

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 5 月 8 日      第 27 卷      第 9 期      (Volume 27 Number 9)**



**9/2019**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《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。



### 述评

- 539 食滞胃肠证泄泻动物模型制备方法综述  
何云山, 惠华英, 周赛男, 谭周进

### 基础研究

- 544 miR-20b通过抑制JAK/STAT3信号通路逆转结肠癌细胞5-FU耐药性的研究  
余灵芝, 戴丹平, 项秀瑶

### 临床研究

- 551 腹腔镜辅助消化道重建对胃癌患者的应用及患者CyclinD1蛋白表达的影响  
张树朋, 徐杰, 潘建柱, 陈宗南, 邵建平, 珊巴嘎
- 557 聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的近远期疗效  
尹竞, 苟园园, 夏佳薇, 周智航, 何松
- 565 原发性肝细胞癌微血管密度与其超声造影血流灌注量参数的相关性  
潘建强, 盛陈卓娅, 张浩
- 570 13例Cronkhite-Canada综合征临床诊治分析  
王红霞, 闫斌, 周正华, 王静, 窦艳

### 文献综述

- 576 Peutz-Jeghers综合征发病机制及临床诊治研究进展  
李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 宁守斌
- 583 食用油对身体健康的影响及与肠道菌群的关系  
刘娅薇, 惠华英, 谭周进
- 589 侵袭性伪足形成-基质硬度调控肿瘤侵袭转移的关键一环  
张希, 邢晓侠, 崔杰峰

### 临床实践

- 598 常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性反流性食管炎的临床研究  
廖卫民, 徐雷鸣

## 消 息

- 543 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
550 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
556 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
564 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
604 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

程斌, 德国波恩大学医学博士, 教授(三级)、主任医师, 博士生导师, 430040, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科副主任、消化内镜中心常务副主任。现任中国医师协会胰腺病专业委员会委员兼神经内分泌肿瘤专委会副主任委员; 中国医师协会消化病分会消化内镜专委会委员; 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会委员; 中华消化病学会胰腺病学组委员; 中华医学会消化内镜学分会人工智能协作组委员; 湖北省消化病学会常委; 湖北省胰腺病学会常委; 武汉市消化病学会副主任委员。主持国家自然科学基金面上项目4项、国家教委科研基金1项、湖北省卫健委面上项目1项。在国内、外重要期刊上发表学术论文60余篇, 其中SCI文章30余篇。参编《消化超声内镜学》、《肝脏病学》、《肝胆外科学》、《胰腺病学》多部专著。

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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 2019-05-08

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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《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.

## Contents

Volume 27 Number 9 May 8, 2019

## EDITORIAL

- 539 Preparation methods for animal models of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome: A review  
*He YS, Hui HY, Zhou SN, Tan ZJ*

## BASIC RESEARCH

- 544 MiR-20b reverses 5-FU resistance in colon cancer cells by inhibiting JAK/STAT3 signaling pathway  
*Yu LZ, Dai DP, Xiang XY*

## CLINICAL RESEARCH

- 551 Application of laparoscopic assisted digestive tract reconstruction in patients with gastric cancer: Impact on expression of Cyclin D1 protein  
*Zhang SP, Xu J, Pan JZ, Chen ZN, Shao JP, Shan BZ*
- 557 Short- and long-term efficacy of lauromacrogol combined with tissue adhesive in treatment of cirrhotic gastric varices  
*Yin J, Gou YY, Xia JW, Zhou ZH, He S*
- 565 Correlation between microvessel density and contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters in hepatocellular carcinoma  
*Pan JQ, Sheng CZ, Zhang H*
- 570 Clinical diagnosis and treatment of 13 cases of Cronkhite-Canada syndrome  
*Wang HX, Yan B, Zhou ZH, Wang J, Dou Y*

## REVIEW

- 576 Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome  
*Li BR, Sun T, Jiang YL, Ning SB*
- 583 Effect of edible oil on health: Relationship with intestinal microflora  
*Liu YW, Hui HY, Tan ZJ*
- 589 Invadopodia formation: An important step in matrix stiffness-regulated tumor invasion and metastasis  
*Zhang X, Xing XX, Cui JF*

## CLINICAL PRACTICE

- 598 Conventional treatment combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets for treatment of reflux esophagitis in elderly patients  
*Liao WM, Xu LM*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 9 May 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bin Cheng, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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** May 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: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 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.

