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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 8 日　　第 27 卷　　第 3 期　　(Volume 27 Number 3)



3/2019

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年二月八日 第二十七卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年2月8日 第27卷 第3期 (总第623期)

述评

139 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军

基础研究

146 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰

临床研究

154 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

160 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

167 D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

文献综述

175 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

183 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

190 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

197 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

临床实践

203 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

消　　息

153 《世界华人消化杂志》参考文献要求
174 《世界华人消化杂志》外文字符标准
189 《世界华人消化杂志》正文要求
202 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

李文岗, 临床外科学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属翔安医院肝胆胰-腹膜后肿瘤外科主任. 福建省首批科技创新领军人才, 美国迈阿密大学访问学者, 现任海峡医药交流协会肿瘤专家防治委员会胰腺癌学组副主任委员, 中国医师协会微创外科分会全国委员等. 擅长肝、胆、胰疾病以及腹膜后肿瘤的诊断和治疗, 在临床诊治方面有丰富经验和手术技巧, 主要从事肝胆胰腺及腹膜后肿瘤的临床和基础研究, 发表国内外论文100余篇, SCI收录28篇, 分别在*Hepatology*, *Gastroenterology*, *Journal of Biological Chemistry*等SCI杂志发表论文, 先后主持参与了国家自然科学基金项目3项, 国家重大医学专项子课题1项, 省市课题10余项, 是《中华消化外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《世界华人消化杂志》等杂志编委.

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

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

EDITORIAL

139 A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ

BASIC RESEARCH

146 Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF

CLINICAL RESEARCH

154 Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB

160 Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H

167 Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ

REVIEW

175 Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

Li MK, Zhan HL, Wu LF

183 Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD

190 Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Cao WT, Fan YH, Lv B

197 Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

Zhao YE, Zhu XQ

CLINICAL PRACTICE

203 Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

Peng JH, Ma JY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Gang Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an district, Xiamen 361101, Fujian 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 February 8, 2019

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: wcjd@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
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 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 139-145

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.139

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

述评 EDITORIAL

慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白 丽, 陈 煜, 段钟平, 郑素军

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病及人工肝中心(肝衰竭与人工肝治疗研究北京市重点实验室) 北京市 100069

郑素军, 主任医师, 主要从事肝纤维化及重型肝炎的发病机制及治疗研究.

基金项目: "十三五"国家科技重大专项, Nos. 2017ZX10201201, 2017ZX10203201-005, 2017ZX10202203-006-001, 2017ZX10302201-004-002; 北京市医院管理局"登峰"人才培养计划, No. DFL20151601; 国家重点研发计划资助, No. 2017YFA0103000; 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助, No. ZYLX201806; 北京市科技计划课题, Nos. Z151100004015066, Z171100002217070; 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心, No. XXZ0503; 首都医科大学基础—临床合作课题, No. 17JL47; 佑安肝病艾滋病基金, No. YNKTTS201801189.

作者贡献分布: 本文由白丽撰写初稿; 陈煜与段钟平提供修改意见; 郑素军负责最终修订及审校.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病及人工肝中心. zhengsujun003@126.com
电话: 010-83997113

收稿日期: 2018-09-21
修回日期: 2018-10-23
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

Li Bai, Yu Chen, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng

Li Bai, Yu Chen, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng, Difficult Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University (Beijing Municipal Key Laboratory of Liver Failure and Artificial Liver Treatment Research), Beijing 100069, China

Supported by: National Science and Technology Key Project, No. 2017ZX10201201, No. 2017ZX10203201-005, No. 2017ZX10202203-006-001, and No. 2017ZX10302201-004-002; Beijing Municipal Administration of Hospital's Ascent Plan, No. DFL20151601; National Key R&D Program of China, No. 2017YFA0103000; Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support, No. ZYLX201806; Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015066 and No. Z171100002217070; the Digestive Medical Coordinated Development Center of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. XXZ0503; Youan Fund for Liver Diseases and AIDS, No. YNKT20160012 and No. YNKTTS201801189; Basic-Clinical Cooperation Project of Capital Medical University, No. 17JL47.

Corresponding author: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Difficult Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Xitoutiao, Youwai Street, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com

Received: 2018-09-21
Revised: 2018-10-23
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is an increasingly recognized entity encompassing an acute deterioration of liver function in patients with pre-existing chronic liver diseases, which is usually associated with a precipitating event. Compared to acute liver failure, ACLF patients exhibit relatively slow disease progression and prolonged survival. Recent studies show that patients without previous decompensation have higher short-term mortality than those with prior hepatic decompensation. These interesting and important facts motivate clinicians and researchers to dissect the underlying mechanisms of ACLF from a new perspective, namely, the correlation between chronic liver diseases and injury resistance. In this review, we will make a comment on the phenomena as well as cellular and molecular mechanisms behind injury resistance in the setting of hepatic fibrosis (simulating the development of ACLF), in hopes of providing novel insights into the pathogenesis and therapy of ACLF.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Liver fibrosis; Injury resistance; Macrophage activation; Phenotypic switch

Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ. A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 139-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/139.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.139

摘要

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是我国及亚太地区慢性肝病患者常见的危重急症, 其发病机制尚未完全阐明, 且目前缺乏有效的治疗方法. 近年研究显示, 与发生在无慢性肝病基础上的急性肝衰竭患者相比, 有慢性肝病基础的患者抵抗后续急性打击的能力更强. 该发现促使临床专家和基础研究者从慢性肝病基础上损伤抵抗这一新的角度出发来探讨ACLF的发病机制. 本文就肝纤维化基础上损伤抵抗(模拟ACLF)现象及其细胞与分子机制的研究现状作一述评, 以期为阐明ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供理论依据.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢加急性肝衰竭; 肝纤维化; 损伤抵抗; 巨噬细胞活化; 表型转换

核心提要: 纤维化肝脏中M2-样活化的巨噬细胞发挥着抵抗急性打击的有益肝保护效应, 其作用机制主要包括两个方面: (1)促进介导损伤效应的M1-样巨噬细胞凋亡, 抑制肝细胞凋亡; (2)抑制HMGB1的转位和释放及其介导的促炎免疫反应. 调控巨噬细胞的M1/M2活化有望成为控制慢加急性肝衰竭发展及影响疾病转归的重要策略.

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军. 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 139-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/139.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.139

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现肝功能急剧恶化的一种临床综合征. 它是我国及亚太地区慢性肝病患者常见的危重急症, 也是我国肝病患者死亡的重要原因之一. 尽管经过多年来的不断发展进步ACLF的临床治疗水平有所提高, 目前ACLF患者的死亡率依然居高不下, 如果不进行肝移植治疗, 其死亡率可高达50%以上, 给患者生命带来严重威胁, 同时也给家庭、社会造成沉重的经济负担. 迫切的临床和社会需求亟待我们从新的角度、更深层次探讨ACLF的发病机制, 以期获得能够提高临床疗效、延长患者生存时间、降低病死率的治疗新策略.

1 慢性肝病基础上损伤抵抗的研究意义

临床上, 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)无既往肝病史, 因遭受急性打击因素(例如病毒、酒精、药物等)的攻击而发病[1,2]; 而ACLF通常发生在慢性肝病(慢性肝炎、肝纤维化/肝硬化)基础上, 在遭受急性打击后肝病加重[3,4]. 人们很可能认为, 无肝病基础的ALF的病情要比ACLF更轻. 然而, 实际上, ALF起病急剧, 进展迅猛, 从黄疸进展至肝性脑病的间隔可短至2 wk, 死亡率极高[1,5]; 相较ALF, ACLF的肝损伤相对较轻, 疾病进展相对较缓慢, 死亡率也相对较低[6]. 这一有趣的临床现象引起了临床专家和基础研究者的关注. 最新报道显示, 既往有肝病失代偿发作的ACLF患者, 其病情和短期死亡率较既往无失代偿发作患者有所减轻/缓解. 有肝病失代偿既往史的患者在暴露于新的毒性刺激时, 其对肝损伤的抵抗性增强[6,7]. 也就是说, 该情况下的肝病失代偿并非一种有害事件, 而可能是一种有益的保护效应. 此外, ACLF患者在出现脓毒症和器官衰竭之前存在治疗的“黄金窗口期”, 在该时间段给予适当的干预治疗, 患者的病情有可能完全逆转[7,8]. 这就给ACLF患者提供了宝贵的治疗机会. 而研究慢性肝病基础上损伤抵抗这一主题, 对于ACLF发病机制的阐明和治疗策略的制定具有重要的临床意义和研究价值.

2 肝纤维化基础上损伤抵抗(模拟ACLF)的研究现状

鉴于目前还没有公认的ACLF模型, 研究者常采用肝纤维化基础上给予急性打击的动物模型来模拟ACLF的发病. 众所周知, 肝纤维化是各种慢性肝脏疾病的共同终末途径, 可进一步发展为肝硬化. 因此, 肝纤维化常被视为一种有害的病理反应. 然而, 近年来的有力证据使肝纤维化呈现出其作为“双刃剑”的另一面, 即其强大的伤口愈合反应所诱导产生的对后续急性肝损伤的有益保护作用. 肝纤维化可以由四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)等药物或胆管结扎(bile duct ligation, BDL)诱导, 而急性打击因素包括D-氨基半乳糖/脂多糖(D-galactosaminide/lipopolysaccharide, D-GalN/LPS)[9]、对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)[10]、CCl_4[11]、TNF-α/Fas诱导的凋亡[12-14]等. 这些研究均证明, 肝纤维化能够赋予小鼠抵抗后续急性损伤的能力. 临床实践中, 肝酶慢性升高的患者对他汀类药物肝毒性的敏感性低于肝酶正常者[15]. 另外, 有慢性肝病基础的患者对APAP的耐受性较健康

人更高[16]. 这些发现也支持慢性肝病基础上损伤抵抗的存在.

研究者进一步从细胞水平探讨了引起这种有益肝保护作用的机制. 鉴于炎症和免疫是肝衰竭发病的主要特征[7], 而巨噬细胞作为一种重要的天然免疫细胞, 在多种急、慢性肝损伤(包括肝衰竭)的启动、进展和恢复中均发挥着关键作用[17-20], 因而研究者将巨噬细胞作为探讨ACLF发病机制的重要靶细胞. 日本Osawa等[13]的研究显示, 耗竭肝脏驻留巨噬细胞(Kupffer细胞)后, 由胆管结扎所诱导的肝纤维化的肝脏保护效应丧失, 说明巨噬细胞在肝纤维化基础上的损伤抵抗中扮演着重要角色. 该课题组进一步证明, 巨噬细胞介导的这一肝保护效应是通过诱导AKT活化、促进肝细胞生存/肝再生来实现的. 我们的前期研究[11]显示, 敲除正常小鼠的巨噬细胞, 再给予急性攻击, 其肝损害较未敲除组明显减轻; 而耗竭肝纤维化小鼠的巨噬细胞, 再给予急性攻击, 其肝损害则明显加重, 且多种损伤标记的表达显著升高. 由此可见, 巨噬细胞在急慢性肝损伤中发挥着双重效应: 急性肝损伤中的巨噬细胞发挥着促进肝损害的效应, 而肝纤维化中的巨噬细胞发挥着保护小鼠抵抗急性打击的作用.

3 巨噬细胞活化与肝纤维化基础上损伤抵抗的关系

为什么巨噬细胞在急慢性肝损伤中会呈现出截然不同的功能呢? 我们从新的角度, 即从巨噬细胞活化的角度对此进行了探讨. 巨噬细胞具有极强的可塑性和明显的异质性, 其所处微环境信号是决定其表型及功能的关键因素[21-23]. 根据传统分类方法, 巨噬细胞可分为两大类, 经典活化的(M1)巨噬细胞和替代活化的(M2)巨噬细胞. M1活化由脂多糖(LPS)或者Th1细胞因子(如IFN-γ)驱动, 活化的M1巨噬细胞可释放多种细胞因子和毒性介质, 从而引起炎症及组织损害. Th2细胞因子(如IL-4和IL-13)可促使巨噬细胞极化为M2表型. 与M1型巨噬细胞相反, M2极化的巨噬细胞可释放多种免疫调节介质, 从而发挥抗炎以及促进组织修复的功能. 需要注意的是, 巨噬细胞M1/M2极化只是巨噬细胞自身适应微环境的极端情况. 在肝脏疾病中, 巨噬细胞并不会呈现出单一的“促炎”M1或“免疫调节”M2表型. 相反, 体内巨噬细胞能够同时表达M1和M2型分化标志, 其表型为介于M1和M2活化之间的混合表型. 而M1/M2活化的平衡倾向决定了巨噬细胞呈现M1-样或M2-样表型并执行相应的功能[21-25](图1).

我们的前期研究[11]表明: (1)急性损伤时巨噬细胞呈现M1-为主的活化(iNOS、IL-1β等高表达), 而肝纤维化中巨噬细胞呈现M2-为主的活化(CD206、Arg-1、CCL17等高表达). 也就是说, 肝脏巨噬细胞相应于急性肝损伤或者纤维化环境, 分别活化为M1-样或M2-样表型. (2)如前所述, 巨噬细胞敲除的正常小鼠接受急性打击时, 其肝损害减轻, 也就是说, M1-样活化的巨噬细胞很可能介导了肝脏损伤效应; 巨噬细胞耗竭的纤维化小鼠接受急性打击时, 其肝损害明显加重, 这就说明, M2-样活化的巨噬细胞很可能介导了肝脏保护效应. (3)给正常小鼠回输从纤维化肝脏分离的巨噬细胞(M2-样), 然后给予急性攻击, 其损伤较未回输组明显减轻, 进一步证明了M2-样巨噬细胞的肝脏保护效应. 因此, 巨噬细胞的M2-样活化与肝纤维化基础上的损伤抵抗密切相关.

4 M2–样巨噬细胞介导肝损伤保护的可能机制

4.1 M2-样巨噬细胞与肝细胞增殖/凋亡 肝脏稳态的维持依赖于细胞生长、增殖和细胞死亡之间的平衡. 程序性细胞死亡(凋亡)作为一种主要的细胞死亡模式, 已经被证明在多种急慢性肝病中显著增强. Wan及其同事研究了替代活化的M2 Kupffer细胞(KC)对酒精和高脂诱导的肝损伤的影响, 他们揭示了M2 KC抵抗酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的新机制, 即M2 KC促进了介导肝损伤效应的M1 KC的凋亡[27]. Wan等[28]的另一项研究发现, 在体内和体外, M2极化的巨噬细胞可促进肝细胞衰老, 从而使肝细胞对酒精诱导凋亡的抵抗性增强. 我们最近的研究[11]显示, 急性损伤组小鼠的肝组织中存在广泛的凋亡, 这就意味着细胞增殖/凋亡的平衡倾向于细胞死亡; 而对于肝纤维化小鼠, 即使是在急性攻击情况下, 肝细胞的凋亡仍明显受抑, 表明该平衡很可能倾向于肝细胞生长/增殖. 最新体外研究显示[11,29], 源于M2活化巨噬细胞的条件性培养基能够保护人和小鼠肝细胞(原代小鼠肝细胞和人肝细胞系)抵抗TNF-α/D-GalN诱导的凋亡, 而源于M0或M1活化巨噬细胞的条件性培养基则对肝细胞凋亡无明显影响. 因此, M2-样巨噬细胞可促使细胞增殖/凋亡的平衡向细胞增殖倾斜, 而发挥肝保护作用.

4.2 M2-样巨噬细胞与HMGB1转位和释放 高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)是一种进化保守的非组蛋白DNA结合蛋白, 其功能的发挥取决于它在细胞内的定位: 核内的HMGB1作为一种DNA分子伴侣, 参与多种DNA活性相关事件, 如DNA复制、修复、重组、转录和遗传稳定性; 当细胞受到刺激时, HMGBl发生核浆转位, 可由死亡或损伤细胞被动释放或者由炎性免疫细胞主动分泌到胞外. 胞外HMGB1作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)

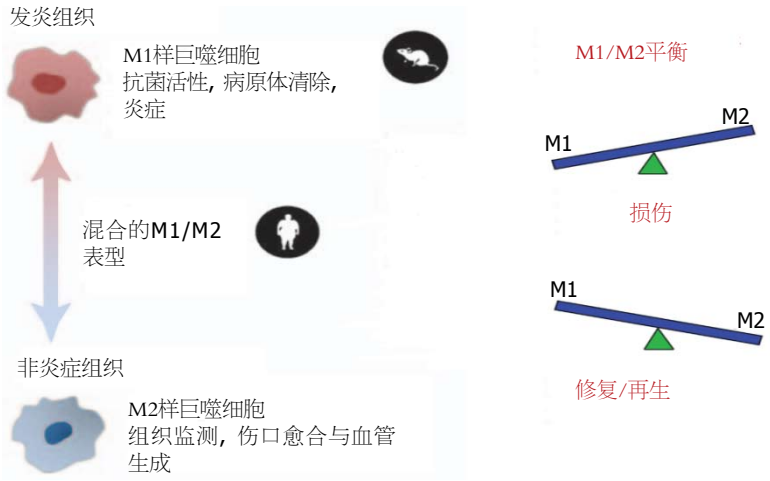


图 1　巨噬细胞的表型与功能[26].

蛋白与多种受体结合, 可以诱导机体固有免疫, 启动炎症反应[30,31]. HMGB1作为一种公认的危险信号分子, 已被证明参与多种肝病的病理过程, 包括肝纤维化和肝衰竭[32,33].

我们的前期研究显示, APAP可触发正常小鼠肝组织中HMGB1的显著高表达及明显的胞质转位; 而在纤维化肝组织中, 即使是在接受APAP攻击的情况下, HMGB1仍低表达, 且大多定位于胞核[10]. 值得注意的是, 停止给予CCl_4后, 随着肝纤维化的消融, HMGB1的转位和释放逐渐增强. 纤维消融第12天时, 由急性打击所触发的HMGB1转位和释放水平与急性肝损伤组相近[34]. 体外研究显示, LPS或者HMGB1肽段可诱使从正常小鼠分离的M0巨噬细胞中HMGB1的广泛转位; 而对于从纤维化小鼠分离的M2-样巨噬细胞, 即使是在LPS或者HMGB1肽段的刺激下, 其HMGB1仍主要定位于胞核[35]. 因此, M2-样巨噬细胞能够抑制HMGB1的转位和释放. 鉴于HMGB1是一种强效促炎因子, M2-样巨噬细胞对HMGB1转位和释放的抑制, 可进一步引起对组织或细胞炎症反应的抑制, 从而减轻肝损害, 改善预后.

5 巨噬细胞的表型转换与损伤抵抗

在体内, 巨噬细胞的表型并不是固定不变的, 而是随着微环境的改变出现促炎M1型和抗炎M2型之间的转换. 因此, 体内M1/M2活化之间微妙的平衡是维持稳态的重要因素. 一旦这种平衡被打破, 也就是说巨噬细胞呈现出M1-为主或M2为主的活化表型, 则可能促进急慢性损伤. 由于巨噬细胞活化的可塑性、动态性, 如何调控其活化及有针对性地改变其活化状态, 对于控制疾病发展和影响疾病转归具有重要意义[36].

巨噬细胞的活化受控于信号通路分子、转录因子及表观遗传学等多种因素[37,38]. 在众多的极化调控分子中, 信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)家族是一类最主要的调控分子. STATs家族有7个成员, 它们结构相似, 但功能不同, 从而维持着巨噬细胞M1/M2极化的平衡. 例如, 干扰素可活化STAT1, 促进M1极化; 而白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)则能通过活化STAT3促使巨噬细胞向M2方向极化. IL-10是一种多效性细胞因子, 在肝衰竭发病中发挥抗炎和免疫抑制作用. IL-10可由巨噬细胞、树突状细胞、T细胞等多种细胞产生. 分泌的IL-10细胞因子与膜表面的IL-10受体1(IL-10R1)结合, 再与IL-10R2二聚化, 进而募集胞浆蛋白Jak1, 随后使STAT3的705位酪氨酸磷酸化. 磷酸化的STAT3形成同聚物, 然后转位至胞核以促进靶基因的转录调节(上调Arg-1、IL-4Rα等, 抑制TNF-α、IL-6、IL-12、IL-1β). IL-10/STAT3信号通路已被证明为巨噬细胞极化至M2表型的决定性因素[39,40]. 我们在前期研究[11]中发现, 替代活化的巨噬细胞培养上清中IL-10表达明显上调. 给正常小鼠回输M2样巨噬细胞再给予急性打击, 其肝损伤较急性损伤组明显减轻, 外周血IL-10水平也明显升高, 提示IL-10信号可能与M2-样巨噬细胞的肝保护作用密切相关. 然而, IL-10/STAT3信号通路在该肝保护中的确切作用尚需进一步研究予以证实.

转录因子也是巨噬细胞极化的关键调控分子. 过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPAR)是一类配体依赖性的核转录因子, 存在3种亚型, 即PPARα、PPARβ/δ和PPARγ. 近年来大量研究表明, PPARγ在许多急慢性炎症性疾病中发挥抗炎或促修复效应[41-43]. 而PPARγ发挥抗炎作用的一个重要环节为拮抗LPS等触发的、HMGB1介导的促炎免疫反应[44,45]. 最近研究报道, PPARγ活化在巨噬细胞的极化中发挥着重要作用, 破坏PPARγ可使巨噬细胞的替代

活化受阻[41]. 另有研究证明, PPARγ在脂肪组织巨噬细胞M2表型的获得和维持中均发挥着关键作用[46]. 因此, PPARγ被视为巨噬细胞M2极化的主要调节子[41,47]. 而HMGB1作为一种DAMP分子也被报道能够促使巨噬细胞的分化倾向于“M1-样”活化状态[48]. 这就使得利用HMGB1/PPARγ来调控巨噬细胞的M1/M2活化以获得想要的表型和功能成为可能. 在下一步研究工作中, 我们将继续探讨ACLF发病过程中巨噬细胞M1/M2活化的动态变化, 以及利用HMGB1/PPARγ调控巨噬细胞的M1/M2活化对ACLF转归的影响.

近年来, 通过表观遗传调控巨噬细胞极化来改造巨噬细胞已成为学者们探索抗感染与炎症治疗策略的新的研究方向. 表观遗传是指DNA序列不存在改变, 而基因表达发生可遗传的改变, 如DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等. 这些表观修饰方式单独或联合作用以影响基因表达与维持[49]. DNA甲基化是最为常见的表观遗传修饰方式, 它在基因表达沉默过程扮演重要角色. 近年研究显示, DNA甲基化与巨噬细胞的M1/M2活化密切相关[50]. 例如, 在四氯化碳诱导的肝纤维化中, PSTPIP2的甲基化促进了巨噬细胞M2活化标记物的表达, 而M1活化标记物的表达则被抑制[51]. 组蛋白的甲基化、乙酰化及磷酸化等修饰方式可组合而成“组蛋白密码”, 通过改变染色质紧密结合或疏松状态导致转录抑制或活化, 从而改变细胞的表型及功能状态. 例如, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是炎症和免疫的重要调节子, 其中HDAC3促进了巨噬细胞的M1活化, 而对于M2巨噬细胞极化来说, 则发挥着“闸”的作用[52]. 另外, H3K27去甲基化酶Jmjd3与巨噬细胞的M2活化密切相关[53]. 虽然非编码RNA对于巨噬细胞极化的调控机制大部分尚未阐明, 到目前为止人们已发现不少非编码RNA, 尤其是miRNA参与巨噬细胞极化调控[54]. 目前已报道的促进M1型巨噬细胞极化的miRNA有miR-155[55]和microRNA-216a[56], 相应的促进M2型的miRNAs有let-7c[57]、miR-125a-5p[58]、miR-223[59]、miR-124[60]等. 表观遗传标记具有长期性, 这已成为靶向巨噬细胞治疗慢性炎症的重要支点. 未来全基因组测序技术的应用及巨噬细胞分离纯度的保证将大大推动巨噬细胞极化的表观遗传调控研究. 目前, 还有许多表观修饰后的基因与巨噬细胞极化的关系仍不明确, 尚需进一步探索.

6 应用方向或应用前景

鉴于巨噬细胞活化的可塑性及功能多样性, 单纯靶向巨噬细胞或者抑制其募集, 很可能会适得其反. 而利用关键介质来促进巨噬细胞功能的早期转换, 以获得促缓解表型(M2), 则有助于减轻肝损伤, 促进肝修复/再生反应以及重要机体功能的恢复.

M1/M2巨噬细胞活化的调控, 已逐渐成为控制急慢性肝脏疾病发生发展及影响疾病转归的重要策略[61]. 加强该领域的研究, 有望为阐明ACLF的发病机制提供新的思路和方向, 也为ACLF的治疗提供新的手段和策略.

7 结论

近年来, 慢性肝病(肝纤维化)基础上损伤抵抗这一主题逐渐获得临床医生和研究者的关注. 巨噬细胞M1/M2活化及其表型调控在ACLF中的关键作用也越来越被认可. 通过调控巨噬细胞的M1/M2活化以获得促缓解表型, 将成为ACLF治疗的重要新策略.

8 参考文献

1 Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525-2534 [PMID: 24369077 DOI: 10.1056/NEJMra1208937]
2 Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112-S120 [PMID: 25920080 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016]
3 Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Kamath PS. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348 [PMID: 22750750 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.026]
4 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; 386: 1576-1587 [PMID: 26423181 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8]
5 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-1081 [PMID: 28417882 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003]
6 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437; 1437.e1-1437.e9 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
7 Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66: 541-553 [PMID: 28053053 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670]
8 Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 131-149 [PMID: 26837712 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.219]
9 Bai L, Kong M, Zheng Q, Zhang X, Liu X, Zu K, Chen Y, Zheng S, Li J, Ren F, Lou J, Liu S, Duan Z. Inhibition of the translocation and extracellular release of high-mobility group box 1 alleviates liver damage in fibrotic mice in response to D-galactosamine/lipopolysaccharide challenge. *Mol Med Rep* 2016; 13: 3835-3841 [PMID: 27035642 DOI: 10.3892/mmr.2016.5003]
10 Bai L, Zu K, Zhang X, Ren F, Zheng S, Chen Y, Duan Z.

Protective effects and possible mechanisms of hepatic fibrosis against APAP-induced lethal injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 161-165 [PMID: 25938825 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.001]
11 Bai L, Liu X, Zheng Q, Kong M, Zhang X, Hu R, Lou J, Ren F, Chen Y, Zheng S, Liu S, Han YP, Duan Z, Pandol SJ. M2-like macrophages in the fibrotic liver protect mice against lethal insults through conferring apoptosis resistance to hepatocytes. *Sci Rep* 2017; 7: 10518 [PMID: 28874845 DOI: 10.1038/s41598-017-11303-z]
12 Osawa Y, Hannun YA, Proia RL, Brenner DA. Roles of AKT and sphingosine kinase in the antiapoptotic effects of bile duct ligation in mouse liver. *Hepatology* 2005; 42: 1320-1328 [PMID: 16317686 DOI: 10.1002/hep.20967]
13 Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245 [PMID: 19821528 DOI: 10.1002/hep.23262]
14 Bourbonnais E, Raymond VA, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S, Bilodeau M. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130-139.e4 [PMID: 21945831 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.033]
15 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292 [PMID: 15131789]
16 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93 [PMID: 16820551 DOI: 10.1001/jama.296.1.87]
17 Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity* 2016; 44: 450-462 [PMID: 26982353 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015]
18 Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 1300-1312 [PMID: 28267621 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.026]
19 Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 316-327 [PMID: 26908374 DOI: 10.1038/cmi.2015.104]
20 Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 567-592 [PMID: 27959619 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034348]
21 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]
22 Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 541-566 [PMID: 27813830 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339]
23 Okabe Y, Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell* 2014; 157: 832-844 [PMID: 24792964 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.016]
24 Sun YY, Li XF, Meng XM, Huang C, Zhang L, Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scand J Immunol* 2017; 85: 166-174 [PMID: 27491503 DOI: 10.1111/sji.12468]
25 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025]
26 Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol* 2011; 32: 307-314 [PMID: 21616718 DOI: 10.1016/j.it.2011.04.008]
27 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]
28 Wan J, Benkdane M, Alons E, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: an IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 1763-1772 [PMID: 24713392 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.014]
29 Bai L, Fu L, Li L, Ren F, Zheng Q, Liu S, Han Y, Zheng S, Chen Y, Duan Z. Cellular Mechanisms of Hepatoprotection Mediated by M2-Like Macrophages. *Med Sci Monit* 2018; 24: 2675-2682 [PMID: 29708961 DOI: 10.12659/MSM.907222]
30 Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331-342 [PMID: 15803152 DOI: 10.1038/nri1594]
31 Tang D, Kang R, Van Houten B, Zeh HJ, Billiar TR, Lotze MT. High mobility group box 1 (HMGB1) phenotypic role revealed with stress. *Mol Med* 2014; 20: 359-362 [PMID: 24937773 DOI: 10.2119/molmed.2014.00063]
32 Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Thanacoody RH, Gray AJ, Webb DJ, Moggs JG, Bateman DN, Goldring CE, Park BK. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013; 58: 777-787 [PMID: 23390034 DOI: 10.1002/hep.26294]
33 Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, Craig DG, Simpson KJ, Jaeschke H, Park BK. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012; 56: 1070-1079 [PMID: 22266604 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.019]
34 Bai L, Jin W, Kong M, Zhang X, Zheng S, Chen Y, Li L, Liu H, Zhu L, Ren F, Li J, Han Y, Duan Z. Injury Resistance in the Setting of Liver Fibrosis Is Accompanied by the Inhibition of High-Mobility Group Box-1 Translocation and Release. *Dig Dis* 2018; 36: 167-176 [PMID: 28903095 DOI: 10.1159/000480426]
35 Zheng QF, Bai L, Duan ZP, Han YP, Zheng SJ, Chen Y, Li JS. M2-like Kupffer cells in fibrotic liver may protect against acute insult. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3655-3663 [PMID: 28611518 DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3655]
36 Possamai LA, Thursz MR, Wendon JA, Antoniades CG. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 439-445 [PMID: 24703954 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.031]
37 Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol* 2013; 34: 216-223 [PMID: 23218730 DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001]
38 Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol* 2014; 5: 614 [PMID: 25506346 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614]
39 Nakamura R, Sene A, Santeford A, Gdoura A, Kubota S, Zapata N, Apte RS. IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 7847 [PMID: 26260587 DOI: 10.1038/ncomms8847]
40 Kwon YC, Meyer K, Peng G, Chatterjee S, Hoft DF, Ray R. Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein induces an immunoregulatory phenotype in macrophages. *Hepatology* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29443378 DOI: 10.1002/

hep.29843]
41 Luo W, Xu Q, Wang Q, Wu H, Hua J. Effect of modulation of PPAR-γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017; 7: 44612 [PMID: 28300213 DOI: 10.1038/srep44612]
42 Scirpo R, Fiorotto R, Villani A, Amenduni M, Spirli C, Strazzabosco M. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-γ limits NF-κB-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology* 2015; 62: 1551-1562 [PMID: 26199136 DOI: 10.1002/hep.28000]
43 Han Q, Yuan Q, Meng X, Huo J, Bao Y, Xie G. 6-Shogaol attenuates LPS-induced inflammation in BV2 microglia cells by activating PPAR-γ. *Oncotarget* 2017; 8: 42001-42006 [PMID: 28410218 DOI: 10.18632/oncotarget.16719]
44 Yuan Z, Luo G, Li X, Chen J, Wu J, Peng Y. PPARγ inhibits HMGB1 expression through upregulation of miR-142-3p in vitro and in vivo. *Cell Signal* 2016; 28: 158-164 [PMID: 26721185 DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.12.013]
45 Hwang JS, Lee WJ, Kang ES, Ham SA, Yoo T, Paek KS, Lim DS, Do JT, Seo HG. Ligand-activated peroxisome proliferator-activated receptor-δ and -γ inhibit lipopolysaccharide-primed release of high mobility group box 1 through upregulation of SIRT1. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1432 [PMID: 25275593 DOI: 10.1038/cddis.2014.406]
46 Mandard S, Patsouris D. Nuclear control of the inflammatory response in mammals by peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res* 2013; 2013: 613864 [PMID: 23577023 DOI: 10.1155/2013/613864]
47 Penas F, Mirkin GA, Vera M, Cevey Á, González CD, Gómez MI, Sales ME, Goren NB. Treatment in vitro with PPARα and PPARγ ligands drives M1-to-M2 polarization of macrophages from T. cruzi-infected mice. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 893-904 [PMID: 25557389 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.019]
48 Su Z, Zhang P, Yu Y, Lu H, Liu Y, Ni P, Su X, Wang D, Liu Y, Wang J, Shen H, Xu W, Xu H. HMGB1 Facilitated Macrophage Reprogramming towards a Proinflammatory M1-like Phenotype in Experimental Autoimmune Myocarditis Development. *Sci Rep* 2016; 6: 21884 [PMID: 26899795 DOI: 10.1038/srep21884]
49 Hoeksema MA, de Winther MP. Epigenetic Regulation of Monocyte and Macrophage Function. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25: 758-774 [PMID: 26983461 DOI: 10.1089/ars.2016.6695]
50 Zhou D, Yang K, Chen L, Zhang W, Xu Z, Zuo J, Jiang H, Luan J. Promising landscape for regulating macrophage polarization: epigenetic viewpoint. *Oncotarget* 2017; 8: 57693-57706 [PMID: 28915705 DOI: 10.18632/oncotarget.17027]
51 Yang Y, Wu XQ, Li WX, Huang HM, Li HD, Pan XY, Li XF, Huang C, Meng XM, Zhang L, Lv XW, Wang H, Li J. PSTPIP2 connects DNA methylation to macrophage polarization in CCL4-induced mouse model of hepatic fibrosis. *Oncogene* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29993036 DOI: 10.1038/s41388-018-0383-0]
52 Chen X, Barozzi I, Termanini A, Prosperini E, Recchiuti A, Dalli J, Mietton F, Matteoli G, Hiebert S, Natoli G. Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages. *Proc Natl Acad Sci* USA 2012; 109: E2865-E2874 [PMID: 22802645 DOI: 10.1073/pnas.1121131109]
53 Hsu AT, Lupancu TJ, Lee MC, Fleetwood AJ, Cook AD, Hamilton JA, Achuthan A. Epigenetic and transcriptional regulation of IL4-induced CCL17 production in human monocytes and murine macrophages. *J Biol Chem* 2018; 293: 11415-11423 [PMID: 29871928 DOI: 10.1074/jbc.RA118.002416]
54 Li H, Jiang T, Li MQ, Zheng XL, Zhao GJ. Transcriptional Regulation of Macrophages Polarization by MicroRNAs. *Front Immunol* 2018; 9: 1175 [PMID: 29892301 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01175]
55 Bala S, Csak T, Saha B, Zatsiorsky J, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 1378-1387 [PMID: 26867493 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.035]
56 Yang S, Li J, Chen Y, Zhang S, Feng C, Hou Z, Cai J, Wang Y, Hui R, Lv B, Zhang W. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF-κB pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29940270]
57 Banerjee S, Xie N, Cui H, Tan Z, Yang S, Icyuz M, Abraham E, Liu G. MicroRNA let-7c regulates macrophage polarization. *J Immunol* 2013; 190: 6542-6549 [PMID: 23667114 DOI: 10.4049/jimmunol.1202496]
58 Banerjee S, Cui H, Xie N, Tan Z, Yang S, Icyuz M, Thannickal VJ, Abraham E, Liu G. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation. *J Biol Chem* 2013; 288: 35428-35436 [PMID: 24151079 DOI: 10.1074/jbc.M112.426866]
59 Yuan X, Berg N, Lee JW, Le TT, Neudecker V, Jing N, Eltzschig H. MicroRNA miR-223 as regulator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 515-524 [PMID: 29969525 DOI: 10.1002/JLB.3MR0218-079R]
60 Sun Y, Qin Z, Li Q, Wan JJ, Cheng MH, Wang PY, Su DF, Yu JG, Liu X. MicroRNA-124 negatively regulates LPS-induced TNF-α production in mouse macrophages by decreasing protein stability. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 889-897 [PMID: 27063215 DOI: 10.1038/aps.2016.16]
61 Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 593-617 [PMID: 27959618 DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 146-153

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.146

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

基础研究 BASIC RESEARCH

七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘 宇, 楼群兵, 周振峰

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

周振峰, 浙江省人民医院麻醉科 浙江省杭州市 310014

单晓山, 住院医师, 主要从事麻醉方面的研究方向.

作者贡献分布: 此课题由单晓山与楼群兵设计; 研究过程由单晓山与刘宇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周振峰提供; 数据分析由刘宇与周振峰完成; 本论文写作由单晓山、刘宇及楼群兵完成.

通讯作者: 单晓山, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院麻醉科. sygm163@163.com
电话: 0579-85209661

收稿日期: 2018-11-08
修回日期: 2018-12-24
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

Xiao-Shan Shan, Yu Liu, Qun-Bing Lou, Zhen-Feng Zhou

Xiao-Shan Shan, Yu Liu, Qun-Bing Lou, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhen-Feng Zhou, Department of Anesthesiology, Zhejiang Province People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Shan Shan, Resident Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. sygm163@163.com

Received: 2018-11-08
Revised: 2018-12-24
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of sevoflurane on the migration and invasion of human colorectal cancer HCT116 cells, and to explore the underlying molecular mechanism.

METHODS

The effect of sevoflurane on the proliferation of HCT116 cells was examined by CCK-8 assay. Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of miR-34a in cells. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect the expression levels of MMP-2 and MMP-9 in cells.

