血清PG和PGR降低, 统一认可的cut-off值目前仍没有定论, 正如文献<sup>[28]</sup>所说——胃癌的诊治受益于危险分层, 但血清PG浓度的截断值需要进一步修改, 以便达到受益最大化; 其二, 血清PG用来筛查胃部疾患的长期效果差, 3年后必须复查<sup>[29]</sup>. 血清PG如能联合其他相关标志物, 则能使敏感性和特异性更高, 常见有PG联合胃泌素、*H. pylori*抗体、染色内镜、肿瘤标志物, 甚至PG联合其中多种手段的研究也屡见不鲜, 并在其他疾病方面也有应用, 如联合血清PG I、*H. pylori*感染和胃泌素17三者观察对人群动脉粥样硬化的影响, 为该病及其相关疾病的发病机制和治疗提供了新视角、新方向<sup>[30]</sup>. 在胃癌发展机制中, 常伴随着血清PG和胃泌素的变化<sup>[31]</sup>, 胃癌患者胃泌素水平往往是升高的<sup>[32-34]</sup>; 更有研究将胃癌

定位到贲门、胃体和胃底, 并比较胃癌不同时期胃泌素水平, 由此得出血清胃泌素水平与胃癌肿块累及部位和浸润范围有关<sup>[35]</sup>, 因此通过检测血清PG和胃泌素来提高胃癌及其癌前病变的诊断率是可行的, 也得到不少学者的支持<sup>[36-41]</sup>。以往关于血清PG临界值方面全世界并没有统一标准, 我国也多采用国外标准或各大厂商/实验室得推荐值。2017年底一项关于早期胃癌筛查流程的共识意见<sup>[42]</sup>出炉, 此共识变更最大之处在于制订出适合我国国情的血清PG临界值, 该值来源于我国120余家医院近15000例病例的综合结果, 而不是国内各大实验室和厂商所推荐的参考值, 更不用说将国外的数据直接应用到我国。目前血清PG与胃部疾病的研究备受关注。虽然血清PG检测具有简便、价廉、省时、敏感性和特异性好的优点, 也优于钡餐检查, 但其对胃部疾病的检出仍不能达到理想的期待值, 其可作为一种初筛方法, “胃镜+活检”仍是不可替代的。对人群用血清PG来进行普查, 如检测出血清PG异常则可行胃镜精查, 二者结合来减少重要病变的漏诊, 初筛未见异常的情况则继续随诊, 如此体现我国胃癌筛查覆盖面广和重点突出的特色。

#### 4 参考文献

- 1 Tu H, Sun L, Dong X, Gong Y, Xu Q, Jing J, Long Q, Flanders WD, Bostick RM, Yuan Y. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study. *Int J Cancer* 2015; 136: 425-434 [PMID: 24895149 DOI: 10.1002/ijc.29005]
- 2 Agr us L, Kuipers EJ, Kupcinsk s L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 136-147 [PMID: 22242613 DOI: 10.3109/00365521.2011.645501]
- 3 陈斯亮, 张韶斌, 罗莞超, 高映萍, 李虹, 叶锐. 深圳东部健康人群胃蛋白酶原参考区间值范围. *慢性病学杂志* 2016; 17: 652-655
- 4 伍思翰, 郑奎城. 血清肿瘤标志物应用于胃癌筛查的研究进展. *国外医学(医学地理分册)* 2016; 37: 177-181 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2016.02.024]
- 5 李昶. 血清胃蛋白酶原含量在胃病中的诊断价值. *临床和实验医学杂志* 2017; 16: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.01.013]
- 6 Al-Ezzy AIA. Immunopathological and Modulatory Effects of Cag A+ Genotype on Gastric Mucosa, Inflammatory Response, Pepsinogens, and Gastrin-17 Secretion in Iraqi Patients infected with H. pylori. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 794-802 [PMID: 29875848 DOI: 10.3889/oamjms.2018.178]
- 7 朱琦, 熊华, 张尧, 陆红, 艾尼-阿布都热依木. Hp相关性胃病患者Hp根除后血清胃泌素及胃蛋白酶原水平变化及临床意义. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2016; 8: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2016.02.013]
- 8 Osumi H, Fujisaki J, Suganuma T, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T, Ishiyama A, Tsuchida T, Miki K. A significant increase in the pepsinogen I/II ratio is a reliable biomarker for successful *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2017; 12: e0183980 [PMID: 28854276 DOI: 10.1371/journal.pone.0183980]
- 9 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. African, Asian or Indian enigma, the East Asian *Helicobacter pylori*: facts or medical myths. *J Dig Dis* 2009; 10: 77-84 [PMID: 19426388 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009.00368.x]
- 10 Su X, Ye Z, Wang Z, Long Y, Qiu M, He C. Epstein-Barr virus infection associated with pepsinogens and *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *Virus Res* 2018; 256: 1-5 [PMID: 30053417 DOI: 10.1016/j.virusres.2018.07.017]
- 11 杜娟, 席妍, 郑珂, 任既晨, 王立波. 多种血清标志物联合检测在诊断老年胃癌患者中的意义. *中国医药导报* 2015; 12: 16-19
- 12 Leja M, Camargo MC, Polaka I, Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Rudzite D, Kikuste I, Vanags A, Kojalo I, Folkmanis V, Kirsners A, Tolmanis I, Rabkin CS. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. *Helicobacter* 2017; 22 [PMID: 28557128 DOI: 10.1111/hel.12393]
- 13 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 14 Antwi F, Fazylova N, Garcon MC, Lopez L, Rubiano R, Slyer JT. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2012; 10: 1-14 [PMID: 27820152 DOI: 10.11124/jbisrir-2012-248]
- 15 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]
- 16 Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lan s A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002; 50: 13-18 [PMID: 11772960]
- 17 李志, 于秒, 刘卫红, 徐维家. 慢性萎缩性胃炎及胃癌患者血清胃蛋白酶原检测的临床价值. *国际检验医学杂志* 2012; 33: 2965-2966
- 18 Cha JH, Jang JS. Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm. *Korean J Intern Med* 2018 [PMID: 30400679 DOI: 10.3904/kjim.2018.282]
- 19 Kwon Y, Jeon S, Nam S, Shin I. *Helicobacter pylori* infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 758-767 [PMID: 28799258 DOI: 10.1111/apt.14263]
- 20 丁晓蕊, 贾兴芳, 刘成霞. PG、PGR与胃息肉病理类型的相关性研究. *滨州医学院学报* 2017; 40: 186-188
- 21 陶林, 樊丽琳, 刘海燕. 食管上段异位胃黏膜的组织学特点及临床意义. *第三军医大学学报* 2013; 35: 905-909
- 22 罗花南, 高滢, 马思敬. 儿童分泌性中耳炎中耳腔胃蛋白酶和胃蛋白酶原的表达及临床意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志* 2015; 29: 1252-1255
- 23 Mao H, Li R. Changes in serum pepsinogen in patients with liver cirrhosis and portal hypertensive gastropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34: 141-143 [PMID: 24463137]
- 24 Mart n-Alcolea M, Rodr guez-Hern ndez I, Aldea M, Rosas I, Junc  J, Granada ML. Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia. *Clin Biochem* 2017; 50: 481-484 [PMID: 28109748 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.01.009]
- 25 Kutsuma A, Oshida H, Suwa K, Nakajima K. A possible association of low pepsinogen I and pepsinogen I/II with low and high body weight in Japanese men. *Clin Biochem* 2014; 47: 126-128 [PMID: 24125879 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.003]