## 食滞胃肠证泄泻动物模型制备方法综述

何云山, 惠华英, 周赛男, 谭周进

何云山, 惠华英, 周赛男, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

何云山, 研究员, 主要从事中医药微生物生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874460; 湖南省教育厅项目, No. 13B082.

作者贡献分布: 本文综述由何云山、惠华英及周赛男完成; 谭周进审校

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)  
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2019-03-06

修回日期: 2019-03-27

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-08

### Preparation methods for animal models of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome: A review

Yun-Shan He, Hua-Ying Hui, Sai-Nan Zhou, Zhou-Jin Tan

Yun-Shan He, Hua-Ying Hui, Sai-Nan Zhou, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460; Project of Education Department of Hunan Province, No. 13B082.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2019-03-06

Revised: 2019-03-27

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-08

### Abstract

Gastrointestinal food stagnation syndrome, also known as dyspeptic retention syndrome, is a syndrome that some high-protein, high-calorie food cannot be digested normally and is retained in the gastrointestinal tract. Food retention in the gastrointestinal tract is likely to cause internal heat, resulting in diarrhea or constipation. This paper provides an overview of gastrointestinal food stagnation syndrome, its animal models, intestinal microecological characteristics, and treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome, in order to provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of this disorder.

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

Key Words: Dyspeptic retention syndrome; Food retention; Diarrhea; Animal models; Intestinal microecology

He YS, Hui HY, Zhou SN, Tan ZJ. Preparation methods for animal models of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome: A review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 539-543  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/539.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i9.539>

### 摘要

食滞胃肠又名食积胃肠, 是指一些高蛋白高热量的食物不能被机体正常消化而滞留于胃肠道中. 滞留于胃肠道的食物容易引起内热, 造成泄泻或便秘. 本文从食滞胃肠证泄泻的中医认识、动物模型、肠道微生态特征以及相应的治疗进行论述, 以为食滞胃肠证泄泻的中医临床诊治和研究提供借鉴.

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

**关键词:** 食滞胃肠; 食积; 泄泻; 动物模型; 肠道微生态

**核心提要:** 食滞胃肠证泄泻多见于小儿当中, 其危害性不容忽视。全面深入的了解食滞胃肠证泄泻的病机, 并建立符合该证型的中医动物模型, 对食滞胃肠证泄泻的中医临床诊治和研究具有重要的借鉴意义。

何云山, 惠华英, 周赛男, 谭周进. 食滞胃肠证泄泻动物模型制备方法综述. 世界华人消化杂志 2019; 27(9): 539–543

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/539.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.539>

## 0 引言

泄泻是以排便次数增多, 粪质稀溏或完谷不化, 甚至泻出如水样为主症的病证, 一年四季均可发生。泄泻的病变在于脾胃, 脾胃受损, 气机失于升降, 不分水谷, 而致泄泻。泄泻按照中医辨证分型可分为寒湿困脾证、肠道湿热证、食滞胃肠证、脾气亏虚证、肾阳亏虚证、肝气乘脾证等6种证型<sup>[1]</sup>。“食滞”又名食积, 是指食物不能正常消化而易形成积滞壅于胃肠, 通常是一些高蛋白高热量的食物。滞留在胃肠道的食物容易引起内热, 若肠内水分增加则导致腹泻, 反之则易引起便秘<sup>[2]</sup>。小儿脏腑娇嫩, 行气未充, 心肝常有余, 肺脾肾常不足, 加之家长对儿童爱护有余, 造成小儿过多摄入高热量食物。因此食滞胃肠证泄泻多见于婴幼儿, 且具有季节性, 夏季发病率明显高于其他几个季节。中医以其个性化和整体观的特色对泄泻进行辨证分型, 疗效体现出远超于西医的优势。中医动物模型的确立是中医药理论研究、药效评价的前提条件, 是现代中医药事业发展的重要环节<sup>[3]</sup>。本文就泄泻中食滞胃肠证型的认识、食滞胃肠证动物模型的构建及相应证型中医临床经典方剂的应用进行综述, 为食滞胃肠泄泻证型的临床诊治和研究提供借鉴。