RESULTS

The concentration of action of sevoflurane was determined to be 4% by CCK-8 assay. The expression of miR-34a increased by 79% after treatment of HCT116 cells with 4% sevoflurane for 4 h. After transfection with miR-34a inhibitor, the expression level of miR-34a in cells decreased by 81%. After sevoflurane intervention, the number of migrated cells decreased from 97.75 ± 16.10 to 36.60 ± 8.58, the number of invasive cells decreased from 64.22 ± 6.25 to 26.48 ± 3.10, the expression level of MMP-2 protein was down-regulated from 0.68 ± 0.11 to 0.24 ± 0.04, and the expression level of MMP-9 protein was down-regulated from 0.48 ± 0.07 to 0.13 ± 0.02. After inhibiting the expression of miR-34a, the number of migrated cells increased from 40.15 ± 9.02 to 88.65 ± 12.74, the number of invasive cells increased from 26.12 ± 3.02 to 59.24 ± 4.68, the expression level of MMP-2 protein was up-regulated from 0.22 ± 0.03 to 0.61 ± 0.09, and the expression level of MMP-9 protein was up-regulated from 0.14 ± 0.03 to 0.43 ± 0.06.

CONCLUSION

Sevoflurane inhibits the migration and invasion of human colorectal cancer HCT116 cells by up-regulating the expression of miR-34a, which may be related to the inhibition of MMP-2 and MMP-9 protein expression.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sevoflurane; miR-34a; Human colorectal cancer HCT116 cells; Migration; Invasion

Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF. Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 146-153
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.146

摘要

目的

研究七氟醚对人结直肠癌HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响, 并探讨其分子机制.

方法

以细胞计数法(CCK-8)检测七氟醚对HCT116细胞增殖能力的影响; 采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测细胞中miR-34a表达水平, Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力, 蛋白免疫吸附法(Western blot)检测细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotease, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达水平.

结果

通过CCK-8实验筛选出七氟醚的作用浓度为4%. 以4%七氟醚处理HCT116细胞4 h后miR-34a表达水平升高了79%. 转染miR-34a inhibitor后, 细胞中miR-34a的表达水平下降了81%. 七氟醚干预后迁移细胞数由(97.75±16.10)降低到(36.60±8.58), 侵袭细胞数由(64.22±6.25)降低到(26.48±3.10), MMP-2蛋白表达水平由(0.68±0.11)下调到(0.24±0.04), MMP-9蛋白表达水平由(0.48±0.07)下调到(0.13±0.02); 而抑制miR-34a的表达后, 迁移细胞数由(40.15±9.02)提高到(88.65±12.74), 侵袭细胞数由(26.12±3.02)提高到(59.24±4.68), MMP-2蛋白表达水平由(0.22±0.03)上调到(0.61±0.09), MMP-9蛋白表达水平由(0.14±0.03)上调到(0.43±0.06).

结论

七氟醚通过上调miR-34a的表达抑制人结直肠癌HCT116细胞的迁移和侵袭, 可能与下调MMP-2和MMP-9蛋白表达有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七氟醚; miR-34a; 人结直肠癌HCT116细胞; 迁移; 侵袭

核心提要: 七氟醚通过上调miR-34a的表达抑制人结直肠癌HCT116细胞增殖、侵袭和迁移, 而转染miR-34a inhibitor后逆转了七氟醚对HCT116细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用, 该过程可能与调控MMP-2和MMP-9蛋白表达水平有关.

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰. 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 146-153
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.146

0 引言

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, 在西方国家其发病率较高, 是第三大常见癌症[1]. 随着社会环境、饮食习惯和生活方式的改变, 我国结直肠癌的发病率亦呈逐年上升的趋势[2]. 结直肠癌的复发、浸润和转移是导致患者死亡的主要原因[3], 因此深入探究其发病和发展机制对结直肠癌的诊断、治疗和预后具有重要意义. 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)均属于基质金属蛋白酶家族, 可通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分参与肿瘤的浸润与转移. 七氟醚是临床上常用的吸入性麻醉药, 广泛应用于多种肿瘤切除手术的麻醉诱导和维持[4]. 近期研究显示, 七氟醚对胶质瘤、肺癌、骨肉瘤等肿瘤细胞的生长、凋亡、迁移和侵袭具有抑制作用[5-7]. 目前关于七氟醚对结直肠癌细胞生物学特性影响的研究尚无报道. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约为20 nt的非编码RNA, 在细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和迁移等过程中扮演重要角色. 研究显示, miR-34a在食管鳞状细胞癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞中发挥抑制细胞迁移和侵袭的作用[8,9]. 有报道称, 过表达miR-34a能够抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力[10]. 本研究以人结直肠癌HCT116细胞为研究对象, 观察七氟醚对HCT116细胞迁移和侵袭的影响, 及对miR-34a表达量的调控作用, 并探讨其作用的分子机制, 以期为七氟醚应用于结直肠癌的诊治提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞株HCT116(中国科学院上海生命科学学院细胞库); 七氟醚(美国Baxter公司); DMEM培养基、胎牛血清(美国Gibco公司); 胰蛋白酶、青霉素和链霉素(杭州四季青生物工程材料有限公司); Trizol

试剂、逆转录试剂盒(北京康为试剂有限公司); SYBR Green PCR Master Mix试剂盒(日本TaKaRa公司); miR-34a inhibitor和阴性对照inhibitor control(广州锐博生物科技有限公司); 引物合成及测序均由上海生工生物工程有限公司完成; Lipofectamine 2000转染试剂(美国Invitrogen公司); CCK-8试剂(碧云天生物技术研究所); PVDF膜(美国Abcam公司); 孔径8 μm的Transwell小室(美国Corning公司); Matrigel基质胶(美国BD公司); ECL化学发光检测试剂盒(美国Thermo Fisher公司); MMP-2抗体、MMP-9抗体、GAPDH抗体及二抗(美国CST公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人结直肠癌HCT116细胞培养在含10%胎牛血清的DMEM培养基(含100 U/L青霉素、100 U/L链霉素)中, 放置在体积分数为5%CO_2、37 ℃培养箱内培养, 每天观察细胞生长状态, 每隔1 d更换1次新鲜培养基. 待细胞生长汇合度达80%以上时, 用胰蛋白酶消化细胞, 进行传代培养, 取对数增殖期的细胞进行后续实验.

1.2.2 CCK-8检测七氟醚对细胞增殖能力的影响: 将处于对数生长期的HCT116细胞接种到96孔板中, 接种密度为1×10^4个/孔, 将细胞随机分为5组: 0%七氟醚组、1%七氟醚组、2%七氟醚组、4%七氟醚组、8%七氟醚组. 将各组细胞培养板分批次放入无菌密闭的玻璃箱中, 玻璃箱两侧壁分别安装进气口和出气口, 进气口连接麻醉机, 出气口连接麻醉气体监测仪. 0%七氟醚组细胞通入95% O_2-2.5% CO_2混合气体, 其余各组在此基础上分别通入1%、2%、4%、8%七氟醚, 5组细胞处理2、4、6 h时采用CCK-8检测细胞增殖能力, 即在各个时间点分别加入10 μL CCK-8溶液, 于37 ℃培养箱内孵育4 h, 使用酶标仪测定每孔细胞在450 nm处光密度值(OD值). 计算各组细胞增殖率, (实验组OD值-空白孔OD)/(对照组OD值-空白孔OD)×100%. 实验重复3次, 取均值.

1.2.3 细胞转染和分组: 转染前1 d将HCT116细胞接种到6孔板中, 接种密度为2×10^5个/孔, 放置于37 ℃培养箱内继续培养, 待细胞生长密度达40%-50%时, 分别将miR-34a inhibitor和inhibitor control转染至HCT116细胞, 将转染miR-34a inhibitor的细胞记为anti-miR-34a组, 将转染inhibitor control的细胞记为anti-NC组, 未转染的细胞记为Control组. 转染操作步骤严格参照Lipofectamine 2000转染试剂说明书进行, 转染后的细胞继续放置于37 ℃培养箱中培养.

各组细胞转染24 h后, 给予4%七氟醚处理4 h(根据七氟醚对细胞增殖影响及qRT-PCR检测实验, 筛选出的七氟醚作用浓度和时间), 分别记为Sevoflurane组、Sevoflurane+anti-NC组和Sevoflurane+anti-miR-34a组.

1.2.4 qRT-PCR检测miR-34a表达水平: 分别收集Control组、anti-NC组和anti-miR-34a组转染24 h的HCT116细胞, 以及4%七氟醚处理2、4、6 h的HCT116细胞, 采用Trizol试剂提取各组细胞中总RNA, 使用Nanodrop超微量核酸蛋白检测仪测定所提RNA的浓度和纯度. 参照逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 以cDNA为模板, 使用SYBR Green PCR Master Mix试剂盒, 以U6为内参, 进行实时荧光定量PCR扩增, 采用20 μL反应体系, 其中模板0.8 μL, 上下游引物各1 μL, 2×SYBR Green qPCR Mix 10 μL, 剩余以ddH2O补足20 μL. 反应条件为: 94 ℃ 预变性5 min, 94 ℃ 变性30 s, 58 ℃ 退火30 s, 72 ℃延伸30 s, 采用40个循环. 反应结束后分析U6和miR-34a阈值(Ct值), 以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算各组HCT116细胞miR-34a相对表达水平. 实验重复3次, 取均值. miR-34a引物: F-5'-CCCACTCACCGTACTAA-3'; R-5'-GTGGTTTCAAGGCCAGATGT-3'; U6引物: F-5'-AAACCGTTACCATTACTGAGTT-3'; R-5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3'.

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力: 取50 μL稀释后的Matrigel基质胶铺于Transwell小室的上室, 于37 ℃培养箱中静置30 min备用. 收集Control组、Sevoflurane组、Sevoflurane+anti-NC组和Sevoflurane+anti-miR-34a组HCT116细胞, 用不含血清的培养基重悬细胞, 调整细胞密度为2×10^5个/mL. 取200 μL细胞悬液加入到Transwell小室的上室, 下室加入600 μL含10%胎牛血清的完全培养液, 放置37 ℃培养箱培养24 h. 取出小室, 除去上室培养液, 以无水甲醇固定30 min. 使用棉签轻轻拭去上室残留细胞, 以0.1%结晶紫染色20 min, 吸去染色液, 在倒置显微镜下随机选取6个视野, 观察计数穿膜细胞数. 实验重复3次, 取均值, 以穿膜细胞数表示细胞侵袭能力. 同样的方法检测细胞迁移能力, 除Transwell小室的上室未用Matrigel基质胶包被外, 其余步骤均与侵袭实验相同. 实验重复3次, 取均值.

1.2.6 Western blot检测各组细胞蛋白表达水平: 收集各组待测HCT116细胞, 使用蛋白提取试剂盒提取各组细胞中总蛋白, 采用BCA蛋白浓度检测试剂盒对蛋白进行定量测定. 使用上样缓冲液与蛋白样品混合, 在沸水浴中加热变性. 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(10%分离胶和5%浓缩胶)进行电泳, 取50 μg蛋白样品加到上样孔, 电泳分离蛋白. 电泳结束后将凝胶上的蛋白转移至PVDF膜上, 在5%脱脂奶粉中封闭2 h. 分别加入1:500稀释的MMP-2一抗、1:500稀释的MMP-9一抗, 4 ℃过夜孵育. 再加入1:2000稀释的二抗, 室温孵育2 h.

表 1　不同浓度的七氟醚对HCT116细胞增殖率的影响(mean ± SD)

分组	浓度(%)	2 h	4 h	6 h
七氟醚	0	100.11 ± 4.34	99.84 ± 4.12	99.62 ± 4.33
	1	96.81 ± 4.09	94.37 ± 4.02	92.24 ± 3.55
	2	93.06 ± 3.63	88.14 ± 2.71[a]	81.01 ± 3.64[a]
	4	88.17 ± 2.14[a]	84.37 ± 3.27[a]	73.28 ± 2.52[a]
	8	82.34 ± 2.27[a]	75.76 ± 2.82[a]	64.34 ± 2.27[a]
F		12.696	21.726	53.750
*P*值		0.001	0.000	0.000

[a]*P*<0.05, 与0%七氟醚组比.

加入ECL显色液, 显影、定影, 以凝胶成像仪拍照, 以GAPDH为内参, 采用Image J图像分析软件分析条带灰度值, 以目的蛋白条带灰度值与GAPDH条带灰度值的比值表示目的蛋白表达水平. 实验重复3次, 取均值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据统计分析, 实验计量数据均采用mean±SD表示, 多组间差异比较采用单因素方差分析, 组间差异比较采用SNK-*q*检验分析, 其中以*P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 七氟醚对结直肠癌细胞增殖能力的影响 分别以0%、1%、2%、4%、8%的七氟醚处理结直肠癌HCT116细胞2、4、6 h, 以CCK-8检测细胞增殖能力, 结果如表1所示, 随着七氟醚浓度的升高HCT116细胞的增殖率逐渐降低. 4%和8%七氟醚组细胞在各个时间点增殖能力均受到明显抑制(*P*<0.05); 2%七氟醚组细胞从4 h开始增殖能力受到明显抑制(*P*<0.05); 1%七氟醚组细胞增殖能力无统计学意义(*P*>0.05). 结果说明七氟醚能够抑制直肠癌HCT116细胞增殖. 根据CCK-8实验, 后续选择4%七氟醚进行后续实验.

2.2 七氟醚上调结直肠癌细胞中miR-34a的表达 以4%七氟醚处理直肠癌HCT116细胞, 采用qRT-PCR检测细胞中miR-34a表达水平, 结果如图1所示, 与0 h组比, 处理4、6 h时HCT116细胞中miR-34a表达水平显著升高(*P*<0.05), 而处理2 h时HCT116细胞中miR-34a表达水平变化无统计学意义(*P*>0.05). 提示七氟醚能够促进HCT116细胞中miR-34a的表达. 根据qRT-PCR实验结果, 采用4%七氟醚处理4 h进行后续实验.

2.3 检测miR-34a inhibitor转染效率 与Control组比, anti-NC组HCT116细胞中miR-34a的表达水平无明显变化(*P*>0.05), anti-miR-34a组HCT116细胞中miR-34a的表达水平显著降低(*P*<0.05). 见图2. 说明在HCT116细胞中转染miR-34a inhibitor成功下调了miR-34a的表达.

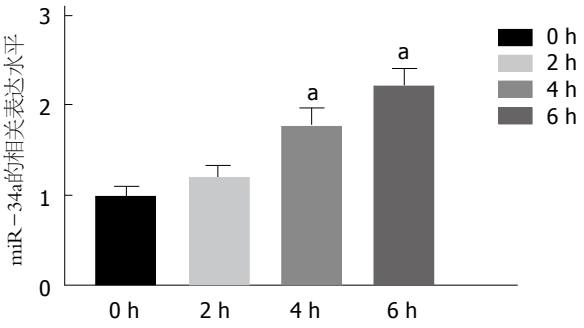


图 1　4%七氟醚处理直肠癌HCT116细胞对miR-34a表达的影响. [a]*P*<0.05, 与0 h组比.

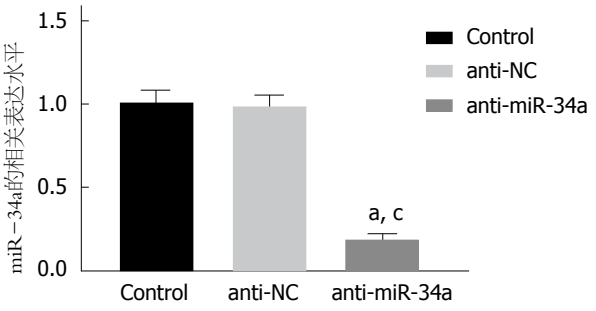


图 2　各组HCT116细胞中miR-34a表达水平比较. [a]*P*<0.05, 与对照组组比; [c]*P*<0.05, 与anti-NC组相比.

2.4 抑制miR-34a对七氟醚调节HCT116细胞迁移和侵袭的影响 成功下调HCT116细胞中miR-34a的表达后, 给予4%七氟醚处理4 h, Transwell实验检测结果显示(图3), 与Control组比, Sevoflurane组迁移和侵袭细胞数显著减少(*P*<0.05). 与Sevoflurane组比, Sevoflurane+anti-NC组迁移和侵袭细胞数无明显改变(*P*>0.05); 而Sevoflurane+anti-miR-34a组迁移和侵袭细胞数明显增多(*P*<0.05). 以上实验结果表明七氟醚能够抑制HCT116细胞迁移和侵袭, 而anti-miR-34a能够逆转七氟醚抑制HCT116细胞迁移和侵袭的作用.

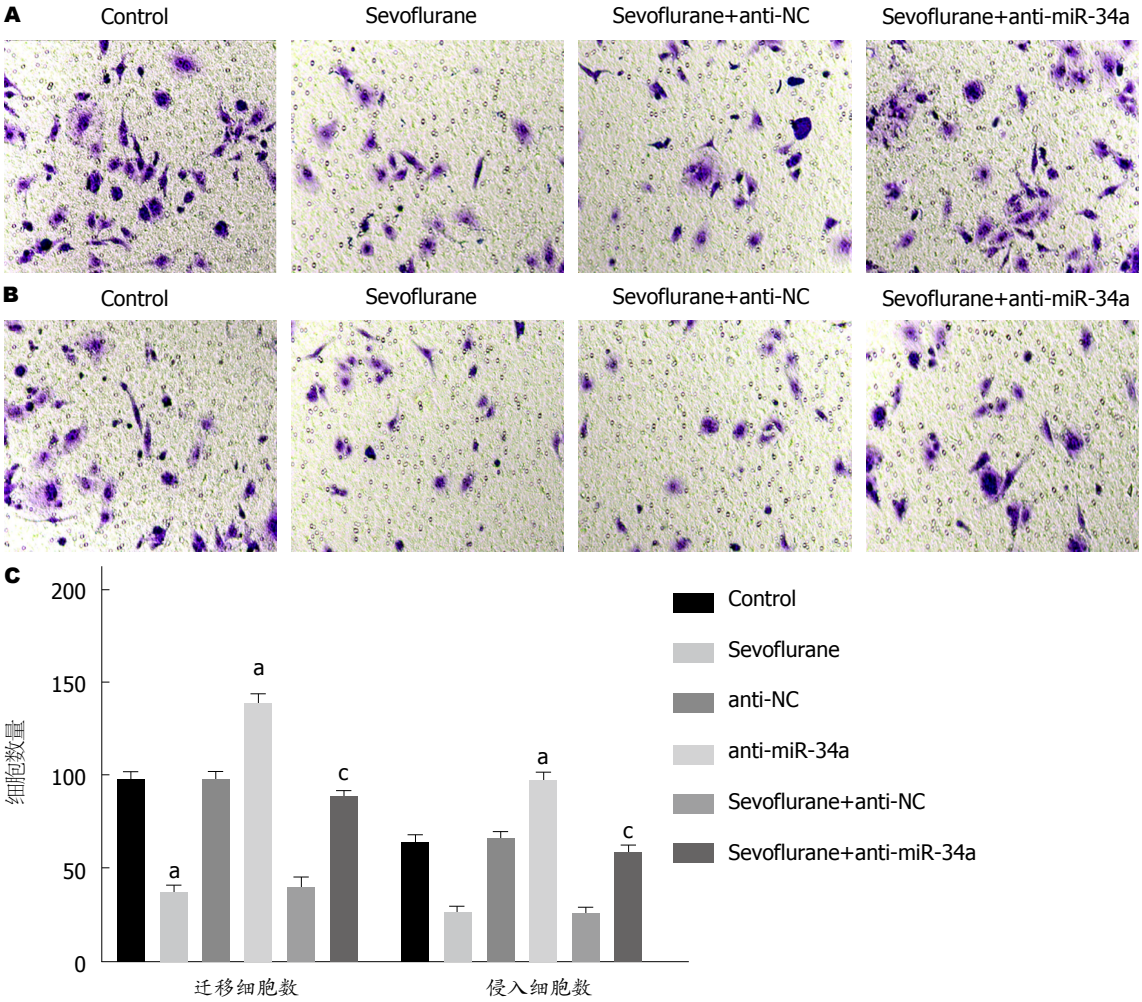


图 3　Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力. A: Transwell实验检测HCT116细胞迁移能力; B: Transwell实验检测HCT116细胞侵袭能力; C: 各组HCT116细胞迁移和侵袭细胞数比较. $^{a}P<0.05$, 与对照组比; $^{c}P<0.05$, 与Sevoflurane组比.

2.5 抑制miR-34a对七氟醚调节HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响　Western blot检测结果如图4, 与Control组比, Sevoflurane组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下调($P<0.05$). 与Sevoflurane组比, Sevoflurane+anti-NC组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平无明显改变($P>0.05$), 而Sevoflurane+anti-miR-34a组细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平明显上调($P<0.05$). 表明七氟醚能够抑制HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达, 而anti-miR-34a可回调七氟醚对MMP-2和MMP-9蛋白表达抑制的作用.

3 讨论

结直肠癌是全球范围内常见的消化系统恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和致死率, 目前已成为世界公共卫生问题之一[11]. 近年来结直肠癌的诊治水平得到一定的改善, 但结直肠癌患者术后多出现复发, 总体预后仍不能达到理想水平. 多项研究发现, 肿瘤发生转移是导致该情况的主要原因. 近期研究发现, 术中使用的麻醉药对多数肿瘤患者的生存率产生一定的影响[12]. 七氟醚是肿瘤切除手术中常用的吸入性麻醉药, 临床及基础研究发现, 七氟醚对肿瘤的生长及转移均具有一定程度的影响[13,14]. Liang等[15]人研究发现, 七氟醚能够通过抑制缺氧诱导因子-1α抑制缺氧诱导的肺癌细胞生长和转移. 黎真真等人以1%的七氟醚干预卵巢癌SKOV3细胞, 结果发现SKOV3细胞增殖、侵袭和迁移能力均明显受到抑制, 该过程与阻碍上皮间质转化过程及减轻干细胞特性有关[16]. 目前关于七氟醚对结直肠癌细胞转移和侵袭的研究鲜有报道. 因此本实验以不同浓度的七氟醚干预人结直肠癌HCT116细胞不同时间, 观察其对HCT116细胞增殖的影响, 筛选出其作用浓度为4%, 用于后续探究对HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响.

目前关于miRNA参与肿瘤的发病和进展引起众多学者的广泛关注[17,18]. 据报道, miR-34a在调控皮肤鳞状细胞癌、食管癌、肝癌等多种肿瘤细胞迁移和侵袭中扮演重要角色[19-21]. Luo等[22]研究发现长链非编码

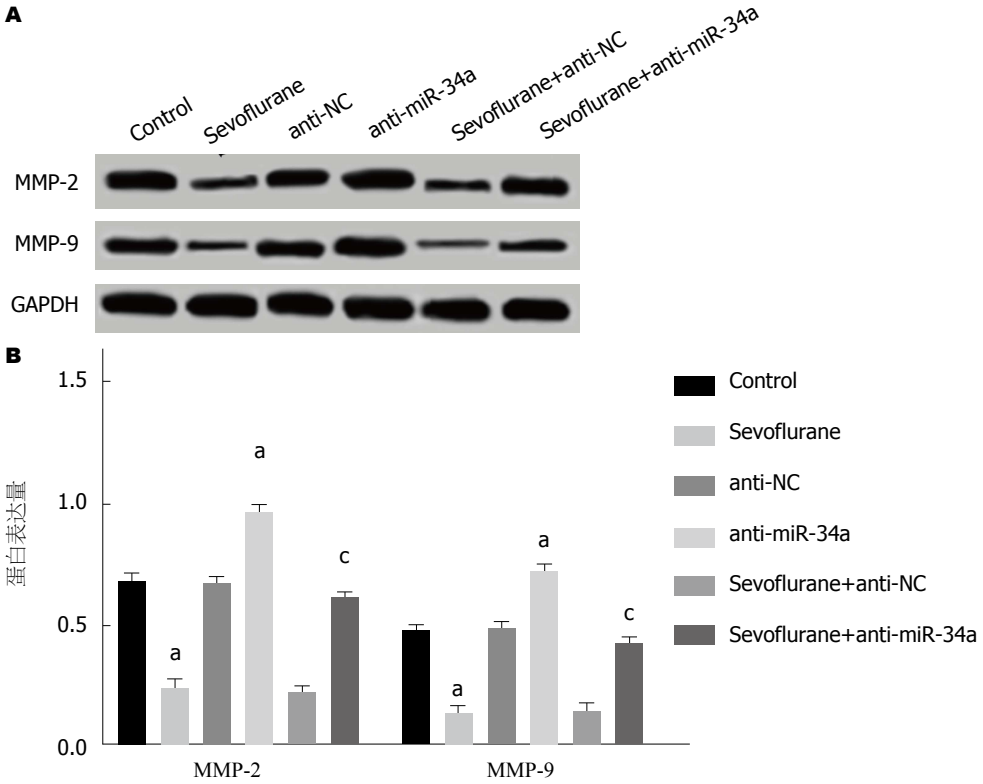


图 4　Western blot检测各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平. A: Western blot检测各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平; B: 各组HCT116细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达水平比较. $^{a}P<0.05$, 与对照组比; $^{c}P<0.05$, 与Sevoflurane组比.

RNA GAPLINC通过调节miR-34a/c-MET信号通路促进结直肠癌细胞的细胞迁移和侵袭. Chandrasekaran等[23]发现miR-34a通过下调高迁移率族蛋白盒1(HMGB1)的表达抑制人宫颈癌和结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 说明miR-34a能够调控结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力. 本实验发现, 4%的七氟醚处理HCT116细胞4 h后, miR-34a的表达水平显著升高. 提示七氟醚可能通过上调miR-34a的表达调控结直肠癌的迁移和侵袭. 为进一步验证该猜想, 本实验通过转染miR-34a inhibitor下调HCT116细胞中miR-34a的表达, 并以4%的七氟醚处理HCT116细胞4 h, 经Transwell实验检测发现, 七氟醚能够抑制HCT116细胞迁移和侵袭能力, 而下调miR-34a的表达联合七氟醚处理的细胞能够逆转七氟醚对HCT116细胞迁移和侵袭能力的抑制作用. 以上结果提示miR-34a参与了七氟醚抑制结直肠癌细胞迁移和侵袭的过程. 此外, 本实验检测了基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9表达水平, 发现七氟醚能够抑制MMP-2和MMP-9的表达, 而下调miR-34a可恢复七氟醚对MMP-2和MMP-9表达下调的作用. MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白水解酶家族中重要成员, 它们能够通过降解细胞外基质和基底膜等物质促进肿瘤细胞发生转移, 在肿瘤浸润、侵袭和转移中发挥至关重要的作用[24,25]. 本实验结果提示, 七氟醚通过上调miR-34a的表达, 抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力, 且该过程与下调MMP-2和MMP-9的表达有关.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率和致死率均处较高水平. 结直肠癌发生转移是导致预后不良的主要原因. 七氟醚是肿瘤切除手术中常用麻醉药, 多项研究发现, 七氟醚能够抑制肿瘤的生长和转移. 然而其具体作用机制目前尚不十分明确.

实验动机

本实验探究七氟醚对结直肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响, 并初步探讨其作用机制, 以期为临床上使用七氟醚治疗结直肠提供一定的实验基础.

实验目标

本实验探讨七氟醚对结直肠癌HCT116细胞侵袭和迁移能力的影响主要通过调控miR-34a的表达实现的, 且该过程与MMP-2和MMP-9的表达水平的变化有关. 本研究为进一步探究七氟醚对肿瘤侵袭和迁移的机制研究

奠定一定的理论基础.

实验方法

本实验主要通过qRT-PCR实验检测七氟醚对HCT116细胞中miR-34a表达的影响, CCK-8法检测七氟醚对细胞增殖能力的影响; 通过脂质体转染实验抑制细胞中miR-34a的表达; 通过Transwell实验检测对细胞侵袭和迁移能力的影响; Western blot检测对细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响.

实验结果

本实验结果显示, 七氟醚能够抑制结直肠癌HCT116细胞的增殖、侵袭和迁移, 且上调miR-34a的表达. 在此基础上转染miR-34a inhibitor抑制miR-34a的表达后, 七氟醚对细胞侵袭和迁移能力的抑制作用部分被逆转, 此外发现MMP-2和MMP-9蛋白表达水平发生变化.

实验结论

七氟醚能够抑制结直肠癌HCT116细胞侵袭和迁移, 其作用机制与上调miR-34a的表达, 抑制MMP-2和MMP-9蛋白表达有关, 为七氟醚对肿瘤侵袭和迁移的影响的分子机制探究奠定实验基础.

展望前景

本实验以不同浓度的七氟醚干预人结直肠癌HCT116细胞不同时间, 观察其对HCT116细胞增殖的影响, 筛选出其作用浓度为4%, 用于后续探究对HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]

2 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]

3 Zabijak L, Attencourt C, Guignant C, Chatelain D, Marcelo P, Marolleau JP, Treiner E. Increased tumor infiltration by mucosal-associated invariant T cells correlates with poor survival in colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1601-1608 [PMID: 26497850 DOI: 10.1007/s00262-015-1764-7]

4 Tokushige H, Kushiro A, Okano A, Maeda T, Ito H, Wakuno A, Nagata SI, Ohta M. Clinical evaluation of constant rate infusion of alfaxalone-medetomidine combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *Acta Vet Scand* 2018; 60: 50 [PMID: 30180855 DOI: 10.1186/s13028-018-0406-4]

5 Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857-1863 [PMID: 27840895 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2797]

6 Liang H, Gu M, Yang C, Wang H, Wen X, Zhou Q. Sevoflurane inhibits invasion and migration of lung cancer cells by inactivating the p38 MAPK signaling pathway. *J Anesth* 2012; 26: 381-392 [PMID: 22349744 DOI: 10.1007/s00540-011-1317-y]

7 杨波, 杨磊, 张兰. 七氟醚下调MMP-9抑制骨肉瘤细胞的生长和转移. 临床和实验医学杂志 2017; 16: 2110-2114 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.21.009]

8 Yang L, Song X, Zhu J, Li M, Ji Y, Wu F, Chen Y, Cui X, Hu J, Wang L, Cao Y, Wei Y, Zhang W, Li F. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2017; 51: 378-388 [PMID: 28534990 DOI: 10.3892/ijo.2017.4015]

9 Li G, Yao L, Zhang J, Li X, Dang S, Zeng K, Zhou Y, Gao F. Tumor-suppressive microRNA-34a inhibits breast cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52. *Tumour Biol* 2016; 37: 7481-7491 [PMID: 26678891 DOI: 10.1007/s13277-015-4623-4]

10 郝小军, 王传卓, 赵相轩. miR-34a对结肠癌细胞SW480增殖、迁移和侵袭能力的影响及机制探讨. 实用肿瘤学杂志 2017; 31: 193-198 [DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.03.001]

11 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]

12 严蕾, 陈玉培. 麻醉药物对肿瘤微转移影响及机制的研究进展. 医学研究生学报 2016; 29: 780-784 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.07.023]

13 Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 159 [PMID: 29415668 DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8]

14 周荻, 朱兰芳, 缪长虹. 不同麻醉和术后镇痛方法对大鼠原位肝癌切除术后辅助性T淋巴细胞免疫功能和肿瘤转移影响的比较. 中华麻醉学杂志 2014; 34: 19-23 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.01.006]

15 Liang H, Yang CX, Zhang B, Wang HB, Liu HZ, Lai XH, Liao MJ, Zhang T. Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1α. *J Anesth* 2015; 29: 821-830 [PMID: 26002230 DOI: 10.1007/s00540-015-2035-7]

16 黎真真, 邹定全. 七氟醚对卵巢癌干细胞特性及增殖、侵袭迁移能力的影响. 药物评价研究 2018; 41: 1030-1034 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.016]

17 毛玉娣, 丁西平, 王华. 微小RNA与胃癌关系的研究进展. 中国药理学通报 2016; 32: 756-760 [DOI: 10.3321/j.issn:0529-5807.2008.08.013]

18 Ganju A, Khan S, Hafeez BB, Behrman SW, Yallapu MM, Chauhan SC, Jaggi M. miRNA nanotherapeutics for cancer. *Drug Discov Today* 2017; 22: 424-432 [PMID: 27815139 DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.014]

19 Li S, Luo C, Zhou J, Zhang Y. MicroRNA-34a directly targets high-mobility group box 1 and inhibits the cancer cell proliferation, migration and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *Exp Ther Med* 2017; 14: 5611-5618 [PMID: 29285100 DOI: 10.3892/etm.2017.5245]

20 Shi H, Zhou S, Liu J, Zhu J, Xue J, Gu L, Chen Y. miR-34a inhibits the in vitro cell proliferation and migration in human esophageal cancer. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 444-449 [PMID: 26944831 DOI: 10.1016/j.prp.2016.02.019]

21 Zhou J, Zhou W, Kong F, Xiao X, Kuang H, Zhu Y. microRNA-34a overexpression inhibits cell migration and invasion via regulating SIRT1 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14: 6950-6954 [PMID: 29344126 DOI: 10.3892/

ol.2017.7090]
22 Luo Y, Ouyang J, Zhou D, Zhong S, Wen M, Ou W, Yu H, Jia L, Huang Y. Long Noncoding RNA GAPLINC Promotes Cells Migration and Invasion in Colorectal Cancer Cell by Regulating miR-34a/c-MET Signal Pathway. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 890-899 [PMID: 29427222 DOI: 10.1007/s10620-018-4915-9]
23 Chandrasekaran KS, Sathyanarayanan A, Karunagaran D. Downregulation of HMGB1 by miR-34a is sufficient to suppress proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 13155-13166 [PMID: 27456356 DOI: 10.1007/s13277-016-5261-1]
24 Webb AH, Gao BT, Goldsmith ZK, Irvine AS, Saleh N, Lee RP, Lendermon JB, Bheemreddy R, Zhang Q, Brennan RC, Johnson D, Steinle JJ, Wilson MW, Morales-Tirado VM. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer* 2017; 17: 434 [PMID: 28633655 DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y]
25 Li H, Qiu Z, Li F, Wang C. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis. *Oncol Lett* 2017; 14: 5865-5870 [PMID: 29113219 DOI: 10.3892/ol.2017.6924]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 154-159

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.154

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 常山县人民医院儿科 浙江省衢州市 324200

周晓兵, 衢州市人民医院儿科 浙江省衢州市 324000

程慧峰, 主治医师, 研究方向为儿科风湿性疾病及儿童消化方面等.

作者贡献分布: 此课题由程慧峰与姚燕平设计; 研究过程由程慧峰、姚燕平、余建华与陈青寿及周晓兵操作完成; 研究所用分析工具由余建华提供; 数据分析由程慧峰与姚燕平完成; 本论文写作由程慧峰完成.

通讯作者: 程慧峰, 主治医师, 324200, 浙江省衢州市常山县天马街道南滨江路6-1号, 常山县人民医院儿科. kung3303@163.com
电话: 0570-5018510

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2018-12-29
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-08

Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

Hui-Feng Cheng, Yan-Ping Yao, Jian-Hua Yu, Qing-Shou Chen, Xiao-Bing Zhou

Hui-Feng Cheng, Yan-Ping Yao, Jian-Hua Yu, Qing-Shou Chen, Department of Pediatrics, Changshan County People's Hospital, Zhangzhou 324200, Zhejiang Province, China

Xiao-Bing Zhou, Department of Pediatrics, Cangzhou People's Hospital, Zhangzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Feng Cheng, Attending Physician, Department of Pediatrics, Changshan County People's Hospital, No. 6-1, South Binjiang Road, Tianma Street, Changshan County, Zhangzhou 324200, Zhejiang Province, China. kung3303@163.com

Received: 2018-11-27
Revised: 2018-12-29
Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To explore the influencing factors and clinical features for pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux (GER) in children.

METHODS

A total of 139 children with pulmonary infection admitted to Changshan County People's Hospital from March 2015 to August 2017 were selected as an experimental group and 98 children who were examined at our hospital during the same period were selected as a reference group. All children were monitored for 24-h esophageal pH. The relationship between pulmonary infection and GER was analyzed, and Logistic regression method was used to analyze the influencing factors on them. The clinical features of children with pulmonary infection complicated with GER were summarized.

RESULTS

The number of reflux episodes, mean time to reflux, longest reflux time, acid elimination time, acid exposure time, Boix-Ochoa score, and GER positive rate in the experimental group were significantly higher than those in the reference group ($P < 0.05$ for all). Univariate analysis showed that the factors influencing pulmonary infection complicated with GER were age, severity of illness, chronic pharyngitis, and sedative drug use ($P < 0.05$ for all), but gender had no effect ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, severity of illness, chronic pharyngitis, and sedation drug use in children affected the occurrence of pulmonary infection complicated with GER ($P < 0.05$ for all). Of the 56 children with GER who developed pulmonary infection,

29 developed coughing, 21 developed galactorrhea, 11 developed vomiting, 8 developed crying and antifeedant, 6 developed choking, 5 developed wheezing, and 2 developed wheezing respiration. Among them, cough and galactorrhea were found in 13 cases, cough and vomit in 7 cases, cough and crying antifeedant in 6 cases, and cough and choking symptoms in 4 cases. There were 29 (51.79%) children with underlying diseases: 11 cases of laryngeal softening, 5 cases of milk allergy and congenital heart disease each, 3 cases of exercise retardation, 2 cases of funnel chest and esophageal hiatus each, and 1 case of malnutrition.

CONCLUSION

The incidence of GER in children with pulmonary infection is high, and age, severity of pulmonary infection, chronic pharyngitis, and sedative drug use are risk factors affecting their occurrence. There are many basic diseases in these children. GER should be considered in children with pulmonary infection who have clinical symptoms associated with cough, galactorrhea, vomiting, crying and antifeedant, choking, and wheezing.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lung infection; Gastroesophageal reflux; Influencing factors; Clinical features; Children

Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB. Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 154-159
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/154.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.154

摘要

目的

探讨小儿肺部感染合并胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)的影响因素并对其临床特征进行分析.