- 26 Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, Tanaka M, Ushigome E, Sakabe K, Nakanishi N, Mineoka Y, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 161-166 [PMID: 23047493]
- 27 Kassem E, Naamna M, Mawassy K, Beer-Davidson G, Muhsen K. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogens, and pediatric abdominal pain: a pilot study. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1099-1105 [PMID: 28681188 DOI: 10.1007/s00431-017-2955-3]
- 28 Chen XZ, Huang CZ, Hu WX, Liu Y, Yao XQ. Gastric Cancer Screening by Combined Determination of Serum Helicobacter pylori Antibody and Pepsinogen Concentrations: ABC Method for Gastric Cancer Screening. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 1232-1239 [PMID: 29722342 DOI: 10.4103/0366-6999.231512]
- 29 Castro C, Dinis-Ribeiro M, Rodrigues ANG, Calheiros T, Santos J, Pereira P, Ramos M, Cunha H, Andrade M, Costa A, Sá L, Antunes L, Bento MJ, Lomba-Viana R. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 274-277 [PMID: 29215432 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001040]
- 30 Shan J, Bai X, Han L, Yuan Y, Yang J, Sun X. Association between atherosclerosis and gastric biomarkers concerning Helicobacter pylori infection in a Chinese healthy population. *Exp Gerontol* 2018; 112: 97-102 [PMID: 30219349 DOI: 10.1016/j.exger.2018.09.009]
- 31 孙涛, 袁媛, 李兆申. 早期胃癌非创伤性检查进展与现状. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 421-427
- 32 韦健健, 马颖才. 胃泌素与胃癌发生、发展的关系研究进展. *中华消化内镜杂志* 2016; 4: 270-272 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.04.024]
- 33 Sun L, Tu H, Liu J, Gong Y, Xu Q, Jing J, Dong N, Yuan Y. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1164-1172 [PMID: 25157583 DOI: 10.3109/00365521.2014.950693]
- 34 闫真, 邵淑琳, 张杰, 刘莹, 石进, 郎海波, 余英, 魏月明, 代静. 血清胃蛋白酶原联合胃泌素17检测在胃癌筛查中的价值. *中国医药* 2016; 12: 1795-1799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.12.013]
- 35 程兆明, 李龙, 陈琳娜. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2002; 1: 32-34
- 36 Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 657-667 [PMID: 28782119 DOI: 10.1111/apt.14248]
- 37 张强, 石新芳, 袁向珍. 联合检测血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在萎缩性胃炎及胃癌筛查中的价值. *中西医结合心血管病电子杂志* 2017; 5: 178-179 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.134]
- 38 Haj-Sheikholslami A, Rakhshani N, Amirzargar A, Rafiee R, Shahidi SM, Nikbin B, Khosravi F, Massarrat S. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 174-179 [PMID: 18237867 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.11.016]
- 39 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Kumamoto M, Nakae Y, Ishiguro S, Tatsuta M, Graham DY. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer* 2005; 115: 463-469 [PMID: 15688378 DOI: 10.1002/ijc.20852]
- 40 Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arii K, Tamai H, Oka M, Ichinose M. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007; 46: 261-266 [PMID: 17379991]
- 41 Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battistelli M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P, Franzé A. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacterpylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 501-508 [PMID: 15975537 DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.016]
- 42 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案2017年,上海). *中华消化内镜杂志* 2018; 2: 77-83 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





## 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建, 温州市中西医结合医院中医内科  
浙江省温州市 325000

朱微微, 主治医师, 研究方向为中医学内科.

**作者贡献分布:** 朱微微、姚憬、池美华及王忠建对此文所作贡献两均等; 此课题由朱微微、姚憬、池美华及王忠建设计; 研究过程由姚憬、池美华及王忠建操作完成; 本论文写作由朱微微完成.

**通讯作者:** 朱微微, 主治医师, 325000, 浙江省温州市鹿城区锦绣路75号, 温州市中西医结合医院中医内科. xizh2285@163.com

收稿日期: 2018-10-19

修回日期: 2018-11-26

接受日期: 2018-12-17

在线出版日期: 2018-12-28

### Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

Wei-Wei Zhu, Jing Yao, Mei-Hua Chi, Zhong-Jian Wang

Wei-Wei Zhu, Jing Yao, Mei-Hua Chi, Zhong-Jian Wang, Department of Internal Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Wei-Wei Zhu, Attending Physician, Department of Internal Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, 75 Jinxiu Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. xizh2285@163.com

Received: 2018-10-19

Revised: 2018-11-26

Accepted: 2018-12-17

Published online: 2018-12-28

### Abstract

#### AIM

To assess the influence of Shenqi Jianwei granules combined with teprenone on gut hormones and inflammatory factors in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type.

#### METHODS

A total of 150 patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type who were treated at Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine from September 2016 to September 2017 were randomly divided into an experimental group and a control group, with 75 cases in each group. Both groups were treated with amoxicillin for anti-infection as well as omeprazole and colloidal pectin to protect the gastric mucosa by acid suppression. Both groups were treated with oral teprenone on the basis of routine treatments, and the experimental group was additionally treated with Shenqi Jianwei granules. After four months of treatment, the clinical efficacy, TCM syndromes scores, serum levels of gut hormones and inflammatory factors, and treatment efficacy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection were compared between the two groups.

#### RESULTS

The clinical efficacy was better in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome scores of abdominal distension, stomach pain, anorexia, and fatigue in both groups were significantly decreased compared with the scores before treatment ( $P < 0.05$ ), and these TCM syndrome scores in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Before

treatment, there was no significant difference in the levels of endothelin (ET), epidermal growth factor (EGF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), or tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of ET, EGF, IL-8, IL-6, and TNF- $\alpha$  were decreased and the CGRP was increased in both groups compared with those before treatment, and the improvement of each index in the experimental group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The treatment efficacy for *H. pylori* infection in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Shenqi Jianwei granules combined with teprenone have significant clinical efficacy in the treatment of chronic atrophic gastritis and can improve the patient's clinical symptoms and relieve the disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Shenqi Jianwei granules; Teprenone; Chronic atrophic gastritis; Inflammatory factors; Gut hormones; *Helicobacter pylori*

Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ. Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2120-2126  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2120.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2120>

## 摘要

### 目的

研究参芪健胃颗粒联合替普瑞酮对脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者胃肠激素和炎症因子的影响。

### 方法

选取2016-09/2017-09于温州市中西医结合医院治疗的脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎的患者150例,按照随机数字表法,将其分为试验组和对照组各75例,两组均予以阿莫西林抗感染、奥美拉唑与胶体果胶铋抑酸保护胃黏膜治疗,对照组在常规治疗基础上予以替普瑞酮口服治疗,试验组在对照组基础上予以参芪健胃颗粒口服治疗。连续治疗4 mo后,分析比较两组患者在临床疗效、中医证候评分、血清胃肠激素、炎症因子水平和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗有效率。