## 1 中医对食滞胃肠证泄泻的认识

《幼幼集成》有云: “夫泄泻之本, 无不由于脾胃。盖胃为水谷之海, 而脾主运化, 使脾健胃和, 则水谷腐化而为气血以行荣卫。若饮食失节, 寒温不调, 以致脾胃受伤, 则水反为湿, 谷反为滞, 精华之气不能输化, 乃致合污而下降, 而泄泻作矣。”再如《素问》有云: “饮食自倍, 肠胃乃伤。”因此食滞胃肠证泄泻主要是饮食过量、嗜食肥甘生冷或误食不洁而伤于脾胃, 影响脾胃升降功能。脾主运化功能失常, 则生湿生滞, 脾为湿困, 不得升清, 肠道功能失司, 而致泄泻。食滞泄泻的病机主要有以下3点: (1)食滞必将引起气滞, 缪希雍在《先醒斋医学广笔记·泄泻》中说: “天地之间, 动静之为者, 无非

气也, 人身之内, 转运升降者, 亦气也, 天地之气不和, 则山川为之崩竭, 人身之气不调, 则肠胃失其转输, 外则风寒暑湿之交侵, 内则饮食劳倦之不节, 肠胃因之而变, 此泄泻之由也”。食物停滞在肠胃, 首先阻碍气机, 导致脾气当升不升, 胃气该降不降, 气滞由此而生, 水、食、湿交阻, 脾胃功能受阻, 食物不能分解, 合污而下即成食滞泄泻; (2)食滞必将引起湿停, 六淫皆可致泄泻, 但以湿邪为主。饮食停滞胃肠, 内伤脾胃, 致使脾失健运不能为胃行其津液, 津液输布障碍聚而成湿。湿浊壅堵, 顺流而下, 即成泄泻。万全《育婴秘诀·泄泻证治》中说: “泄有五者, 谓风、寒、暑、湿、食积也, 皆属湿论。故风湿、寒湿、热湿、中湿, 此皆湿之生于外者也。食积, 则湿之生于内者也”; (3)食滞易化热, 龚信《古今医鉴·癖疾》说: “小儿脾胃, 本予柔脆, 食之过多, 脾胃既伤, 则不能消化水谷; 水谷不化, 则停滞而发热。”肠道蠕动抑制、肠内容物有排空障碍, 则会导致食物及水分停积在胃肠, 不能及时排空, 继而食滞化热, 阻滞中焦气机, 脾阳猝发不展, 内郁化热<sup>[4]</sup>。

根据《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)》, 食滞胃肠证泄泻应满足以下症状, 主症(1)泻下大便臭如败卵, 或伴不消化食物; (2)腹胀疼痛, 泻后痛减。次症: (1)脘腹痞满; (2)嗳腐吞酸; (3)纳呆。舌脉: 舌苔厚腻; 脉滑。此证型泄泻常见于小儿, 因为脾胃为后天之本, 刚出生的小儿脾胃十分虚弱, 加之婴幼儿言语尚且不利, 难言饥饱, 若家长对其饮食不予节制, 极易导致小儿泄泻。小儿食滞易不思乳食、食而不化、脘腹胀满、嗳气酸腐、大便溏泄或便秘, 可伴有烦躁不安, 夜间哭闹等症状。