方法

选取2015-03/2017-08常山县人民医院收治的139例肺部感染患儿作为实验组, 选择同期于我院进行体检的98例儿童作为参照组. 对所有儿童进行24 h食管pH监测, 比较两组GER发生情况, 分析肺部感染与GER的关系并通过Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 观察肺部感染合并GER患儿的临床特征.

结果

实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均*P*<0.05). 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果显示影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均*P*<0.05), 患儿性别对肺部感染并发GER无影响(*P*>0.05); Logisitic回归分析结果表明, 患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况均可以影响肺部感染合并GER的发生(均*P*<0.05). 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 有29例(51.79%)患儿合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例.

结论

小儿肺部感染并发GER的发病率明显较高, 患儿年龄, 肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响其发生的危险因素, 且患儿多存在基础疾病; 肺部感染患儿临床伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现时可考虑GER.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肺部感染; 胃食管返流; 影响因素; 临床特征; 患儿

核心提要: 婴幼儿同时伴有肺部感染和胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)涉及呼吸、消化不同专科, 常得不到足够的关注; 本研究探讨了小儿肺部感染合并GER的影响因素, 并对其临床特征进行了分析, 以期能为临床诊疗该类患儿提供一些新思路.

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵. 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 154-159
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/154.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.154

0 引言

肺部感染主要是由感染、免疫或药物引起的肺实质炎症, 其中肺炎最为典型, 常见于不足3岁的婴幼儿, 若患儿不能得到及时有效的治疗容易引发其他不良并发症[1,2]. 胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)主要是由于食管下端括约肌功能不全导致胃内容物反流入食管及其以上部位而引起上消化道功能紊乱性综合征, 大部分健康婴幼儿均会出现GER, 表现为呕吐和溢奶等症状, 可随着年龄的增长而有所缓解, 若症状持续

可能发展为病理性GER, 会严重影响小儿的生长发育[3,4]. 有研究表明, 肺部感染患儿如果不能得到及时有效的治疗容易并发严重的肠胃反流情况, 故临床上小儿肺部感染和GER常常联合出现, 但目前临床上相关的关注报道甚少[5,6]. 本研究将探讨小儿肺部感染合并GER的影响因素并对其临床特征进行分析, 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-08常山县人民医院收治的139例肺部感染患儿作为实验组, 选择同期于我院进行体检的98例儿童作为参照组, 本研究已得到我院伦理委员会已许可. 纳入标准: (1)实验组患儿均符合以下诊断标准: 有咳嗽发热、呼吸表浅和鼻翼煽动等临床症状; X线片或CT检查发现肺部有片状和斑片状阴影. 参照组患儿均未检出上述症状; (2)年龄不超过6岁; (3)经小儿家属同意并已签署知情同意书者; (4)排除有GER史者; (5)排除合并鼻炎、哮喘等其他呼吸系统疾病者; (6)排除研究前一周有使用影响胃酸分泌及胃肠动力药物史者; (7)排除并有其他严重脏器疾病者. 其中实验组男57例, 女82例, 年龄0.5-6岁, 平均年龄2.57岁±1.82岁, 平均病程3.25 wk±1.14 wk, 平均体重11.68 kg±4.92 kg, 肺部感染程度为轻型95例, 重型44例. 参照组男43例, 女56例, 年龄0.4-5.9岁, 平均年龄2.61岁±1.85岁, 平均体重11.71 kg±4.98 kg. 两组一般资料比较无明显差异, 有可比性(P>0.05).

1.2 方法 详细记录所有研究对象的各项临床资料, 利用产自美国Sandhill公司的BioSTAR pH值动态监测仪对两组研究对象的食管内pH值进行24 h监测, 观察记录两组研究对象反流(pH值小于4)次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸清除时间、酸暴露时间百分率(总酸暴露时间除以监测时间)、Boix-Ochoa计分(上述指标的总积分)及GER阳性率(GER阳性: Boix-Ochoa计分大于11.99, 且酸暴露时间百分率大于4%). 观察肺部感染并发GER患儿的各项临床特征, 并记录其年龄及性别、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用等各项情况. 对患儿进行相应的治疗, 待其症状消失或好转出院后进行为期半年的随访记录.

统计学处理 数据分析用SPSS 22.0软件, 用%表示计数资料, 通过χ^2检验进行组间比较; 用mean±SD表示计量资料, 应用t检验比较两组小儿反流发生情况, 通过Logisitic回归分析GER合并肺部感染发生的影响因素. 当P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组反流发生情况比较 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均P<0.05). 见表1.

2.2 小儿肺部感染并发GER的单因素分析 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果显示影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均P<0.05), 患儿性别对肺部感染并发GER无影响(P>0.05). 见表2.

2.3 小儿肺部感染并发GER影响因素的Logistic回归分析 以肺部感染合并GER发生作为因变量, 将患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况进行赋值建立回归方程模型. 分析结果显示, 上述指标均可以影响小儿肺部感染合并GER的发生(均P<0.05). 见表3.

2.4 肺部感染并发GER患儿的临床特征 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 此外, 有29例(51.79%)患儿合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例.

3 讨论

肺部感染为小儿常见的一种呼吸系统疾病, 患儿一般表现为咳嗽、呼吸困难及发热等, 病情较轻者一般症状不明显, 严重者可并发其他一些并发症[7]. GER多发于器官未发育健全的婴幼儿, 多数为无明显症状的生理性现象, 若反流持续时间和频率增加可转为病理性GER, 严重影响患儿的生长发育及营养情况[8,9]. 相关研究发现, 小儿肺部感染和GER联合发生的几率较大, 其中肺部感染患儿如果不能得到良好的治疗效果, 会促使并发严重的肠胃反流情况; 而GER患儿没有得到及时有效的治疗措施, 也很容易出现肺部感染或其他一些呼吸系统疾病[10,11]. 因此, 探讨小儿肺部感染合并GER的临床特征及其影响因素, 对患儿的早期发现、早期治疗及预后具有重要意义[12].

本研究结果显示: 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均P<0.05). 可见肺部感染患儿更容易发生GER, 与林道炯对小儿肺炎合并胃食管反流的影响因素分析结果一致[13], 原因可能是婴幼儿本身食管发育未健全容易发生GER, 而肺部感染的患儿由于具有一定的呼吸障

表 1　两组反流发生情况比较

分组	*n*	反流次数(次)	平均每次反流时间(min)	最长反流时间(min)	酸清除时间(min)	酸暴露时间百分率(%)	Boix-Ochoa计分(分)	GER阳性*n* (%)
实验组	139	7.25 ± 1.12	10.67 ± 5.32	23.48 ± 11.59	10.76 ± 5.87	4.61	47.65 ± 20.39	56 (40.29)
参照组	98	4.47 ± 1.65	2.06 ± 0.37	3.49 ± 0.28	1.57 ± 0.19	0.09	5.29 ± 2.32	19 (19.39)
t/χ^2		15.452	15.984	17.060	15.483	198.691	20.460	11.607
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　小儿肺部感染并发胃食管返流的单因素分析[*n* = 139, *n* (%)]

指标	*n*	肺部感染伴胃食管返流发生	χ^2	*P*值
年龄				
<6 mo	43	23 (53.49)	6.264	0.044
6 mo-1岁	64	25 (39.06)		
1-6岁	32	8 (25.00)		
性别				
男	57	22 (38.60)	0.115	0.735
女	82	34 (41.46)		
病情严重程度				
轻型	95	32 (33.68)	5.440	0.020
重型	44	24 (54.55)		
慢性咽炎				
是	37	20 (54.05)	3.972	0.046
否	102	36 (35.29)		
是否用过镇静药	41	23 (56.10)		
是	98	33 (33.67)	6.042	0.014
否				

表 3　小儿肺部感染并发胃食管返流影响因素的Logistic回归分析结果

指标	回归系数	Wals值(χ^2)	*P*值	OR(95%CI)
年龄	0.748	2.324	0.015	2.113 (0.808-5.526)
病情严重程度	1.642	15.166	0.000	3.682 (1.975-6.328)
慢性咽炎	1.024	3.986	0.009	2.713 (0.934-6.157)
镇静药使用	0.962	2.873	0.013	2.412 (0.861-5.734)

碍, 对食管侧压的耐受力较差, 加上常会伴有咳嗽和哭闹等症状, 极易增加腹内压力, 从而导致患儿腹腔压力差增加发生GER[14]. 此外, 对139例肺部感染患儿各项指标进行单因素分析, 结果发现肺部感染的患儿年龄越小、感染程度越严重、患有慢性咽炎及使用过镇静药物并发GER的几率越大(均*P*<0.05), 但患儿性别对肺部感染并发GER无影响(*P*>0.05); Logisitic回归分析结果也表明, 患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况均可以影响肺部感染合并GER的发生(均*P*<0.05). 小儿的年龄越小, 其胃贲门及食道下部括约肌的力量就越弱, 对食管侧压的耐受力也越差, 腹腔压力差容易出现不平衡状态, 从而极易使胃内容物发生返流[15]; 而婴幼儿肺部感染越严重, 容易出现低灌注及缺氧情况, 进而减弱胃食管蠕动及胃排空, 导致更容易出现GER; 有文献报道[16], 慢性咽炎与GER的发生密切相关, 酸性胃内容物反流容易损坏患儿的咽后部黏膜, 且可以通过诱导迷走神经使咽喉部发生痉挛; 此外, 镇静药物也可以减弱食道下部括约肌及胃食管蠕动能力, 从而增加GER的发生, 故肺部感染患儿要严格控制使用镇静药物剂量, 降低发生GER的风险[17,18].

肺部感染并发GER的患儿具有多种临床特征, 主要可表现为咳嗽及反胃等, 不明显表现可伴有吞咽困难及体重有所下降等. 本研究结果显示, 56例肺部感染并发GER的患儿中, 有29例出现咳嗽, 21例出现溢乳, 11例出

现呕吐, 8例出现哭闹拒食, 6例出现呛奶, 5例出现喘鸣, 2例出现喘息; 其中有13例同时存在咳嗽及溢乳症状, 7例同时存在咳嗽及呕吐症状, 6例同时存在咳嗽及哭闹拒食症状, 4例同时存在咳嗽及呛奶症状. 与王文建等[19]的研究结果类似, 可见肺部感染并发GER的患儿临床特征主要表现为咳嗽、溢乳及呕吐等. 肺部感染患儿由于炎症感染常可表现为呼吸困难和咳嗽, 并发GER的患儿由于胃食管反流物对咽喉部产生刺激作用, 会进一步加剧咳嗽或呕吐等咽喉部症状; 反流物到达口及鼻腔则会导致打喷嚏及鼻塞等症状, 严重者可能发生喘息甚至猝死; 反流物由咽喉到达肺和支气管时, 会导致支气管发生扩张等情况[20]. 此外, 本研究还发现56例肺部感染并发GER的患儿中有29例(51.79%)合并基础疾病: 11例喉软化, 牛奶过敏和先天性心脏病各5例, 3例运动发育迟缓, 漏斗胸和食道裂孔疝各2例, 营养不良1例, 可见肺部感染并发GER的患儿多存在基础疾病, 其中以喉软化最为常见, 小儿喉部结构或功能发生异常、发育及营养水平较差时均很容易引发GER或肺部感染. 通过发现肺部感染并发GER患儿一些主要的临床特征, 有利于患儿的早期发现及早治疗. 但本研究中具体哪些病例是由于肺部感染加重GER症状抑或GER引起肺部感染尚不能明确, 且本研究纳入病例数有限, 有待扩大病例数进一步深入研究探讨.

总之, 小儿肺部感染并发GER的发病率明显较高, 患儿年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响其发生的危险因素, 且患儿多存在基础疾病; 肺部感染患儿临床伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现时可考虑GER, 这对患儿的早期发现、早期治疗及预后具有重要作用.

文章亮点

实验背景

肺部感染患儿如果不能得到及时有效的治疗容易并发严重的肠胃反流情况, 故临床上小儿肺部感染和胃食管返流(Gastroesophageal reflux, GER)常常联合出现, 但目前临床上相关的关注报道甚少.

实验动机

本研究探讨了小儿肺部感染合并GER的影响因素, 并对其临床特征进行了分析, 旨在为临床诊疗该类患儿提供一些新思路.

实验目标

本研究通过比较肺部感染患儿及健康儿童GER发生情况, 分析肺部感染合并GER发生的影响因素并观察该类患儿的临床特征, 旨在为临床早期发现、早期治疗该类患儿提供客观参考.

实验方法

选取139例肺部感染患儿作为实验组, 98例健康儿童作为参照组. 对所有儿童进行24 h食管pH监测, 比较两组GER发生情况, 分析肺部感染与GER的关系并通过Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 观察肺部感染合并GER患儿的临床特征. 本研究的独特之处在于从单因素及Logisitic回归分析两者发生的影响因素, 并详细分析了其临床特征.

实验结果

本研究目的已经达到: 实验组的反流次数、平均每次反流时间、最长反流时间、酸消除时间、酸暴露时间百分率、Boix-Ochoa计分及GER阳性率均明显高于参照组(均$P<0.05$); 单因素分析和Logisitic回归分析结果发现影响肺部感染并发GER的因素为患儿的年龄、病情严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况(均$P<0.05$); 肺部感染并发GER的患儿主要伴有咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣等表现, 且有51.79%患儿合并基础疾病.

实验结论

本研究通过分析肺部感染与GER的影响因素及其临床特征, 发现肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素, 且肺部感染并发GER的患儿主要表现为咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣. 通过本研究结论, 证实了肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素. 肺部感染患儿并发GER的发病率明显较健康儿童高, 且与患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况等因素有关.

展望前景

本研究得出了肺部感染患儿的年龄、肺部感染严重程度、慢性咽炎及镇静药物使用情况是影响GER发生的危险因素, 肺部感染并发GER的患儿主要表现为咳嗽、溢乳、呕吐、哭闹拒食、呛奶及喘鸣的结果, 但研究的病例数相对有限且观察时间较短, 具体哪些病例是由于肺部感染加重GER症状抑或GER引起肺部感染尚不能明确, 后期仍需扩大病例数进一步观察研究. 未来需从肺部感染合并GER发生的作用机制、如何防治等方面进行研究. 后期研究需扩大研究的病例数及观察时间, 对影响肺部感染及GER发生的因素、作用机制、患者

临床表现等进行综合研究.

4 参考文献

1 罗燕军, 周晓勤. 儿童重症肺炎与胃食管反流关系的临床研究. 中国小儿急救医学 2013; 20: 530-532 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2013.05.031]
2 Kukulka M, Nudurupati S, Perez MC. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in pediatric patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 461-471 [PMID: 25525378 DOI: 10.2147/CEG.S67672]
3 王翠玲, 崔红, 杨丽君. 小儿胃食管反流病的诊断和治疗. 中国医刊 2013; 48: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2013.03.002]
4 Hegar B. Gastroesophageal reflux in infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014; 45 Suppl 1: 69-72 [PMID: 25423793]
5 Rosen R. Gastroesophageal reflux in infants: more than just a phenomenon. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 83-89 [PMID: 24276411 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2911]
6 陈全生. 胃食管反流与慢性咽喉炎探究. 心血管病防治知识(下半月) 2015; 26: 146-147
7 黄梅. 小儿肺炎支原体肺炎临床表现及发病机制分析. 中国妇幼保健 2014; 29: 223-225 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.02.24]
8 董佳璐, 尚占民. 胃食管反流病治疗的药物选择及注意事项. 临床内科杂志 2016; 33: 371-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.06.003]
9 Perry KA, Pham TH, Spechler SJ, Hunter JG, Melvin WS, Velanovich V. 2014 SSAT State-of-the-Art Conference: advances in diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 458-466 [PMID: 25519085 DOI: 10.1007/s11605-014-2724-9]
10 Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684-e1695 [PMID: 23629618 DOI: 10.1542/peds.2013-0421]
11 滕晋, 王一平, 王丹. 胃食管反流病与慢性咽炎关系的临床研究. 中医眼耳鼻喉杂志 2015; 5: 7-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9006.2015.01.004]
12 周春燕. 呼吸机相关性肺炎与胃食管反流的相关性分析. 海南医学院学报 2016; 22: 141-143 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150918.007]
13 林道炯. 小儿肺炎合并胃食管反流的影响因素分析. 广东医学 2016; 37: 1862-1863
14 陈卿奇, 羊文芳, 吴素江, 何文, 李威, 余勇, 吴亮, 张润顺. 海南西部地区胃食管反流病患者的临床特征及相关危险因素研究. 海南医学 2017; 28: 1067-1070 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.07.013]
15 苑丽双, 聂军红. 小儿肺炎合并胃食管反流发生现况及其影响因素调查. 临床肺科杂志 2017; 22: 2019-2021 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.11.023]
16 李磊. 反流性咽喉炎与胃食管反流病的关系研究. 中国伤残医学 2015; 30: 42-43 [DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.18.028]
17 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病的现状诊治难点及对策. 中华医学杂志 2016; 96: 988-992 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021]
18 李松霏, 李文波, 范飞飞, 刘晓峰. 难治性胃食管反流病的治疗进展. 胃肠病学 2017; 22: 439-442 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.07.014]
19 王文建, 徐建强, 郑跃杰. 伴肺部炎症的婴儿胃食管反流临床特征. 国际儿科学杂志 2015; 42: 713-715 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2015.06.031]
20 张国玲. 胃食管反流病患者的临床特征及其预后的影响因素分析. 中国综合临床 2016; 32: 1009-1012 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2016.11.012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 160-166

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.160

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李 平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾 畅, 邱 红

邢继成, 何玉杰, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红, 南京中医药大学附属八一医院检验科 江苏省南京市 210002

李平, 南京中医药大学附属八一医院肝病中心 江苏省南京市 210002

邢继成, 主管技师, 主要从事生化检验诊断方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、病例选择、样本取材、主要实验、数据分析及文章起草由邢继成完成; 临床资料整理由何玉杰、朱月蓉、楼小伟及顾畅完成; Child-Pugh分级评分由李平完成; 文章修改与审阅由邱红完成.

通讯作者: 邱红, 教授, 210002, 江苏省南京市秦淮区太平南路杨公井34标34号, 南京中医药大学附属八一医院检验科. mapleqh@126.com
电话: 025-80864159

收稿日期: 2018-11-02
修回日期: 2018-12-26
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Ping Li, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Ping Li, Liver Disease Center, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, 34 Yanggongjing, Taiping South Road, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. mapleqh@126.com

Received: 2018-11-02
Revised: 2018-12-26
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the association between serum lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) level and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS

A total of 269 patients with hepatitis B cirrhosis were selected as a case group, 157 patients with chronic hepatitis B selected as a disease control group, and 120 healthy subjects as a normal control group. Cirrhotic patients were divided into groups A, B, and C according to Child-Pugh classification. The venous blood was collected from each group and serum Lp-PLA2 level was detected by immunoturbidimetry. After propensity score matching (PSM), statistical analysis was performed to compare serum Lp-PLA2 levels between different groups.

RESULTS

The level of serum Lp-PLA2 was significantly higher in the liver cirrhosis group C (443.1 ng/mL ± 40.6 ng/mL) than in the liver cirrhosis groups A (208.5 ng/mL ± 84.6 ng/mL) and B (390.5 ng/mL ± 42.3 ng/mL) and the chronic hepatitis B group (154.3 ng/mL ± 54.1 ng/mL) ($P < 0.01$), in the liver cirrhosis group B than in the liver cirrhosis group A and the chronic hepatitis B group ($P < 0.01$), and in the liver cirrhosis group A than in the liver chronic hepatitis B group ($P < 0.01$). Similar results were also found between the chronic hepatitis B group and the healthy control group (119.1 ng/mL ± 19.8 ng/mL) ($P < 0.01$). The ROC curve showed that when chronic hepatitis B was used as the control group, the area under the ROC curve of liver cirrhosis was 0.852, and the diagnostic threshold was 262.5 ng/mL. When cirrhosis grade A was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade B was 0.969, and the diagnostic threshold was 311.5 ng/mL. When

cirrhosis grade B was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade C was 0.809, and the diagnostic threshold was 420.5 ng/mL.

CONCLUSION

The level of serum Lp-PLA2 increases with the progression of hepatitis B cirrhosis, which is helpful for judging the Child-Pugh classification of patients with hepatitis B cirrhosis. Serum Lp-PLA2 level can be used as a reference index for monitoring the course of hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipoprotein associated phospholipase A2; Hepatic B cirrhosis; Chronic hepatitis B; hypoxia; Child-Pugh

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H. Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 160-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.160

摘要

目的

探讨血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的关系.

方法

选择269例乙型肝炎肝硬化患者为病例组, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例为疾病对照组, 健康体检者120例为正常组, 肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组进行, 各组均抽取静脉血采用免疫散射比浊法检测其血清Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析进行筛选, 根据匹配结果对应的分组进行统计分析, 比较各组间的差异.

结果

肝硬化C组血清Lp-PLA2水平(443.1 ng/mL ± 40.6 ng/mL)明显高于肝硬化A组(208.5 ng/mL ± 84.6 ng/mL)、B组(390.5 ng/mL ± 42.3 ng/mL)和CHB组(154.3 ng/mL ± 54.1 ng/mL)(P<0.01), 肝硬化B组明显高于肝硬化A组和CHB组(P<0.01), 肝硬化A组明显高于CHB组(P<0.01), CHB组与健康对照组(119.1 ng/mL ± 19.8 ng/mL)相比差异显著(P<0.01); ROC曲线显示: 当对照组设为CHB对肝硬化的AUC为0.852, 诊断阈值为262.5 ng/mL; 对照组设为硬化A级对肝硬化B级的AUC为0.969, 诊断阈值为311.5 ng/mL; 对照组设为硬化B级对24例肝硬化C级的AUC为0.809, 诊断阈值为420.5 ng/mL.

结论

血清Lp-PLA2水平随乙型肝炎肝硬化的病程进展呈升高趋势, 有助于肝硬化Child-Pugh分级的判断, 血清Lp-PLA2水平的变化可作为乙型肝炎肝硬化病程监测的参考指标.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂蛋白相关磷脂酶A2; 乙肝肝硬化; 慢性乙型肝炎; 缺氧; Child-Pugh分级

核心提要: 本研究发现在排除基础因素的影响后, 血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平随着慢性乙型肝炎、肝硬化A级、肝硬化B级、肝硬化C级的进展逐步升高, 并应用ROC曲线评价其在乙肝肝炎肝硬化Child-Pugh分级中的诊断价值. Lp-PLA2水平升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关.

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红. 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 160-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.160

0 引言

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是心血管疾病中一种新发现的新型炎症标记物, 是冠脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CA)的独立危险因素, 可用于心血管疾病患病风险及患者预后判断[1], Lp-PLA2主要由成熟的巨噬细胞与淋巴细胞合成和分泌, 受炎症介质的调节[2], 参与血管病变, 与临床预后相关. 近年来, Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 我们发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病进展的过程中有增高的趋势, 目前, 肝硬化Child-Pugh分级是国内外应用最多的肝功能分级方法[3], 我们根据肝硬化Child-Pugh分级进行了分组研究, 旨在观察血清Lp-PLA2水平在乙肝肝硬化疾病进程中的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2018-07中国人民解放军第八一医院住院患者, 根据诊断标准[4]选取肝硬化组(liver cirrhosis, LC)269例, 其中男174例, 女95例, 年龄54(25-78)岁, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例, 其中男105例, 女52例, 年龄48(25-82)岁. 所有患者均有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染史(排除标准: 动脉粥样硬化、血液病, 代谢性疾病引起的肝脾肿大者,

结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎导致的腹水患者, 非门脉高压型上消化道出血者, 合并心力衰竭者, 合并原发肾功能不全者, 感染指标[超敏C反应蛋白(CRP)>8 mg/L、降钙素原(PCT)>0.5 ng/mL]纳入研究. 根据Child-Pugh分级标准[5]把肝硬化对应分为: 肝硬化A级(LC-A)(5-6分, 手术危险度小, 预后最好)、肝硬化B级(LC-B)(7-9分, 手术危险度中等)、肝硬化C级(LC-C)(≥10分, 手术危险度较大, 预后较差)三组. 健康对照组(healthy control, NC)120名来源于本院体检正常并排除其他慢性疾病的健康者. 其中男60名, 女60名, 年龄51(24-63)岁, 与病例组性别年龄无显著性差异. 本研究获得中国人民解放军第八一医院伦理委员会批准(81YY-KYLL-18-09).

1.2 方法 真空采血管, 肘静脉采血, 3000 r/min离心10 min分离血清冷冻保存, 统一检测其中Lp-PLA2水平和相关生化指标. Lp-PLA2检测采用南京诺尔曼(NORMAN)生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法; PCT检测采用深圳瑞莱生物工程有限公司试剂盒, 使用双向侧流免疫反应原理检测; CRP采用深圳国赛生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法检测. 实验严格遵照说明书步骤在同一实验室室温下进行, 均采用原厂提供的质控品. 相关肝功能、肾功能、血脂指标均采用西门子原厂试剂盒, 检测使用ADVIA2400型全自动生化仪, 凝血功能指标采用希森美康原厂试剂盒, 检测使用CS-5100型全自动凝血分析仪, 质控均采用伯乐质控品和临床靶值, 在检测前保证质控结果在控.

统计学处理 数据采用统计软件SPSS 22.0分析. 采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)统计学分析进行筛选, 根据匹配结果进行分组, 计量资料组间比较采用非参数检验; ROC曲线分析血清Lp-PLA2水平对肝硬化Child-Pugh分级患者的诊断效能, 并计算敏感性、特异性, 以Youden指数(敏感性+特异性-1)最大处为诊断界限值(cut-off值). 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Lp-PLA2与研究对象一般因素PSM结果 PSM前, Lp-PLA2阴性组和阳性组的年龄的分布有显著性差异, 在性别、吸烟史、糖尿病史、肾功能指标、血脂指标、高血压家族史和饮酒史中分布无显著差异, 结果见表1. PSM后, 结果见表2, 原Lp-PLA2阳性组217例, 阴性组209例, 共有171对病例匹配成功, 匹配后病例的年龄为53(25-82)岁, 各匹配因素在两组间都均衡可比(P>0.05), PSM匹配使用阈值(Match Tolerance)为0.05.

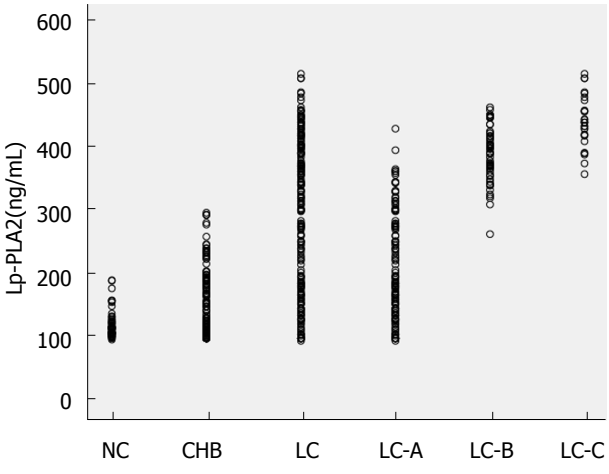


图 1 Lp-PLA2在健康对照组(NC)、慢性乙型肝炎组(CHB)和肝硬化组(LC)以及肝硬化分级中的比较散点图.

2.2 病例组与NC组Lp-PLA2结果比较 各组间Lp-PLA2水平: LC>CHB>NC(P<0.01), LC-C>LC-B>LC-A(P = 0.000), 均有递增趋势, 结果见表3和图1.

2.3 Lp-PLA2对肝硬化及分级的诊断价值 当对照组设为(1)CHB鉴别诊断肝硬化ROC曲线见图2A, ROC 曲线下面积(The areas under ROC curve; ROC-AUC)为0.852诊断效能有显著意义; 鉴别诊断肝硬化A级ROC曲线, ROC-AUC为0.686诊断效能无显著意义. (2)肝硬化A级鉴别诊断肝硬化B级ROC曲线见图2B, ROC-AUC为0.969诊断效能有显著意义. (3)肝硬化B级鉴别诊断肝硬化C级ROC曲线见图2C, ROC-AUC为0.809诊断效能有显著意义. ROC-AUC和判断阈值见表4.

3 讨论

CHB是全世界主要的公共卫生问题之一, 据世界卫生组织报道, 全球约20亿人曾感染过HBV, 其中2.57亿人为慢性HBV感染者, 每年约有89万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌[6,7], 在亚洲国家, CHB是肝硬化的主要病因, 发生肝硬化后患者5年生存率55%-84%[8]. 肝纤维化是肝硬化演变发展的一个重要阶段, 是继发于各种慢性致病因素引起的肝脏损伤和炎症后组织修复过程的代偿反应, 肝纤维化发生发展的过程中存在组织缺氧, 且缺氧贯穿于肝纤维化发生和发展的始终[9]. 氧化应激在肝纤维化过程中起着重要作用[10], 氧自由基介导肝纤维化的发生, 高水平的氧自由基还可激活炎症信号通路, 加剧细胞内炎症反应[11,12], 进一步促使肝纤维化的进展.

Lp-PLA2是磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)家族中的一员, 是第一个脑卒中预警标志物[13]. 近年来, 血清Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病方面, 对于在肝

表 1 匹配前Lp-PLA2阴性组和阳性组的基线情况

变量		Lp-PLA2(*n* = 426)		*P*值
		阴性组(*n* = 209)	阳性组(*n* = 217)	
年龄(岁)	18-40	39	25	
	40-	122	122	
	60-	49	78	0.042
性别	男	148	131	
	女	62	85	0.451
高血压家族史	是	22	31	
	否	188	185	0.510
饮酒史	是	43	45	
	否	167	171	0.608
吸烟史	是	48	46	
	否	162	170	0.689
肾功能	是	6	8	
	否	204	208	0.893
糖尿病	是	17	10	
	否	193	206	0.771
脂代谢	是	159	167	
	否	51	51	0.838

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度＜200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度≥200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN)≥8.2 mmol/L或肌酐(CRE)≥97 mmol/L为“是”, BUN＜8.2 mmol/L或CRE＜97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”. Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2.

硬化病程中的研究较少. 大量研究证实, 体内Lp-PLA2活化与氧化应激相关[14]. 长期慢性缺氧能够激活体内氧化应激系统, 介导活性氧和炎性介质大量释放, 随着机体的不断缺氧, 释放大量的自由基使Lp-PLA2表达上调[15], 上调的Lp-PLA2对ox-LDL诱导的肝损伤有保护作用[16]. Svetlov等[17]研究表明肝损伤后血清Lp-PLA2分泌增加, 其含量的增加, 可促进过氧化磷脂的清除, 防止进一步的肝损伤. Grypioti等[18]通过动物实验表明, Lp-PLA2对氧化应激所致的肝脏损伤有抑制作用, 并能促进肝脏的恢复.

我们在工作中发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病的进展过程中有增高的趋势, 故对其水平在乙型肝炎各个病程中的分布情况进行了初步研究. 为了排除一般基础因素的影响, 我们采用PSM统计分析了相关因素, 并根据PSM后对应的临床分组进行了比较分析. 研究结果表明, 在排除年龄、性别、烟、酒、糖尿病、肾功能异常、高血压家族史、脂代谢紊乱因素的影响下, Lp-PLA2水平随着CHB、肝硬化A级、B级、C级的进展逐步升高如图1所示. 血清Lp-PLA2在乙型肝炎肝硬化的病情进展中的升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关, 当机体缺氧后, 严重影响或损害线粒体功能, 释放大量的自由基使Lp-PLA2表达上调来抑制肝损伤, 与Svetlov等[17], Grypioti等[18]研究结果基本一致. 血清Lp-PLA2水平随乙肝肝硬化程度的增加而增加, 可预测肝纤维化的严重程度, 可用于临床动态监测.

本研究应用ROC曲线评价血清Lp-PLA2水平对乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的诊断价值, 并对其最佳诊断界值做了相关分析. 各组间ROC-AUC均大于0.75, CHB到肝硬化的阳性预测值达83.4%, 乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级组间的阴性预测值均达到了100%, 敏感性和特异性均达到了75%以上. 因此, 血清Lp-PLA2水平可作为肝硬化Child-Pugh分级各组区分的一个良好指标, 对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义.

文章亮点

实验背景

血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是导致肝硬化的主要病因, 组织缺氧贯穿于肝纤维化的发生发展, 自由基介导肝纤

表 2 匹配后Lp-PLA2两组基线情况比较

变量		Lp-PLA2(*n* = 342)		*P*值
		阴性组(*n* = 173)	阳性组(*n* = 169)	
年龄(岁)	18-40	26	23	
	40-	101	97	
	60-	46	49	0.068
性别	男	116	96	
	女	57	73	0.735
高血压家族史	是	14	14	
	否	159	155	0.785
饮酒	是	37	39	
	否	136	130	0.838
抽烟	是	39	33	
	否	134	136	0.918
肾功能	是	5	8	
	否	168	161	0.902
糖尿病	是	8	7	
	否	165	162	0.924
脂代谢	是	132	128	
	否	41	41	0.602

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度＜200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度≥200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN)≥8.2 mmol/L或肌酐(CRE)≥97 mmol/L为“是”, BUN＜8.2 mmol/L或CRE＜97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”. Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2.

表 3 倾向性评分匹配后病例组与健康对照组血清Lp-PLA2结果比较

分组	*n*	Lp-PLA2(ng/mL)	*P*值
NC	120	119.1 ± 19.8	
CHB	132	154.3 ± 54.1	0.004[b]
LC	210	290.9 ± 121.6	0.000[d]
LC-A	122	208.5 ± 84.6	0.000
LC-B	61	390.5 ± 42.3	0.000[f]
LC-C	27	443.1 ± 40.6	0.000[h]

[b]*P*<0.01, 与NC组对比; [d]*P*<0.01, 与CHB组对比; [f]*P*<0.01, 与LC-A组对比; [h]*P*<0.01, 与LC-B组对比. *P*值均由非参数Mann-Whitney *U*检验计算. NC: 健康对照组; CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级.

维化的进展. 长期慢性缺氧可以激活氧化应激系统, 体内Lp-PLA2活化也与氧化应激相关, 探讨乙肝肝硬化病程与Lp-PLA2是否存在关联.

实验动机

通过健康组、CHB组和肝硬化组的对比, 探讨Lp-PLA2在各组间的表达水平, 同时观察其在肝硬化Child-Pugh分级中的诊断效能.

实验目标

探究Lp-PLA2在乙肝肝硬化病程中的变化趋势以及在肝硬化Child-Pugh分级中临床意义.

实验方法

以乙型肝炎肝硬化患者为病例组, CHB为疾病对照组, 健康体检者为正常组, 将肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组, 采用免疫散射比浊法检测其血清

表 4 Lp-PLA2对肝硬化及肝硬化Child-Pugh分级的诊断效能

对照组/鉴别诊断组	Lp-PLA2阳性例数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	ROC-AUC值	判断阈值(ng/mL)
CHB/LC	169	72.0	89.6	83.4	60.1	0.852	262.5
LC-A/LC-B	114	98.3	85.4	53.5	100	0.969	311.5
LC-B/LC-C	88	78.6	76.3	30.7	100	0.809	420.5

CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级; ROC-AUC: ROC曲线下面积.

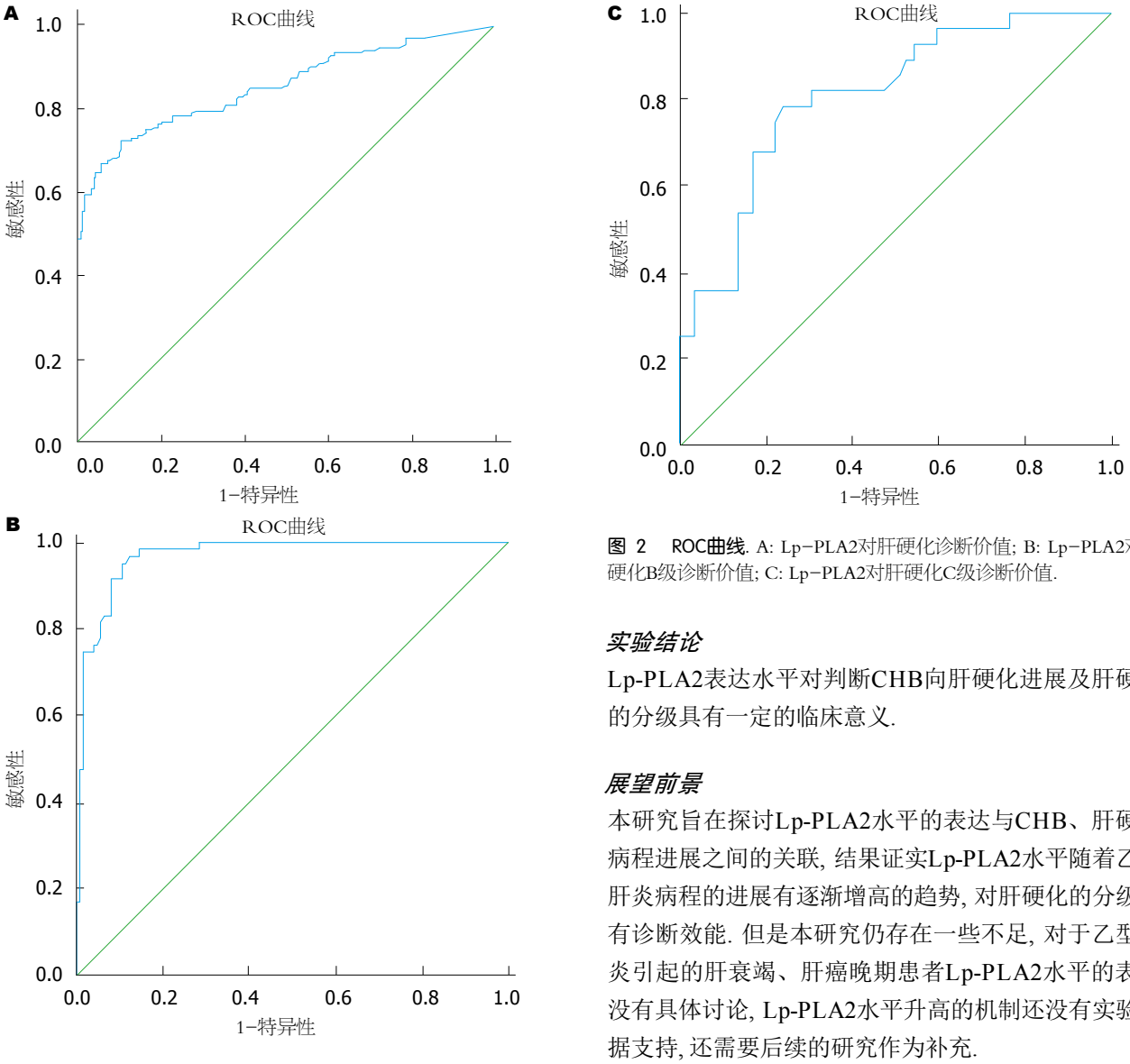


图 2 ROC曲线. A: Lp-PLA2对肝硬化诊断价值; B: Lp-PLA2对肝硬化B级诊断价值; C: Lp-PLA2对肝硬化C级诊断价值.

Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析排除基础因素的影响, 比较各组间的差异. 并用ROC曲线分析Lp-PLA2水平在肝硬化分级中的诊断效能.

实验结果

Lp-PLA2水平的表达随着CHB向肝硬化的病程的进展呈升高趋势, 各组间ROC 曲线下面积也均大于0.75.

实验结论

Lp-PLA2表达水平对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义.

展望前景

本研究旨在探讨Lp-PLA2水平的表达与CHB、肝硬化病程进展之间的关联, 结果证实Lp-PLA2水平随着乙型肝炎病程的进展有逐渐增高的趋势, 对肝硬化的分级具有诊断效能. 但是本研究仍存在一些不足, 对于乙型肝炎引起的肝衰竭、肝癌晚期患者Lp-PLA2水平的表达没有具体讨论, Lp-PLA2水平升高的机制还没有实验数据支持, 还需要后续的研究作为补充.

4 参考文献

1 Cai A, Li G, Chen J, Li X, Li L, Zhou Y. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 14 [PMID: 25879827 DOI: 10.1186/s12872-015-0001-9]

2 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶A2与超敏C反应蛋白及D-二聚体的相关性研究. 中华检验医学杂志

2014; 37: 227-229 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.03.016]
3 李坤平, 方永平, 廖锦岐. Child分级、MELD评分系统在胆囊炎合并肝硬化患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用评价. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 170-174 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.03.004]
4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
5 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913 DOI: 10.1002/bjs.1800600817]
6 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
7 World Health Organization. Hepatitis B. Available from: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
8 Tseng PL, Lu SN, Tung HD, Wang JH, Changchien CS, Lee CM. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2005; 12: 386-392 [PMID: 15985009 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00608.x]
9 Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782 [PMID: 17876548 DOI: 10.1007/s00535-007-2093-1]
10 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
11 Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1603-1616 [PMID: 20840865 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006]
12 Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, Sack MN, Kastner DL, Siegel RM. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011; 208: 519-533 [PMID: 21282379 DOI: 10.1084/jem.20102049]
13 Rawlins ML, La'ulu SL, Moon N, Roberts WL. Performance characteristics of an immunoturbidimetric assay for lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Chim Acta* 2009; 406: 66-70 [PMID: 19463805 DOI: 10.1016/j.cca.2009.05.010]
14 Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 73-83 [PMID: 18949548 DOI: 10.1007/s10557-008-6133-8]
15 李月春, 刘国荣, 闫洁. 缺氧对磷脂酶A2和脂蛋白相关磷脂酶A2及溶血磷脂酸的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2014; 2: 200-204 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.02.023]
16 Liu Z, Li H, Zheng Y, Gao Z, Cong L, Yang L, Zhou Y. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Result from the APAC Study. *Sci Rep* 2018; 8: 10127 [PMID: 29973631 DOI: 10.1038/s41598-018-28494-8]
17 Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, Crawford JM. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999; 30: 128-136 [PMID: 10385648 DOI: 10.1002/hep.510300122]
18 Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2580-2590 [PMID: 17410443 DOI: 10.1007/s10620-006-9728-6]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 167-174

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.167

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

D–二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓 峰, 洪军波, 周 迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

邓峰, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 南昌大学 江西省南昌市 330006

洪军波, 周小江, 南昌大学附属第一医院消化内科 江西省南昌市 330006

邓峰, 硕士研究生, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由邓峰与周小江设计; 文献检索与筛选由邓峰与周迷完成; 质量评价由陈智鑫与段敦柱完成; 资料提取由邓峰与洪军波完成; 统计分析和论文写作由邓峰与周小江完成

通讯作者: 周小江, 副教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. yfyzxj1970@163.com
电话: 0791–88692540

收稿日期: 2018–11–22
修回日期: 2018–12–20
接受日期: 2019–01–10
在线出版日期: 2019–02–08

Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Feng Deng, Jun-Bo Hong, Mi Zhou, Zhi-Xin Chen, Dun-Zhu Duan, Xiao-Jiang Zhou

Feng Deng, Mi Zhou, Zhi-Xin Chen, Dun-Zhu Duan, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Jun-Bo Hong, Xiao-Jiang Zhou, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Xiao-Jiang Zhou, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzxj1970@163.com

Received: 2018-11-22
Revised: 2018-12-20
Accepted: 2019-01-10

Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the prognostic value of D-dimer in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

Medline, EMBASE, Cochrane library, CBM, CNKI and other resources (from the date of their establishment to October 2017) were searched systematically. Eligible cohort studies on the predictive value of D-dimer in AP patients were collected. Quality assessment and data extraction were performed in those clinical trials in line with the inclusion criteria. Meta Disc software was applied to carry out meta-analysis.

RESULTS

Eight studies were included in the quantitative analysis. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio with corresponding 95%CI for prediction of severity of AP were 0.80 (0.74-0.80), 0.75 (0.72-0.79), 3.17 (2.74-3.66), and 0.30 (0.23-0.38), respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.8345 (diagnostic odds ratio = 11.47; 95%CI: 8.06-16.33), albeit with no significant heterogeneity ($Q = 4.57$, $I^2 = 0.0\%$, $P > 0.1$).

CONCLUSION

D-dimer has the potential to serve as a prognostic marker on admission for differentiating disease severity of AP.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; D-dimer; Prognosis; Meta-

analysis

Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ. Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 167-174
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.167

摘要

目的

探讨D-二聚体对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者预后预测价值.

方法

计算机检索Medline、EMBASE、Cochrane图书馆、CBM网络版和CNKI等数据库, 收集D-二聚体水平升高对AP患者预后影响的临床研究, 对符合纳入标准的研究进行质量评价和资料提取后, 采用MetaDisc软件进行Meta分析.

结果

共纳入8项关于D-二聚体对AP患者预后的研究. Meta分析结果显示: D-二聚体对于AP患者严重程度的预测价值合并的敏感度为0.80(95%CI: 0.74-0.80), 特异度为0.75(95%CI: 0.72-0.79), 阳性似然比为3.17(95%CI: 2.74-3.66), 阴性似然比为0.30(95%CI: 0.23-0.38), 合并的受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345(诊断比值比 = 11.47; 95%CI: 8.06-16.33), 且无显著的异质性($Q = 4.57, I^2 = 0.0\%, P > 0.1$).

结论

D-二聚体水平升高有助于早期鉴别不同严重程度的AP患者.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; D-二聚体; 预后; Meta分析

核心提要: 本研究荟萃分析了D-二聚体对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的预后预测价值, 表明D-二聚体预测AP患者严重程度有较高的敏感度、特异度和准确性. D-二聚体水平升高有助于临床早期鉴别不同严重程度的AP患者.

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江. D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 167-174
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.167

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的急腹症[1]. 大多数AP患者的病程呈自限性, 另有20%-30%的患者病情危重. AP的总体病死率为5%-10%, 而重度AP的病死率高达30%-50%[2]. 因此, 早期评估AP患者的严重程度, 有助于指导临床干预和预后.

炎症活动可以激活凝血系统, 降低抗凝系统的活性, 破坏纤溶系统的功能, 导致微血管血栓的形成[3-5]. 在AP患者中, 炎症过程中可产生大量细胞因子, 如白介素-6、白介素-18和肿瘤坏死因子等, 这种瀑布式炎症反应不仅可以导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征, 还可以激活内源性和外源性凝血系统, 破坏凝血系统和抗凝纤溶系统之间的平衡[6,7]. 轻症AP患者中, 可在胰腺微循环中形成血栓. 在重度AP患者中, 因严重的全身炎症反应, 可形成弥散性血管内凝血[8,9]. AP患者中, 凝血功能障碍与预后不良相关.

D-二聚体是纤维蛋白单体和凝血因子XIII相互连接后纤维蛋白的特异性降解产物. 临床上, D-二聚体主要用于协助判断深静脉血栓形成以及肺栓塞[10,11]. 在凝血系统激活后纤溶系统被激活, 导致纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物的增加, 如D-二聚体, 这和炎症指标的升高以及AP的病情发生发展明显相关. 多项研究表明D-二聚体可用于AP患者的预后, 包括死亡[12,13]、器官衰竭[13,14]、胰腺感染[15,16]和严重程度[17-24]. 但是, 尚无Meta分析系统的评估D-二聚体在AP患者中的预后价值.

1 材料和方法

1.1 材料 本Meta分析是按照PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)申明进行的[25]. 纳入与排除标准: (1)已确诊AP的患者, 使用D-二聚体作为检验指标; (2)观察终点为患者的预后指标; (3)可提取四格表数据; (4)排除纳入患者少于20例的研究; (5)排除重复数据、动物研究、综述、病例报道和会议摘要(补充材料表1).

1.1.1 数据库: 计算机检索Medline、EMbase、Cochrane图书馆、CBM网络版和CNKI等数据库, 检索时间均从建库至2017-10.

1.1.2 检索策略: 英文检索词: D-dimer or D-D, acute pancreatitis or pancreatitis or AP. 中文检索词: D-二聚体, 急性胰腺炎, 胰腺炎.

1.1.3 文献筛选: 文献筛选流程见图1.

1.2 方法

1.2.1 质量评价: 采用QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)[26]评价纳入研究的质量. 该评价工具包括4个部分: 病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况. 所有组成部分在偏倚风险方面都会被评估, 前3部分也会在临床适用性方面被评估.

表 1 纳入研究的基本特征

研究(年份)	研究类型	发表语言	总患者例数(男/女)	年龄, 岁	病因(胆源性/酒精性/高甘油三酯血症性/其他)	起入病至时间	D-二聚体检测时间	D-二聚体检测方法	D-二聚体的临界值, μg/L[1]	观察终点	敏感度/特异度/曲线下面积
余贤恩等[17](2012)	回顾性	中文	96 (77/19)	-(22-81)	-	-	入院24 h内	Optical turbidimetric test	616	严重程度	0.75/0.79/0.808
周慧慧等[18](2012)	回顾性	中文	166 (104/62)	45 (15)	-	72 h内	入院24 h内	-	418	严重程度	0.81/0.74/-
Lu等[19](2014)	前瞻性	英语	173 (105/68)	48.45 (-)	93/18/38/24	96 h内	入院时	-	670	严重程度	0.83/0.68/0.81
林梦娟等[20](2015)	-	中文	205 (104/101)	52.3 (-)	85/27/61/32	120 h内	入院48 h内	-	2660	严重程度	0.78/0.75/0.83
Ning等[21](2015)	-	英语	106 (72/34)	51.73 (-)	30/45/31/0	24 h内	入院24 h内	ELISA	>910	严重程度	0.62/0.84/0.747
Cécile等[22](2016)	前瞻性	英语	71 (48/23)	53.3 (-)	30/26/-/15	48 h内	入院时	ELISA	1474	严重程度	0.81/0.66/0.76
Paulina等[23](2017)	前瞻性	英语	69 (35/34)	69 (18)	35/18/7/9	-	入院24 h内	[2]	6550	严重程度	0.94/0.80/-
Ning等[24](2017)	-	英语	95 (65/30)	47.6 (15.5)	45/0/50/0	-	入院48 h内	[2]	>1870	严重程度	0.93/0.78/0.922

[1]不同研究中单位不同, 统一转换为μg/L; [2]凝血, 显色和免疫比浊法. LAT: 乳胶凝集试验.

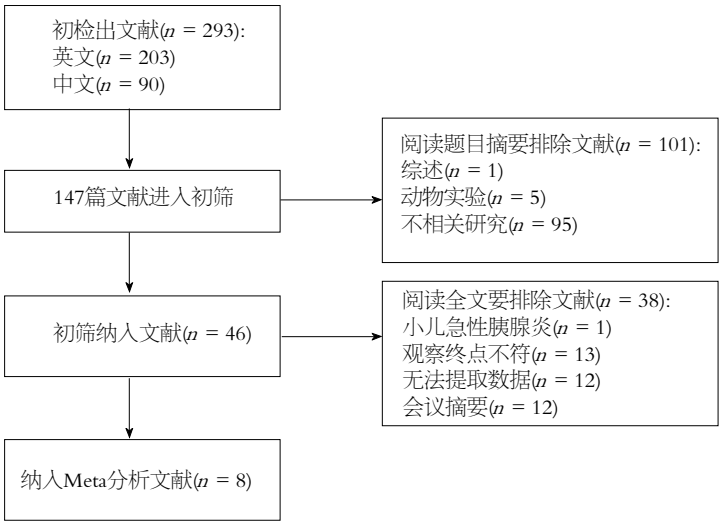


图 1 纳入研究的流程图.

1.2.2 资料提取: 由两位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行资料提取. 如有分歧, 通过讨论或由第三位研究者协助解决. 提取的资料包括: 第一作者、出版年份、出版语言、研究类型、年龄、性别、病因、发病到入院时间、检测D-二聚体的时间、方法和临界值、观察终点的定义和结果以及用于质量评估的信息.

统计学处理 采用合并的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比评估D-二聚体的预测价值. 构建合并的受试者工作曲线, 曲线下面积评估预测的准确性[27]. 采用DerSimonian and Laird随机效应模型进行Meta分析[28]. 各纳入研究结果间的异质性检验采用Cochran's Q test, 当P>0.10时则有统计学异质性[29]. 采用I^2 statistics评估研究中由于异质性产生的总变异的百分比, 当I^2>50%时则有统计学异质性[30]. 异质性的原因主要包括阈值效应和非阈值效应. 阈值效应采用Spearman相关系数分析, 当P<0.05表明存在阈值效应[31]. Meta回归分析和敏感性分析可进一步评估异质性. 使用Meta-Disc version 1.4 statistical software(西班牙马德里

表 2 纳入研究的敏感性分析

研究亚组	研究数(患者数)	敏感度	特异度	诊断比值比 (95%CI)	曲线下面积	*Q*	*P*值
所有研究	8 (981)	0.80	0.75	11.47	0.8345	4.57	0.7121
亚组							
前瞻性研究	3 (313)	0.83	0.71	10.14 (5.29-19.43)	0.8346	1.10	0.5573
高质量研究[1]	3 (313)	0.83	0.71	10.14 (5.29-19.43)	0.8346	1.10	0.5573
英语	5 (514)	0.80	0.75	11.57 (6.66-20.1)	0.8319	4.56	0.9508
研究例数>100例	4 (650)	0.78	0.75	10.75 (7.12-16.24)	0.8324	0.35	0.3901
临界值>1000 μg/L	4 (440)	0.83	0.76	13.89 (6.62-29.13)	0.8010	4.02	0.2598

[1]经QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)工具评价为高质量.

Ramon y Cajal医院临床生物统计学单位)进行统计学分析[32]. 使用STATA software(版本12.0; 德克萨斯州大学城Stata公司)进行Deek's漏斗图, 以评估发表偏倚[33]. 不对称的漏斗图且$P<0.05$表明存在发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 初检出相关文献203篇. 经阅读题目和摘要后排除157篇重复的、不相关的、综述或者动物研究. 进一步阅读全文后排除38篇研究, 最终纳入8篇研究进一步进行Meta分析. 纳入研究的流程图见图1.

2.2 纳入研究的基本特征 共981名患者纳入Meta分析. 纳入研究的基本特征见表1[17-24].

2.3 纳入研究的质量评价 当使用QUADAS-2工具评估8项研究的偏倚风险时, 5项研究显示病例选择和待评价试验存在问题, 主要原因是信息不清楚. 所有研究中金标准均存在问题, 病例流程和进展情况均没有问题. 此外, 当考虑适用性问题时, 所有研究中病例选择均适用, 待评价试验和金标准适用于一半的病例(补充材料图1和补充材料表2). 当对采用QUADAS-2评估的高质量研究进行亚组分析, 显示没有显著差异(表2).

2.4 统计分析的结果 D-二聚体水平升高对于AP的严重程度的预测的合并的敏感度为0.80(95%CI: 0.74-0.84), 合并的特异度为0.75(95%CI: 0.72-0.79), 合并的阳性似然比为3.17(95%CI: 2.74-3.66), 合并的阴性似然比为0.30(95%CI: 0.23-0.38)(图2和补充材料图2). 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345 (图3). 合并的诊断比值比为11.47(95CI: 8.06-16.3), 且无显著的异质性($Q = 4.57$, $I^2 = 0.0\%$, $P>0.1$)(图4). Spearman相关系数为0.238($P = 0.57$), 表明无阈值效应. Meta回归分析显示无显著的异质性($P>0.1$). 当D-二聚体>1000g/L时, 敏感性分析显示合并的敏感度为0.83, 特异度为0.76, 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8010, 合并的诊断比值比为13.89, 且无显著的异质性($Q = 4.02$, $P>0.1$). 敏感性分析的结果见表2. 漏斗图表明无发表偏倚($P = 0.29$)(图5).

3 讨论

血清D-二聚体在临床上检测方法简单, 应用广泛. 本研究表明D-二聚体可用于早期预测AP的严重程度. 纳入行Meta分析的研究一半为高质量, 且无显著的异质性. 不同研究得出不同的作为预后评价的D-二聚体的最佳临界浓度, 各研究间D-二聚体的浓度差别较大[17-24], 这导致D-二聚体的临床应用受限[34]. 本研究敏感性分析表明当D-二聚体＞1000 g/L时预测的准确度较高. 但是, 准确的D-二聚体的预测临界值尚未确定. 因此, 需进一步行前瞻性研究确定D-二聚体的临界值, 以更好的确定它的预后价值.

D-二聚体的检测时间大多为入院时或入院24 h内. 但是, 大多数研究没有报道患者发病到入院的时间. 有研究报道D-二聚体的升高在发病的早期, 发病第2或3天检测的D-二聚体的值已较前下降[23]. 因此, 检测时间的不同也影响D-二聚体的预测准确度. 建议以后的临床研究考虑本研究的结果, 需尽早纳入AP患者, 并在纳入研究后24 h内检测相关生物标记物.

本研究有以下局限性: (1)尽管无发表偏倚, 但本研究纳入的研究数少, 可能会影响结果的准确性; (2)尽管异质性分析表明纳入的研究无显著的异质性, 但由于各研究间不同的D-二聚体的最佳临界值、检测试剂和时间, 导致结果的临床应用受限; (3)本研究未将D-二聚体与其它预测的生化指标或者评分系统对比.

总之, 本研究首次系统分析了D-二聚体在AP患者中的预后预测价值. 本研究表明D-二聚体是一项简单、可重复的早期生化指标, 可用于预测AP的严重程度. 仍需进一步研究D-二聚体预测的最佳临界值, 并与其它预

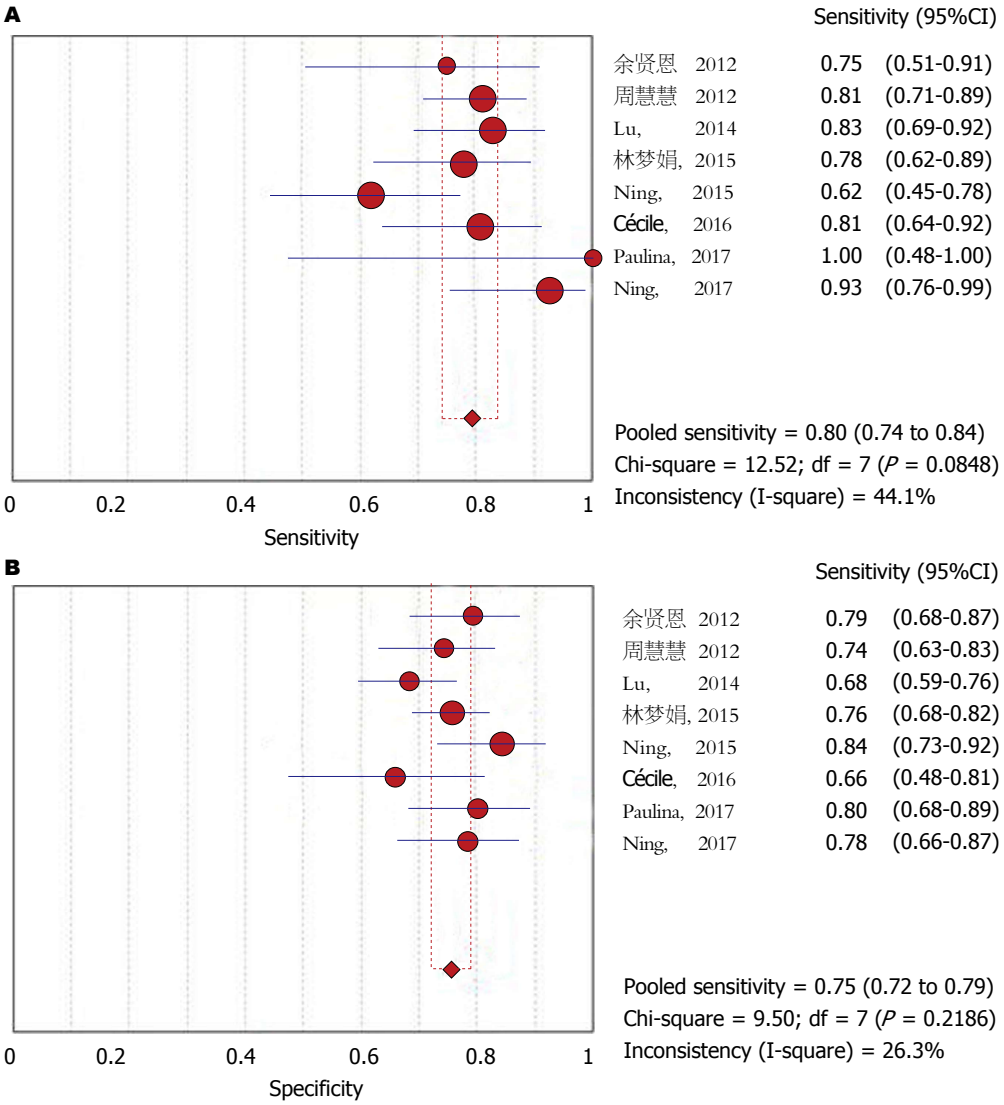


图 2 D-二聚体预测急性胰腺炎严重程度的敏感度和特异度. A: 敏感度; B: 特异度.

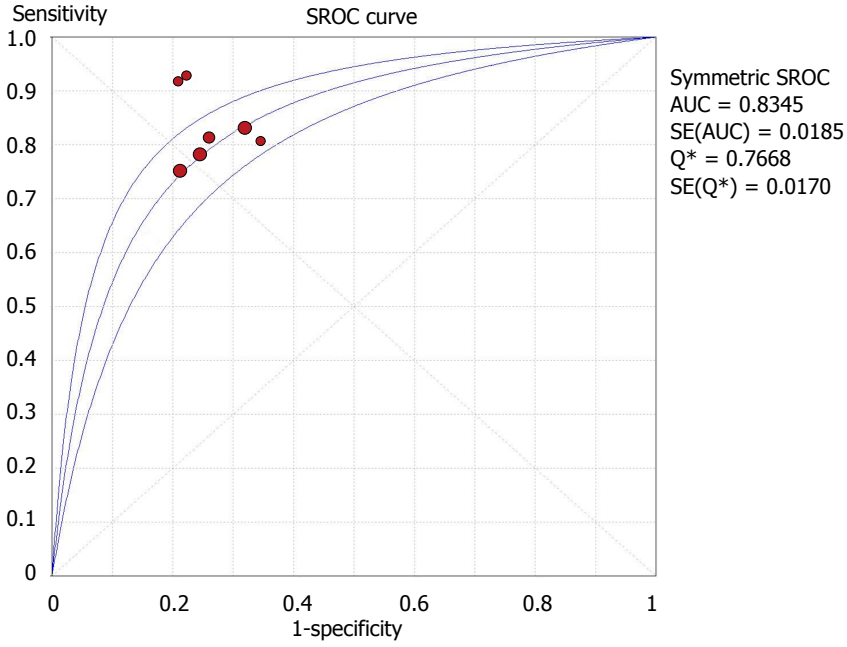


图 3 D-二聚体预测急性胰腺炎严重程度的受试者工作特征曲线.

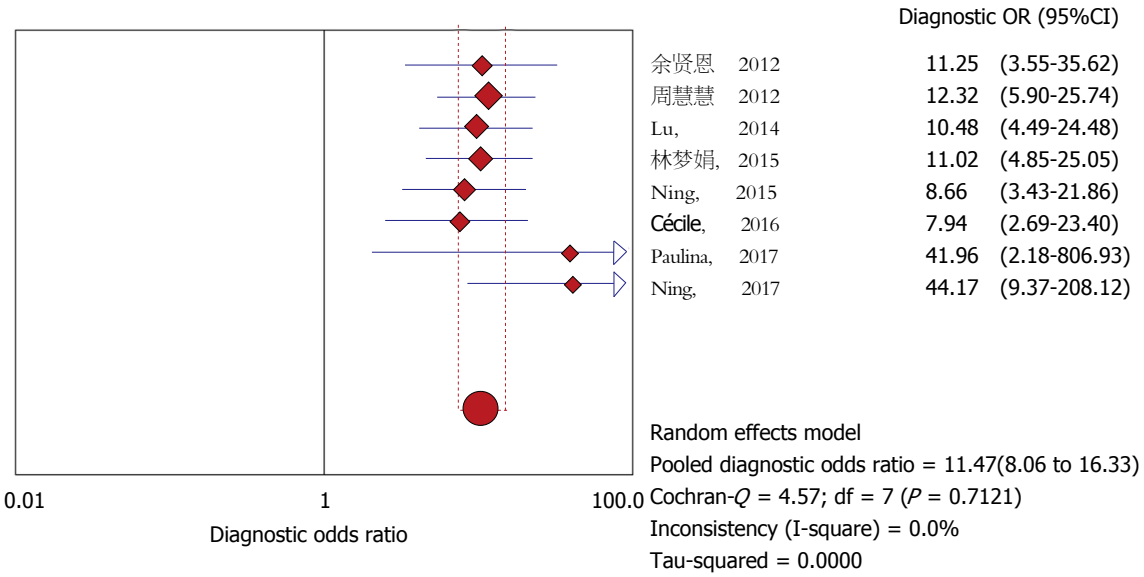


图 4 D-二聚体预测急性胰腺炎严重程度的诊断比值比.

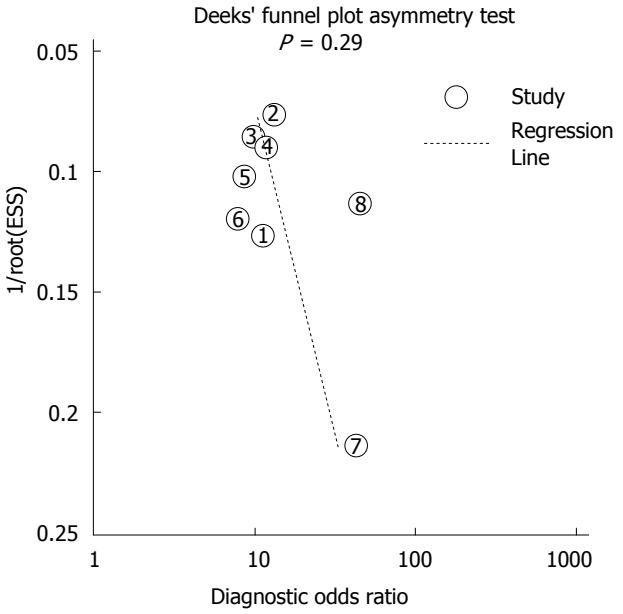


图 5 纳入研究的漏斗图.

测指标或评分系统联合, 以提高预测的准确度.

文章亮点

实验背景

D-二聚体是纤维蛋白单体和凝血因子ⅩⅢ相互连接后纤维蛋白的特异性降解产物. 多项临床研究表明D-二聚体和炎症指标的升高以及急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病情发生发展明显相关.

实验动机

在凝血系统激活后纤溶系统被激活, 导致纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物的增加, 如D-二聚体, 这和炎症指标的升高以及AP的病情发生发展明显相关. 多项研究表明D-二聚体可用于AP患者的预后, 包括死亡、器官衰竭、胰腺感染和严重程度. 但是, 尚无Meta分析系统的评估D-二聚体在AP患者中的预后价值.

实验目标

本研究首次以Meta分析的方式, 通过总结、分析以往文献, 进一步探讨D-二聚体对AP患者预后预测价值.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验并最终进行Meta分析.

实验结果

本研究对以往文献进行了Meta分析. 结果显示: D-二聚体对于AP患者严重程度的预测价值合并的敏感度为0.80, 特异度为0.75, 合并的受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8345(诊断比值比 = 11.47), 且无显著的异质性. 上述结果相比以往单一研究所获结果, 具有更高的循证医学价值.

实验结论

本研究表明D-二聚体水平升高有助于早期鉴别不同严重程度的AP.

展望前景

纳入文献质量不佳在客观上限制了本研究结果作为循证医学证据的质量. 各研究间D-二聚体的浓度差别较

Specificity

大, 这导致D-二聚体的临床应用受限. 因此, 仍需要进一步设计方法学水平更高、样本量更大的前瞻性研究, 以获得更进一步的研究成果.

4 参考文献

1 Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, DiBonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002]

2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

3 Danckwardt S, Hentze MW, Kulozik AE. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J Mol Med* (Berl) 2013; 91: 1257-1271 [PMID: 23955016 DOI: 10.1007/s00109-013-1074-5]

4 Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004; 47: 305-314 [PMID: 15063484 DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.10.015]

5 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]

6 Park J, Chang JH, Park SH, Lee HJ, Lim YS, Kim TH, Kim CW, Han SW. Interleukin-6 is associated with obesity, central fat distribution, and disease severity in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 15: 59-63 [PMID: 25434497 DOI: 10.1016/j.pan.2014.11.001]

7 Janiak A, Leśniowski B, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 203-207 [PMID: 26759626 DOI: 10.5114/pg.2015.50993]

8 Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 278-282 [PMID: 16048498 DOI: 10.1111/j.1365-2257.2005.00697.x]

9 Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K, Mikhailidis DP. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 15-20 [PMID: 17198180 DOI: 10.1097/01.mpa.0000240617.66215.d2]

10 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235 [PMID: 14507948 DOI: 10.1056/NEJMoa023153]

11 van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179 [PMID: 16403929 DOI: 10.1001/jama.295.2.172]

12 Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 87-92 [PMID: 16340749 DOI: 10.1097/01.mpa.0000226887.78698.2d]

13 Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 193-199 [PMID: 23600050 DOI: 10.7869/tg.2012.48]

14 Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, Djukic V, Stefanovic B, Stefanovic B, Milosevic-Zbutega G, Gregoric P. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-660 [PMID: 19436232 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a66860]

15 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 259-265 [PMID: 21667053 DOI: 10.1007/s00534-011-0414-5]

16 Ji L, Lv JC, Song ZF, Jiang MT, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 428-433 [PMID: 27498584 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60043-1]

17 余贤恩. 血液标志物与胰腺外炎症CT评分对急性胰腺炎严重性早期预测的比较. 世界华人消化杂志 2012; 20: 969-974 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i11.969]

18 周慧慧, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 张立伟. BISAP联合凝血指标对急性胰腺炎严重程度评估的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1638-1643 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i18.1638]

19 Ke L, Tong ZH, Li WQ, Wu C, Li N, Windsor JA, Li JS, Petrov MS. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e108 [PMID: 25380082 DOI: 10.1097/MD.0000000000000108]

20 林梦娟, 黄振鹏, 余保华. 血生化指标对急性胰腺炎严重程度早期预测价值的研究. 胃肠病学 2015; 20: 481-485 [DOI: 10.3969 /j.issn.1008-7125]

21 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]

22 Gomercic C, Gelsi E, Van Gysel D, Frin AC, Ouvrier D, Tonohouan M, Antunes O, Lombardi L, De Galleani L, Vanbiervliet G, Filippi J, Schneider S, Tran A, Hébuterne X. Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 980-985 [PMID: 27253234 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000654]

23 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18040753]

24 Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res* 2017; 45: 147-158 [PMID: 28222624 DOI: 10.1177/0300060516677929]

25 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006-1012 [PMID: 19631508 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005]

26 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]

27 Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1129-1135 [PMID: 14615004 DOI:

10.1016/S0895-4356(03)00177-X]
28 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]
29 Melsen WG, Bootsma MC, Rovers MM, Bonten MJ. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 123-129 [PMID: 24320992 DOI: 10.1111/1469-0691.12494]
30 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560 [PMID: 12958120 DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557]
31 Arends LR, Hamza TH, van Houwelingen JC, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Stijnen T. Bivariate random effects meta-analysis of ROC curves. *Med Decis Making* 2008; 28: 621-638 [PMID: 18591542 DOI: 10.1177/0272989X08319957]
32 Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31 [PMID: 16836745 DOI: 10.1186/1471-2288-6-31]
33 Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 882-893 [PMID: 16085191 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016]
34 Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. *Eur Surg Res* 2016; 56: 154-163 [PMID: 26934575 DOI: 10.1159/000444141]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 175-182

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.175

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

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

吴灵飞, 教授, 主任医师, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由李明凯与詹浩炼共同完成; 吴灵飞审校.

基金项目: 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2018-09-19
修回日期: 2018-11-26
接受日期: 2018-12-11
在线出版日期: 2019-02-08

Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

Ming-Kai Li, Hao-Lian Zhan, Ling-Fei Wu

Ming-Kai Li, Hao-Lian Zhan, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases of Ministry of Education and Guangdong Government, No. yuecaijiao[2015]286.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2018-09-19
Revised: 2018-11-26
Accepted: 2018-12-11
Published online: 2019-02-08

Abstract

Growth arrest-special transcript 5 (GAS5) is a long non-coding RNA (lncRNA), located on chromosome 1 of the human genome, and it plays an important regulatory role in biological processes such as cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion. Recent studies have shown that GAS5 is down-expressed in most tumor tissues, which is closely related to tumorigenesis, tumor development, and prognosis. A better understanding of the pathogenetic mechanisms and biologic functions of lncRNA GAS5 may offer novel opportunities for diagnosis and therapy of tumors. In this review, we summarize the latest research progress of lncRNA GAS5 in various human tumors.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; Growth arrest-special transcript 5; Tumor

Li MK, Zhan HL, Wu LF. Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 175-182
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/175.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.175

摘要

生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)属于长链非编码RNA, 位于人类基因组1号染色体上, 在细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物过程中起重要调控作用. 新近研究表明, GAS5在大多数肿瘤组织中低表达, 其与肿瘤发生、发展及预后密切相关. 探讨GAS5在肿瘤中的作用机制, 有望为我们提供肿瘤诊治的新思路. 本文就GAS5在肿瘤中的研究进展作一简述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 生长阻滞特异性转录本5; 肿瘤

核心提要: 本文就长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)在肿瘤中的研究进展作一综述. GAS5通过一系列复杂的机制参与多种肿瘤发生、进展、远处转移及化疗耐药的调控, 该lncRNAs有可能成为肿瘤防治的新型靶标.

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞. 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 175-182
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/175.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.175

0 引言

近年, 长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在肿瘤中的作用受到广泛关注. 有证据显示, lncRNAs参与了细胞多种生命活动并与肿瘤的发生及进展密切相关, 本文结合国内外最新报道, 对lncRNA生长阻滞特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)在各类肿瘤中的表达及作用作一综述.

1 LncRNA

LncRNA是一类长度在200 nt以上的非编码RNA, 一般分为反义长非编码RNA、内含子非编码RNA、基因间长非编码RNA、启动子相关长非编码RNA、非翻译区长非编码RNA等5类, 定位于细胞核或胞浆, 具有明显的时空特异性和组织特异性表达特点. LncRNA通过与相关蛋白、DNA或RNA结合, 主要以诱饵型(Decoyarchetype), 信号型(Signalarchetype), 指导型(Guidearchetype)及支架型(Scaffold-archetype)四种方式在表观遗传水平、转录水平及转录后水平调控靶基因的表达[1,2]. LncRNAs在肿瘤中的作用是近年生命科学领域的研究热点. 证据显示, lncRNAs参与细胞多种生命活动, 如X染色体沉默、基因组印记、转录调控以及核内运输等重要调控过程, 并与肿瘤的发生及进展密切相关[3].