### 结果

试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者上腹饱胀、胃部刺痛、

纳差食少和倦怠乏力证候评分均较同组治疗前显著降低( $P < 0.05$ );且治疗后试验组中医证候评分显著低于对照组( $P < 0.05$ );治疗前,两组患者血清中胃肠激素内皮素(endothelin, ET)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平无明显差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者ET、EGF、IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 低于治疗前,CGRP高于治疗前,且试验组各指标改善程度优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组治疗后*H. pylori*治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义。

## 结论

参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎临床疗效显著,有效改善患者临床症状缓解病情,值得临床上推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 参芪健胃颗粒; 替普瑞酮; 慢性萎缩性胃炎; 炎症因子; 胃肠激素

**核心提要:** 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎能够有效改善血清中胃肠激素内皮素、表皮生长因子、降钙素基因相关肽、白细胞介素-8、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 各项指标,改善患者临床饱腹、胃痛等症状,同时能够提高幽门螺杆菌治疗的有效率,在临床上应当推广运用。

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建. 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2120-2126

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2120.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2120>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎是一种临床上比较常见的疾病,其主要病变为胃黏膜上皮腺体萎缩、数量减少,胃黏膜层变薄、基底变厚,伴有或未伴有肠上皮化生等,临床上主要症状为恶心、食欲不振、上腹部疼痛等。世界卫生组织<sup>[1]</sup>将此病定义为胃癌的前期状态。慢性萎缩性胃炎治疗尚无特效药,目前西医主要以抑酸、保护胃黏膜治疗为主,但长时间使用这些药物容易造成各种副作用,影响患者身体健康<sup>[2]</sup>,替普瑞酮因其能够促进胃肠黏膜微血管循环、清除胃肠黏膜上皮细胞表面的氧自由基从而使得上皮细胞能够更好的修复等作用近年来越来越

多的用于慢性萎缩性胃炎患者<sup>[3]</sup>。中医很早就有对该病的描述, 证属“痞满”、“胃脘痛”等范畴, 认为该病主要与脾胃虚弱有关, 治疗上常以温中健脾、和胃理气为主, 近年来越来越多的研究表明中药在治疗该病上能够恢复胃、延缓病情进展及逆转萎缩与肠化等方面优势<sup>[4]</sup>, 参芪健胃颗粒具有温中健脾、理气和胃、养血化瘀、止痛止酸等作用, 可以很好的调节胃肠蠕动、解除肠道痉挛、改善胃肠黏膜微血管循环、增强机体免疫<sup>[5,6]</sup>。本研究即探讨参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效, 研究其对胃肠激素及炎症因子的影响, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2016-09/2017-09于温州市中西医结合医院治疗的慢性萎缩性胃炎的患者150例, 按照随机数字表法, 将其分为试验组和对照组。入选标准: (1)所有患者均符合慢性萎缩性胃炎诊断标准明确诊断<sup>[7]</sup>; (2)幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测呈阳性; (3)均行胃镜检查, 图像提示慢性萎缩性胃炎, 并取胃黏膜活组织病理检查诊断慢性萎缩性胃炎; (4)根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002版)<sup>[8]</sup>中医辨证证型为脾胃虚寒症; (5)年龄16-60岁, 病程>12 mo。排除标准: (1)伴有严重肝肾功能不全者; (2)入选前即已接受相关治疗, 可能影响本实验结果的患者; (3)合并有其他严重疾病的; (4)随访过程中, 病人未按照要求服药的及其他原因导致失访的。全部患者均签订知情同意书, 自愿服从治疗安排。其中试验组75例, 男性35例, 女性40例, 平均年龄42.84岁±5.43岁, 平均病程24.31 mo±3.87 mo; 对照组75例, 男性32例, 女性43例, 平均年龄40.14岁±4.97岁, 平均病程22.95 mo±4.04 mo。比较两组患者在性别、年龄及病程时间上的差异, 无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗药物为:** 阿莫西林胶囊: 哈药集团制药总厂, 国药准字H23020932, 规格0.25 g/粒; 奥美拉唑胶囊: 常州四药制药有限公司, 国药准字H10950086, 规格20 mg/粒; 胶体果胶铋胶囊: 哈药集团制药总厂, 国药准字20063479, 规格以Bi计50 mg/粒; 替普瑞酮胶囊: 卫材(中国)药业有限公司, 国药准字H20093656, 规格50 mg/粒; 参芪健胃颗粒: 河南辅仁堂制药有限公司, 国药准字Z10983120, 规格16 g/袋。

两组均予以口服阿莫西林(每次1粒, 每日3次)抗感染、奥美拉唑(每次1粒, 每日2次)及胶体果胶铋(每次3粒, 每日4次)抑酸保护胃黏膜治疗, 其中对照组予以替普瑞酮口服治疗, 每次1粒, 每日3次。试验组在替普瑞酮

口服的基础上, 予以参芪健胃颗粒口服, 每次1包, 每日3次。每周对患者进行一次随访, 连续治疗4 mo后复查各类相关指标。

**1.2.2 观察指标:** (1)治疗后, 两组患者临床疗效的比较; (2)治疗前后两组中医临床症状评分(上腹饱胀、胃部刺痛、纳差食少和倦怠乏力)变化情况; (3)采用免疫放射荧光法检测两组患者治疗前后, 血清中胃肠激素内皮素(endothelin, ET)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的变化情况; (4)采用ELISA检测两组患者治疗前后血清中炎症相关因子白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的变化情况; (5)C14呼气实验检测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗有效率情况。

**1.2.3 判定标准:** (1)临床疗效标准<sup>[9]</sup>: 治愈: 主要症状消失, 其他症状消失或基本消失, 胃镜显示无活动性炎症, 慢性炎症轻度, 病理活检示腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生消失; 显效: 主要症状消失, 其他症状基本消失, 胃镜显示无急性炎症, 慢性炎症好转, 病理活检见胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生明显减轻; 有效: 主要症状部分改善, 胃镜示黏膜病变较前减少1/2以上, 炎症程度减轻, 病理活检示胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生减轻; 无效: 治疗后患者黏膜组织、慢性炎症较前无明显改变甚至加重, 临床症状无明显改善, 病理活检较前无明显改变。总有效率为(治愈+显效+有效)/总例数×100%; (2)中医症状评分参照国家药品监督管理局相关规定<sup>[10]</sup>, 分为无、轻度、中度、重度四级, 分别记为0、1、2、3分; (3)*H. pylori*治疗有效率计算: (完全根除+*H. pylori*减少)/总例数×100%。

**统计学处理** 运用SPSS 20.0对数据进行处理分析, 其中临床疗效、*H. pylori*治疗有效率采用率进行比较, 行 $\chi^2$ 检验。治疗前后血清ET、EGF、CGRP及IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平及中医症状积分使用mean±SD表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 组内比较采用配对 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效的比较** 试验组总有效率93.33%高于对照组总有效率80%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.770$ ,  $P<0.05$ )。见表1。

**2.2 两组治疗前后中医症状评分的比较** 治疗前, 两组患者中医症状评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经过治疗后, 两组患者中医症状评分均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 且试验组的中医症状评分降低程度



表 1 两组临床疗效的比较( $n = 75, n (\%)$ )