## 2 有关食滞胃肠的动物模型

中医证候模型是中医理论和中药研究不可或缺的技术平台。目前中医泄泻证候模型的制备主要有病理造模、病因造模、病因病理结合造模、药物造模和病症结合造模<sup>[5]</sup>。在借鉴西医诊断方法和标准的基础上, 结合中医基础理论, 通过对模型动物的临床特征观察、肠道功能及病理改变、或基于“方证对应”的原则进行反证来评判模型是否制备成功。依据中医证型病因病机, 不同证型泄泻对映不同的模型制备方法。食滞胃肠模型多与饮食有关, 饮食过量、嗜食肥甘生冷或误食不洁是主要的致病因素。当今社会, 随着人们生活水平的提高, 饥饱无度、过食肥甘厚味的饮食习惯以及营养过剩已成为现代人重要的致病因素, 加强研究更加符合中医食滞胃肠泄泻动物模型的制备方法, 可为人们的日常饮食提供指导, 防止肥胖等疾病的发生。

2.1 基于饥饱失常法理论 饮食自倍, 脾胃乃伤。谷不入, 半日则气衰, 一日则气少。在此理论基础上研究者将厚



朴、枳实、大黄按3:3:2比例与散米混合, 布包冷水浸泡30 min, 煮沸10 min, 制成质量分数为100%煎剂。Wistar大白鼠灌胃给药4 mL/(只·d), 上下午各1次, 灌胃当日禁食, 次日给足量食。造模8 d出现消瘦; 18 d出现竖尾、毛枯不泽、懒动、耳色淡; 30 d见拱背; 清便粘尾, 反应迟钝, 尾灰白等症状<sup>[6]</sup>。

## 2.2 基于过食肥甘法制备食滞动物模型

2.2.1 甘兰加猪脂饲喂法: 黄柄山等<sup>[7]</sup>人对造模组小鼠饲喂甘兰, 并且每两天加喂猪脂饲一次, 数量不限。喂饲9 d, 造成脾虚泄泻模型, 实验动物出现了体重减轻、纳呆、泄泻、行动迟缓、成群蜷缩、反应迟钝等脾虚泄泻证的一般状态改变。

2.2.2 高脂热量饲喂法: 李中南等<sup>[8]</sup>人将鱼松、豆粉、面粉、奶粉按1:2:1:1的比例混合制成特制饲料, 作为造模组小鼠的唯一饲料, 同时在实验的第二天开始给予50%牛乳(20 mL/kg)灌胃, 期间自由饮水, 总共连续7 d。结果发现与正常组小鼠相比, 造模组小鼠小鼠精神不振, 活动减少, 蜷缩扎堆, 皮毛色黄无光泽; 食量明显减少; 腹部膨隆胀满, 尿色黄, 粪便黏腻质软, 呈棕黄色; 解剖可见: 多数胃、肠腔扩大、胀气。

2.2.3 直接灌胃猪脂法: 王丽芳等<sup>[9]</sup>人对造模组小鼠按0.4 mL/g灌胃100%精炼猪脂, 每日1次, 连续10 d, 建成食积动物模型。结果发现模型组胃残留率高于空白组, 肠推进率低于空白组, 组间差异具有显著性。

2.2.4 脂肪乳剂法: 温慧萍等<sup>[10]</sup>人将猪油25 g放入100 mL烧杯, 于磁力搅拌器上加热至100 °C, 分别加入5 g胆固醇和5 g奶粉, 溶化后再加入1 g丙硫氧嘧啶, 充分搅匀, 然后加入25 mL吐温-80, 制成油相。同时另一烧杯中加入30 mL蒸馏水和丙二醇20 mL, 加热至60 °C, 加入2 g去氧胆酸钠, 充分搅拌直至完全溶解, 制成水相。然后将水相加入油相, 即制成脂肪乳剂原液, 将此原液用水稀释5倍作为造模药液。造模组采用脂肪乳剂隔天灌胃, 灌胃剂量为0.5 mL/(100 g/2 d), 持续52 d, 建立食积证大鼠模型。结果发现与正常对照组比较, 模型对照组大鼠胃液胃蛋白酶活力和排出量、血清木糖残留率、相对木糖残留率降低, 而胃内容物体积、胃液体积、NO、iNOS含量显著性升高。