2 LncRNAGAS5的发现和作用机制

GAS5属于lncRNA家族一员, 最早由Schneider等于1988年在鼠NIH3T3纤维原细胞中因细胞生长停滞后其表达增加而被发现[4], 目前认为与肿瘤生长[5], 血管重塑, 炎症反应等多种生物行为相关[6]. 在人体内, GAS5位于1号染色体长臂2区5带, 全长4087 bp, 由12个外显子及11个内含子组成, 其中外显子虽然有较短的开放阅读框, 但不具有编码蛋白质的能力. 内含子能编码10个C/D框小核仁RNA(sno RNAs), 是sno RNAs的宿主基因. GAS5除编码lncRNA外, 还编码小核仁RNA(snoRNA), microRNA(miRNA)和PIWI相互作用的RNA(piRNAs). 由于在7号外显子上存在可供选择的5'端供体拼接位点, 所以GAS5可通过剪切、拼接产生两种成熟形式的lncRNA: GAS5a和GAS5b, 其中GAS5b被认为是其主要转录物. LncRNA GAS5的1号外显子上有5'-TOP序列, 该序列以胞嘧啶为起始, 其生物学特征由5'-末端寡嘧啶RNA所决定. 其转录受雷帕霉素(mTOR)信号通路及无义介导的mRNA降解通路(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)调控. LncRNA GAS5表达水平在生长抑制(如饥饿状态下)细胞中有转录后积聚现象. 人剪接GAS5的开放阅读框很小, 它的终止密码子存在外显子中, 其转录子通过NMD途径进行翻译. 在快速生长的细胞, mTOR活性增加, 5'-TOP RNA的活跃翻译促使GAS5 转录子通过NMD途径迅速降解, 细胞内GAS5水平下降. 相反, 当细胞处于营养缺失而生长抑制时, mTOR活性降低, GAS5小开放阅读框翻译受阻, 抑制其翻译使得通过NMD降解的GAS5减少, 导致GAS5集聚而水平升高[5]. 此外, GAS5的表达亦受表观遗传调控, 其启动子区域因高甲基化而呈低表达[7].

文献报道, GAS5主要通过三种形式参与细胞生物学行为的调控: (1)GAS5作为诱饵与具有转录功能的调节蛋白如转录因子结合, 通过"滴定"的方式调节相关基因的转录激活或抑制. 如GAS5可折叠成一个次级RNA结构, 暴露出一个类似糖皮质激素受体结合元件的序列, 通过与糖皮质激素受体的DNA结构域结合而抑制糖皮质激素介导的生理功能[5]. Tani等[8]在人肾上皮细胞HEK293T中研究证实GAS5可通过竞争性结合糖皮质激素受体而影响糖皮质激素诱导的蛋白激酶及其下游信号分子cIAP、SGK1的表达[8], 并参与细胞增殖、离子通道以及细胞生长的调控. (2)GAS5亦可作为miRNA或剪切因子的诱饵, 模拟分子海绵的吸附作用, 通过靶向结合miRNA而负性调控miRNA下游靶基因的表达. Gu等[9]通过计算机软件分析出GAS5存在miR-23a的靶向结合位点, 通过RIP及双荧光素酶报告基因实验验证了GAS5与miR-23a的直接结合. 在乳腺癌MDA-MB-231细胞中发现GAS5可通过海绵样吸附作用降低胞内miR-23a水平, 促使ATG3表达及自噬活化并抑制肿瘤细胞生长. (3)GAS5参与基因转译的调控. Kim等[10]报道, GAS5可负性调节eIF4E下游靶基因c-Myc的翻译, 其机制与GAS5 lncRNA与c-Myc RNA直接结合、抑制c-Myc进入多聚核糖体有关. LncRNA GAS5在肿瘤中的表达及具体调控机制见表1.

3 GAS5与肿瘤的相关性研究

研究表明, LncRNA GAS5在大多数肿瘤如前列腺癌、

表 1 LncRNA GAS5在各种肿瘤中的表达及可能机制

肿瘤类型	GAS5表达水平	可能的调节机制	参考文献
神经胶质瘤	下调	GAS5/miR-18a-5p/neogenin通路	[11]
		GAS5/miR-222/bmf通路	[12]
甲状腺乳头状癌	下调	GAS5/miR-196a-5p/FOXO1/MIIP通路	[13]
		GAS5/miR-222-3p/PTEN通路	[14]
非小细胞肺癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN通路	[15]
		GAS5/miR-135b活化Hippo通路	[16]
乳腺癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN通路	[17]
		GAS5/miR-23a/ATG3通路	[9]
食管鳞状细胞癌	上调	GAS5/miR-301a下调CXCR4并使Wnt/β-catenin和NF-κB相关通路活化受阻(ECA109, TE-1, TE3, EC9706细胞株)	[18]
	下调	GAS5/miR-196a通路(EC109、KYSE150、KYSE450细胞株)	[19]
胃癌	下调	GAS5/miR-222/PTEN/Akt/mTOR通路	[20]
		GAS5/miR-23a/MT2A通路	[21]
		GAS5/YBX1/p21通路	[22]
肝细胞肝癌	上调	下调caspase-3, 上调bcl-2(Sk-Hep-1, BEL-7404, Huh7细胞株)	[23]
	下调	GAS5/miR-21上调PDCD4及PTEN的表达(Be7402、SMMC-7721、HCCLM3细胞株)	[24]
		下调波形蛋白的表达水平并抑制上皮细胞-间充质转化(HCCLM9、Huh7细胞株)	[25]
胰腺癌	下调	GAS5/miR-32-5p/PTEN通路	[26]
		GAS5/miR-181c-5p活化Hippo通路	[27]
结直肠癌	下调	GAS5/miR-182-5p/FOXO3a通路	[28]
		GAS5/miR-221通路	[29]
		使NF-κB and Erk1/2通路活化受阻并下调VEGF-A和IL-10的水平	[30]
膀胱癌	下调	GAS5/EZH2/miR-101通路	[31]
前列腺癌	下调	GAS5/E2F1/p27通路	[32]
		GAS5/miR-103/AKT/mTOR通路	[33]
肾细胞癌	下调	GAS5/miR-21/SOX5通路	[34]
卵巢癌	下调	介导炎症小体的形成	[7]
		活化线粒体介导的凋亡相关通路	[35]
宫颈癌	下调	GAS5/miR-21/PTEN/PI3K/Akt/mTOR通路	[36]
骨肉瘤	下调	GAS5/miR-221/ARHI通路	[37]
		GAS5/miR-203a活化PI3K/AKT/GSK3β信号传导并阻断NF-κB的信号传导	[38]
黑色素瘤	下调	下调MMP2的表达水平	[39]
弥漫大B细胞淋巴瘤	下调	下调膜联蛋白A2的表达水平	[40]

LncRNA: 长链非编码RNA; GAS5: 生长阻滞特异性转录因子5.

肾细胞癌、卵巢癌、宫颈癌、骨肉瘤等中呈低表达, 作为抑癌基因参与肿瘤发生、进展的调控[33-37], 但随着研究的深入, 也有学者报告GAS5在某些肿瘤如食管癌、肝癌中呈高表达, GAS5通过抑制凋亡扮演致癌基因角色[18,23], 这种看似矛盾的结果说明了GAS5调控机制的复杂性, 可能与肿瘤亚型、不同实验方法及细胞株生物学背景差异有关. 总之, 越来越多的证据表明GAS5与肿瘤易感性[23]、发生、发展、远处转移[11]及化疗耐药[15]密切相关, LncRNA GAS5有望成为潜在的肿瘤生物学标记物及治疗靶点.

3.1 GAS5与神经系统肿瘤 Liu等[11]检测10例正常人脑组织及32例神经胶质瘤组织中GAS5的表达水平, 结果显示在神经胶质瘤细胞U87、U251中GAS5表达水平明显低于正常脑组织. 在U251细胞中过表达GAS5可使细胞周期阻滞于G1期的比例提高约10%, 表明GAS5可抑制神经胶质瘤细胞的生长. 裸鼠实验证实, 过表达GAS5可使神经胶质瘤生长减慢约50%, 而干扰GAS5的表达则产生完全相反的效果, 提示GAS5在神经胶质瘤中扮演着抑癌基因角色.

研究表明GAS5的基因多态性与神经胶质瘤易感性有关. Yuan等[41]通过404位神经胶质瘤患者及820位健康中国人对比分析, 证实GAS5启动子区5 bp插入/缺

失多态位点rs145204276的Del/Del基因型比Ins/Ins基因型和Ins/Del基因型患神经胶质瘤的风险提高71%, 作者认为若检测出GAS5多态位点rs145204276为Del/Del基因型, 便应及时告知患者远离放射线等致癌环境并加强随访. Zhao等[12]发现GAS5可通过“海绵样”作用吸附miR-222, 诱导肿瘤抑制因子Bcl-2修饰因子(bmf)和Plexin C1的表达从而抑制肿瘤细胞生长. 体外裸鼠实验亦证实过表达GAS5且敲除miR-222后裸鼠体内肿瘤生长减缓且总体生存期延长, 认为GAS5联合miR-222有望成为神经胶质瘤治疗的新靶点. Shen等[42]随访106名神经胶质瘤患者血清GAS5表达量, 结果表明GAS5表达量越高患者2年生存率及总无病生存率越高, 提示GAS5可作为胶质瘤病人的预后指标.

3.2 GAS5与头颈部肿瘤 Guo等[43]检测212名甲状腺癌及61名甲状腺良性肿瘤患者中GAS5表达, 结果显示甲状腺癌细胞中GAS5呈低表达, 且GAS5表达量与甲状腺癌病人TNM分期、淋巴结转移及预后有关. LncRNA表达量越低病人预后越差. 在一项评估GAS5单核苷酸多态性对接受放化疗的鼻咽癌患者疗效和毒性研究中, Guo等[44]证实GAS5基因单核苷酸多态位点rs2067079 CT阳性的鼻咽癌患者放化疗后出现严重骨髓抑制及中性粒细胞减少风险增加; 而GAS5单核苷酸多态位点rs6790具有基因效应, rs6790 GG型、rs6790 GA型及rs6790 AA型三组患者放化疗后出现骨髓抑制的风险逐渐减少, 作者认为GAS5基因多态性位点rs2067079和rs6790可作为评估鼻咽癌放化疗后发生骨髓抑制风险的预测指标.

3.3 GAS5与呼吸系统肿瘤 研究表明, lncRNA GAS5在非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中可吸附miR-135b而抑制肿瘤细胞的增殖并增强肿瘤对放疗的敏感性, 敲除GAS5则可促进NSCLC生长[16]. 在NSCLC细胞对顺铂(Cisplatin, DDP)耐药的研究中, Cao等[15]证实NSCLC耐药株miR-21呈高表达而抑癌基因PTEN低表达. GAS5可通过结合miR-21而上调PTEN, 使肺癌患者对DDP化疗敏感性提高. 血清中GAS5低表达及miR-21高表达还与患者不良预后有关, 促进GAS5表达有望提高NSCLC患者放化疗的敏感性并取得更高的远期生存率.

3.4 GAS5与乳腺癌 Arshi等[45]检测23例乳腺癌患者肿瘤组织及15例正常乳腺组织中GAS5表达, 结果显示GAS5在各个年龄段肿瘤组织中的表达均低于正常乳腺组织, 而且越年轻的患者肿瘤组织中GAS5表达量越低, 预后越差. Pickard等[46]发现干扰乳腺癌细胞株MCF-7和T-47D中的GAS5表达后, 细胞凋亡减少. 多元回归分析显示, 在细胞损伤因素如紫外线、5-Fu刺激下, 乳腺癌细胞内GAS5水平与细胞凋亡程度呈正相关, 与细胞生长活性呈负相关. 过表达GAS5可促进三阴性乳腺癌细胞及雌激素受体阳性癌细胞凋亡, 提示GAS5在乳腺癌发生及进展过程中起抑癌作用.

Li等[17]在曲妥珠单抗(trastuzumab)耐药的乳腺癌SKBR-3/Tr细胞及乳腺癌组织中通过lncRNA微阵列分析发现GAS5呈低表达. GAS5通过“分子海绵”吸附miR-21, 上调抑癌基因PTEN(miR-21的内源靶标)的表达而抑制乳腺癌进展. 作者证实乳腺癌患者mTOR活化与GAS5减少有关. 使用mTOR抑制剂提高lncRNA GAS5水平有助于加速激素受体阳性肿瘤细胞的凋亡[47]. Esmatabadi等[48]研究表明外源性细胞毒药物如姜黄素(Curcumin, DNC)亦可上调GAS5的表达并提高疗效, 而沉默GAS5则降低了姜黄素的化疗效果, 表明GAS5参与化疗耐药的调控.

3.5 GAS5与消化系统肿瘤 Wang等[19]证实在人食管癌EC109、KYSE150、KYSE450细胞中GAS5呈低表达. 在86例食管癌组织中GAS5的表达水平也低于癌旁正常组织, GAS5表达量与肿瘤病理组织学分级及TNM分期有关, 越晚期肿瘤GAS5表达越低. 而过表达GAS5则可抑制肿瘤细胞生长. 但也有不同的报道结果. Li等[18]在四株食管癌细胞中发现ECA109、EC9706二株细胞GAS5表达量高于正常食管细胞(Esophageal cell, SHEE), 而另外二株TE-1、TE-3细胞GAS5表达量与SHEE无差异. 在高表达GAS5的ECA109细胞中, 干扰GAS5后肿瘤细胞存活率降低, 迁移能力下降, Bcl-2下调, 细胞凋亡增加, 显示GAS5在不同的食管癌细胞株中发挥不一样的作用.

在胃癌的研究中, Sun等[49]检测89例胃癌及癌旁正常组织GAS5表达量, 发现肿瘤组织中GAS5呈低表达, 且GAS5表达越低, 肿瘤进展越快, 预后越差. Li等[50]对比分析853胃癌患者及954名健康人后发现, GAS5的rs145204276的Del/Del基因型的人患胃癌风险较Ins/Del基因型或Ins/Ins基因型的人低, 胃癌患者中若GAS5的rs145204276呈Del/Del基因型, 肿瘤体积较另外两型小, 而且淋巴结转移、远处转移的发生率明显降低, GAS5的rs145204276的Del/Del基因型被视为胃癌的保护因素及肿瘤患者预后良好的指标, 为此, GAS5的rs145204276的Ins/Del基因型或Ins/Ins基因型的人需加强随访. 此外, Zhang等[7]研究结果表明GAS5的表达受表观遗传调控并与化疗耐药有关. 在阿奇霉素耐药的胃癌组织中GAS5启动子区高甲基化而呈低表达. 采用甲基转移酶抑制剂5-AZA-dC处理耐药肿瘤细胞后GAS5表达上调, 耐药的胃癌细胞凋亡率升高, 显示GAS5可提高胃癌细胞化疗药物敏感性.

在肝癌研究中, Tu等[51]检测71例肝癌组织GAS5表

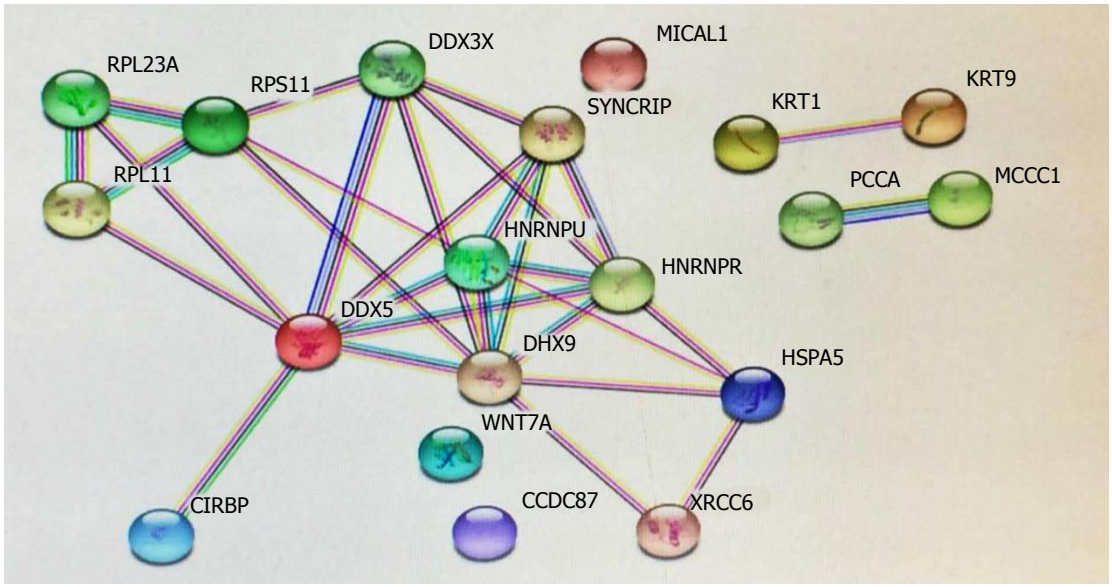


图 1　生长阻滞特异性转录因子5互作蛋白String分析结果.

达并与癌旁正常组织比较, 结果GAS5在肿瘤组织中明显呈低表达. GAS5的表达水平与肿瘤大小及TNM分期呈负相关. Kaplan－Meier生存分析表明低表达GAS5的患者预后不良. 作者认为GAS5可作为肝癌的独立预后指标. Chang等[10]在肝癌HCCLM9、Huh7细胞研究中亦证实, GAS5可升高E-钙黏蛋白水平、减少波形蛋白合成及上皮细胞间充质转化, 从而抑制肝癌生长及转移. 临床肝癌患者中GAS5低表达组肿瘤恶性程度高, 预后差, 而GAS5高表达组患者预后较好, 认为GAS5不仅参与肿瘤生长、侵袭及转移的调控, 还可作为独立的预后指标. 我们课题组在肝癌HepG2细胞研究中发现, 采用短发夹RNA(shRNA)方法干扰组蛋白去甲基化酶(KDM5C)可上调GAS5表达, 表明HepG2细胞GAS5启动子区呈高甲基化状态, GAS5转录亦受表观遗传调控. 此外, 过表达GAS5可抑制HepG2的增殖和迁移, 表明它具有抑癌功能[52]. 我们进一步通过RNA pull-down及MS质谱实验筛选出19种GAS5相互作用蛋白, 蛋白质互作网络分析详见图1, GAS5如何调控相关蛋白的表达并发挥其作用有待进一步探讨.

有趣的是, Tao等[23]在肝癌Sk-Hep-1, BEL-7404, Huh7细胞研究中发现, GAS5过表达可促进肿瘤生长, 而siRNA干扰GAS5可促进肿瘤细胞凋亡, 显示GAS5在某些肝癌细胞株中具有致癌作用. 对中国人群GAS5启动子区域中rs145204276多态性与肝癌易感性进行Logistic回归分析, 证实rs145204276的del/del基因型(等位基因缺失)患者GAS5表达水平较高, 患肝癌的风险较ins/ins型和ins/del型高; 采用焦磷酸测序显示rs145204276的基因型与GAS5启动子区的甲基化状态亦有关, 显示表观遗传机制在GAS5的表达中发挥作用.

Gao等[27]在胰腺癌PANC-1、BxPC-3细胞中证实GAS5表达下调, 而miR-181c-5p表达上调. 过表达GAS5明显抑制肿瘤细胞生长, 而敲低GAS5显示出相反的结果. 进一步探讨其机制, 发现miR-181c-5p可通过抑制Hippo信号通路促进胰腺癌细胞耐药. GAS5通过负性调节miR-181c-5p, 活化Hippo通路而抑制肿瘤细胞生长, 增加耐药细胞对吉西他滨和5-FU的化疗敏感性.

在53例结肠癌的研究中, Yang等[53]的实验数据表明GAS5在肿瘤组织中呈低表达, GAS5的表达水平与肿瘤大小及TNM分期呈负相关. GAS5水平越低, 患者预后越差. 在体外实验中, 结肠癌HCT-116、SW480细胞过表达GAS5后, 细胞周期阻滞于G0/G1的比例提高了约20%, 细胞增殖能力下降, 集落数明显减少; 而干扰GAS5后细胞增殖能力增强, 显示GAS5在结肠癌中发挥抑癌作用.

3.6 GAS5与泌尿系肿瘤　Wang等[31]在膀胱癌T24和EJ细胞研究中证实, 过表达GAS5能与E2F4直接作用并招募E2F4至EZH2启动子区, 抑制EZH2表达并通过活化caspase-3促进细胞凋亡. Zhang等[54]对82例膀胱癌患者进行研究, qRT-PCR结果显示肿瘤组织中GAS5表达量明显低于正常组织且与肿瘤病理分级相关. 该课题组还发现在膀胱癌J82和T24细胞中过表达lncRNA GAS5可抑制肿瘤细胞生长并降低化疗耐药, 显示GAS5作为化疗增敏剂的潜在价值.

GAS5还与肾细胞癌的发生及进展有关. 过表达GAS5在肾细胞癌中起抑癌作用[55], GAS5通过分子海绵吸附miR-21, 上调miR-21下游靶基因SOX5的表达而增

强肾细胞癌对索拉非尼的敏感性[34].

3.7 GAS5与妇科肿瘤 Cao等[56]检测102例人宫颈癌组织及癌旁正常组织GAS5表达量后发现, 肿瘤组织中lncRNA GAS5呈低表达, 离体及在体实验均证实GAS5可抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭及转移. Kaplan-Meier生存分析和log-rank试验结果表明低表达GAS5的宫颈癌患者总体生存时间更短, Cox回归分析显示, GAS5表达水平与淋巴结转移及FIGO分期一样, 均可作为疾病的独立预后指标. GAS5还参与宫颈癌化疗耐药的调控. Wen等[36]证实过表达GAS5通过直接靶向降低miR-21而增强宫颈癌SiHa细胞对铂类化疗药物的敏感性.

Li等[57]在卵巢癌研究中证实肿瘤组织中GAS5表达明显减少, 且GAS5水平降低的程度与肿瘤体积、侵袭深度、TNM分期呈反比. GAS5水平越低其无病生存率及总生存率越短. 将具有稳定表达GAS5的SKOV3细胞注射到裸鼠中可抑制卵巢癌细胞增殖, 其机制与调节细胞周期蛋白D1, p21和凋亡蛋白酶激活因子1的表达有关.

3.8 GAS5与血液系统肿瘤 Dousti等[40]从人类基因组学数据库中找出189种已知的和弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)有关的lncRNA, 将它们输入cBioPortal数据库进行转录组学分析, 结果显示40个DLBCL患者中83%存在lncRNA表达异常, 其中lncRNA GAS5表达异常的发生率最高. 运用NPInter数据库分析发现GAS5可靶向结合并负性调控癌基因膜联蛋白A2(Annexin A2)的表达, 而细胞内游离的AnnexinA2的高水平与多种血液肿瘤的侵袭、转移有关, 显示GAS5通过抑制Annexin A2发挥抗癌作用.

4 结论

肿瘤发生的分子机制是复杂的生物学过程, 可能涉及逐步积累基因突变、基因组不稳定性、表观遗传变化及蛋白质编码和非编码基因的异常表达. LncRNA GAS5的研究为我们理解生物体内蛋白质翻译过程的调控以及肿瘤发生、进展提供了全新的视觉. 临床上, 靶向lncRNA作为新的诊断生物标志物和治疗方法还将需要更广泛深入地研究. 尽管如此, 微创性、病人的依从性和有效性亦应一并考虑. 目前, 有研究表明肿瘤患者多种lncRNA包括GAS5均可在外泌体中进行检测并可同步反映其体内的变化. 因此, 通过外泌体来动态监测体内GAS5水平变化应有广阔前景[58]. 相信随着高通量测序、基因芯片等基因工程技术的进步以及临床指标大数据的相关性研究, GAS5作为癌症治疗的靶点及新型肿瘤分子指标将在肿瘤防治中发挥重要作用.

5 参考文献

1 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]

2 Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 699-712 [PMID: 24105322 DOI: 10.1038/nrm3679]

3 Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 7-21 [PMID: 24296535 DOI: 10.1038/nrg3606]

4 Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell* 1988; 54: 787-793 [PMID: 3409319]

5 Pickard MR, Williams GT. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Tumour Suppressor GAS5 LncRNA. *Genes* (Basel) 2015; 6: 484-499 [PMID: 26198250 DOI: 10.3390/genes6030484]

6 Li J, Yang C, Li Y, Chen A, Li L, You Z. LncRNA GAS5 suppresses ovarian cancer by inducing inflammasome formation. *Biosci Rep* 2017 [PMID: 29229673 DOI: 10.1042/BSR20171150]

7 Zhang N, Wang AY, Wang XK, Sun XM, Xue HZ. GAS5 is downregulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3199-3205 [PMID: 27466992]

8 Tani H, Torimura M, Akimitsu N. The RNA degradation pathway regulates the function of GAS5 a non-coding RNA in mammalian cells. *PLoS One* 2013; 8: e55684 [PMID: 23383264 DOI: 10.1371/journal.pone.0055684]

9 Gu J, Wang Y, Wang X, Zhou D, Wang X, Zhou M, He Z. Effect of the LncRNA GAS5-MiR-23a-ATG3 Axis in Regulating Autophagy in Patients with Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 194-207 [PMID: 30007957 DOI: 10.1159/000491718]

10 Kim H, Gillis LC, Jarvis JD, Yang S, Huang K, Der S, Barber DL. Tyrosine kinase chromosomal translocations mediate distinct and overlapping gene regulation events. *BMC Cancer* 2011; 11: 528 [PMID: 22204395 DOI: 10.1186/1471-2407-11-528]

11 Liu Q, Yu W, Zhu S, Cheng K, Xu H, Lv Y, Long X, Ma L, Huang J, Sun S, Wang K. Long noncoding RNA GAS5 regulates the proliferation, migration, and invasion of glioma cells by negatively regulating miR-18a-5p. *J Cell Physiol* 2018; 234: 757-768 [PMID: 30078184 DOI: 10.1002/jcp.26889]

12 Zhao X, Wang P, Liu J, Zheng J, Liu Y, Chen J, Xue Y. Gas5 Exerts Tumor-suppressive Functions in Human Glioma Cells by Targeting miR-222. *Mol Ther* 2015; 23: 1899-1911 [PMID: 26370254 DOI: 10.1038/mt.2015.170]

13 Zhao X, Liu Y, Zheng J, Liu X, Chen J, Liu L, Wang P, Xue Y. GAS5 suppresses malignancy of human glioma stem cells via a miR-196a-5p/FOXO1 feedback loop. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 1605-1617 [PMID: 28666797 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.020]

14 Zhang XF, Ye Y, Zhao SJ. LncRNA Gas5 acts as a ceRNA to regulate PTEN expression by sponging miR-222-3p in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017; 9: 3519-3530 [PMID: 29423063 DOI: 10.18632/oncotarget.23336]

15 Cao L, Chen J, Ou B, Liu C, Zou Y, Chen Q. GAS5 knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 570-579 [PMID: 28686971 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.089]

16 Xue Y, Ni T, Jiang Y, Li Y. Long Noncoding RNA GAS5

Inhibits Tumorigenesis and Enhances Radiosensitivity by Suppressing miR-135b Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res* 2017; 25: 1305-1316 [PMID: 28117028 DOI: 10.3727/096504017X14850182723737]
17 Li W, Zhai L, Wang H, Liu C, Zhang J, Chen W, Wei Q. Downregulation of LncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 27778-27786 [PMID: 27034004 DOI: 10.18632/oncotarget.8413]
18 Li W, Zhao W, Lu Z, Zhang W, Yang X. Long Noncoding RNA GAS5 Promotes Proliferation, Migration, and Invasion by Regulation of miR-301a in Esophageal Cancer. *Oncol Res* 2018; 26: 1285-1294 [PMID: 29386089 DOI: 10.3727/096504018X15166193231711]
19 Wang K, Li J, Xiong G, He G, Guan X, Yang K, Bai Y. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-196a inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 1151-1157 [PMID: 29170131 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.119]
20 Li Y, Gu J, Lu H. The GAS5/miR-222 Axis Regulates Proliferation of Gastric Cancer Cells Through the PTEN/Akt/mTOR Pathway. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3426-3437 [PMID: 29098549 DOI: 10.1007/s10620-017-4831-4]
21 Liu X, Jiao T, Wang Y, Su W, Tang Z, Han C. Long non-coding RNA GAS5 acts as a molecular sponge to regulate miR-23a in gastric cancer. *Minerva Med* 2016 [PMID: 27827524]
22 Liu Y, Zhao J, Zhang W, Gan J, Hu C, Huang G, Zhang Y. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 10159 [PMID: 25959498 DOI: 10.1038/srep10159]
23 Tao R, Hu S, Wang S, Zhou X, Zhang Q, Wang C, Zhao X, Zhou W, Zhang S, Li C, Zhao H, He Y, Zhu S, Xu J, Jiang Y, Li L, Gao Y. Association between indel polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 and the risk of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1136-1143 [PMID: 26163879 DOI: 10.1093/carcin/bgv099]
24 Hu L, Ye H, Huang G, Luo F, Liu Y, Liu Y, Yang X, Shen J, Liu Q, Zhang J. Long noncoding RNA GAS5 suppresses the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via miR-21. *Tumour Biol* 2016; 37: 2691-2702 [PMID: 26404135 DOI: 10.1007/s13277-015-4111-x]
25 Chang L, Li C, Lan T, Wu L, Yuan Y, Liu Q, Liu Z. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by regulating vimentin. *Mol Med Rep* 2016; 13: 1541-1550 [PMID: 26707238 DOI: 10.3892/mmr.2015.4716]
26 Gao ZQ, Wang JF, Chen DH, Ma XS, Wu Y, Tang Z, Dang XW. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis. *Cell Biosci* 2017; 7: 66 [PMID: 29225772 DOI: 10.1186/s13578-017-0192-0]
27 Gao ZQ, Wang JF, Chen DH, Ma XS, Yang W, Zhe T, Dang XW. Long non-coding RNA GAS5 antagonizes the chemoresistance of pancreatic cancer cells through down-regulation of miR-181c-5p. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 809-817 [PMID: 29112934 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.157]
28 Cheng K, Zhao Z, Wang G, Wang J, Zhu W. lncRNA GAS5 inhibits colorectal cancer cell proliferation via the miR-182-5p/FOXO3a axis. *Oncol Rep* 2018; 40: 2371-2380 [PMID: 30066886 DOI: 10.3892/or.2018.6584]
29 Qin J, Luo M. MicroRNA-221 promotes colorectal cancer cell invasion and metastasis by targeting RECK. *FEBS Lett* 2014; 588: 99-104 [PMID: 24269686 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.014]
30 Li Y, Li Y, Huang S, He K, Zhao M, Lin H, Li D, Qian J, Zhou C, Chen Y, Huang C. Long non-coding RNA growth arrest specific transcript 5 acts as a tumour suppressor in colorectal cancer by inhibiting interleukin-10 and vascular endothelial growth factor expression. *Oncotarget* 2017; 8: 13690-13702 [PMID: 28099146 DOI: 10.18632/oncotarget.14625]
31 Wang M, Guo C, Wang L, Luo G, Huang C, Li Y, Liu D, Zeng F, Jiang G, Xiao X. Long noncoding RNA GAS5 promotes bladder cancer cells apoptosis through inhibiting EZH2 transcription. *Cell Death Dis* 2018; 9: 238 [PMID: 29445179 DOI: 10.1038/s41419-018-0264-z]
32 Luo G, Liu D, Huang C, Wang M, Xiao X, Zeng F, Wang L, Jiang G. LncRNA GAS5 Inhibits Cellular Proliferation by Targeting P27 Kip1. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 789-799 [PMID: 28396462 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0331]
33 Xue D, Zhou C, Lu H, Xu R, Xu X, He X. LncRNA GAS5 inhibits proliferation and progression of prostate cancer by targeting miR-103 through AKT/mTOR signaling pathway. *Tumour Biol* 2016 [PMID: 27743383 DOI: 10.1007/s13277-016-5429-8]
34 Liu L, Pang X, Shang W, Xie H, Feng Y, Feng G. Long non-coding RNA GAS5 sensitizes renal cell carcinoma to sorafenib via miR-21/SOX5 pathway. *Cell Cycle* 2018 [PMID: 29895198 DOI: 10.1080/15384101.2018.1475826]
35 Gao J, Liu M, Zou Y, Mao M, Shen T, Zhang C, Song S, Sun M, Zhang S, Wang B, Zhu D, Li P. Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 is involved in ovarian cancer cell apoptosis through the mitochondria-mediated apoptosis pathway. *Oncol Rep* 2015; 34: 3212-3221 [PMID: 26503132 DOI: 10.3892/or.2015.4318]
36 Wen Q, Liu Y, Lyu H, Xu X, Wu Q, Liu N, Yin Q, Li J, Sheng X. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1096-1108 [PMID: 28472815 DOI: 10.1097/IGC.0000000000001028]
37 Ye K, Wang S, Zhang H, Han H, Ma B, Nan W. Long Noncoding RNA GAS5 Suppresses Cell Growth and Epithelial-Mesenchymal Transition in Osteosarcoma by Regulating the miR-221/ARHI Pathway. *J Cell Biochem* 2017; 118: 4772-4781 [PMID: 28519068 DOI: 10.1002/jcb.26145]
38 Wang Y, Kong D. LncRNA GAS5 Represses Osteosarcoma Cells Growth and Metastasis via Sponging MiR-203a. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45: 844-855 [PMID: 29414815 DOI: 10.1159/000487178]
39 Chen L, Yang H, Xiao Y, Tang X, Li Y, Han Q, Fu J, Yang Y, Zhu Y. Lentiviral-mediated overexpression of long non-coding RNA GAS5 reduces invasion by mediating MMP2 expression and activity in human melanoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1509-1518 [PMID: 26846479 DOI: 10.3892/ijo.2016.3377]
40 Dousti F, Shahrisa A, Ansari H, Hajjari M, Tahmasebi Birgani Y, Mohammadiasl J, Tahmasebi Birgani M. Long non-coding RNAs expression levels in diffuse large B-cell lymphoma: An in silico analysis. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1462-1466 [PMID: 30104077 DOI: 10.1016/j.prp.2018.08.006]
41 Yuan J, Zhang N, Zheng Y, Chen YD, Liu J, Yang M. LncRNA GAS5 Indel Genetic Polymorphism Contributes to Glioma Risk Through Interfering Binding of Transcriptional Factor TFAP2A. *DNA Cell Biol* 2018; 37: 750-757 [PMID: 30074406 DOI: 10.1089/dna.2018.4215]
42 Shen J, Hodges TR, Song R, Gong Y, Calin GA, Heimberger AB, Zhao H. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma. *Mol Carcinog* 2018; 57: 137-141 [PMID: 28926136 DOI: 10.1002/mc.22739]
43 Guo LJ, Zhang S, Gao B, Jiang Y, Zhang XH, Tian WG, Hao S, Zhao JJ, Zhang G, Hu CY, Yan J, Luo DL. Low expression of long non-coding RNA GAS5 is associated with poor prognosis

of patients with thyroid cancer. *Exp Mol Pathol* 2017; 102: 500-504 [PMID: 28506768 DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.05.008]
44 Guo Z, Wang Y, Zhao Y, Jin Y, An L, Wu B, Liu Z, Chen X, Zhou H, Wang H, Zhang W. Genetic polymorphisms of long non-coding RNA GAS5 predict platinum-based concurrent chemoradiotherapy response in nasopharyngeal carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 62286-62297 [PMID: 28977945 DOI: 10.18632/oncotarget.19725]
45 Arshi A, Sharifi FS, Khorramian Ghahfarokhi M, Faghih Z, Doosti A, Ostovari S, Mahmoudi Maymand E, Ghahramani Seno MM. Expression Analysis of MALAT1, GAS5, SRA, and NEAT1 lncRNAs in Breast Cancer Tissues from Young Women and Women over 45 Years of Age. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 12: 751-757 [PMID: 30126830 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.014]
46 Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 359-370 [PMID: 24789445 DOI: 10.1007/s10549-014-2974-y]
47 Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, Zhang X, Bai C, Xu M, Wu F, Mo YY. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. *Cell Death Differ* 2013; 20: 1558-1568 [PMID: 23933812 DOI: 10.1038/cdd.2013.110]
48 Esmatabadi MJD, Motamedrad M, Sadeghizadeh M. Down-regulation of lncRNA, GAS5 decreases chemotherapeutic effect of dendrosomal curcumin (DNC) in breast cancer cells. *Phytomedicine* 2018; 42: 56-65 [PMID: 29655698 DOI: 10.1016/j.phymed.2018.03.022]
49 Sun M, Jin FY, Xia R, Kong R, Li JH, Xu TP, Liu YW, Zhang EB, Liu XH, De W. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 319 [PMID: 24884417 DOI: 10.1186/1471-2407-14-319]
50 Li Q, Ma G, Sun S, Xu Y, Wang B. Polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 is functionally associated with the risk of gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 478-482 [PMID: 29602737 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.01.006]
51 Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, Li XH. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4303-4309 [PMID: 25120813]
52 胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞. KDM5C基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 691-701 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.691]
53 Yang Y, Shen Z, Yan Y, Wang B, Zhang J, Shen C, Li T, Ye C, Gao Z, Peng G, Ye Y, Jiang K, Wang S. Long non-coding RNA GAS5 inhibits cell proliferation, induces G0/G1 arrest and apoptosis, and functions as a prognostic marker in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 3151-3158 [PMID: 28521420 DOI: 10.3892/ol.2017.5841]
54 Zhang H, Guo Y, Song Y, Shang C. Long noncoding RNA GAS5 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 49-55 [PMID: 27878359 DOI: 10.1007/s00280-016-3194-4]
55 Qiao HP, Gao WS, Huo JX, Yang ZS. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1077-1082 [PMID: 23621190]
56 Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6776-6783 [PMID: 25400758]
57 Li J, Huang H, Li Y, Li L, Hou W, You Z. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 promotes cell proliferation, migration and invasion, and indicates a poor prognosis in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2016; 36: 3241-3250 [PMID: 27779700 DOI: 10.3892/or.2016.5200]
58 Gezer U, Özgür E, Cetinkaya M, Isin M, Dalay N. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes. *Cell Biol Int* 2014; 38: 1076-1079 [PMID: 24798520 DOI: 10.1002/cbin.10301]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 183-189

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.183

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

文献综述 REVIEW

胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 徐敬东, 北京市首都医科大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王跃秀, 北京市首都医科大学国际学院 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学基础医学院 北京市 100069

杨泽俊, 本科学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金No. 81673671, 81274173, 81270443; 首都医科大学创新基金No. XSKY2018008, CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由杨泽俊与徐敬东完成; 图片由杨泽俊、朱敏佳及王菲菲绘制; 狄治杉与李利生负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系. xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2018-11-27
修回日期: 2018-12-20
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Yue-Xiu Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xiu Wang, International College, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@ccmu.edu.cn

Received: 2018-11-27
Revised: 2018-12-20
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

There are a large number of microorganisms in the human intestine, which rely on the nutrition in the digestive tract to survive. At the same time, they affect the intestinal neuro-immune function through the metabolism substances produced by themselves. The enteric neuro-immune system regulates the functions of digestion and absorption so as to maintain the homeostasis in the intestine. Intestinal bile acid metabolism disorder might induce gut dysfunction or intestinal immune imbalance. This review describes the effect of intestinal microbes on the enteric nervous system or other signal molecules of the bile acid pathway linked to some intestinal disorders, with an aim to provide a theoretical basis for clinical treatment of the related diseases.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microbiota; Bile acids; Gut disease; Enteric nervous system

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD. Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 183-189
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.183

摘要

人体肠道中存在数量庞大的微生物, 这些微生物依靠消化道内的营养存活; 同时也通过自身代谢产物等物质影响肠神经-免疫功能. 肠神经-免疫共同调控其消化与吸收等功能, 维持肠道内的稳态. 当肠道内的胆汁酸(bile acid, BA)代谢发生紊乱, 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和肠道内其他信号分子的正常功能受到影响, 诱发肠道免疫调节改变, 而肠道的常见疾病与此有关. 本综述阐述肠道微生物从BA途径影响ENS或其他细胞及信号分子的正常调控功能, 进而导致肠道功能失调的研究进展, 为临床治疗提供理论依据.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; 胆汁酸; 肠神经系统; 消化道疾病

核心提要: 人体肠道中存在大量的微生物, 胆汁酸(bile acid, BA)是其重要的代谢产物. BA可以参与肠道菌群数量的双向调控、肠道免疫应答以及肠道正常生理功能调节. 当BA代谢发生紊乱时, 肠神经系统以及肠道中多种信号分子的正常功能受到影响, 出现肠道功能紊乱, 目前成为研究热点.