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	15 (20.00)	33 (44.00)	22 (29.33)	5 (6.67)	70 (93.33)
对照组	13 (17.34)	26 (34.67)	21 (28.00)	15 (20.00)	60 (80.00)
$\chi^2$	5.770				
$P$	0.016				

表 2 两组中医症状评分( $n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

分组	观察时间	上腹饱胀 (分)	胃部刺痛 (分)	纳差食少 (分)	倦怠乏力 (分)
试验组	治疗前	2.57 $\pm$ 0.56	2.83 $\pm$ 0.64	2.16 $\pm$ 0.43	2.12 $\pm$ 0.38
	治疗后	1.05 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.14 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	0.83 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.73 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	2.53 $\pm$ 0.54	2.85 $\pm$ 0.67	2.18 $\pm$ 0.47	2.15 $\pm$ 0.41
	治疗后	1.47 $\pm$ 0.23 <sup>ac</sup>	1.82 $\pm$ 0.32 <sup>ac</sup>	1.53 $\pm$ 0.18 <sup>ac</sup>	1.48 $\pm$ 0.37 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与同组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与试验组比较。表 3 两组血清胃肠激素水平的比较( $n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

分组	ET (ng/L)		EGF (ng/mL)		CGRP (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53.98 $\pm$ 6.57	36.56 $\pm$ 5.64 <sup>a</sup>	4.58 $\pm$ 0.75	2.78 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	27.54 $\pm$ 5.37	39.23 $\pm$ 6.46 <sup>a</sup>
对照组	54.37 $\pm$ 6.26	44.68 $\pm$ 5.82 <sup>ac</sup>	4.78 $\pm$ 0.49	3.89 $\pm$ 0.31 <sup>ac</sup>	27.84 $\pm$ 5.51	32.96 $\pm$ 6.52 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与同组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与试验组比较。ET: 内皮素; EGF: 表皮生长因子; CGRP: 降钙素基因相关肽。表 4 两组血清炎症因子的比较( $n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

分组	IL-8 (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41.56 $\pm$ 7.62	31.32 $\pm$ 6.37 <sup>a</sup>	27.55 $\pm$ 6.43	20.51 $\pm$ 4.38 <sup>a</sup>	39.85 $\pm$ 8.84	27.74 $\pm$ 8.43 <sup>a</sup>
对照组	40.87 $\pm$ 7.43	37.48 $\pm$ 6.83 <sup>ac</sup>	27.97 $\pm$ 6.85	24.32 $\pm$ 4.25 <sup>ac</sup>	38.98 $\pm$ 9.01	34.82 $\pm$ 8.54 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与同组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与试验组比较。IL-8: 白细胞介素-8; IL-6: 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 。

高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

2.3 两组血清胃肠激素水平的比较 治疗前, 两组患者ET、EGF、CGRP水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经过治疗后, 两组患者ET、EGF低于治疗前, CGRP高于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且试验组各指标升高或减少程度高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 两组血清中炎症相关因子的比较 治疗前, 两组患者IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经过治疗后, 两组患者IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些指标低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

2.5 *H. pylori*治疗有效率变化情况 试验组治疗后, *H. pylori*治疗有效率82.67%高于对照组64%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

### 3 讨论

慢性萎缩性胃炎是消化系统常见疾病, 其具体的发病机制目前还不是很清楚, 诱发该病发生的因素较多, 主要有饮食辛辣、精神高度紧张、*H. pylori*、放射性因素及遗传等因素, 其中*H. pylori*跟该病发生有着密切的关系<sup>[11]</sup>。中医认为该病多由感受外邪、饮食不和、情志不调和脾胃虚弱等因素损伤脾胃, 引起脾胃升降失职、中焦气机不利而发病<sup>[12]</sup>。该病的治疗, 目前以药物治疗为主, 其

表 5 两组幽门螺杆菌治疗有效率的比较( $n = 75, n (\%)$ )

分组	完全根除	减少	无效	治疗有效率
试验组	42 (56.00)		13 (17.33)	62 (82.67)
对照组	30 (40.00)	18 (24.00)	27 (36.00)	48 (64.00)
$\chi^2$				6.682
$P$				0.001

中又以中西医结合治疗效果最为理想<sup>[13]</sup>。

替普瑞酮是一种萜类药物, 是一种胃黏膜保护剂, 具有很强的修复黏膜组织以及抗溃疡的作用, 通过增加重碳酸盐在胃液中的比重, 同时可以促进前列腺素的合成, 从而发挥改善黏膜微环境, 促进黏膜修复和提高防御功能<sup>[14]</sup>, 从而进一步减轻*H. pylori*对胃黏膜的损害提高抗*H. pylori*的作用<sup>[15]</sup>。参芪健胃颗粒主要成分为党参、当归、山楂、黄芪、茯苓、甘草、白术、桂枝、陈皮、紫苏梗、白芍、海螵蛸、土木香、蒲公英组成, 具有温中健脾、理气合胃的功效, 可用于脾胃虚寒的慢性萎缩性胃炎患者, 对于恶心、呕逆、胃部不适、胃疼痛、胃痉挛都具有很好的疗效<sup>[16]</sup>。现代医学研究发现其能够提高胃泌素的分泌量、降低血清中IL-2的含量, 从而减轻胃黏膜上皮病理改变, 缓解慢性萎缩性胃炎的发展<sup>[5]</sup>。

本研究既参考各类关于慢性萎缩性胃炎的中西医结合治疗的研究进展, 结合临床应用实践, 分析参芪健胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的疗效, 结果发现试验组患者治疗后的总临床有效率显著升高, 且在缓解常见中医临床症状如上腹饱胀、胃部刺痛、纳差食少和倦怠乏力上效果显著优于单纯西药组, 说明中药可以增强治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效, 起到叠加效应, 其可能的作用是参芪健胃颗粒中的白术、甘草具有一定的抗菌作用, 能够改善胃黏膜环境, 降低不良刺激对胃黏膜的损害, 同时服用中药复方能够增强提高人体机体免疫力, 提高血清中T淋巴细胞中的CD4细胞, 降低CD8细胞, 从而改善免疫炎症反应<sup>[17]</sup>。

在血清学指标上, 两组患者经过治疗后, 血清胃肠激素水平及炎症相关因子水平较治疗前都有所改善, 其中试验组能够更好的降低血清中IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 的水平, 而IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 属于促炎症因子, 可以诱导促进急性反应蛋白合成、促进细胞炎症反应和炎性细胞聚集和活化, 活化跟炎症介导相关的免疫应答, 促进释放活性产物, 从而加重慢性萎缩性胃炎的病情<sup>[18,19]</sup>, 说明两种治疗都可以通过降低IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平从而达到控制临床慢性炎症反应, 减轻病情的目的, 而使用中西医结合治疗组降低这些炎症指标