## 2.3 饮食偏嗜法

2.3.1 白酒加食醋: 《灵枢·论勇篇》说“酒者, 水谷之精, 熟谷之液也, 其气剽悍, 其入于胃中, 则胃胀。”《素问·生气通天论》说“味过于酸……脾气乃绝”。在这理论基础上罗光宇等<sup>[11]</sup>对Wistar大鼠第1天用50 °C白酒2 mL灌胃, 第2 d以后每天用食醋2 mL灌胃持续9 d, 大鼠出现腹泻、体重减轻、体温下降、活动减少、蜷卧嗜睡等症状。

2.3.2 单纯灌胃食醋法: 饮食过酸, 肝木旺盛, 克伐脾土, 脾气虚衰。饮食偏酸是损伤脾胃的重要因素。因此彭成等<sup>[12]</sup>人给Wistar大鼠每日灌胃2 mL/200 g的食醋, 结果显示大鼠于第3 d起, 出现竖毛, 被毛逐渐失去光泽、拱背、倦卧活动减少、大便消干。继之有嗜睡、很少活动、四肢无力、使软或便讼、肛周污秽。体重减轻、体温下降。在实验第10 d上述各种症状达到最重。

## 2.4 其他造模方法

2.4.1 利用熟地黄制造食滞胃肠模型: 熟地本是补血滋阴之品, 但性滋腻, 大剂量服用易伤脾胃。赵劲风等<sup>[13]</sup>将80只BALB/c小鼠(雌雄各半), 随机分成正常对照组和模型组, 将熟地煎液浓缩为2 g生药/mL, 按0.3 mL/10 g体重灌胃(相当于成人每日量30 g的140倍), 每日2次, 上下午各1次, 连续7 d。观察小鼠的一般情况, 进食量, 大便情况, 造模后测定抗疲劳和耐寒能力。结果显示过量熟地可致小鼠食欲退, 大便稀溏, 抗疲劳能力和耐寒能力减弱。

2.4.2 饮食失节法合并劳倦过度: “劳则气耗”, “形体劳倦则脾病, 脾病则怠惰, 嗜卧……”以及“若饮食失节、寒温不适, 则脾胃乃伤”。在上述理论支持下谢仰洲等<sup>[14]</sup>对Wistar大鼠采用过劳合并饮食失节法, 使大鼠隔天在跑步机上跑步30 min, 使大鼠过劳; 单日用猪油灌胃每天2次、每次3 mL, 双日喂不限量大白菜, 使动物饮食失节, 连续3 wk, 大鼠出现体重下降、体温降低、倦怠乏力、毛色枯焦无光泽、便溏、纳差、体重减轻、倦怠乏力、毛色焦枯无光泽等症状。

2.4.3 苦寒泻下合并饮食失节法: 陈小野等<sup>[15]</sup>将厚朴、枳实、大黄以3:3:2比例制成100%煎剂对大鼠隔日1次灌胃, 4 mL(雄性)或3 mL(雌性), 同时隔日喂食, 连续26 wk, 大鼠表现出便溏、体重减轻、蜷缩、拱背、精神萎靡、毛枯黄。

## 3 食滞胃肠证泄泻动物模型存在的问题

3.1 食滞既可以引起泄泻亦可引起便秘。食积又称“积滞”, 是临床常见的脾胃病证。是因暴饮暴食、饮食不当(包括过量进食、进食不易消化之物、饥饱不调、饮食不洁等)影响机体的消化功能, 使食物停滞所形成的一种胃肠道疾患<sup>[16]</sup>。小儿食积以不思乳食、食而不化、脘腹胀满、嗳气酸腐、大便溏泄或便秘等为临床特征, 可伴有烦躁不安, 夜间哭闹等症状。在上述饲喂特制饲料(高蛋白高热量)造成食滞的动物模型实验中, 确有成功造成了泄泻模型的案例<sup>[17]</sup>, 但亦有不少研究者造出的模型是大便干结、排便粒数和排便重量下降的便秘模型<sup>[18]</sup>。笔者认为可能的原因是食滞易化热, 若患者饮水较少, 肠内水分不足则易引起便秘, 反之则会造成泄泻。因此在造食滞胃肠泄泻模型过程中一定要保持动物摄