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东. 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 183-189
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.183

0 引言

在人体消化道中有数万亿的微生物定殖, 它们作为人体的共生生物, 从人体消化道的食物残渣中获取营养, 其代谢产物如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)、胆汁酸(bile acid, BA)等作为信息物质对肠道内环境进行调控. 当肠道内微生物群落生态失调时, 其代谢紊乱将会引起肠道多种疾病发生. 在肠道中, 各种形式的BA充分发挥各自的生理功能, 并再次决定了自身的命运. 这是因为肠道微生物可以将肝脏合成的初级BA转化为次级BA, 并激活G蛋白偶联BA受体5(G protein-coupled bile acid receptor, TGR5), 该受体位于细胞膜表面, 与BA结合后升高胞内cAMP, 激活MAPK信号通路, 该受体具有参与抑制巨噬细胞功能和BA调节能量稳态的作用. 而共生菌的数量或种类变化对肠道功能产生影响, 例如腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者中大肠杆菌增加. 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是调节肠道功能的自主神经系统的一部分, 主要由肌间神经丛和黏膜下神经丛构成. 而次级BA作为肠道重要的代谢产物, 对于ENS有调控作用, 但是BA变化引起的ENS功能异常与肠道的疾病未能引起足够关注. 本文基于近年对BA与ENS的功能的研究进展, 对BA在肠道的角色的重要性予以综述.

1 肠道微生物通过BA途径调节肠道功能机制

BA在以鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和胆酸(cholic acid, CA)两种形式存在, 当其在胆囊中存储时, 大部分BA与甘氨酸酰胺化(“缀合”), 小部分与牛磺酸酰胺化. 这些初级BA在肠道中微生物的作用下, 会发生7-位羟基脱氧, 形成二级或三级BA, 如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 在肠道中形成BA池. 大多数BA在回肠中被重新吸收并通过门静脉循环到肝脏[1]. BA的这种动态平衡变化对于其发挥信号分子的作用是十分重要的. 初级BA经过肠道细菌代谢成为次级BA的过程是由多种肠道细菌的BA盐水解酶(bile salt hydrolases, BSHs)催化进行, 并且这有助于肠道细菌在人体内BA的抑菌作用下存活. 同时, 肠道细菌参与对BA的酯化和脱硫作用, 这可以调节BA的排出, 从而维持BA池的稳态. 除与此外, BA的解偶联可以促进肠道细菌的定殖, BSH的缺失将导致细菌的感染性降低[2]. BSH催化的结合BA的解离作用也可能会为类杆菌、长双歧杆菌等肠道微生物提供碳源或氮源[3]. Out等[4]人通过对常规培养小鼠使用抗生素后发现BA排泄减少, 但BA合成酶CYP7A1的表达却增加, 这是由于微生物的减少影响了其对于抑制肠道胆汁盐转运蛋白Asbt表达的转录因子Gata4的刺激, 使得Asbt的表达在回肠和小肠的近端中明显增加, 导致肠道对于BA的吸收能力增强. 由以上各种证据看来, BA和肠道微生物之间存在双向的调节作用.

另外, 肠道微生物通过BA及其相关受体可以影响肠道正常的生理功能. TGR5是一种已知的BA特异性受体, 其广泛存在于肝脏、肠道和脂肪等机体的组织中, 尤其在ENS中广泛表达[5]. 众所周知, BA作为消化脂肪所必要的物质, 当进食高脂肪食物时, 胆分泌出大量的初级BA进入消化道. 这些初级BA被肠道中的微生物分解成次级BA, 诱导肌间神经丛中TGR5和iNOS上调, 继而对胃肠道运动产生影响[5], 在IBS和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中表现为结肠转运时间缩短, 敏感性增加, 产生腹痛、腹泻的症状[6]. 最新研究显示TGR5参与新陈代谢的调节功能, 使用TGR5激动剂诺米林(nomilin)或齐墩果酸(oleanolic acid)[7]具有显著的抗炎活性, 所以靶向TGR5的药物开发对未来治疗一些与BA代谢性疾病提供了可能的方向[8]. 近年来BA的另一种主要的核受体类法尼醇x受体(farnesoid X receptor,

FXR)引起了科学家的高度关注, 它是一种以CDCA为主要配体的转录调节因子, 在肠道中FXR通过抑制BA合成过程中的关键酶——胆固醇7α羟化酶(CYP7A1)参与BA的负反馈调节[9]. 另外, 肠道FXR的激活诱导肠道中的Acetatifactor和拟杆菌产生石胆酸(LCA), LCA的升高激活TGR5, 然后刺激肠L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以改善肝葡萄糖和脂质代谢[10]. 然而, 也有研究表明, 缺乏FXR基因的小鼠表现出明显的血浆胆固醇和TG升高[11], 微生物相关的BA去共轭可以通过激活肠FXR信号传导和阻断肝FXR-SHP途径影响BA的肠肝循环, 加速脂肪合成, 诱导非酒精性脂肪肝病[12]; 同时更有实验证明了BA对糖异生中磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶的基因表达的影响, 而FXR的激活改善了糖尿病小鼠的高血糖和高血脂[13-16], 所以FXR是一个新型的代谢综合征调控靶点.

2 BA代谢紊乱与肠道疾病

2.1 IBS IBS是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 目前依据数据统计在我国以腹泻型为主[17]. 而研究发现, BA代谢的紊乱是IBS形成的原因之一.

有研究表明, 鹅去氧胆酸和CA或是它们的缀合物可以激活肥大细胞[18]. 并且BA由于其洗涤剂的性质而对细胞膜中的磷脂有一定溶解作用, 这和肥大细胞脱颗粒有关系[18]. 肥大细胞的细胞质颗粒中储存有大量的介质, 受到刺激时可以分泌释放组胺、类胰蛋白酶等物质. 其中, 类胰蛋白酶激活位于肠神经和内脏传入神经上的蛋白酶激活受体2(protease activation receptor2, PAR2)导致黏膜的屏障作用降低, 使得肠上皮细胞暴露于肠腔内颗粒的物理创伤以及各种微生物[19], 也可向神经发出信号[20], 导致持久的神经元过度兴奋, 并有可能诱导内脏痛觉过敏[21,22]. 其他介质如干扰素-γ, 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 白细胞介素(IL)-1β, IL-4, IL-13和前列腺素E2也对细胞旁通透性有破坏作用[23,24]. 组胺通过作用于几种特定的受体(H_1R、H_2R、H_3R)影响人体的黏膜下神经元兴奋和肌间胆碱能运动神经元, 调节胃肠动力[21].

另外, 阻塞胆汁流通可导致肠道中的细菌增殖并移位, 但在给予BA后细菌的移位受到抑制, 这表明BA能够抑制细菌活动[25]. Kurdi等[26-28]通过研究不同浓度下BA对于细菌的抑制情况, 发现游离BA抑制细菌生长可能使细菌膜内外pH差异消失而导致质子驱动的生物能量消失; 或直接破坏细菌细胞膜. 另外Inagaki等[25]人通过实验表明FXR在保护远端小肠免受细菌过度生长和由此导致的上皮屏障破坏中起着至关重要的作用, 其在回肠中调节的几种基因的产物, 包括Ang1, iNos和IL-18, 可以建立抗菌作用. 因此在BA分泌不足, 肠道细菌过度生长时, 可造成宿主肠道黏膜受损而导致细菌跨过肠壁屏障与下层组织直接接触, 触发肠道免疫调节的变化.

2.2 UC 发达国家UC的发病率高于发展中国家, 可能与西化的生活方式有关, 特别是高动物蛋白和低复杂碳水化合物的饮食习惯. 随着高脂肪、高肉类摄入的增加, 肝脏合成和分泌的BA相应增加, 可能对UC的发生产生影响. 最新研究认为UC的产生原因有肠道菌群失衡, 上皮功能障碍和异常的免疫应答, 而BA通过多种途径都了参与其中过程.

研究[29-31]通过实验证明在小鼠结肠中使用DCA后显示出肠道通透性的增加, 而在使用神经阻滞剂六甲铵、阿托品后发现DCA引起的通透性变化降低, 这说明DCA通过烟碱受体降低肠道上皮通透性. 另有研究表明, BA通过肠道微生物代谢分解产生的BA盐通过诱导ERK磷酸化, 促进囊泡成熟及运输, 从而诱导肠嗜铬细胞分泌5-HT作用于肥大细胞上的5-HTR, 继而促进UC肠道的运动[32-34]. UC的主要标志就是黏膜炎症. 通过对FXR缺乏的小鼠中促炎细胞因子的观察, 表明FXR可以调节结肠黏膜内的促炎细胞因子(IL-1, IL-6, TNF-α等)的产生[35]. 在UC患者肠道中, 肠神经胶质细胞激活和促炎介质, S100B、TNF-α、IL-1β、IFN-γ、iNOS的表达将诱导募集免疫细胞浸润肠道组织[36], 降低细胞紧密连接中ZO-1表达水平, 使得肠道的通透性明显增加而导致顶端α-Actin破坏[23]. UC患者结肠黏膜FXR表达明显减少, 有研究表明FXR与UC发病呈现负相关. 同时由于BA抑制肠道细菌过度生长, 以防止发生细菌移位. 因此调整细胞中FXR的表达成为治疗UC的另一个新的方向.

2.3 消化道肿瘤 消化道肿瘤是最常见的疾患, 严重威胁到患者的生命健康. 与正常人相比, 结肠腺瘤患者大便BA水平明显升高, BA代谢总量及结肠对DCA的吸收能力也大大提高. 许多研究已经证实, 大便BA水平与结肠癌发病率存在显著的相关性. 有报道证实在肠道中隐窝中的干细胞是肠癌的起源细胞[37,38], 而肠道肿瘤的发生与BA代谢紊乱有一定的关系. 一方面富含脂肪的饮食会增加肠腔内BA的含量, 而BA本身具有一定的细胞毒性, 将会导致膜损伤, 并且产生活性氧(ROS)[39,40], 使细胞处于氧化应激状态, 诱导细胞凋亡[41], 而这将引起DNA的损伤, 增加基因的突变率, 使细胞发生癌变的可能性明显增加; 另一方面, BA可直接与TGR5和FXR结合, 在一定程度上直接或间接的影响了肿瘤细胞的增殖. Cao等[42]通过免疫组化发现TGR5在上述肠干细胞中过度表达, 而BA可通过TGR5受体促进细胞增殖[42]. 重

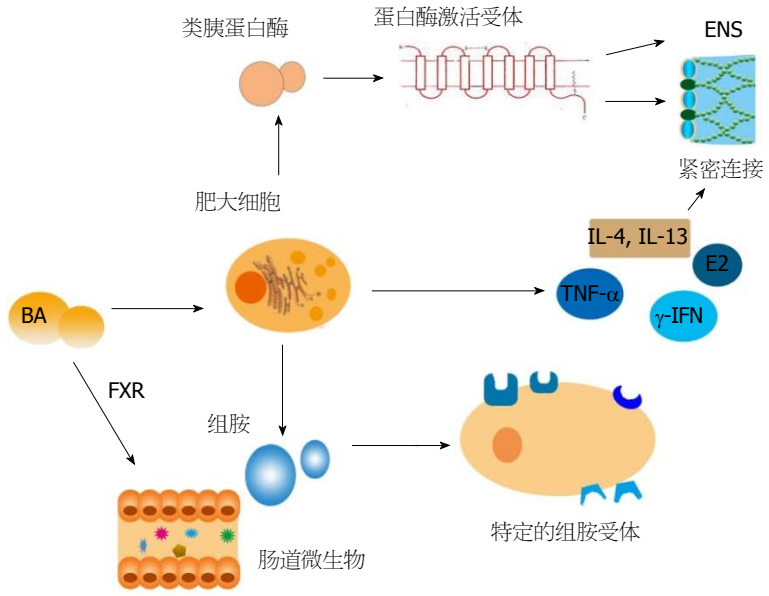


图 1　胆汁酸与肠易激综合征相关性模式图. BA可以抑制肠道细菌过度生长, 同样也可以刺激肥大细胞脱颗粒释放类胰蛋白酶, 其可以刺激处于神经上的蛋白酶激活受体. 这可以造成持续性的神经过度兴奋, 也可以造成上皮细胞间紧密连接的损伤. 另一种所释放的重要物质–组胺, 可以通过三种特定的组胺受体调节神经和运动功能. 同时, 肥大细胞还释放多种物质, 造成了上皮通透性的增加[19-21].

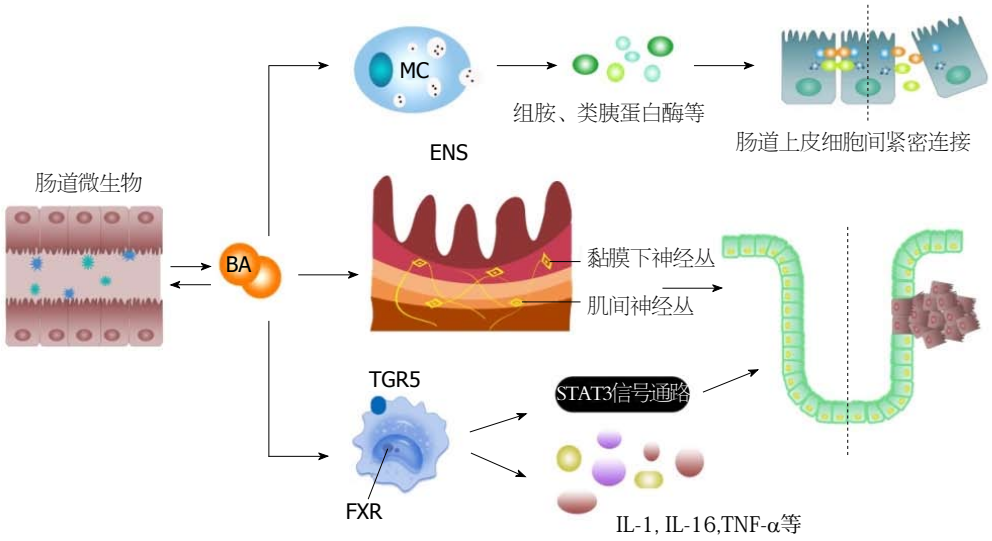


图 2　胆汁酸与相关消化道疾病调控途径的关系示意图. 肠道中的微生物将初级BA分解为次级BA, BA与肠道微生物有一定双向调控作用. BA激活肥大细胞脱颗粒, 释放出组胺和类胰蛋白酶等物质, 使肠道上皮细胞的紧密连接从而引起上皮通透性降低, 引起IBS和UC; BA通过其两种主要的受体TGR5/FXR影响促炎细胞因子的释放. 同时, BA通过STST3信号通路控制细胞癌变, 其与乙酰胆碱部分类似的物理性质可以扰乱ENS对于细胞增殖正常的调控[18,42,44].

要的是, 许多报道显示信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)在各种肿瘤细胞系如结肠癌、胃癌、肺癌、皮肤癌和乳腺癌等细胞中均被激活, JAK-STAT信号通路功能广泛, 目前许多研究都集中于免疫反应与免疫调控. 2005年的*Cancer Cell*[43]报道STAT5信号与白血病JMML的有密切关系, STAT分子的过量表达往往出现在很多恶性增殖性疾病中, 而通过拮抗STAT3通路发现TGR5是胃癌细胞增殖和迁移的抑制因子. 通过抑制STAT3的磷酸化及由脂多糖(LPS)或IL-6诱导的STAT3信号通路的转录活性来激活TGR5, 结果表明TGR5通过抑制STAT3信号传导可抑制胃癌的增殖和迁移[42], FXR对BA合成所需的关键酶如CYO7A1和CYP8B1产生抑制作用[44], 当体内需要大量合成BA以助消化时, FXR将会减少表达. 目前实验发现具有高FXR表达的回肠显示出低的癌症发生率, 而FXR缺乏可以增加肠道细胞增殖, 促进肠道癌变, 这都

表明FXR与结肠肿瘤呈现负相关[45,46]. 因此, 上述变化将减弱其抗癌作用, 从而引起癌变. 这些发现使得TGR5/FXR成为治疗肠道癌症的新的潜在靶点. 值得关注的是大量研究表明, BA可以刺激毒蕈碱受体引起一系列变化[47-50], 分子模拟表明BA与毒蕈碱受体的功能相互作用是由于其空间结构形状与Ach相似性[51]. BA的这种性质使得其在大量分泌时产生乙酰胆碱样作用发挥对细胞增殖正常的调控功能. 目前BA与肝癌、胆管癌的关系也引起了临床医务工作者的高度重视.

3 结论

次级BA是肠道微生物重要的代谢产物之一, 参与调节肠道黏膜屏障, 成为研究肠道免疫和肠道健康的热点. BA具有激活体内肥大细胞脱颗粒, 抑制细菌过度生长, 调节肠道通透性等作用, 并通过Stat3和TGR5等多途径参与肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控, 从而保证肠道正常生理功能; 同时BA代谢紊乱可通过直接或间接途径影响肠道其他一些肠内分泌细胞, 同时对肠道上皮造成一定损伤, 从而诱发一些常见疾病. 由此可见, BA为人体肠道名副其实的有力“晴雨表”. 然而, BA在肠道免疫调节功能、肠道肿瘤的发生与发展当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨.

4 参考文献

1 Dey N, Wagner VE, Blanton LV, Cheng J, Fontana L, Haque R, Ahmed T, Gordon JI. Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 2015; 163: 95-107 [PMID: 26406373 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.059]

2 Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2018 [PMID: 30443932 DOI: 10.1002/jcb.27635]

3 李灏, 姜颖, 贺福初. 胆汁酸功能及其与肠道细菌相互关系. 中国生物化学与分子生物学报 2007; 23: 817-822 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2007.10.005]

4 Out C, Patankar JV, Doktorova M, Boesjes M, Bos T, de Boer S, Havinga R, Wolters H, Boverhof R, van Dijk TH, Smoczek A, Bleich A, Sachdev V, Kratky D, Kuipers F, Verkade HJ, Groen AK. Gut microbiota inhibit Asbt-dependent intestinal bile acid reabsorption via Gata4. *J Hepatol* 2015; 63: 697-704 [PMID: 26022694 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.030]

5 Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 302-312 [PMID: 24411485 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.021]

6 Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015; 64: 84-92 [PMID: 24727487 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305965]

7 林快乐, 蔡正艳, 周伟澄. 胆汁酸受体TGR5激动剂研究进展. 国际药学研究杂志 2012; 39: 273-279

8 Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, Kamada N, Kitazume MT, Higuchi H, Matsuoka K, Watanabe M, Itoh H, Kanai T, Hisamatsu T, Hibi T. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology* 2012; 136: 153-162 [PMID: 22236403 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03554.x]

9 Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]

10 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]

11 Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2020-2030 [PMID: 16037564 DOI: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7]

12 Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]

13 De Fabiani E, Mitro N, Gilardi F, Caruso D, Galli G, Crestani M. Coordinated control of cholesterol catabolism to bile acids and of gluconeogenesis via a novel mechanism of transcription regulation linked to the fasted-to-fed cycle. *J Biol Chem* 2003; 278: 39124-39132 [PMID: 12865425 DOI: 10.1074/jbc.M305079200]

14 Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, Fukamizu A. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004; 279: 23158-23165 [PMID: 15047713 DOI: 10.1074/jbc.M314322200]

15 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Mataki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]

16 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]

17 Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, Guo X, Sun G, Shang J, Wang WF, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 760-765 [PMID: 21929652 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06930.x]

18 Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 1991; 101: 446-456 [PMID: 1712330]

19 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]

20 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.06.004]

21 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]

22 Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48 Suppl 2: S95-S97 [PMID: 19300138 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a15e2e]
23 Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 718-733 [PMID: 20377785 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x]
24 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-α. *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
25 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
26 Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, Yokota A. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol* 2006; 188: 1979-1986 [PMID: 16484210 DOI: 10.1128/JB.188.5.1979-1986.2006]
27 Kurdi P, van Veen HW, Tanaka H, Mierau I, Konings WN, Tannock GW, Tomita F, Yokota A. Cholic acid is accumulated spontaneously, driven by membrane deltapH, in many lactobacilli. *J Bacteriol* 2000; 182: 6525-6528 [PMID: 11053402]
28 Kurdi P, Tanaka H, Van Veen HW, Asano K, Tomita F, Yokota A. Cholic acid accumulation and its diminution by short-chain fatty acids in bifidobacteria. *Microbiology* 2003; 149: 2031-2037 [PMID: 12904543 DOI: 10.1099/mic.0.26376-0]
29 Sun Y, Fihn BM, Sjövall H, Jodal M. Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon in vivo. *Gut* 2004; 53: 362-367 [PMID: 14960516]
30 Sun Y, Fihn BM, Jodal M, Sjövall H. Effects of nicotinic receptor blockade on the colonic mucosal response to luminal bile acids in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 251-260 [PMID: 12823183 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01146.x]
31 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Involvement of enteric nerves in permeability changes due to deoxycholic acid in rat jejunum in vivo. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 241-250 [PMID: 12823182 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01144.x]
32 Jacobs JP, Goudarzi M, Singh N, Tong M, McHardy IH, Ruegger P, Asadourian M, Moon BH, Ayson A, Borneman J, McGovern DP, Fornace AJ Jr, Braun J, Dubinsky M. A Disease-Associated Microbial and Metabolomics State in Relatives of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 750-766 [PMID: 28174747 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004]
33 Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1072-1080 [PMID: 18687345 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016]
34 Kidd M, Modlin IM, Gustafsson BI, Drozdov I, Hauso O, Pfragner R. Luminal regulation of normal and neoplastic human EC cell serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastants, and olfactants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G260-G272 [PMID: 18556422 DOI: 10.1152/ajpgi.00056.2008]
35 Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 135-144 [PMID: 26579439 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004]
36 Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012; 85: 40-46 [PMID: 22179430 DOI: 10.1159/000333083]
37 Ratanasirintrawoot S, Israsena N. Stem Cells in the Intestine: Possible Roles in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 367-382 [PMID: 27184041 DOI: 10.5056/jnm16023]
38 Schuijers J, Clevers H. Adult mammalian stem cells: the role of Wnt, Lgr5 and R-spondins. *EMBO J* 2012; 31: 2685-2696 [PMID: 22617424 DOI: 10.1038/emboj.2012.149]
39 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
40 Benedetti A, Alvaro D, Bassotti C, Gigliozzi A, Ferretti G, La Rosa T, Di Sario A, Baiocchi L, Jezequel AM. Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 9-21 [PMID: 9214446 DOI: 10.1002/hep.510260102]
41 Ignacio Barrasa J, Olmo N, Pérez-Ramos P, Santiago-Gómez A, Lecona E, Turnay J, Antonia Lizarbe M. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells. *Apoptosis* 2011; 16: 1054-1067 [PMID: 21789651 DOI: 10.1007/s10495-011-0633-x]
42 Cao W, Tian W, Hong J, Li D, Tavares R, Noble L, Moss SF, Resnick MB. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G322-G327 [PMID: 23238937 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2012]
43 Moriggl R, Sexl V, Kenner L, Duntsch C, Stangl K, Gingras S, Hoffmeyer A, Bauer A, Piekorz R, Wang D, Bunting KD, Wagner EF, Sonneck K, Valent P, Ihle JN, Beug H. Stat5 tetramer formation is associated with leukemogenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 87-99 [PMID: 15652752 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.12.010]
44 Kim I, Ahn SH, Inagaki T, Choi M, Ito S, Guo GL, Kliewer SA, Gonzalez FJ. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine. *J Lipid Res* 2007; 48: 2664-2672 [PMID: 17720959 DOI: 10.1194/jlr.M700330-JLR200]
45 Lax S, Schauer G, Prein K, Kapitan M, Silbert D, Berghold A, Berger A, Trauner M. Expression of the nuclear bile acid receptor/farnesoid X receptor is reduced in human colon carcinoma compared to nonneoplastic mucosa independent from site and may be associated with adverse prognosis. *Int J Cancer* 2012; 130: 2232-2239 [PMID: 21780109 DOI: 10.1002/ijc.26293]
46 Maran RR, Thomas A, Roth M, Sheng Z, Esterly N, Pinson D, Gao X, Zhang Y, Ganapathy V, Gonzalez FJ, Guo GL. Farnesoid X receptor deficiency in mice leads to increased intestinal epithelial cell proliferation and tumor development. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 469-477 [PMID: 18981289 DOI: 10.1124/jpet.108.145409]
47 Amonyingcharoen S, Suriyo T, Thiantanawat A, Watcharasit P, Satayavivad J. Taurolithocholic acid promotes intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth via muscarinic acetylcholine receptor and EGFR/ERK1/2 signaling pathway. *Int J Oncol* 2015; 46: 2317-2326 [PMID: 25815516 DOI: 10.3892/ijo.2015.2939]
48 Cheng K, Chen Y, Zimniak P, Raufman JP, Xiao Y, Frucht H. Functional interaction of lithocholic acid conjugates with M3 muscarinic receptors on a human colon cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588: 48-55 [PMID: 12379313]
49 Shah N, Khurana S, Cheng K, Raufman JP. Muscarinic receptors and ligands in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C221-C232 [PMID: 19036940 DOI: 10.1152/ajpcell.00514.2008]
50 Von Rosenvinge EC, Raufman JP. Muscarinic receptor

signaling in colon cancer. *Cancers* (Basel) 2011; 3: 971-981 [PMID: 24212649 DOI: 10.3390/cancers3010971]
51 Raufman JP, Chen Y, Cheng K, Compadre C, Compadre L, Zimniak P. Selective interaction of bile acids with muscarinic receptors: a case of molecular mimicry. *Eur J Pharmacol* 2002; 457: 77-84 [PMID: 12464352]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 190-196

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.190

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕 宾

曹莞婷, 范一宏, 吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

作者贡献分布: 本文由曹莞婷、范一宏及吕宾共同完成述评; 范一宏与吕宾负责校审.

基金项目: 国家自然基金资助项目, No. 81473506; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY17H29009; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2016ZB047, 2017ZA056.

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2018-09-27
修回日期: 2018-10-26
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY17H29009; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2016ZB047 and No. 2017ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng Dstrict, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2018-09-27
Revised: 2018-10-26
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is caused by immune, genetic, and environmental factors together. It is difficult to accurately diagnose IBD early because it is characterized by atypical symptoms at early stage and diverse lesions at late stage. The diagnosis is currently dependent on endoscopic and imaging examinations, but patients often have poor compliance. The characteristic change of gut microbiota in IBD suggests that it may become a new biomarker. In recent years, a number of clinical studies have focused on the role of characteristic changes of gut microbiota in the differential diagnosis, disease activity, and extra-intestinal manifestations of IBD. These studies have established a gut microbiota based diagnostic model with high sensitivity and specificity, but the model is susceptible to be influenced by external factors and needs to be further improved. This paper reviews the diagnostic value and clinical significance of gut microbiota in IBD.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Differential diagnosis; Disease activity; Extra-intestinal manifestations

Cao WT, Fan YH, Lv B. Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用导致, 由于它存在发病早期症状不典型及后期病变多样化的特点, 因

此在发病早期准确诊断IBD是一个难点, 目前诊断依赖于内镜检查和影像学检查, 但是患者缺乏依从性. 肠道菌群在IBD中的特征性变化提示它可能成为一种新的生物标记物. 近年来多项临床研究深入探讨肠道菌群在IBD鉴别诊断、疾病活动度、肠外表现等中的特征性变化, 并建立肠道菌群诊断模型, 获得了较高的敏感性和特异性, 但由于该模型易受外界因素干扰, 仍需进一步完善. 本文拟将综述肠道菌群对IBD的诊断价值及临床意义.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 鉴别诊断; 疾病严重程度; 肠外表现

核心提要: 肠道菌群的结构及功能变化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制中的关键环节, 并随IBD疾病进展变化. 肠道菌群预测模型在IBD诊断上具有较高特异度和敏感度. 基于IBD肠道菌群特征性变化, 联合多项检查, 有助于 IBD鉴别诊断、评估疾病严重程度及明确肠外表现.

曹莞婷, 范一宏, 吕宾. 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用所致的消化道慢性非特异性炎症疾病, 目前主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)及未定型肠炎(indeterminate colitis, IC). 虽然IBD的发病机制尚未明确, 但是肠道微生物(Enteric Microorganism)在IBD的发生发展中的关键作用已达共识, IBD患者肠道微生态(intestinal microecology)失衡, 诱导异常免疫反应, 破坏肠道稳态, 最终致使肠黏膜屏障完整性缺失, 临床上主要症状为腹痛、腹泻、黏液血便等, 部分患者伴消瘦、贫血等. 临床研究认为临床表现结合内镜下表现、影像学及病理学结果, 并排除其他肠道疾病后, 有助于IBD诊断, 但是仍缺乏金标准. 血清生物标记物的介入为IBD诊断提供了新依据, 其中以联合检测pANCA和ASCA最为常用, 但因其敏感性和特异性不高, 限制了临床诊断价值[1]. 近年来, 针对肠道微生物的研究已从疾病与肠道微生态相关性分析向因果关系及机制探讨迈进, 多项科学前沿报道肠道微生物可作为疾病诊断的新型标记物. 本文拟综述近年来肠道菌群在IBD诊断方面的研究进展.

1 IBD患者肠道微生物特征性变化

肠道微生态改变是IBD病变特征之一. 通过宏基因组测序对人体肠道微生物的研究证实99%的微生物基因来自于细菌, 可分为共生菌及致病菌, 当共生菌与致病菌动态平衡遭到破坏即诱发肠道菌群失衡[2]. 超过大约90%的人由四大类菌群组成, 其中厚壁菌门与拟杆菌门占主导, 另有变形菌门及放线菌门. 相对于健康人群及其他功能性胃肠道疾病, IBD患者中肠道微生态失衡更为严重, 伴随菌群多样性及丰度下降、菌群结构的改变、不稳定的菌群等情况. 目前一致性认为IBD患者肠道菌群组成变化以厚壁菌门减少和变形菌门增加为主, 而拟杆菌门和放线菌门的变化尚未达成共识, 其中IBD患者肠道菌群多样性下降与厚壁菌门中的柔嫩梭菌属变化密切相关[3]. 同时对比IBD患者和非IBD患者粪便菌群研究发现拟杆菌目、瘤胃球菌科、梭菌目、类丹毒菌科、双歧杆菌科提示IBD患病呈低风险, 肠杆菌科、毛螺菌科、普氏菌属提示IBD患病呈高风险[4]. 除肠道共生菌整体性变化外, 部分致病菌感染亦是IBD疾病触发及病情演变的关键因素. 相较于其他致病菌, IBD患者最常见艰难梭菌感染, 长期感染艰难梭菌的IBD患者, 其疾病进程更迅速且病情发展更严重. 活动性IBD除艰难梭菌感染外, 重叠其他肠道细菌性感染率有3.6%(2%-9%), 弯曲杆菌、黏附侵袭性大肠杆菌、沙门氏菌、鸟分歧杆菌亚种副结核等致病菌在IBD患者的肠道活检组织、粪便样本中有很高的阳性检出率[5]. 虽然肠道真菌在肠道微生物群中比例较小, 但是在IBD患者中真菌群落相较于健康人群结构发生变化, 多样性增加, 肠黏膜定植密度升高[6]. 研究将IBD患者粪便微生物群与健康对照组比较发现, 前者担子菌门与子囊菌门的比例增加, 并伴促炎真菌白色念珠菌丰度增加及抗炎真菌酵母菌丰度减少[7]. 肠道病毒数量为细菌的10倍[8], 最为重要的是噬菌体, 它具有严格的宿主特异性, 以活菌为宿主, 同时赋予宿主菌生物学性状的遗传物质. 临床研究发现相对于健康人群, IBD患者中有尾噬菌体目丰度增加, 其中与IBD存在相关性的主要为乳球菌属噬菌体、乳杆菌属噬菌体、梭菌属噬菌体、肠球菌属噬菌体及链球菌属噬菌体[9]. 另一项研究证实IBD患者柔嫩梭菌群少于健康人, 其中4种柔嫩梭菌群相关噬菌体在IBD患者中丰度增加, 并可能进一步减少IBD体内的柔嫩梭菌群[10]. 事实上基于噬菌体对细菌的依存性, 未来针对IBD相关特异性噬菌体的研究可以聚焦于IBD特征性变化的肠道细菌分类群中, 充分利用基因组测序等技术对微生物群测序菌株的原发性噬菌体进行检测, 进一

步完善肠道病毒宏基因组的研究.

2 IBD鉴别诊断与肠道菌群

2.1 IBD与功能性肠病鉴别 排除其他肠道疾病是IBD诊断的关键因素之一, 特别是当遇到非典型临床表现的IBD患者, 鉴别诊断更为重要. 误诊容易导致IBD诊断延迟, 影响IBD及时治疗. IBD需要鉴别功能性肠病, 尤其是肠易激综合征(irritable bowel system, IBS). 肠镜检查是鉴别的重要依据之一, 但作为侵入性检查方式, 一般不作高频使用. 定期监测血沉、C反应蛋白及粪钙卫蛋白常作为IBS患者筛查IBD的工具. 尽管如此, 每年仍有约10%的IBD患者被误诊为肠易激综合征, 其中3%的患者误诊时间长达5年甚至更久[11]. IBS和IBD的鉴别难点在于临床症状重叠, IBD患者前驱期可出现IBS样症状并维持数年. 研究表明, 即使在缓解期, 实验室及肠镜检查无炎症表现, 仍有59.7%的CD患者和36.8%UC患者并发IBS样症状[12]. 肠道微生态失衡是IBS和IBD的共性特征, 而肠道微生物群的个性变化可能成为IBD和IBS鉴别的新工具. 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者存在粪便菌群失衡, 与健康人群比较, IBS-D主要改变是菌群丰度减少, 而不是菌群多样性下降, 其中以厚壁菌门丰度减少和拟杆菌门丰度增加为特征[13]. 另一项针对IBS-D患者和UC患者的黏膜相关菌群差异性研究发现, IBS-D和UC的共性特征是黏膜相关细菌总数及大肠杆菌、梭菌属、拟杆菌属数量显著上升, 而UC患者菌群的特征性变化是黏膜细菌总数多于IBS-D患者伴乳杆菌属的丰度下降; 同时IBS-D与UC的黏膜相关细菌定植不同, 前者定植于黏膜表面及附近的黏蛋白层中, 而后者的大肠杆菌、拟杆菌属定植于固有层[14]. 相较于IBS, IBD肠道菌群紊乱更为严重, 除菌群丰度变化, 并存在菌群多样性改变, 此外由于IBD病变部位突破黏膜层, 部分肠道菌群定植部位更深, 常位于黏膜层以下.