的能力更明显, 这可能与参芪健胃颗粒通过改善胃黏膜的血运、提高黏膜屏障功能、促进胃黏膜再生以及促进溃疡面愈合, 进而减缓炎症因子对黏膜的进一步损坏而减少炎症的发生。试验组ET、EGF的降低程度和CGRP的升高程度高于对照组, 说明中西医结合治疗能够更好的缓解ET缩血管的作用以及改善CGRP舒张血管的作用, 这可能是因为参芪健胃颗粒中白芍、土木香、党参、白术、桂枝、茯苓、黄芪等14味中药通过降低ET、升高CGRP从而有效改善胃肠黏膜微循环供血, 减少慢性萎缩性胃炎的发生<sup>[20]</sup>, 而EGF作为生长因子类蛋白激素, 当胃黏膜受到炎性刺激时其表达水平可以急速升高, 是反应炎症水平的一个指标<sup>[21]</sup>, 这也说明了试验组的炎症水平要低于对照组, 炎症改善更为有效。这些研究与郝建军等<sup>[22]</sup>人的临床研究结果基本一致。

*H. pylori*感染被认为是胃炎致病的主要因素, 能诱导胃黏膜上皮细胞的凋亡, 造成胃黏膜增殖与凋亡的不平衡, 导致胃黏膜受损, 从而导致胃病的发生<sup>[23]</sup>。本研究试验组*H. pylori*治疗有效率高于对照组, 从而减少了*H. pylori*对胃黏膜凋亡的影响, 减少胃黏膜的损伤而改善慢性萎缩性胃炎。

总之, 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效显著, 可以提高患者治疗总有效率及*H. pylori*的治疗有效率, 可以改善患者胃肠激素水平, 降低血清炎症因子, 从而改善患者临床症状缓解病情。因此在临床上可以进行推广治疗。

文章亮点

实验背景

慢性萎缩性胃炎是临床常见的一种疾病, 中西医结合治疗在该领域具有优势, 通过系统分析血清各项炎症指标及临床症状缓解可以为中西医结合治疗提供理论依据。

实验动机

本文即研究参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效, 从血清学指标及临床症状缓解情况

等入手, 分析两组患者的治疗情况. 从而为今后中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎提供理论依据, 为提高临床治疗疗效奠定基础.

### 实验目标

本文主要目标为探讨参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗与单纯替普瑞酮治疗在患者血清各项指标、症状缓解、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)改善情况等方面的差异, 为指导临床医生提高慢性萎缩性胃炎的疗效提供了方法思路.

### 实验方法

本文通过随机对照研究, 确立了两组不同治疗方案的患者, 通过排除及纳入标准, 选取合适入组成员. 采取患者血液样本进行分析化验、*H. pylori*检测分析以及患者中医临床症状评分, 收集分析数据, 比较两组治疗方案的临床效果. 文章不仅从血清学治疗及*H. pylori*的改善上进行了分析研究, 同时针对中医临床症状进行了量化评分, 多角度阐述了临床治疗效果, 不管是对西医还是中医都具有一定的临床指导意义.

### 实验结果

本文实验结果明确, 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎临床疗效显著, 有效改善患者临床症状缓解病情, 达到了本次研究的目的.

### 实验结论

本研究发现参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎具有优势. 该治疗方法能够提高患者治疗总有效率及*H. pylori*的治疗有效率, 可以改善患者胃肠激素水平, 降低血清炎症因子, 从而改善患者临床症状缓解病情. 在临床中应当对中西医结合治疗该病进行推广.

### 展望前景

本研究存在一定的局限性, 即只是研究了一种中成药联合治疗慢性萎缩性胃炎, 同时对于慢性萎缩性胃炎的中医证型也有一定的限制, 在临床上运用是需要进行准确的中医辨证分型治疗. 在今后的研究中, 应当进一步研究不同证型的慢性萎缩性胃炎的中西医治疗方法, 进行必要的概括及总结, 扩大治疗的范围, 为更好的治疗临床医生诊治疗效提供理论依据.

## 4 参考文献

- 1 马湘宁. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的疗效评价. 医学信息 2014; 21: 609 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.21.806]

- 2 王建国. 养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化的疗效观察. 临床合理用药 2015; 8: 144-145 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.15.076]
- 3 张蔚. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析. 当代医学 2016; 22: 135-136 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.12.089]
- 4 马小芬, 朱清, 卜全慧, 黄重发. 慢性萎缩性胃炎的中医药研究进展. 西部中医药 2016; 29: 134-137 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2015.04.096]
- 5 苗明三, 张玉林, 杨亚蕾. 参芪健胃颗粒对大鼠慢性萎缩性胃炎的影响. 中药药理与临床 2008; 24: 66-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-859X.2008.06.031]
- 6 白明学, 苗明三, 张玉林, 史晶晶, 杨亚蕾, 刘会丽. 参芪健胃颗粒抗炎效应. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 7635-7637 [DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2007.38.043]
- 7 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 中华消化杂志 2013; 33: 5-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.01.007]
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社 2002; 163-167
- 9 慢性胃炎中西医结合诊治共识意见(2011天津). 中国中西医结合杂志 2012; 32: 738-743
- 10 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社 2002; 352-354
- 11 陈得枝, 张振辉, 黎瑞怡, 黄启聪. 替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎转归的作用分析. 中国实用医药 2017; 12: 98-100 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.20.051]
- 12 朱永钦, 朱永苹, 黄连梅, 韦维, 林寿宁, 唐友明, 廖冬燕, 刘玉, 李艳波, 奚锦要, 罗昭琼, 蒙晓冰. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机和辨证分型的临床研究进展. 中华中医药学刊 2017; 35: 322-325 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.02.018]
- 13 刁鹏, 夏李明, 廖伟琳, 刘锐荣. 中西医结合治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的Meta分析. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1161-1164 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.11.07]
- 14 王卫东, 曾秀冬, 谢梅, 徐春红. 替普瑞酮的胃黏膜保护作用及其临床应用. 医药导报 2003; 22: 465-466 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2003.07.024]
- 15 冯雪芹, 胡兵, 梁海英, 王慎玉, 刘为冬, 陈健. 替普瑞酮联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. 中国医药 2012; 7: 309-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.03.021]
- 16 吴铮. 参芪健胃颗粒联合舒肝解郁胶囊治疗慢性萎缩性胃炎伴焦虑抑郁临床研究. 中国药业 2017; 26: 66-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2017.20.020]
- 17 周继旺, 王巧明, 王昌雄, 郑逢民. 参芪健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎患者胃动素、胃泌素及免疫功能的影响. 中华全科医学 2018; 16: 1467-1469; 1549 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000401]
- 18 楚有良, 张沂, 陶梅, 张玲霞, 曹广周. 血清IL-6、IL-8在盐水致大鼠萎缩性胃炎发生发展过程中的作用. 陕西医学杂志 2007; 36: 807-809 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2007.07.012]
- 19 谢宇锋, 陈赞, 冯军, 杨宗保, 吴云天, 王曙辉. 御寒暖胃膏穴位贴敷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜TNF- $\alpha$ 、PCNA的影响. 新中医 2016; 12: 300-304 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.112]
- 20 刘俊平, 王岩英, 郭青梅, 刘运芳. 星状神经节阻滞对胃溃疡患者血浆ET-1、CGRP水平的影响. 山东医药 2009; 49: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.40.039]
- 21 杨幼新, 袁红霞, 代二庆, 赵强, 马艳. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型与EGF、EGFR、TGF- $\alpha$ 表达的相关性初探. 上海中医药杂志 2008; 42: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2008.07.003]
- 22 郝建军, 苗海军, 杨铮. 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究. 现代药物与临床 2016; 31: 1750-1754 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.015]
- 23 Targosz A, Brzozowski T, Pierzchalski P, Szczyrk U, Ptak-Belowska A, Konturek SJ, Pawlik W. *Helicobacter pylori*



promotes apoptosis, activates cyclooxygenase (COX)-2 and inhibits heat shock protein HSP70 in gastric cancer epithelial

cells. *Inflamm Res* 2012; 61: 955-966 [PMID: 22610150 DOI: 10.1007/s00011-012-0487-x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

# 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张 玮, 黄敬垣, 李 浩

张玮, 嘉兴市第二医院超声诊断科 浙江省嘉兴市 314000

黄敬垣, 树兰(杭州)医院超声科 浙江省杭州市 310022

李浩, 杭州市中医院超声诊断科 浙江省杭州市 310013

张玮, 主治医师, 主要从事心脏超声研究工作.