入的水分充足。

3.2 动物摄食量不稳定 食积动物常常不思饮食, 因此许多食积动物模型中, 与正常组相比, 模型组小鼠的体重增加相对缓慢, 形体偏瘦<sup>[19]</sup>。小鼠每日食量本就偏小, 若不思饮食, 则饮食因素很难伤及脾胃, 因此小鼠食滞胃肠证泄泻模型很难成功。因此笔者认为食滞胃肠证泄泻模型应选用大鼠、或者狗之类的大型动物。亦或是改自由饲喂法为灌胃法, 考虑到饲料各成分的相容性, 应在特制饲料的配方下稍加改动<sup>[2]</sup>。

3.3 造模动物的年龄 食滞胃肠证在婴幼儿中常见, 一方面可能是婴幼儿的脾胃脏腑尚未发育完全, 本就脾胃虚弱, 若家长不注重饮食, 极易引起泄泻或者便秘。另一方面可能是婴幼儿的肠道微生态还未建立<sup>[20]</sup>, 无法帮助宿主进行食物的消化, 从而造成食积。因此在制造食滞胃肠证动物模型应尽量选周龄较小的幼鼠, 具体多少周龄的动物最适合还有待进一步深入研究。

#### 4 食滞胃肠证泄泻的肠道微生态特征

人体肠道内存在结构复杂、数量庞大的共生微生物群, 其在人体肠道黏膜表面附着定植, 构成肠道黏膜的物理屏障。正常人体肠道菌群作为生理屏障, 可保护宿主肠道免受致病菌侵袭<sup>[21]</sup>。慢性疾病状态下, 肠道内菌群种类和数量均发生改变, 进而打破菌群与宿主的平衡关系<sup>[22]</sup>。研究显示食积、消化不良、便秘等常伴随着肠道菌群的变化<sup>[23,24]</sup>。例如麦楚填等<sup>[19]</sup>人的研究指出通过高脂高热量的饲喂法造成食积的小鼠, 其肠道菌群处于失衡状态。与空白对照组相比, 从门水平来说, 食积模型组中厚壁菌门、柔膜菌门、螺旋体门等优势菌群相对丰度值显著下降, 而拟杆菌门、变形菌门、疣微菌门、迷踪菌门等致病菌群相对丰度值明显升高; 从属水平来说食积模型组中脱硫弧菌、拟杆菌、普雷沃氏菌、沙特菌属等致病菌群的相对丰度明显升高, 而颤螺旋菌、瘤胃球菌、密螺旋体属等优势菌群的相对丰度明显下降。而王丽芳等<sup>[9]</sup>通过灌胃猪脂法建立食积动物模型, 发现与正常组相比, 食积组双歧杆菌、拟杆菌量明显减少。

#### 5 保和丸对食滞胃肠的治疗

该证病机特点为食积胃脘, 胃失和降, 气机不畅, 若食积下移肠道, 阻塞气机, 则腹胀腹痛, 泄下不爽, 肠鸣, 失气多而臭如败卵。治法宜消食导滞, 和中止泻。治以朱震亨所著《丹溪心法》中的保和丸为主方<sup>[1]</sup>。保和丸药物组成为: 山楂、神曲、莱菔子、半夏、陈皮、茯苓、连翘<sup>[25]</sup>。方中山楂善于消肉食油腻积滞, 神曲善化谷麦酒食陈腐之积滞, 莱菔子下气消胀, 亦善于消谷面之积滞, 三药合用可消一切饮食积滞。半夏降逆止呕, 陈皮行气