2.2 IBD与器质性肠病鉴别 除功能性肠病外, IBD需与器质性肠病鉴别. (1)结直肠癌(colon rectum cancer, CRC)是IBD病情进展中常见肠道并发症, 可能与免疫抑制剂、生物制剂治疗有关. IBD患者结直肠癌发生始于不典型增生, 不典型增生指上皮异乎常态的改变, 可分为无不典型增生、疑似不典型增生、低级别不典型增生和高度不典型增生. 其中疑似不典型增生是鉴别的关键点, 它可分为两类, 一是与炎症相关的再生变化, 二是上皮的不典型增生. 而要区分这两种病变, 通常采取积极的药物治疗以控制炎症以及内镜监测. 长期内镜涉及患者依从性问题, 对不可见的不典型增生检出率较低. 近年来基于结直肠癌的肠道微生物研究发现, 菌群可能是结直肠癌潜在的诊断标记物. Dai等[15]发现脆弱拟杆菌、具核梭杆菌、不解糖卟啉单胞菌、微小小单胞菌、中间普雷沃菌、芬氏别样杆菌、食氨基酸热厌氧弧菌等7个菌种在CRC中富集, 可区分CRC患者和健康对照, AUC为0.80(结合临床信息可提升至0.88). Xie等[16]研究发现结直肠腺瘤、早期CRC、晚期CRC患者的具核梭杆菌相对丰度逐步显著上升, 利用具核梭杆菌作为标记物, 在CRC诊断方面比粪便隐血、癌胚抗原等检测方法更为有效. 因此将菌群标记物与内镜监测、实验室检查、影像学检查等结合有助于提高临床CRC诊断能力. (2)肠结核(Intestinal Tuberculosis, ITB)和CD的临床和内镜症状存在较大的重叠, 缺乏相对特异的指标鉴别这两种疾病[17]. CD和ITB均可出现肉芽肿, 前者为非干酪样, 后者为干酪样肉芽肿和抗酸杆菌染色阳性, 但是内镜下活检发现肉芽肿的几率较低. 虽然结核杆菌培养、抗体检测和结核杆菌DNA检测等血清学检查虽然特异性较高, 但是敏感性差, 仅20%-50%的结核杆菌感染者可呈阳性反应. ITB中肠道菌群失衡已得到证实, Luo等[18] 研究发现TB患者粪便菌群中厚壁菌门的普氏菌属和毛螺菌属较健康人群显著降低. 另有两项小样本临床研究检测CD和ITB患者粪便菌群, 结果证实 CD和ITB患者均存在肠道菌群紊乱, 相较于CD患者, ITB患者粪便拟杆菌显著增多伴大肠杆菌显著减少[19,20]. 提示拟杆菌和大肠杆菌数量变化可能对二者具有鉴别诊断价值, 但尚缺乏定量指标. 事实上, 将肠道菌群特征性变化与临床、内镜及病理相结合, 可能有助于ITB和CD的鉴别诊断.

2.3 CD与UC鉴别 明确IBD诊断后, 需进行CD和UC的鉴别. 相较于UC, CD的内镜表现更为多样性, 同一病变肠段中可有多种病变形式存在, 早期病变类似于UC, 可能有弥漫性糜烂、出血、浅表溃疡, 因此当早期CD病变局限于结肠时, 与UC鉴别困难, 极易误诊. 但随病变进展, CD内镜特征性表现: 纵行溃疡、鹅卵石样增生、管腔狭窄等均会出现. 在IBD病变早期鉴别CD和UC, 有利于控制病情进展, 但由于缺乏金标准, 需要将内镜检查、实验室检查、影像学检查相结合, 而实验室检查中的血清和粪便是研究重点. 血清学检查中发现两种新的抗肠道微生物抗体anti-L和anti-C, 它们可用于IBD诊断的评估, 联合ASCA和pANCAs有助于区分CD和UC[21]. 抗肠道微生物抗体的变化是CD和UC肠道微生态失衡的间接证据, 而粪便检测可以更为直观的了解患者肠道微生物群落结构、种类和数量. Pascal等[22]研究共纳入四个国家(西班牙、比利时、英国和德国)的2045个非IBD和IBD粪便样品, 发现CD患者较UC患者肠道菌群失衡更严重, 存在菌群多样性下降、菌群结构不稳定及8种不同的菌群标记物(柔嫩梭菌群、消化链球菌科、*Anaerostipes*、甲烷短杆菌、柯林斯菌属、梭杆菌属、*Christensenellaceae*和埃希氏杆菌属, 最后两种在克罗恩

患者中观察到最多)三大特征, 基于上述特征诊断鉴别CD和UC, 灵敏度达80%, 特异度分别达91%. Zhou等[23]研究同样基于肠道菌群建立IBD诊断预测模型, 对CD和UC患者的预测准确率分别为87.5%和79.1%.

3 IBD疾病严重程度与肠道菌群

内镜监测是评估IBD疾病严重程度的重要指标, 但是具有侵入性, 因此合理应用非侵入性的生物标记物辅助疾病严重程度评估是近年来研究重点. 随着疾病严重程度的增加, IBD患者肠道菌群结构转变, 多样性下降, 伴有特征性菌群丰度变化[24]. 基于不同疾病严重程度分层体系, IBD患者肠道菌群的研究结果存在差异性.

3.1 CD*疾病活动度分层与肠道菌群* CDAI评分倾向于评估CD患者过去7 d内排便、腹痛、腹泻等临床症状, 是近期疾病活动度的重要指标. Schaffler等[25]检测分析26例CD患者的肠黏膜组织微生物群发现缓解期患者(0<CDAI<220)的菌群相对相似并且由拟杆菌属(>40%)主导, 而活动期患者(CDAI>220)的菌群以嗜糖假单胞菌属(25%)和黄杆菌属(13%)为主导而拟杆菌属(4%)相对丰度较低. 提示不同的CDAI水平存在特征性菌群, 而肠道黏膜菌群主要结构特征性转变表明CD的疾病活动度发生变化. 粪便菌群结构变化同样可以用来区分活动期和缓解期CD患者. Zhou等[23]应用CDAI对CD患者粪便菌群分层, 发现轻度活动者粪便中链球菌属丰度增加, 中重度活动者粪便中变形菌门、肠球菌科丰度增加同时伴有瘤胃球菌科、梭菌目丰度降低. 粪便微生物群主要代表肠腔内的共生菌, 并不等同于肠黏膜上的微生物群. Danyta等[26]研究重复收集71例CD患者粪便样品, 并依据生化及临床参数将粪便样品分为缓解期和活动期, 应用50个差异分类单元(OTUs)组合建立预测模型, 证实能够准确预测73%的缓解期和79%的活动期样本, AUC为0.82, 灵敏度达0.79, 特异性达0.79; 深入研究发现Alistipes杆菌、普拉梭菌、卵形拟杆菌及单形拟杆菌与缓解期样品相关, 而脆弱拟杆菌与活动期样品相关.

3.2 UC*疾病活动度分层与肠道菌群* UC蒙特利尔临床分型根据大便次数、血便、体温、血红蛋白、血沉将疾病严重程度分为缓解期、轻度、中度、重度. Zhou等[23]依据蒙特利尔临床分析对UC患者粪便菌群分层, 轻度患者中拟杆菌纲和假单胞菌科, 中度患者链球菌属丰度增加, 重度患者变形菌门和芽孢杆菌纲丰度增加. Machiels等[27]研究从细菌代谢物探讨UC微生态失调, 结果提示产丁酸盐相关菌群罗氏菌属和普拉梭菌在UC患者中丰度下降, 且与疾病活动度呈负相关. Fukuda等[28]研究基于个体OTUs中的肠道微生物整体特征设定判别值(Ds), 共纳入149人, 按活动期UC、缓解期UC、有亲缘关系的健康者、非亲缘关系健康者分别分为组1、2、3、4, Ds大小为组1>组2>组3>组4, 并且组间差异有统计学意义, 推断低Ds值预示稳定缓解, 高Ds值与UC疾病活动度相关, 揭示肠道菌群种类和UC的病情进展密切相关. 该项研究以判别分数作为生物标记物鉴别UC的疾病活动度, 相对于依赖肠道微生物差异性变化的鉴别体系而言, 本研究聚焦于肠道微生物整体性改变, 研究结果更具科学性.

3.3 CD*疾病行为与肠道菌群* 与UC不同的是, CD患者在肠道病变进展中更容易出现穿透、狭窄、瘘管等疾病行为, 提示疾病行为是CD疾病严重程度评估的重要环节. CD蒙特利尔分型纳入疾病行为分型, 即定义无穿透无狭窄为B1、狭窄为B2、穿透为B3、瘘管为P, 应用该分型对成人CD患者粪便菌群分层研究发现, CD-B2患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加, CD-B3患者气单胞菌科丰度增加, CD-P患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加[23]. 儿童CD患者的疾病进展相对于成人更快, 疾病亚型迅速发展为复杂的疾病行为, 如肠梗阻、肠穿透、肠狭窄、瘘管等[28,29]. 针对新发儿童CD患者粪便菌群研究发现罗氏菌属、瘤胃球菌属与狭窄行为相关, 柯林斯菌属与穿透行为相关, 韦荣氏菌属在回肠中增加[30].

3.4 *粪钙卫蛋白与肠道菌群* 探讨肠道菌群与IBD病变相关的生物标记物的关系也可以间接反映IBD的疾病严重程度. 粪钙卫蛋白作为非侵入性的生物标记物可以反应肠道炎症, 临床上常用来监测IBD疾病活动度. Kolho等[31]前瞻性研究共纳入68例IBD儿童患者, 发现粪钙卫蛋白表达水平逐渐提高, 粪便微生物也随之而变, 主要与总体微生物丰度、产丁酸盐菌群丰度及革兰氏阳性菌(梭菌属Ⅳ及XIVa)丰度下降相关; 同时证实一组由9种不同细菌分类群组成的生物标记物可以预测IBD的钙卫蛋白水平, ROC曲线下面积AUC = 0.85, 说明该组生物标记物具有较好的预测价值[31].

4 IBD肠外表现与肠道菌群

4.1 *原发性硬化性胆管炎* 原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是慢性胆汁淤积性疾病, 胆汁在体内存在肝肠循环, 肠-肝轴与PSC的发病密切相关. 60%至80%的PSC患者存在IBD, 伴随的结肠疾病通常被归类为UC, 但也被认为是一种独特的表型, 被称为PSC-IBD[32-34]. 相对于健康人群, PSC患者韦荣氏球菌属丰度更高[35]. 与单纯IBD患者比较, PSC-IBD患者中与胆汁酸相关的特异性微生物群种类及数量变化显著, 肠道菌群中瘤胃球菌属与梭杆菌属丰度显著增加[36]. 无论IBD病变进展如何, 在PSC患者中罗氏菌属、肠球菌属、链球菌属、韦荣氏球菌属及其他三个属丰度增加, Adlercreutzia属及普氏菌属丰度降低, 而UC患者中*Akkermansia*属、*Butyricicoccus*属和梭菌属及罗氏菌属

丰度降低, 提示上述菌群标记物可明显区分IBD表型中的PSC-IBD和UC[37].

4.2 脊柱关节炎 脊柱关节炎(Spondyloarthritis, SpA)是一组慢性炎症性风湿性疾病, SpA与IBD的临床发病存在相关性. 对SpA患者的长期队列研究发现, 部分患者肠道活检存在慢性炎症, 其中6.5%的SpA患者在5年内发展为临床明显的IBD[38]. 30%的IBD患者出现关节病变, 如外周关节炎, 甚至是失去生命的强直性脊柱炎[39]. IBD与SpA之间存在显著的疾病重叠, 极有可能与肠道微生态失衡相关[40]. 与类风湿性关节炎(RA)及健康人群对照, SpA患者粪便菌群中瘤胃球菌属丰度增加了2-3倍, 且与有IBD病史的患者的疾病活动度呈正相关[41]. 部分伴有SpA的CD患者肠道菌群中存在一种特定的大肠杆菌(AIEC E.coli2A), 进一步实验研究证实这种大肠杆菌驱动全身性TH17免疫异常并恶化结肠炎和关节炎的发展[42].

4.3 葡萄膜炎 葡萄膜炎在IBD患者中的发病率为0.5%-3%, 是IBD患者最常见的眼病, 在UC患者中, 葡萄膜炎常累及双侧, 发病隐匿并且持久[43]. 葡萄膜炎的临床常见症状为眼痛、畏光、视力模糊和头痛. 眼睛是炎症性疾病常发部位, 肠道微生物可介导免疫炎症反应的发生, 推测肠道微生态失调可能与眼部炎症相关. 实验研究发现在自身免疫性葡萄膜炎小鼠中, 口服抗生素改变微生物群导致葡萄膜炎严重程度降低, 而肠道共生微生物群抗原的信号通过刺激视网膜特异性T细胞触发自身免疫性葡萄膜炎, 证实了肠道微生物组在葡萄膜炎发病机制中的重要性[44,45]. Huan等[46]对急性前葡萄膜炎(acute anterior uveiti, AAU)患者粪便菌群检测发现与健康对照组多样性显著不同, 同时与健康对照组比较, 在AAU患者中, 罗氏菌属等8个属减少, 仅韦荣氏球菌属增加.

4.4 代谢性骨病 IBD患者的代谢性骨病主要与低骨密度相关, 常合并骨质减少和骨质疏松, 而骨胳系统长期受累容易增加骨折风险. IBD患者骨质异常的危险因素主要有糖皮质激素、年龄、吸烟、运动减少、以及营养不良等, 而上述危险因素与肠道微生物改变有关[47]. 实验研究证实肠道微生物与骨密度产生密切相关[48,49]. IBD肠道微生态失衡, 激活异常免疫系统, 促进炎症反应, 增强破骨细胞因子表达, 减少钙、维生素D、维生素K等营养物质吸收, 最终导致骨质流失及骨量减少[50,51]. 临床研究证实骨质疏松患者与健康人群在门、科、种分类水平的部分肠道菌群含量存在差异, 其中芽单胞菌门、绿弯菌门、酸杆菌门、芽单胞菌科、丛毛单胞菌、厌氧绳菌科、毛螺菌及优杆菌等肠道菌群在骨质疏松患者中所占比例要大于正常对照组(P<0.05)[52]. 但IBD合并代谢性骨病患者的肠道微生物特征仍有待进一步完善研究.

5 结论

综上所述, 虽然内镜检查、影像学检查、实验室检查是诊断IBD的重要辅助诊断, 但是由于IBD临床症状不典型、病变发展多样化, 延迟诊断、错误诊断仍频频发生, 寻求新型生物标记物以便早期准确诊断IBD是研究的重点. 众所周知, 肠道菌群已被证实是IBD的重要病因病机, 目前多项临床研究证实肠道菌群与IBD病程的关联, 将肠道菌群与临床症状、内镜表现、影像学、血清学等联合应用, 或有助于IBD鉴别诊断、疾病严重程度评估及肠外表现等并发症诊断, 提高发病初期诊断的准确率, 使患者采取及时治疗以延缓病情进展. 但是肠道菌群在IBD诊断中尚存部分难点有待进一步研究. 应用肠道菌群鉴别IBD与结直肠癌、肠结核、肠淋巴瘤等其它器质性疾病是一方面, 另一方面由于IBD病程长, 不排除进展为结直肠癌、肠淋巴瘤或合并结核感染, 在这些复杂情况下, IBD肠道菌群的特征又是如何? 目前临床研究重在寻找与IBD疾病严重程度相关的特征性肠道菌群标记物, 而事实上IBD疾病严重程度是一个动态的病变过程, 在这一过程中肠道微生物标记物动态变化如何? 肠道微生物不仅与肠道疾病相关, 而且参与诱导肠外疾病的发病及其进展, 已有研究表明IBD肠外表现与肠道微生态变化密切相关, 该如何应用肠道菌群将IBD特有的肠外表现和肠外疾病相鉴别? 同时目前针对肠道菌群的临床研究大多为观察性研究, 部分研究结果显示的特征性菌群标记物未经大样本验证, 缺乏大数据支持, 其敏感度和特异度仍有待考查. 另有部分研究显示基于肠道菌群建立的预测模型对IBD诊断的特异度和灵敏度较高, 但是该模型部分存在缺陷, 首先, 微生物模型的建立受研究者主观因素影响, 对不同的临床研究缺乏应用普适性, 其次在建立微生物模型的过程中, 受试者年龄、性别、地域、饮食、生活习惯等基线资料对肠道微生物有一定的影响, 因此该模型的精准性易受多重因素影响, 建模时应该严格控制变量. 因此, 肠道菌群要成为IBD诊断性生物标记物尚需大量试验性研究证实, 而在未来的研究中, 可结合宏基因组测序、代谢组学等检测技术以便更好地鉴定出IBD的菌群生物标记物.

6 参考文献

1 王晓蕾, 周广玺, 陈亚梅. 血清生物标记物在炎症性肠病的诊断价值和新进展. 医学与哲学 2017; 38: 16-19;26 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.05]
2 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li

J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]

3 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]

4 Dubinsky M, Braun J. Diagnostic and Prognostic Microbial Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1265-1274.e3 [PMID: 26284597 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.006]

5 Lobatón T, Domènech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond Clostridum difficile. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1755-1762 [PMID: 27104824 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000788]

6 李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1528-1535 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1528]

7 Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-1048 [PMID: 26843508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746]

8 Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 63-77 [PMID: 22440968 DOI: 10.1016/j.coviro.2011.12.004]

9 Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160: 447-460 [PMID: 25619688 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002]

10 Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M, Benevides L, Moncaut E, Langella P, Sokol H, De Paepe M. Phages infecting Faecalibacterium prausnitzii belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome* 2018; 6: 65 [PMID: 29615108 DOI: 10.1186/s40168-018-0452-1]

11 Card TR, Siffledeen J, Fleming KM. Are IBD patients more likely to have a prior diagnosis of irritable bowel syndrome? Report of a case-control study in the General Practice Research Database. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 505-512 [PMID: 25452846 DOI: 10.1177/2050640614554217]

12 Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1788, 1789-1794; quiz 1795 [PMID: 20389294 DOI: 10.1038/ajg.2010.156]

13 Zhuang X, Tian Z, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal Microbiota Alterations Associated With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol* 2018; 9: 1600 [PMID: 30090090 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01600]

14 Zhong W, Lu X, Shi H, Zhao G, Song Y, Wang Y, Zhang J, Jin Y, Wang S. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 [PMID: 29210899 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961]

15 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]

16 Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y, Sun D, Liu ZJ, Cai SJ, Xu J, Chen YX, Fang JY. Fecal Clostridium symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine* 2017; 25: 32-40 [PMID: 29033369 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005]

17 胡品津. 我们能解决克罗恩病与肠结核鉴别诊断的难题吗? 中华消化杂志 2011; 31: 192-194 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.03.014]

18 Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, Hu R, Pandol SJ, Li QF, Han YP, Zeng Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Front Physiol* 2017; 8: 822 [PMID: 29204120 DOI: 10.3389/fphys.2017.00822]

19 刘小伟, 崔熠, 欧阳春晖, 李雪峰, 卢放根, 吴小平. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中南大学学报(医学版) 2010; 35: 1196-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.11.014]

20 原文军. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中国医药指南 2013; 11: 529-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2013.01.416]

21 Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972-17985 [PMID: 24005861 DOI: 10.3390/ijms140917972]

22 Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarrabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-822 [PMID: 28179361 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235]

23 Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, Nie Y, Li M, Zhi F, Liu S, Amir A, González A, Tripathi A, Chen M, Wu GD, Knight R, Zhou H, Chen Y. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 29404425 DOI: 10.1128/mSystems.00188-17]

24 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]

25 Schäffler H, Herlemann DPR, Alberts C, Kaschitzki A, Bodammer P, Bannert K, Köller T, Warnke P, Kreikemeyer B, Lamprecht G. Mucosa-attached bacterial community in Crohn's disease coheres with the clinical disease activity index. *Environ Microbiol Rep* 2016; 8: 614-621 [PMID: 27083382 DOI: 10.1111/1758-2229.12411]

26 Tedjo DI, Smolinska A, Savelkoul PH, Masclee AA, van Schooten FJ, Pierik MJ, Penders J, Jonkers DM. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 35216 [PMID: 27734914 DOI: 10.1038/srep35216]

27 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]

28 Fukuda K, Fujita Y. Determination of the discriminant score of intestinal microbiota as a biomarker of disease activity in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 49 [PMID: 24641276 DOI: 10.1186/1471-230X-14-49]

29 Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas

JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113 [PMID: 18692056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079]

30 Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, Otley AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017; 389: 1710-1718 [PMID: 28259484 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3]

31 Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, de Vos WM. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 921-930 [PMID: 25986361 DOI: 10.1038/ajg.2015.149]

32 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]

33 Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599 [PMID: 23810223 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3]

34 Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96 [PMID: 15591511 DOI: 10.1136/gut.2004.046615]

35 Rühlemann MC, Heinsen FA, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017; 66: 753-754 [PMID: 27216937 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312180]

36 Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, Pereira da Silva J, Oliveira A, Vieira C, Perez K, Itzkowitz SH, Colombel JF, Humbert L, Rainteau D, Cravo M, Rodrigues CM, Hu J. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 112-122 [PMID: 29435321 DOI: 10.1177/2050640617708953]

37 Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, Dvorak J, Stehlikova Z, Brezina J, Wohl P, Spicak J, Drastich P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4548-4558 [PMID: 28740343 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4548]

38 Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieus E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 414-417 [PMID: 23139267 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202135]

39 Shivashankar R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Matteson EL. Incidence of Spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study. *J Rheumatol* 2013; 40: 1153-1157 [PMID: 23678160 DOI: 10.3899/jrheum.121029]

40 Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 687-702 [PMID: 25488778 DOI: 10.1016/j.berh.2014.10.018]

41 Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, Furet JP, Sokol H. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1614-1622 [PMID: 28606969 DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064]

42 Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos JG, Woo V, Teng F, Tran NL, Sczesnak A, Chai C, Kim M, Diehl GE, Ajami NJ, Petrosino JF, Zhou XK, Schwartzman S, Mandl LA, Abramowitz M, Jacob V, Bosworth B, Steinlauf A, Scherl EJ, Wu HJ, Simpson KW, Longman RS. IgA-coated E. coli enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH 17-dependent inflammation. *Sci Transl Med* 2017; 9: [PMID: 28179509 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9655]

43 Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718 [PMID: 12198697 DOI: 10.1053/gast.2002.35396]

44 Horai R, Sen HN, Caspi RR. Commensal microbiota as a potential trigger of autoimmune uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 291-293 [PMID: 28145784 DOI: 10.1080/1744666X.2017. 1288098]

45 Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 261-266 [PMID: 29538183 DOI: 10.1097/ICU.0000000000000465]

46 Huang X, Ye Z, Cao Q, Su G, Wang Q, Deng J, Zhou C, Kijlstra A, Yang P. Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Phenotype in Patients With Acute Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1523-1531 [PMID: 29625474 DOI: 10.1167/iovs.17-22677]

47 Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, Goldring SR. Links Between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1638-1646 [PMID: 27317164 DOI: 10.1002/jbmr.2887]

48 Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest* 2016; 126: 2049-2063 [PMID: 27111232 DOI: 10.1172/JCI86062]

49 Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1357-1367 [PMID: 22407806 DOI: 10.1002/jbmr.1588]

50 Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599-604 [PMID: 19559158 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.022]

51 Ciucci T, Ibáñez L, Boucoiran A, Birgy-Barelli E, Pène J, Abou-Ezzi G, Arab N, Rouleau M, Hébuterne X, Yssel H, Blin-Wakkach C, Wakkach A. Bone marrow Th17 TNFα cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut* 2015; 64: 1072-1081 [PMID: 25298539 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306947]

52 王飙, 赵和平, 高文杰, 李鑫, 梅洋, 乔蓉, 骞雨, 王冀邯. 骨质疏松症患者肠道菌群多样性分析. 中国骨质疏松杂志 2017; 23: 715-718 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.06.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 197-202

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.197

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

赵豫鄂, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

赵豫鄂, 主管护师, 研究方向为消化道疾病患者风险管理及护理.

作者贡献分布: 本文综述由赵豫鄂完成; 朱秀琴指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhuxq214@126.com

收稿日期: 2018-09-25
修回日期: 2018-10-25
接受日期: 2018-11-08
在线出版日期: 2019-02-08

Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

Yu-E Zhao, Xiu-Qin Zhu

Yu-E Zhao, Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2018-09-25
Revised: 2018-10-25
Accepted: 2018-11-08
Published online: 2019-02-08

Abstract

Continuous nursing education for patients with inflammatory bowel disease (IBD) has positive influence in reducing clinical visits and medical costs, alleviating psychological stress and improving their quality of life. This article reviews the forms and contents of continuing nursing education for patients with IBD.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Continuous nursing education; Inflammatory bowel disease; Quality of life

Zhao YE, Zhu XQ. Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.197

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)延续性护理教育对于减少患者就诊次数、降低医疗费用、缓解患者心理压力、提升患者生活质量方面均具有积极意义. 本文就IBD患者延续性护理教育形式及内容进行综述.

© **The Author(s) 2019.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 延续性护理教育; 炎症性肠病; 生活质量

核心提要: 给炎症性肠病患者需要专业、有效的精准化、个性化的延续护理教育, 使患者得到积极的疾病信息支持途径, 可缓解患者的负性情绪与压力, 从而达到提高患者自我管理能力, 提高生活质量的目的.

赵豫鄂, 朱秀琴. 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.197

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型, 是一组病因和发病机制尚不清楚的慢性非特异性肠道炎症[1]. 据统计我国溃疡性结肠炎患病率为11.6/10万, 克罗恩病患病率为1.4/10万[2], 且发病率呈现不断上升趋势[3]. IBD病程长, 反复发作, 给患者身心造成巨大痛苦, 影响病人生活质量的同时给病人带来极大的经济负担[3]. 已有研究表明疾病相关的用药、饮食、心理、生活行为方式等方面的指导干预有利于IBD患者的家人及照护者为患者提供更科学的照料[4], 能够提高病人的对疾病的认知程度, 降低疾病的复发率, 改善患者预后[5,6], 且减少医疗费用支出[7]. 我国大部分IBD患者渴求正能量引导, 但在信息寻求过程中主观逃避负面信息, 且难以获得有效、充足、对疾病恢复与生活有正向影响指导信息[8,9]. 为促进IBD患者获得专业有效的疾病相关知识, 并避免给患者带来负面影响, 笔者尝试通过文献检索, 将现有的IBD延续性护理教育的方式与内容予以总结分析, 以供参考.

1 个体性延续性护理教育

1.1 家庭访视、电话随访性个体教育 家庭访视与电话随访作为两种常见的延续性护理教育方式, 在出院患者中应用较多. 以护士为主导的电话随访作为一种便捷有效的延续性健康教育方式[10], 已被广泛地应用于出院患者随访教育[11]. 绝大多数患者对电话随访接受度较高, 主要在于它方便、快捷, 能够节约咨询时间, 不排除小部分患者因为听力受损、自身病情变化大、担心医疗监测效果不佳以及随访护士的胜任力等因素对电话随访接受度不高[12]. Akobeng等[13]通过将家庭访视与电话随访进行为期12 mo的对比干预后发现, 两组IBD儿童患者生存质量、满意度、复发例数等指标无统计学差异. 两者相比, 家庭访视需要消耗大量的人力、物力、财力与时间成本, 电话随访平均耗时与人均医疗费用均显著低于家庭访视组; 家庭访视的优势在于访视者能够与患者直接沟通, 并观察健康教育成效, 做出适时应变. Wong等[14]人尝试将电话随访与家庭访视相结合, 即将家庭访视与电话随访以每周一次, 交替进行的方式相结合, 进行为期4 wk的随访后发现: 相比于仅实施电话随访, 两种随访教育方式相结合能够在4 wk内更快速提升患者的生存质量、自我效能和满意度, 降低再住院率, 但为期3 mo的长期随访对降低患者的再住院率没有积极影响. 2016年意大利一项关于电话咨询中心促进IBD病人延续性护理教育的大样本研究显示, 经过两年的随访, 病人的再入院率可明显下降[15]. 可见在能否降低入院率方面, 可能由于随访时间长短以及样本偏倚等影响尚未达成一致.

就目前我国医疗环境而言, 实施家庭访视存在一定障碍, 主要存在于三个方面: (1)规章制度不健全: 缺乏规范的家庭访视护理流程与护理常规; (2)护理人员能力欠缺与存在自身安全顾虑; (3)访视对象地址不详或存在抵制心理等[16]. 电话随访实施过程中也容易因为接听电话不及时, 年龄问题或听力问题, 部分患者手机号码预留错误或字迹不清、号码停机等问题导致失访[12,17].

1.2 智慧医疗APP应用 已有学者强烈建议将电子科技应用于护理工作中, 提升护理工作效率, 为患者提供更好的照护, 进而改善患者预后[18]. 近年来, 大量健康型APP不断上线, 截至2015年, 国内目前用于医疗的APP已达2000余款, 应用于IBD患者的APP有21款[19], 国外目前有近30款APP可以为监督和管理IBD病人提供必要的辅助. 国外为IBD病人设计的APP主要包括以下几类: 饮食日记型APP、提供信息型APP、决策支持型APP、提醒型APP, 现存的针对IBD病人的APP大多为评估型和提供信息型APP[20]. 我国有学者通过调查发现, IBD患者对于疾病相关软件使用体验较好, 患者使用意愿较高[21]. de Jong等[22]制作的手机软件"MyIBDcoach"经过3家医院的30例患者及8名研究者测试应用后获得的一致好评. 这是一款主要用于为患者提供知识, 协助患者自我管理以及帮助患者与医护人员沟通的手机APP软件. 主要包括病情评估与监控、随访、IBD相关知识获取、交流、自我护理等版块, 该软件有待推广应用后进一步评价应用效果.

尽管应用于IBD患者的APP呈现上升趋势, 但绝大部分提供的信息缺专业医师实时指导, 大部分内容与IBD相关指南难以吻合, 且信息更新速度无法满足患者需求[23]. 随着智能手机普及率的提高以及移动宽带网络和服务的拓展, 以及相关技术的推动和国家政策的支持, 智慧医疗的发展前景呈现良好态势, 但需继续加强行业监管力度.

1.3 个案管理延续教育 个案管理是一种以患者为中心, 为患者提供评估、计划、实施、协调、监督和评价为一体的照护程序, 个案管理人员借助该程序提供和协调患者作为个体的全面需求并缩减不必要的或重复的医疗服务, 促进高质量的具有成本效益的医疗结局[24]. 个案管理模式分为两种, 即院内个案管理模式与院外管理模式. 院内个案管理模式主要关注患者住院期间护理照护, 院外个案管理不仅关注患者住院期间护理照护, 同时将护理长期延续至社区单元, 实现连续、无缝隙护理. 院外个案管理模式中个案管理者的主要职责是通过

多学科团队成员之间的沟通与协作, 帮助患者寻求和确定最佳实践的证据, 保证患者在知情同意的情况下, 为患者在住院期间及出院后制定合适的医疗与护理计划, 并监测和协调计划落实. 实施个案管理主要目的在于为患者提供低成本、高效益的服务, 多项研究证实, 个案管理确能有效促进患者康复和降低医疗支出, 目前个案管理涉及疾病种类较少, 仅限于糖尿病、心力衰竭、乳腺癌、哮喘、HIV、慢性阻塞性肺疾病及腹膜透析等[25], 延续性护理教育作为院外个案管理中不可缺少的一部分发挥巨大作用. IBD作为一种治疗费用较高的慢性终身性疾病适合开展个案管理, 但国内外目前鲜有文献报道, IBD患者个案管理有待尝试.

2 群体性延续性护理教育

2.1 病友会 相比于个体化教育形式, 群体性健康教育形式可大大提高教育效率, 同种疾病患者之间相似的心理体验也可促进彼此之间深度的交流与学习, 榜样的树立能为大部分患者带来希望和动力. 在新加坡, Nidhi等创立了“IBD之家”, 成立4年期间共已邀请100多例患者加入. 患者可以便捷地通过短讯、聚会交流彼此的内心恐惧、担忧、喜好、饮食、各项需求和症状缓解经验等, 潜在提高了患者疾病相关知识, 生活质量也获得很大改善[26]. 梁皓越等[27]通过采用榜样病友的形式积极开展IBD患者延续性教育, 教育过程中研究者为整个群体设立榜样, 鼓励患者向榜样学习, 并促进患者之间的沟通交流. 该模式的运用需要借助良好的组织管理能力, 以及来自榜样家庭成员的共同支持. Mackner等[28]认为年龄较小的患者更容易从同龄或年龄相近的病友身上学到更多知识和技巧, 因此为年龄较小(12-17岁)的IBD患儿推荐一对一的“榜样同伴”, “榜样同伴”与患儿每个月需沟通交流至少1-2次, “榜样同伴”关系维持至少1年, 经过一年的沟通交流, 患儿的疾病相关知识与自我管理能力均得到显著提升.

目前国内IBD病友会主要由医院组织及进行, 专业医务人员参与其中, 能够为患者提供疾病治疗与护理相关的前沿知识, 但也存在一定不足, 比如医务人员业余时间紧张, 难以组织较长时间交流, 患者之间的交流学习存在不充分现象; 由于时间地点的限制, 交通不便可能影响患者参与率等等.

2.2 教育课程性群体教育 IBD疾病相关教育内容体系庞大, 为促使患者全面或深入学习, 很多研究者尝试使用举办教育课程体系的方式开展延续性护理教育. Keefer等[29]将16例克罗恩病患者纳入实验组, 在常规治疗的基础上给予课程培训, 培训课程包括如何制订医疗决策、时间管理、睡眠、戒烟训练、饮食计划及体能锻炼等疾病护理内容, 每部分内容举办一次课程培训, 共计6次, 安排每周一次课程. 与对照组相比, 实验组的临床症状维度的生存质量提高, 精神社会维度的生存质量改善不明显. 针对IBD患者多焦虑、抑郁以及不同程度的病耻感[30,31]. Mikocka-Walus等[32]尝试通过指导患者认知技巧, 降低不良情绪的发生. 研究者将174例IBD患者分为实验组和对照组, 干预之前两组患者在焦虑、抑郁、应对能力等几个维度没有显著差异($P>0.05$), 实验组在常规治疗的基础上给予认知行为疗法培训, 包括纠正认知误区及自信技巧训练等, 对照组仅接收常规治疗. 6 mo后, 尽管患者的疾病状况未受到积极影响, 但实验组的精神生存质量明显提高. Boye等[33]尝试研制IBD患者压力管理课程培训, 主要内容为压力的识别与应对, 指导患者与疾病和谐相处. 研究者采用随机对照的研究方法将患者分为压力课程培训组与常规治疗对照组, 干预18 mo后发现实验组患者生活质量更高.

国外面向IBD延续性健康教育课程的内容较丰富, 不仅包括疾病基本护理知识, 更涉及到患者心理问题缓解课程研制及应用. 我国针对IBD患者健康宣教课程体系的研究较少, 有待加强.

2.3 网络远程健康教育: 短信、QQ、微信群等推送疾病相关知识 远程护理(telenursing)概念源于远程医疗(telehealth), 被美国门诊护理协会 (American Association of Ambulatory Care Nursing, AAACN)定义为“是在护理实践中通

过电子通讯技术的传输、管理和协调为服务对象提供的保健和护理服务”, 与国际护士会(International Council of Nurses, ICN)给出的定义类似[34]. 电话与传真干预也属于远程护理范畴, 但笔者主要阐述以互联网为沟通媒介, 主要探讨网络远程护理健康教育对IBD患者的影响.

Elkjaer等[35]于2013年将333例轻中度溃疡性结肠炎患者随机分为网络干预组和常规对照组. 网络干预组患者可通过个人网络终端, 填写各项症状指标, 从而获知自身病情严重程度(绿、黄、红)分级, 并获得自身疾病相关用药指导与处理措施指引. 经过1年延续性健康教育, 网络干预组溃疡性结肠炎患者的疾病知识水平、生存质量提升幅度均高于常规对照组, 常规门诊就诊率及医疗费用均降低. 我国学者丁妮[36]通过IBD网站宣传就诊流程、疾病知识, 以及通过微信、QQ群、微博、咨询专线等多种网络途径提供延续健康教育, 与Elkjaer的研究结果基本一致. 王华芬等[37]通过建立公共QQ空间, 为网络互动组患者搭建远程互动QQ平台, 制定每周一、四的18:00-21:00为患者固定咨询交流时间, 专人负

责落实网上互动健康教育, 包括疾病相关知识的讲解和答疑. 干预3 mo后发现, 网络互动组全程参与率高达96.7%, IBD患者生活质量尤其是情感能力和社会能力方面得分的提升明显优于传统的健康教育讲座组, 研究者认为网络互动式健康教育属于非面对面平台, 便于患者倾诉和询问相对私密的问题, 如生育问题等, 是提高患者参与健康教育积极性的主要原因. 陈晨等[38]经过对照研究发现远程使用QQ、微信等方式对患者进行为期6 mo的远程用药指导后, 患者的用药依从性问卷(MMAS)得分显著高于常规对照组, 患者的服药依从性显著提高. 网络远程干预模式能够打破时间、空间限制, 在减少就诊次数、降低医疗支出、增强服药依从性方面具有积极意义.

网络远程教育对护理人员和患者或家属的计算机操作水平和网络沟通水平具有较高要求[34]. 部分病人由于年龄较大、不识字等因素, 远程护理的开展及干预实施效果很可能受到影响. 目前我国实施远程护理干预缺乏有效的法律支持, 同时也存在网络安全、患者隐私保护、潜在法律界定等隐患, 需要不断完善[39].