**作者贡献分布:** 此课题由张玮设计; 研究过程由张玮、黄敬垣及李浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张玮提供; 数据分析及论文写作由张玮完成.

**通讯作者:** 张玮, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声诊断科. f2018smallsun@163.com  
电话: 0573-82080930

收稿日期: 2018-10-23

修回日期: 2018-11-12

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-28

## Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

Wei Zhang, Jing-Yuan Huang, Hao Li

Wei Zhang, Department of Ultrasonography, Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Jing-Yuan Huang, Department of Ultrasonography, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Hao Li, Department of Ultrasonography, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Second Hospital of Jiaxing, 1518 North

Huancheng Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2018-10-23

Revised: 2018-11-12

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-28

## Abstract

### AIM

To assess the clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging (3DSTI) in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer (GC) after anthracycline chemotherapy.

### METHODS

Thirty-five patients with GC who received anthracycline chemotherapy (ECF-L) after operation were selected as subjects (chemotherapy group). Routine echocardiography and 3DSTI were performed before and after the second, fourth, and sixth cycles of chemotherapy. The left ventricular function parameters before and after chemotherapy were compared. Meanwhile, 30 healthy volunteers were selected as a control group.

### RESULTS

The left ventricular global longitudinal strain (GLS) and global area strain (GAS) after the fourth and sixth cycles of chemotherapy in the chemotherapy group were significantly lower than those in the control group and those before and after the second cycles of chemotherapy ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, no significant difference was noted in left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), global circular strain (GCS), or global radial strain (GRS) in patients before and after the second, fourth, and sixth cycles of chemotherapy ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

3DSTI can effectively monitor the early impairment of left ventricular function in GC patients after anthracycline chemotherapy, and the sensitivities of GAS and GLS parameters are higher, which can provide a reference for clinical treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Echocardiography; Three-dimensional speckle tracking imaging; Anthracycline; Gastric cancer; Left ventricular function

Zhang W, Huang JY, Li H. Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2127-2132  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2127.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2127>

## 摘要

### 目的

探讨三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)评估胃癌(gastric cancer, GC)患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用。

### 方法

选取在嘉兴市第二医院行GC术后接受蒽环类药物化疗(采用ECF-L联合化疗方案)的35例GC患者作为研究对象(化疗组), 于化疗前和化疗第2周期、第4周期及第6周期后行常规超声心动图及3DSTI检查, 比较化疗前后左心室功能参数。同期选取30例健康志愿者作为对照组。

### 结果

化疗组在化疗第4周期、第6周期后的左室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)和整体面积应变(global area strain, GAS)较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的左室短轴缩短率、左室射血分数、整体圆周应变以及整体径向应变与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

3DSTI能有效监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的早期损害, 其中GAS及GLS参数的敏感性较高, 可为临床治疗提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声心动描记术; 三维斑点追踪成像; 蒽环类药物;

## 胃癌; 左心室功能

**核心提要:** 蒽环类药物属于广谱性抗癌药物, 具有一定的心脏毒性。本研究应用三维斑点追踪成像评估其对左心室心肌功能的早期影响, 以期指导临床治疗。

张玮, 黄敬垣, 李浩. 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2127-2132

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2127.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2127>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 在我国有着较高发病率, 发病人群中有着分期晚且预后差等特点, 而对于晚期GC患者在接受根治性手术后, 常采用蒽环类联合氟尿嘧啶和铂类进行联合化疗<sup>[1]</sup>。蒽环类药物虽然是一类具有高效性、广谱性的抗癌药物, 有助于提高患者生存率以及减少肿瘤复发率, 但同时具有心脏毒性, 损害心肌功能<sup>[2]</sup>, 因此早期评估其对心肌功能的影响有着重要意义。目前关于三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)在此研究方向中的应用鲜有报道<sup>[3]</sup>。本研究旨在运用3DSTI监测GC患者经蒽环类药物化疗前后左心室功能变化, 以期对临床治疗提高有价值的参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2016-02/2018-08期间, 在嘉兴市第二医院行GC术后接受蒽环类药物化疗(采用ECF-L联合化疗方案)的35例GC患者作为研究对象, 年龄40-68岁, 平均年龄52.49岁 $\pm$ 7.48岁, 男26例, 女9例。患者纳入标准: (1)行GC根治性手术; (2)无远处转移; (3)同期未曾接受放射治疗及介入治疗; (4)无心脏疾患; (5)患者知情同意。另同期选取30例健康志愿者作为对照组, 年龄38-65岁, 平均年龄50.44岁 $\pm$ 6.65岁, 男22例, 女8例, 经超声心动图、心电图、实验室等检查, 排除心血管疾病。化疗组( $\chi^2 = 0.008, P = 0.931$ )、年龄( $t = -1.158, P = 0.251$ )与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 采用GE Vivid E9超声诊断仪, 配有Echo PAC工作站、M5S二维探头、4 V三维探头, 探头频率1.7-3.3 MHz, 帧频设定为25-40帧/s。分别于化疗前24 h、化疗第2周期、第4周期、第6周期结束后24 h内, 对患者行常规超声心动图以及3DSTI检查。数据测量均由一名经验丰富的副高职称超声科医生完成。数据均测量3次, 以平均值作为最终取值。嘱患者取左侧卧位, 平静呼吸, 连接心电图, 首先行常规超声心动图检查, 测量并记录: 左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,



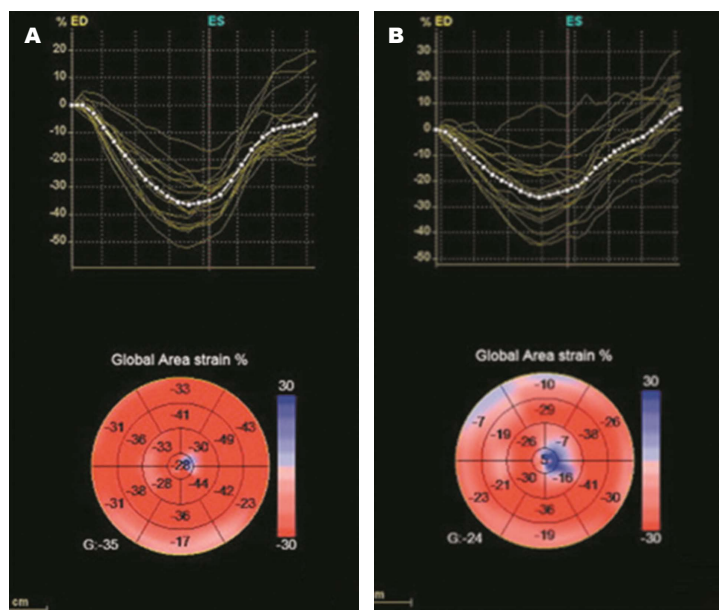


图1 3DSTI的应变-时间曲线及牛眼图。A: 正常左心室心肌整体面积应变(global area strain, GAS)应变-时间曲线及牛眼图; B: 异常左心室心肌GAS应变-时间曲线及牛眼图。

LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。清晰显示标准心尖四腔心切面, 启动“4D全容积”成像功能, 选择Multi-Beat模式, 在患者屏气状态下采集3个连续心动周期的左室全容积动态图像, 存储作后续分析。启动Echo PAC工作站, 选择“4DAuto LVQ”模式, 系统自动计算获得左心室应变参数: 整体面积应变(global area strain, GAS)、整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、整体圆周应变(global circular strain, GCS)以及整体径向应变(global radial strain, GRS)。见图1。

术后化疗采用表柔比星、氟尿嘧啶、亚叶酸钙和顺铂(ECF-L)联合化疗方案: 第1-3天, 静脉滴注氟尿嘧啶 $600 \text{ mg/m}^2$ ; 第1-3天, 静脉滴注亚叶酸钙 $200 \text{ mg/m}^2$ ; 第1-3天, 静脉滴注顺铂 $20 \text{ mg/m}^2$ ; 第1天, 静脉滴注表柔比星 $50 \text{ mg/m}^2$ 。术后6 wk开始进行辅助化疗, 3 wk为1周期, 3个周期为1次疗程。

**统计学处理** 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD- $t$ 检验。计数资料以(%)表示, 两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。两组间年龄比较采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对照组与化疗组常规超声心动图参数比较** 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的LVEF、LVFS与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

**2.2 对照组与化疗组3DSTI参数比较** 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS和GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的GCS和GRS与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

GC属于常见消化道恶性肿瘤之一, 临床常于术后采用蒽环类药物对GC患者进行辅助化疗, 但其心脏毒性作用不容忽视<sup>[4,5]</sup>。目前关于其确切发生机制尚不完全明确。Minotti等<sup>[6]</sup>学者认为蒽环类药物通过引发大量自由基产生, 致使心肌细胞正常能量代谢障碍而出现变性坏死。Simunek等<sup>[7]</sup>学者即认为心肌细胞内存在游离 $\text{Fe}^{3+}$ , 蒽环类药物通过与其结合生成蒽环-铁螯合物, 从而过度氧化心肌细胞膜, 损害心肌细胞功能。上述作用机制也可同时存在而引发心脏毒性, 损伤心肌功能。如果患者心肌功能损伤较轻微, 同时不存在糖尿病、高血压等危险因素, 则其心肌功能通过合理治疗通常可恢复, 而当心肌功能损伤较严重, 发生不可逆性改变时, 可导致病情恶化, 甚至死亡<sup>[8-10]</sup>。因此, 早期发现蒽环类药物所致心肌功能损害, 对指导临床用药有着重要意义。

本研究结果中, 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的LVEF、LVFS与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 提示运用常规超声心动图监测蒽环类药物所致心肌功能损害缺乏敏感性。大量研究显示化疗开始后一年内是患者心肌功能受损的主要

表 1 常规超声心动图参数比较(mean ± SD, %)

参数	对照组	化疗前	第2周期后	第4周期后	第6周期后	F/P
LVEF	65.48 ± 4.56	65.26 ± 4.88	64.63 ± 5.33	63.79 ± 4.65	63.24 ± 4.95	1.283/0.279
LVFS	36.56 ± 5.00	36.38 ± 5.32	35.57 ± 5.11	34.99 ± 4.86	34.58 ± 5.39	0.931/0.448

LVFS: 左室短轴缩短率; LVEF: 左室射血分数.

表 2 3DSTI参数比较(mean ± SD, %)

参数	对照组	化疗前	第2周期后	第4周期后	第6周期后	F/P
GAS	36.10 ± 3.19	35.79 ± 3.58	35.68 ± 3.05	29.06 ± 3.98 <sup>a,b</sup>	26.49 ± 3.84 <sup>a,b</sup>	55.330/0.000
GLS	19.27 ± 3.97	19.09 ± 4.37	18.87 ± 3.89	15.234 ± 3.96 <sup>a,b</sup>	14.66 ± 3.99 <sup>a,b</sup>	10.808/0.000
GCS	19.43 ± 3.11	19.38 ± 3.09	19.15 ± 3.21	18.92 ± 3.11	18.78 ± 3.12	0.273/0.895
GRS	45.25 ± 3.04	45.07 ± 3.52	45.00 ± 3.66	44.54 ± 4.33	43.93 ± 4.38	0.651/0.627

<sup>a</sup>*P* < 0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>*P* < 0.05, 与化疗前比较; <sup>c</sup>*P* < 0.05, 与第2周期比较. GAS: 整体面积应变; GLS: 整体纵向应变; GCS: 整体圆周应变; GRS: 整体径向应变.

发生时期, 且多属于亚临床期<sup>[11,12]</sup>, 常规超声心动图指标多维持在正常范围内, 同时常规超声心动图存在角度依赖、心肌“拖带”效应等局限性, 使其不利于早期发现蒽环类药物所致心肌功能损害<sup>[13,14]</sup>.

3DSTI能追踪心肌回声斑点在三维空间上的运动轨迹, 能实时动态呈现左心室立体几何构形, 更直观准确地反映心肌的真实运动状态从而定量分析心肌功能<sup>[15,16]</sup>. 本研究结果显示, 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降(*P* < 0.05), 提示GAS有助于早期监测蒽环类药物所致心脏毒性. 原因可能与心肌纤维的排列方式及运动特征有关. GAS是基于心肌纵向运动以及环向运动所产生的应变, 是心肌纵向运动以及环向运动的整体评估, 对于发现心肌运动功能的细微变化具有更高敏感性, 能准确反映心内膜形变状态, 更全面地反映左心室功能情况<sup>[17,18]</sup>. 本研究结果中, 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降(*P* < 0.05), 提示GLS能有效早期发现蒽环类药物对心肌功能的损害. 原因可能是心内膜下心肌纤维主要呈纵行排列, 并以纵向运动为主, GLS在心动周期中的变化准确反映了心肌纤维在纵轴方向上的运动特征<sup>[16,19]</sup>, 而蒽环类药物对心脏的损害冲击首先作用于受到血流冲击较大的心内膜下心肌, 同时心内膜下分布着大量的微小血管, 微小血管内蒽环类药物浓度较高<sup>[20]</sup>, 致使心内膜下心肌功能更易发生早期受损. Mornos等<sup>[21]</sup>研究结果显示, 运用3DSTI监测化疗后左心室整体及局部形变时GLS出现明显下降, 其在早期发现心脏毒性方面具有较高准确性. 本研究结果与之相一致. 本研究结果中,

GCS、GRS在各化疗进程中均无明显变化, 提示GCS、GRS不适用于早期监测蒽环类药物所致左心室心肌功能损害. 原因可能是GCS、GRS是基于螺旋形纤维及环形纤维运动所产生的应变, 蒽环类药物所致左心室心肌功能的早期损害主要发生在心内膜, 而心内膜中螺旋形纤维以及环形纤维所占比例较小, 其主要分布在左心室壁的中层<sup>[22]</sup>.