消胀, 茯苓渗湿健脾止泻, 连翘清热散结。本方配伍, 消食、行气、清热、化湿<sup>[26,27]</sup>, 且药性平和, 适用于一切食积, 治疗小儿食积泄泻疗效确切<sup>[28]</sup>。本方加减主要用于治疗消化不良、急慢性胃炎、急慢性肠炎、婴幼儿腹泻属食积内停者等疾病。药理研究表明, 保和丸具有抗溃疡、提高消化酶活性及调节胃肠功能作用, 可提高大鼠血清胃动素和胃泌素水平, 促进肠胃动力<sup>[29]</sup>, 提高胃蛋白酶活性, 增加胰液及胆汁分泌量<sup>[30]</sup>, 可增大大鼠胃液酸度<sup>[31]</sup>。保和丸加减在临床中也可用于治疗小儿感冒、过敏性鼻炎<sup>[32]</sup>, 发热、咳嗽、鼻衄、湿疹<sup>[33,34]</sup>, 以及儿童痤疮<sup>[35]</sup>和小儿荨麻疹<sup>[36]</sup>。保和丸加减治疗非酒精性脂肪肝<sup>[37]</sup>, 老年肺炎<sup>[38]</sup>、高血压<sup>[39]</sup>、中风、浮肿<sup>[40]</sup>等有良好效果。

#### 6 结论

肠道菌群与中医脾胃病关系十分密切, 建立符合中医食滞胃肠理论的病症结合泄泻动物模型, 从肠道微生态角度研究食滞胃肠证泄泻的发病机制, 以及从肠道微生态的角度去探讨相应的方剂干预, 找出食滞胃肠泄泻的特征菌群, 有助于促进食滞胃肠证型的客观化、规范化。

#### 7 参考文献

- 张声生, 王垂杰, 李玉峰, 汪楠. 泄泻中医诊疗专家共识意见 (2017). 中医杂志 2017; 58: 1256-1260 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.023]
- 白辰, 郑子安, 徐竟男, 万宇翔, 王云辉, 于河, 刘铁钢, 谷晓红. 食积胃肠积热动物模型的探索与评价. 湖南中医药大学学报 2018; 38: 125-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.02.003]
- 李晓娟, 白晓晖, 陈家旭, 刘群, 刘玥芸, 刘燕, 赵宏波, 李娜, 赵歆, 王鑫杏, 姜幼明. 中医动物模型研制方法及展望. 中华中医药杂志 2014; 29: 2263-2266
- 李莉, 李燕宁, 吴金勇. 李燕宁教授辨治小儿食积发热的临床经验. 现代中医药 2013; 33: 25 [DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2013.01.025]
- 平卫燕. 老年性痴呆同病异证的实验研究. 山西中医学院, 2016
- 金敬善. 脾虚证动物模型的实验研究进展. 中国中西医结合脾胃杂志 1999; 2: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.08.048]
- 黄柄山, 毛翼楷, 范隆昌, 牟树理, 王其方, 许健鹏. 饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察. 中西医结合杂志 1983; 5: 295-296
- 李中南, 孙子平. 健脾和胃饮对食积动物模型的实验研究. 陕西中医 1996; 7: 330-331
- 王丽芳, 高文远, 徐鑫, 张学栋, 冯玛莉, 白崇智. 神曲鲜干品组方对食积小鼠胃肠动力及肠道菌群调整的影响. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 20-24 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2017040020]
- 温慧萍, 雷伟敏, 吴宇峰, 吕志源, 陈素红. 柳叶蜡梅对脂肪乳剂致食积证模型大鼠的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 82-84 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2013.05.029]
- 罗光宇, 黄秀凤, 杨明均, 欧芳春, 彭成, 肖颐, 李耀光, 肖理儒, 张晓梅, 丁红, 张朝明, 张耀飞. 偏食法塑造大鼠脾气虚证模型研究. 中医杂志 1990; 4: 49-51 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1990.04.029]
- 彭成, 罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究. 山东中医学院学报 1989; 6: 13-14 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.1989.06.004]
- 赵劲风, 罗团连. 熟地所致食滞脾虚小鼠模型初探. 中国现代医学杂志 1999; 2: 39-40