3 延续护理教育内容

调查显示[40], 97.2%的患者对药物和非药物治疗知识有强烈需求, 90.6%的患者对并发症知识需求较多. IBD患者获得相关知识的最主要来源是医务人员, 但由于我国过去IBD发病率较低, 国内护士对该疾病关注程度不足, 加之IBD专病护士培养不到位, 致使目前尚不能满足患者疾病相关知识需求. 为满足IBD患者迫切的信息需求, 大量学者采用各种健康教育方式积极开展IBD患者健康教育. 教育内容主要涉及如下几个方面: (1)IBD疾病相关知识, 如IBD诱发因素、临床表现、检查指标等; (2)药物指导, 如药物作用、使用方法、药物不良反应和持续用药的必要性等; (3)饮食指导, 如运用排除饮食法来进行食物选择, 形成良好的饮食习惯的重要性; 饮食制作方式的选择和应用等; (4)复查时间与检查指标; (5)疾病复发或加重征兆的识别, 指导患者正确识别病情变化征兆, 并教会患者如何判断就诊时机[34,38,41]. 国外学者Mikocka-Walus等[35]开展的系统性认知培训课程与Boye等[33]开展的压力管理课程体系等经证实能够缓解患者的压力, 改善患者精神生活质量. 国内医疗机构已将心理指导列为IBD患者健康教育内容之一, 试图改善患者因疾病引起的不良情绪, 但其教育方式以及干预效果仍有待观察.

4 结论

综上可知, 各类型延续性护理教育能够提高IBD患者疾病知识的了解程度, 提升患者应对病情变化与心理应激的技巧, 缓解疾病导致的负性情绪与压力, 减少疾病复发及相关并发症发生率, 促进患者自我管理能力的不断完善, 最终达到改善生活质量的目的[42-44]. 尽管目前延续性护理教育方式较为丰富, 但帮助IBD患者获得专业化、系统化、精准化、个性化的延续性护理教育依然存在很大难度. 由于患者文化背景差异, 有必要将各类延续性健康教育方式灵活结合使用. IBD专科护士作为延续性护理教育过程中不可缺少的成员之一人数较少, 亟需加大培养力度. 借助计算机信息技术的飞速发展, 探索新型教育方式或教育媒介的应用仍十分必要, 延续性护理教育相关管理制度与规范的完善与健全也需同步进行.

5 参考文献

1 Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014; 64: 317-335 [PMID: 24266813 DOI: 10.1111/his.12263]

2 Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, Peng L, Chen J, Yin Q, Zhao C, Zhou H, Yuan S, Hao Y, Qian J, Ng SC, Chen M, Hu P. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1148-1153 [PMID: 23432198 DOI: 10.1111/jgh.12164]

3 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MNF, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJY, Chan FKL; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]

4 Rowlinson A. Inflammatory bowel disease. 3: importance of partnership in care. *Br J Nurs* 1999; 8: 1013-1018 [PMID: 10711032 DOI: 10.12968/bjon.1999.8.15.6530]

5 Tanaka M, Kawakami A, Iwao Y. Descriptive information about Crohn disease: content analysis of patient education brochures. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 432-439 [PMID: 21150494 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182033d49]

6 张瑾. 护理干预对溃疡性结肠炎病人复发的影响. 护理研究 2015; 29: 4397-4400 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.35.015]

7 Wong FK, Chau J, So C, Tam SK, McGhee S. Cost-effectiveness of a health-social partnership transitional program for post-discharge medical patients. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 479 [PMID: 23259498 DOI: 10.1186/1472-6963-12-479]

8 Wardle RA, Mayberry JF. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1-5 [PMID: 24216568 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328365d21a]

9 顾洁, 陆绚, 钮美娥, 朱兰香. 炎症性肠病患者信息寻求体验

的质性研究. 中国护理管理 2016; 16: 593-596 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2016.05.006]
10 Bohnenkamp SK, McDonald P, Lopez AM, Krupinski E, Blackett A. Traditional versus telenursing outpatient management of patients with cancer with new ostomies. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31: 1005-1010 [PMID: 15378102 DOI: 10.1188/04.ONF.1005-1010]
11 张俊娥, 郑美春, 黄金月. 结肠造口患者出院早期电话干预延续护理模式之构建. 中国护理管理 2011; 11: 31-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2011.08.010]
12 Bager P, Hentze R, Nairn C. Outpatients with inflammatory bowel disease (IBD) strongly prefer annual telephone calls from an IBD nurse instead of outpatient visits. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 92-96 [PMID: 23549211 DOI: 10.1097/SGA.0b013e318288c8a8]
13 Akobeng AK, O'Leary N, Vail A, Brown N, Widiatmoko D, Fagbemi A, Thomas AG. Telephone Consultation as a Substitute for Routine Out-patient Face-to-face Consultation for Children With Inflammatory Bowel Disease: Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation. *E Bio Medicine* 2015; 2: 1251-1256 [PMID: 26501125 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.08.011]
14 Wong FK, Chow SK, Chan TM, Tam SK. Comparison of effects between home visits with telephone calls and telephone calls only for transitional discharge support: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2014; 43: 91-97 [PMID: 23978408 DOI: 10.1093/ageing/aft123]
15 Castiglione F, Imperatore N, Testa A, Rea M, Nardone OM, Gervetti P, Taranto ML, D'Onofrio G, Caporaso N, Rispo A. Efficacy of a "contact center-based communication" in optimizing the care of inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 869-873 [PMID: 27198737 DOI: 10.1016/j.dld.2016.03.028]
16 李伟忠. 影响家庭访视的问题及对策. 吉林医学 2013; 34: 586-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2013.03.162]
17 王世英, 席淑华, 吕一刚, 王进华. 出院患者延续护理中出现的问题及干预对策. 解放军护理杂志 2009; 26: 24-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2009.03.010]
18 王英. 我国护理信息化建设. 医学信息学杂志 2013; 34: 2-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2013.08.001]
19 吴林晔, 周云仙. 炎症性肠病管理软件评价. 护理研究 2017; 31: 1770-1773 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.14.031]
20 Con D, De Cruz P. Mobile Phone Apps for Inflammatory Bowel Disease Self-Management: A Systematic Assessment of Content and Tools. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016; 4: e13 [PMID: 26831935 DOI: 10.2196/mhealth.4874]
21 阮佳音, 吴林晔, 李芳, 周云仙. 炎症性肠病病人自我管理软件的可用性评价. 护理研究 2017; 31: 1329-1333
22 de Jong M, van der Meulen-de Jong A, Romberg-Camps M, Degens J, Becx M, Markus T, Tomlow H, Cilissen M, Ipenburg N, Verwey M, Colautti-Duijsens L, Hameeteman W, Masclee A, Jonkers D, Pierik M. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 485-493 [PMID: 28267047 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001034]
23 罗丹, 林征. 智慧护理模式在炎症性肠病护理干预中的研究进展. 护理研究 2017; 31: 3767-3772 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.30.002]
24 薛美琴, 张玲娟. 个案管理模式在我国的应用及思考. 中华护理杂志 2014; 49: 367-371 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.03.028]
25 童亚慧, 乔建歌, 杨青敏. 个案管理模式的国内外研究现状. 护理学杂志 2014; 29: 95-97 [DOI: 10.3870/hlxzz.2014.13.095]
26 Swarup N, Nayak S, Lee J, Pai Raikar S, Hou D, Sockalingam S, Lee KJ. Forming a support group for people affected by inflammatory bowel disease. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 277-281 [PMID: 28255233 DOI: 10.2147/PPA.S123073]
27 梁皓越. 中医特色慢病管理对维持炎症性肠病缓解期的研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
28 Mackner LM, Ruff JM, Vannatta K. Focus groups for developing a peer mentoring program to improve self-management in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 487-492 [PMID: 24979662 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000473]
29 Keefer L, Doerfler B, Artz C. Optimizing management of Crohn's disease within a project management framework: results of a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 254-260 [PMID: 21351218 DOI: 10.1002/ibd.21679]
30 Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 87: 70-80 [PMID: 27411754 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001]
31 罗丹, 林征, 卞秋桂, 徐诺. 炎症性肠病病人感知病耻感与生活质量的相关性研究. 护理研究 2018; 13 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2018.13.011]
32 Mikocka-Walus A, Bampton P, Hetzel D, Hughes P, Esterman A, Andrews JM. Cognitive-behavioural therapy has no effect on disease activity but improves quality of life in subgroups of patients with inflammatory bowel disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 54 [PMID: 25934170 DOI: 10.1186/s12876-015-0278-2]
33 Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mokleby K, Tangen T, Jantschek I, Pripp AH, Wojniusz S, Dahlstroem A, Rivenes AC, Benninghoven D, Hausken T, Roseth A, Kunzendorf S, Wilhelmsen I, Sharpe M, Blomhoff S, Malt UF, Jahnsen J. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1863-1873 [PMID: 21287660 DOI: 10.1002/ibd.21575]
34 张雨晨, 冯先琼. 远程护理的应用与研究现状. 中国护理管理 2013; 13: 107-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2013.07.037]
35 Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, Avnstrøm S, Langholz E, O'Morain C, Lynge E, Munkholm P. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010; 59: 1652-1661 [PMID: 21071584 DOI: 10.1136/gut.2010.220160]
36 丁妮. 炎症性肠病服务平台的构建及应用. 全科护理 2015; 13: 2392-2394 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.24.024]
37 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 网络互动式健康教育对炎症性肠病患者生存质量的影响. 中华护理杂志 2013; 48: 163-165 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2013.02.021]
38 陈晨. 炎症性肠病患者用药依从性现况和远程用药管理模式的构建及其应用研究. 南京中医药大学, 2016
39 Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, Nos P. Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Opportunity Ahead. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: E4-E5 [PMID: 26752472 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000676]
40 朱迎, 林征, 丁霞芬, 卞秋桂. 炎症性肠病患者疾病知识与需求调查分析. 中华护理杂志 2014; 49: 66-70 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.017]
41 郜琳娜, 陆丽娟, 陶静. 目标设定健康教育改变炎症性肠病患者生存质量的实践. 护理学杂志 2017; 32: 78-80 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.07.078]
42 朱燕, 王俊俏. 炎症性肠病病人自我管理研究进展. 护理研究 2010; 24: 1223-1225 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2010.14.001]
43 韩莉, 倪莹, 李晓荣, 丁玉. 溃疡性结肠炎患者实施健康教育前后知识行为的效果评价. 中华行为医学与脑科学杂志 2005; 14: 345 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2005.04.050]

44 Huang VW, Reich KM, Fedorak RN. Distance management of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 829-842 [PMID: 24574756 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.829]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): 203-208

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i3.203

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

彭江华, 马建永, 绍兴市人民医院全科医疗科 浙江省绍兴市 312000

彭江华, 主治医师, 主要从事肿瘤方向研究.

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由彭江华与马建永完成.

通讯作者: 彭江华, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市中兴北路568号, 绍兴市人民医院全科医疗科. pc92342319zhanpo8@163.com
电话: 0575-88229502

收稿日期: 2018-11-12
修回日期: 2018-12-12
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-08

Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

Jiang-Hua Peng, Jian-Yong Ma

Jiang-Hua Peng, Jian-Yong Ma, Department of General Practice, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jiang-Hua Peng, Attending Physician, Department of General Practice, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. pc92342319zhanpo8@163.com

Received: 2018-11-12
Revised: 2018-12-12
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of raltitrexed combined with irinotecan on the expression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) in serum of patients with metastatic gastric cancer (GC).

METHODS

Fifty-five patients with metastatic GC admitted to our department from December 2015 to December 2017 were studied. All patients were treated with raltitrexed and irinotecan (irinotecan: dose 180 mg/m^2, intravenous drip over 1.5 h, day 1; raltitrexed: 3 mg/m^2, intravenous drip over 1.5 h, day 2). Each 3-wk period consisted of a cycle, and according to the patient's condition, there were six cycles at most. Follow-up was up to June 31, 2018.

RESULTS

Complete remission occurred in 3 cases (5.45%), partial remission in 10 cases (18.18%), stable disease in 28 cases (50.91%), and progressive disease in 14 cases (25.45%). The objective response rate was 23.64% (13/55), and disease inhibition rate was 74.55% (41/55). The median time to tumor progression was 6.1 months (95%CI: 5.2-6.9 mo), and the median survival time was 9.4 mo (95%CI: 8.7-11.2 mo). The expression of ESM-1 after treatment (0.72 μg/L + 0.54 μg/L) was significantly lower than that before treatment (1.03 μg/L + 0.67 μg/L; $P < 0.05$). The expression of IGFBP3 after treatment (3.27 μg/mL + 0.45 μg/mL) was significantly higher than that before treatment (2.93 μg/mL ± 0.43 μg/mL; $P < 0.05$). The most common adverse reactions were neutropenia (19/55, 34.55%), liver dysfunction (15/55, 27.27%), anemia (18/55, 32.73%), and nausea and vomiting (14/55, 25.45%).

CONCLUSION

The combination of raltitrexed and irinotecan in the treatment of metastatic GC can reduce the expression of ESM-1 in serum, inhibit the angiogenesis, increase the expression of IGFBP3, reduce the spread of cancer

cells, and thus effectively control the development of the disease and improve the survival period of patients with fewer adverse reactions and high safety.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Raltitrexed; Metastatic gastric cancer; Serum endothelial cell specific molecule-1; Insulin-like growth factor binding protein 3

Peng JH, Ma JY. Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(3): 203-208
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.203

摘要

目的

探讨雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌(gastric cancer, GC)对血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)表达的影响.

方法

选取2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究. 所有患者均采用雷替曲塞与伊立替康联合疗法: 第一天, 伊立替康: 剂量180 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h; 第二天, 雷替曲塞: 剂量3 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h. 以3 wk为一个周期, 依据患者病情, 最多进行6个周期. 随访至2018-06-31. 考察治疗后近远期疗效、治疗前后患者ESM-1和IGFBP3表达水平变化, 统计治疗过程中患者发生不良反应种类及等级.

结果

完全缓解3例(5.45%), 部分缓解 10例(18.18%), 稳定28例(50.91%), 进展14例(25.45%), 客观有效率为23.64%(13/55), 疾病抑制率为74.55%(41/55). 中位肿瘤进展时间为6.1 mo(95%CI: 5.2-6.9 mo); 中位生存时间为9.4 mo(95%CI: 8.7-11.2 mo); 治疗后ESM-1表达水平(0.72 μg/L±0.54 μg/L)显著低于治疗前(1.03 μg/L±0.67 μg/L)($P<0.05$); 治疗后IGFBP3表达水平(3.27 μg/L±0.45 μg/mL)显著高于治疗前(2.93 μg/L±0.43 μg/mL)($P<0.05$); 患者最常见的不良反应主要有中性粒细胞减少(19/55, 34.55%)、肝功能异常(15/55, 27.27%)、贫血(18/55, 32.73%)及恶心呕吐(14/55, 25.45%).

结论

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雷替曲塞; 转移性胃癌; 血清内皮细胞特异性分子-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白3

核心提要: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌, 可降低患者血清内皮细胞特异性分子-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高胰岛素样生长因子结合蛋白3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高.

彭江华, 马建永. 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 203-208
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.203

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一. 饮食习惯、生活习性、工作环境等都会导致该病的发生, 据2015年中国癌症数据统计[1], GC的发病率和死亡率均呈现逐年增长的趋势. 且有数据统计, 50%的患者就诊时已发展为晚期或存在远处转移, 错失行根治术的最佳时机, 从而化疗成为首选治疗方案[2]. 虽然很多化疗药物如奥沙利铂、卡培他滨等已广泛应用于GC的治疗, 但由于患者病情严重且存在转移而无法实现较好的治疗效果. 因而寻求一种有效抑制癌细胞转移、且安全性好的化疗方案对于改善转移性GC临床疗效和生存质量具有重要意义. 伊立替康是水溶性的半合成喜树碱衍生物, 可阻断DNA复制和转录过程从而杀死癌细胞, 是治疗转移性GC的一线药物[3]; 雷替曲塞是抗代谢的叶酸类似物, 可抑制细胞DNA的合成, 从而发挥细胞毒作用, 具有疗效确切、不良反应小等优点[4]. 已有临床数据表明[5], 伊立替康与雷替曲塞联合用药可有效改善晚期GC患者病情, 但鲜有报道研究其在转移性GC中疗效. 随着早期诊断技术的发展, 人们发现越来越多的肿瘤标志物, 对疾病的治疗具有重要意义. 血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)主要存在于血管网中, 与血管生成密切相关, 且有研究表明其与癌细胞的转移密切相关[6]. 胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor

binding protein 3, IGFBP3)具有调节肿瘤细胞生长的作用, 与肿瘤的增殖密切相关[7]. 通过检测以上两种血清指标可一定程度上评价GC的病情进展, 为疾病的治疗提供参考依据. 本研究针对2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究, 采用雷替曲塞联合伊立替康疗法, 考察治疗方案的近远期疗效、血清ESM-1、IGFBP3的表达并评价化疗方案安全性, 以期为临床转移性GC患者的治疗提供前期研究基础. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2015-12/2017-12入住绍兴市人民医院肿瘤内科并接受治疗的转移性GC患者55例进行研究. 所有患者均通过病理组织检查确诊为GC. 研究通过我院伦理委员会批准, 所有研究对象均对研究知情并签署知情同意书. 55例患者中男27例, 女28例, 年龄18-74岁, 平均年龄42.3岁±10.5岁. 病理分级Ⅰ级8例、Ⅱ级12例、Ⅲ级15例、Ⅳ级20例. 胃体癌31例、贲门胃底癌11例、胃底癌13例. 入组标准: (1)所有患者在治疗前均经过胃镜下活检术或姑息手术, 有明确病理组织学结果支持GC诊断, GC病理分期采用2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准确诊为转移性GC; (2)患者自愿接受化疗并签署知情同意书; (3)患者心电图、血常规等基本正常, 心肺功能、肝肾功能及心脑血管均无明显异常. 排除标准: (1)患者预计存活时间低于3 mo; (2)患者不能进行化疗; (3)女性患者妊娠试验结果为阳性; (4)患者伴有其他恶性肿瘤疾病; (5)患者已参与其他临床试验.

1.2 方法 所有患者均采用雷替曲塞联合伊立替康疗法, 具体实施方案: 化疗前后根据患者出现的不同症状给予护肝、护胃、止呕等支持性辅助治疗. 第一天, 伊立替康: 剂量180 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h; 第二天, 雷替曲塞: 剂量3 mg/m^2, 静脉滴注1.5 h. 以3周为一个治疗周期, 每个周期中观察患者临床症状变化并考察不良反应发生情况, 每两个周期评价一次疗效. 在治疗过程中, 如若患者体质及血液学等指标不满足化疗标准, 可依据实际情况顺延化疗时间, 但原则上不得延迟超过2 wk. 2个周期后, 伊立替康和雷替曲塞可根据“减量标准”于次周同时或单独减少剂量, 每次减少1个剂量级的剂量, 累计减少次数不得超过2次[8]. 在治疗过程中, 患者不能耐受或病情变化等不能继续化疗需要立即终止研究.

观察指标: (1)近期疗效判定: 采用实体肿瘤的疗效评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST Version 1.1)[9]对患者化疗结束后一周近期疗效进行评价, 主要包括四部分: 部分缓解(partial remission, PR)、完全缓解(completely relieve, CR)、稳定(stable duration, SD)、进展(progressive duration, PD). 客观有效率(objective response rate, ORR) = PR+CR; 疾病控制率(Disease control rate, DCR) = CR+PR+SD; PR: 和基线的病灶直径总和相比, 靶病灶的直径之和下降30以上; CR: 靶病灶消失, 且对淋巴结进行病理检查, 短直径减少为10 mm以下; SD: 靶病灶的增加程度未达PD, 减小程度亦未达PR; PD: 靶病灶直径之和比治疗后病灶最小直径之和增加20%以上, 且绝对值增大5 mm或以上; 或出现新的病灶; (2)远期疗效判定: 通过疾病进展时间及总生存时间评价远期疗效. 随访截止时间为2018-06-31. 疾病进展时间(the time of progress, TTP): 从化疗起至影像学检查发现肿瘤发生进展的时间. 总生存时间(overall survival, OS): 患者从化疗起至死亡或最后一次随诊时间(标注患者生死). (3)血清指标: 分别于治疗前及治疗后1天抽取患者清晨空腹静脉血5 mL, 于2000 r/min的转速下离心10 min, 取上清于-80 ℃保存待测. 采用酶联免疫吸附法测定患者ESM-1及IGFBP3. (4)不良反应考察: 根据美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准4.0版(NCI-CTC4.0)[10]对化疗中患者不良反应事件进行统计, 分为1-5等5个等级, 1级: 较轻微的不良反应, 通常无症状, 不需治疗; 2级: 中等程度的不良反应, 通常有临床症状, 能影响机体的功能, 需治疗; 3级: 较为严重的不良反应, 症状复杂, 需要进行外科手术或住院治疗; 4级: 可能对生命构成潜在威胁, 往往可致残, 甚至导致器官损害或器官功能的丧失; 5级: 死亡.

统计学处理 使用SPSS 19.0数理统计软件包行统计学分析, 计数资料以百分数、中位数表示, 两两对比行χ^2检验, 计量资料以(mean±SD)描述, 组间对比行独立样本t检验. 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线.

2 结果

2.1 近期疗效评定结果 本次研究中55例患者最少实施2个周期化疗, 最多完成6个周期. 其中CR 3例(5.45%), PR 10例(18.18%), SD28例(50.91%), PD14例(25.45%), ORR为23.64%(13/55), DCR为74.55%(41/55).

2.2 远期疗效评定结果 停止随访日期为2018年6月31日, 期间55例患者中18例存活, 37例死亡, 0例随访失败, 中位肿瘤进展时间TTP为6.1 mo(95%CI: 5.2-6.9 mo), TTP曲线见图1A; 中位生存时间OS为9.4 mo(95%CI: 8.7-11.2 mo), OS曲线图见图1B.

2.3 血清指标检测结果 本研究中患者治疗后ESM-1表达水平(0.72 μg/L±0.54 μg/L)显著低于治疗前(1.03 μg/L±0.67 μg/L)(P<0.05); 治疗后IGFBP3表达水平(3.27 μg/L±0.45 μg/mL)显著高于治疗前(2.93 μg/L±0.43 μg/mL)(P<

表 1 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌前后血清ESM-1及IGFBP3表达情况(mean ± SD)(n = 55)

	ESM-1 (μg/L)	IGFBP3 (μg/mL)
治疗前	1.03 ± 0.67	2.93 ± 0.43
治疗后	0.72 ± 0.54	3.27 ± 0.45
t值	2.672	4.051
P值	0.009	0.000

ESM-1: 血清内皮细胞特异性分子-1; IGFBP3: 胰岛素样生长因子结合蛋白3.

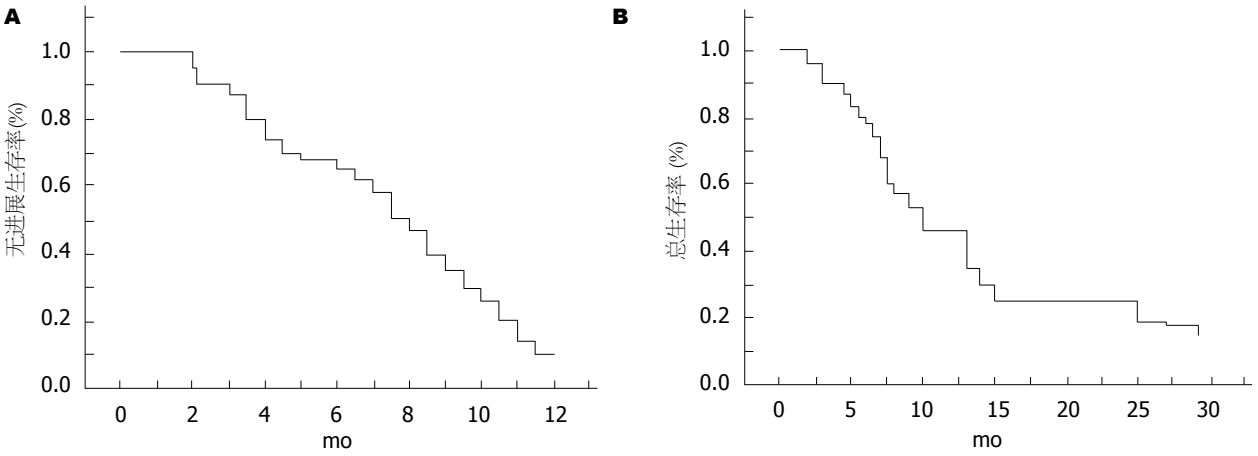


图 1 曲线图. A: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌患者的疾病进展时间曲线图; B: 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌的总生存时间曲线图.

0.05), 详见表1.

2.4 不良反应及安全性评价 本研究中患者最常见的不良反应主要有中性粒细胞减少(19/55, 34.55%)、肝功能异常(15/55, 27.27%)、贫血(18/55, 32.73%)及恶心呕吐(14/55, 25.45%); 其他不良反应有中性粒细胞减少引起的发热(3/55, 5.45%)、血小板减少(10/55, 18.18%)、乏力、食欲下降(13/55, 23.64%)、腹泻(5/55, 9.09%)、口腔黏膜炎(1/55, 1.82%); 所有患者均未发生肌酐升高、急性胆碱综合征. 3、4级不良反应较少, 主要为中性粒细胞减少、肝功能异常和血小板减少. 本研究患者不良反应均无5级. 详见表2.

3 讨论

在我国, GC具有较高的发病率和死亡率, 且呈现逐年增长的趋势, 严重威胁人们的身体健康. 且临床数据显示, 约一半的患者就诊时已发展为晚期或伴随远处转移, 不能采用常规根治术进行治疗, 因此如何提高此类患者的临床疗效成为广大医师及研究人员关注的重点. 目前, 针对转移性GC患者主要通过放疗、化疗、腹腔化疗等手段[11]. 其中, 化疗作为治疗转移性GC的主要策略, 目前采用的化疗药物主要有替吉奥、卡培他滨等[12,13], 此类药物虽然可以改善病情但疗效不稳定[14], 此外靶向治疗的曲妥珠单抗、贝伐珠单抗联合化疗, 虽疗效肯定但价格昂贵[15]. 因此, 迫切需要一种疗效确切、安全性高的化疗方案来缓解转移性GC患者的病情.

伊立替康是一种特异性的DNA拓扑异构酶I抑制剂, 是一种作用于细胞周期的抗肿瘤药物, 在细胞的S期, 其与DNA及拓扑异构酶Ⅰ的结合物作用从而抑制DNA复制和转录, 使得DNA不可逆破坏, 导致肿瘤细胞死亡[3]. 临床研究表明伊立替康可有效治疗转移性GC, 提高患者存活期[16]. 美国国立综合癌症网络指南也将伊立替康推荐为转移性GC的一线化疗药物. 雷替曲塞是新一代叶酸类水溶性胸苷酸合酶抑制剂, 其通过细胞膜外还原型叶酸盐转运到细胞内部, 并被代谢为谷氨酸类化合物, 从而抑制胸苷酸合酶的活性, 达到阻断癌细胞DNA合成的作用, 实现其抗肿瘤效果[4]. 该药转化的谷氨酸类化合物可长时间停留在细胞内, 持续发挥胸苷酸合酶活性抑制作用, 且心脏毒性低, 是不适合氟尿嘧啶药物治疗的GC患者的替代药. 研究表明, 雷替曲塞可以和伊立替康代谢的喜树碱衍生物SN-38协同发挥抗肿瘤药效, 因此, 两药联用时先给予伊立替康再给予雷替曲塞, 可发挥更好的抗肿瘤效果[17]. 本研究第一天伊立替康180 mg/m^2; 第二天雷替曲塞3 mg/m^2, 客观有效率为23.64%, 疾病抑制率为74.55%, 中位肿瘤进展时间

表 2 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌患者不良反应

不良反应(*n* = 55)	1级	2级	3级	4级	1–4级(%)
中性粒细胞减少	14	4	1	0	19 (34.55)
中性粒细胞减少引起的发热	3	0	0	0	3 (5.45)
血小板减少	6	3	0	1	10 (18.18)
肝功能异常	11	1	3	0	15 (27.27)
贫血	13	5	0	0	18 (32.73)
恶心呕吐	11	3	0	0	14 (25.45)
乏力、食欲下降	10	3	0	0	13 (23.64)
腹泻	4	1	0	0	5 (9.09)
口腔黏膜炎	1	0	0	0	1 (1.82)
肌酐升高	0	0	0	0	0.00
急性胆碱综合征	0	0	0	0	0.00

6.1 mo, 中位生存时间为9.4 mo, 表明两药联合使用可有效改善病情, 减缓肿瘤进展, 提高存活时间. 分析认为这与两药协同作用、增加药物疗效密切相关. 李玉梅等[18]人研究也表明雷替曲塞和伊立替康联用在晚期结直肠癌患者中具有较高的治疗有效率.

随着早期诊断技术的发展, 人们发现了很多肿瘤标志物, 这些标志物与肿瘤的发生发展密切相关, 不仅可以用于疾病的筛查, 对于疾病病情发展的评估易具有重要意义. 目前临床上关于GC的标志物主要有癌胚抗原、多种糖类抗原、胰蛋白酶抑制剂前体、血管生成素样蛋白等, 此类标志物虽在GC的诊断中具有一定价值, 但在转移性GC的病情评估上灵敏度较小、特异性不高. ESM-1是进来新发现的癌症预后标志物. 其主要存在于血管网中, 与血管生成密切相关, GC作为一个血流丰富的实体瘤, 其生长、侵袭和转移与血管生成具有重要联系. 研究表明[19], ESM-1可以通过促进肿瘤的血管生成加快肿瘤的远处转移. 刘晖杰等[20]人研究表明, 存在远处转移的GC患者血清ESM-1水平要显著高于未发生转移的GC患者, 且该指标与GC患者的存活期具有一定关联, 生存期长的患者血清ESM-1水平要明显低于生存期短的. 本次研究中, 治疗后患者血清ESM-1水平显著低于治疗前, 表明雷替曲塞联合伊立替康可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 减少癌细胞的扩散, 从而实现较好的治疗效果. 此外, 本研究还考察了治疗前后患者IGFBP3的表达. IGFBP3基因为染色体7p12-14, 具有调节肿瘤细胞生长的作用, 与肿瘤细胞的增殖、死亡密切相关. 其作为一种GC标志物, 有研究表明, 其肿瘤的分期、大小及转移显著相关, 存在转移的患者IGFBP3表达水平要显著低于未转移患者[21]. 本研究结果显示: 治疗后患者血清IGFBP3表达水平显著高于治疗前, 表明雷替曲塞联合伊立替康可提高IGFBP3表达水平, 证实该化疗方案可以抑制癌细胞的继续转移和扩散. 结合上述ESM-1检测结果, 进一步证实了雷替曲塞联合伊立替康可有效控制病情的发展, 提高患者存活期.

除了考察化疗方案的临床效果, 药物是否安全、不良反应发生情况亦是本研究的重点. 以往已有研究将雷替曲塞与伊立替康联合化疗用于晚期结直肠癌的治疗, 但存在较高的腹泻发生率, 严重者导致死亡, 这与药物剂量密切相关[22]. 伊立替康的主要不良反应为腹泻, 且与剂量呈现正相关. 本研究中伊立替康剂量为180 mg/m^2, 是前者研究的一半, 配合雷替曲塞增加药物的协同作用. 结果显示: 腹泻患者发生率为9.09%. 本研究中主要的不良反应为中性粒细胞减少(34.55%)、肝功能异常(27.27%)、贫血(32.73%)及恶心呕吐(25.45%), 针对中性粒细胞减少患者采用重组人粒细胞刺激因子治疗后, 病症好转; 对于本研究肝功能异常发生率较高, 可能与雷替曲塞会增加转氨酶水平有关. 本研究未有严重腹泻者, 对于腹泻患者及时给予盐酸洛哌丁胺可有效缓解症状. 本研究患者未出现心脏毒性、神经毒性、肾毒性等严重致死性不良反应, 总体安全性较好.

总之, 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

文章亮点

实验背景

近年来有研究报道, 血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)与癌细胞的转移密切相关, 胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)与肿瘤的增殖有相关

性, 二者的血清水平能够在一定程度上评价胃癌(gastric cancer, GC)的病情进展, 伊立替康与雷替曲塞联合用药可有效改善晚期GC患者病情, 但将其应用于转移性GC的治疗报道较少.

实验动机

研究雷替曲塞联合伊立替康疗治疗转移性GC的近远期疗效、血清ESM-1、IGFBP3的表达并评价化疗方案安全性, 以期为临床转移性GC患者的治疗提供前期研究基础.

实验目标

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期.

实验方法

采用雷替曲塞联合伊立替康对转移性GC患者进行治疗, 并分别于治疗前和治疗后采用酶联免疫吸附法测定患者的ESM-1和IGFBP3水平并进行比较, 同时对近远期疗效及安全性进行评价.

实验结果

通过分析发现, 治疗后患者的ESM-1表达水平降低, IGFBP3表达水平升高, 患者病情得到控制.

实验结论

雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性GC, 可降低患者血清ESM-1的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 并提高IGFBP3表达水平, 减少癌细胞的扩散, 从而有效控制病情的发展, 提高患者存活期, 且不良反应较少, 安全性高, 可为临床转移性GC患者的治疗提供前期治疗方案参考.

展望前景

本研究对患者治疗前后的ESM-1和IGFBP3水平进行了比较, 今后将进一步研究不同肿瘤进展患者与化疗有效患者的ESM-1和IGFBP3变化水平是否有差异, ESM-1和IGFBP3是否可以作为疗效评价的指标, 以及与其他治疗方案相比, 本研究治疗方案是否具有疗效优势.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 高丹丹, 刘磊, 白玉贤. 晚期胃癌化疗及分子靶向治疗研究进展. 中国医师杂志 2016; 39: 1978-1981 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.028]

3 李鹏, 石萍, 王真, 杨志祥. 我院伊立替康用于晚期恶性肿瘤致不良反应56例分析. 中国药房 2016; 27: 635-637 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.18]

4 姚玮, 张君儒, 陈连锁, 巩祥胜, 郭丽, 张振山, 王旭初, 冯娜娜. 雷替曲塞TACE治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察. 介入放射学杂志 2016; 25: 125-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.008]

5 谢晓素, 顾康生. 伊立替康联合雷替曲塞方案二线治疗晚期胃癌的临床研究. 安徽医药 2014; 18: 1557-1559 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.08.054]

6 陈绍龙, 魏翔, 王怡, 周青, 张素梅, 汪渊. ESM-1在低氧环境下胃腺癌细胞中的表达及意义. 安徽医科大学学报 2017; 52: 23-27 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.005]

7 孙洪芝, 孟凡杰, 郭恒岳. 急性髓系白血病患者胰岛素样生长因子结合蛋白3的表达及其意义. 中国实验血液学杂志 2016; 24: 1319-1323 [DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.006]

8 王清波, 冯继锋, 陆建伟, 李晟, 仰丽丽. 伊立替康联合雷替曲塞二线治疗晚期胃癌的疗效分析? 临床肿瘤学杂志 2015; 10: 909-912

9 Eisenhauer EA, Verweij J, Eisenhauer EA. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1. *Eur J Cancer* 2009; 7: 5 [DOI: 10.1016/S1359-6349(09)70018-7]

10 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统–通用不良反应术语标准4.0版. 肿瘤 2012; 32: 142-144

11 李国立, 相小松. 晚期胃癌综合治疗国内外指南解析. 中国实用外科杂志 2017; 37: 1128-1131

12 张功平. 替吉奥同步放疗序贯化疗治疗胃癌根治术后腹腔淋巴结转移瘤的疗效. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 4903-4904 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8242.2017.25.114]

13 朱凌宇. 卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌效果分析. 现代养生 2016; 3: 37-37

14 王钧, 宋展, 窦岩岩, 杨玉兵, 吕柯, 张海洋, 赵玉亭. 单一及联合药物化疗对老年胃癌患者的影响. 重庆医学 2017; 46: 4218-4219 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.013]

15 冯睿, 张小田, 杨升. 胃癌靶向治疗的研究现状与进展. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1191-1196 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.10.027]

16 李开春, 程诗宇, 杜杰, 李进. 转移性或局部晚期胃癌的二线治疗选择. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 721-724 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.10.001]

17 鲁赛红, 夏韬. 伊立替康联合替吉奥、雷替曲塞或氟尿嘧啶治疗进展期胃癌的临床观察. 中国药房 2017; 28: 1548-1551 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.32]

18 李玉梅, 刘静, 赵福友, 周争光, 吴穷. 伊立替康联合雷替曲塞3周方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察. 蚌埠医学院学报 2017; 42: 1029-1031 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.005]

19 颜蕴文, 徐晓军, 陈樱, 张素梅, 汪渊, 张敬杰. ESM-1乳腺癌组织中的表达及其临床意义. 安徽医科大学学报 2016; 51: 1167-1170

20 刘晖杰. 胃癌患者中血清内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)水平及与预后的关系. 实用癌症杂志 2016; 31: 1207-1207 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.07.051]

21 邓丹, 李远发, 陈瑞红, 冯庆, 彭为. 胃癌患者血清IGFBP3和Neuropilin-1的表达水平及其临床意义. 实用癌症杂志 2016; 31: 1417-1419 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.09.009]

22 周建红, 李桂生, 李高峰, 黄建. 伊立替康联合雷替曲塞在晚期结直肠癌二线化疗中的疗效及安全性研究. 中国全科医学 2013; 16: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.02.064]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2019年2月8日; 27(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8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学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
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
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: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: 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. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.