总之, 3DSTI能有效监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的早期损害, 其中GAS及GLS参数的敏感性较高, 可为临床早期实施干预治疗、调整化疗方案提供参考依据.

文章亮点

实验背景

蒽环类药物可用于胃癌(gastric cancer, GC)化疗, 但其具有心脏毒性. 目前关于三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)评估蒽环类药物对GC患者心肌损害的研究较少. 寻找一种能早期发现蒽环类药物对心功能损害的有效方法, 有利于指导临床治疗.

实验动机

本研究运用3DSTI监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的影响, 以期临床早期评估蒽环类药物的心脏毒性提供参考, 从而指导临床用药.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用3DSTI评估蒽环类药

物对GC患者左心室功能的早期损害, 结果表明3DSTI参数中左室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)及整体面积应变(global area strain, GAS)具有较高敏感性. 3DSTI为监测蒽环类药物的心脏毒性提供了一种可靠的新手段.

### 实验方法

本篇论文采用3DSTI评估蒽环类药物对GC患者的早期心功能损害. 3DSTI能实时地反映心肌在三维空间上的运动及功能状态, 从而准确地评估左心室心肌的整体和局部功能.

### 实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS和GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降. 本研究结果说明3DSTI中的GAS及GLS参数在监测蒽环类药物心脏毒性方面具有较高的敏感性.

### 实验结论

GAS及GLS参数在监测蒽环类药物心脏毒性方面具有较高敏感性. 3DSTI能早期发现蒽环类药物对GC患者左心室功能的损害, 有助于指导临床用药. 3DSTI能有效克服常规超声心动图的局限性, 为早期评估蒽环类药物的心脏毒性提供一种新手段. 蒽环类药物早期即可对GC患者心内膜下心肌造成一定程度的损害, 而3DSTI能早期发现上述改变. 3DSTI能通过发现心肌运动功能的细微变化准确反映蒽环类药物对GC患者左心室功能的影响.

### 展望前景

可通过改变患者体位、嘱患者吐气等方法, 以获得清晰满意的各标准心腔切面. 本研究未来研究的方向是运用3DSTI评估蒽环类药物对GC患者心房功能的影响. 本研究未来研究的最佳方法是联合实时三维超声心动图定量评估蒽环类药物对GC患者心功能的影响.

## 4 参考文献

- 1 李伟, 刘天舒, 孙益红, 沈坤堂, 沈振斌, 王志明, 崔越宏, 余一伟. 胃癌术后辅助化疗两药和三药方案的选择. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 432-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.06.012]
- 2 张楚婕, 程蕾蕾. 蒽环类药物致心脏毒性的预防与治疗现状. 中国临床医学 2016; 23: 110-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2016.12.019]
- 3 黄强, 柯创宏, 陈雪松, 徐晓红. 三维斑点追踪成像技术的临床应用研究进展及前景. 中国医药指南 2017; 15: 27-29 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.20.019]
- 4 金之媛, 胡燕华. 超声心动图评估蒽环类化疗药物心脏毒性的临床研究进展. 内蒙古医科大学学报 2016; 38: 255-258 [DOI:

- 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2016.03.016]
- 5 蔡亚红, 唐方明. 蒽环类药物的心脏毒性预防措施研究进展. 新乡医学院学报 2018; 3: 244-247 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.03.021]
- 6 Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185-229 [PMID: 15169927 DOI: 10.1124/pr.56.2.6]
- 7 Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 154-171 [PMID: 19307704 DOI: 10.1007/s12012-015-9332-0]
- 8 王琳, 杨雪, 肖玲芳, 胡长平, 龚志成. 蒽环类药物心脏毒性分析及临床使用建议. 中国现代医学杂志 2017; 27: 101-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.021]
- 9 武帅, 王志敏, 刘赞. 氨磷汀联合右丙亚胺降低蒽环类药物心脏毒性的临床观察. 中西医结合心脑血管病杂志 2017; 20: 2611-2612 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.20.032]
- 10 陈二洪, 梁建权, 宋小宁. 蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性相关指标分析. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 24-25 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.12.011]
- 11 邓颖, 徐诣芝. B型利钠肽和P-R间期评估蒽环类化疗药物亚临床心肌损害的作用研究. 四川医学 2016; 37: 1206-1209 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2016.11.004]
- 12 黄邹琴, 柳子川, 李涛, 郭志刚, 罗良平. 蒽环类药物化疗对乳腺癌患者心肌损伤相关因素的影响. 广东药学院学报 2016; 32: 383-386 [DOI: 10.16809/j.cnki.1006-8783.2016011203]
- 13 Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, Kawamura R, Enomoto M, Seo Y, Aonuma K. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J* 2013; 77: 1760-1768 [PMID: 23558739 DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.08.010]
- 14 赵维鹏, 程蕾蕾. 超声心动图评估化疗药物致心脏毒性的现状及进展. 中国医学影像学杂志 2013; 10: 787-790 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2013.10.019]
- 15 Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, Ricci S, Conde Y, Maramao F, Vitarelli M, De Chiara S, Zanoni C. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e71 [PMID: 25211047 DOI: 10.1097/MD.0000000000000071]
- 16 Kato M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. Cardiac function on 3-D speckle tracking imaging and cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2018; 60: 342-348 [PMID: 29350882 DOI: 10.1111/ped.13521]
- 17 Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, Zuber M, Nihoyannopoulos P, Forster T, Nesser HJ, Geibel A, Gorissen W, Zamorano JL. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 410-416 [PMID: 25345661 DOI: 10.1093/ehjci/jeu213]
- 18 靳勇. 应用实时三维斑点追踪成像技术对不同程度冠状动脉狭窄左心室局部舒张功能临床评价. 临床医学工程 2017; 15: 605-607 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.05.0605]
- 19 邹燕珂, 黄晶, 熊波, 曹寅, 谭杰. 三维斑点追踪成像左心室应变指标正常参考范围的Meta分析. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 416-421 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201701030]
- 20 秦聪. 蒽环类药物心脏毒性的临床特征与防治. 实用临床医学 2017; 18: 100-103 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2017.07.034]
- 21 Mornos C, Manolis AJ, Cozma D, Kouremenos N,



Zacharopoulou I, Ionac A. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 235-244 [PMID:

24862616 DOI: 10.1016/j.ehj.2014.07.003]  
22 胡慧敏, 张伟令, 黄东生, 杜忠东. 儿童蒽环类药物心脏毒性研究进展. *国际儿科学杂志* 2016; 43: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-4408.2016.01.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 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719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.

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事业的发展和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 本刊被国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://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: [yj.ma@wjgnet.com](mailto:yj.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: <https://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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 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, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq),  $\rho$  (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

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 kDa改为*Mr* 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<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*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<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为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<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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 of Medical 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致谢中. 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》要求所有署名人名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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