- 14 谢仰洲, 陈琦涛, 谢宗岑. 用过劳和饮食失节法塑造大白鼠脾气虚证模型的研究——生化免疫病理和超微结构观察. 中医杂志 1987; 5: 57-60 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1987.05.034]
- 15 陈小野, 邹世洁, 张智, 易崇勤, 王丽华, 金敬善. 大鼠长期脾虚造模的实验研究. 中国中医基础医学杂志 1995; 1: 37-41
- 16 梁昊, 曾逸笛, 肖晓霞, 周小青. 食积病证治汇补. 中国中医基础医学杂志 2018; 24: 303-304; 346
- 17 孙理想, 彭玉. 伤食泻大鼠模型建立初探. 内蒙古中医药 2015; 34: 107; 129 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2015.02.110]
- 18 彭绍忠, 罗燕玉, 黄晓丹, 苏子仁, 张晓君, 郑荣波. 小儿七星茶对食积模型小鼠免疫功能调节作用及其机制研究. 中外医学研究 2018; 16: 179-181 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.32.085]
- 19 麦楚填, 吴美媚, 屈畅, 王春丽, 黄晓丹, 张晓君, 彭绍忠. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 881-886 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.05.023]
- 20 吴泽昂, 王晓丽, 王海霞. 论共生系统: 肠道菌群和人类健康. 河南大学学报(自然科学版) 2019; 49: 36-47 [DOI: 10.15991/j.cnki.411100.2019.01.004]
- 21 杨斐, 郑晓娟, 刘近春. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调的治疗进展. 胃肠病学 2018; 23: 56-58
- 22 Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004; 9: 180-197 [PMID: 15253677]
- 23 Huang Y, Wang X, Li X, Peng N. Successful Fecal Bacteria Transplantation and Nurse Management for a Patient With Intractable Functional Constipation: A Case Study. *Holist Nurs Pract* 2016; 30: 116-121 [PMID: 26871249 DOI: 10.1097/HNP.0000000000000134]
- 24 Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68 [PMID: 26554916 DOI: 10.5056/jnm15116]
- 25 朱震亨. 丹溪心法. 北京: 人民军医出版社, 2007
- 26 耿俊英, 任天池. 经典名方: 保和丸. 家庭医药杂志 2006; 2: 21
- 27 王晓宁. 解读保和丸. 中医中药 2016; 5: 214
- 28 汪贤昉, 李敏霞. 保和丸加味治疗小儿泄泻的体会. 中华实用中西医结合杂志 2003; 3: 633
- 29 陈建峰, 唐铭翔, 周知午. 保和丸对大鼠血液中胃泌素及胃动素含量的影响. 湖南中医杂志 2008; 24: 89-90 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2008.04.058]
- 30 王汝俊, 傅定中, 邵庭荫, 王建华, 梁孟昌, 李若彬, 刘格加, 李国毅. 保和丸的消化药理研究. 中药药理与临床 1991; 7: 1-4 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.1991.04.001]
- 31 张轶伦. 中药保和丸对大白鼠胃液酸度影响的初步研究. 社区医学杂志 2006; 4: 32 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4208.2006.21.021]
- 32 王建. 保和丸儿科临床新用举隅. 中医儿科杂志 2014; 10: 48-50
- 33 邵利平. 保和丸儿科应用举隅. 四川中医 1995; 9: 41
- 34 张楚石. 保和丸加味治疗婴幼儿湿疹21例临床观察. 新中医 2012; 44: 76-77 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2012.12.046]
- 35 李杰, 陈信生, 赵国玺. 保和丸加味治疗儿童痤疮35例. 河南中医 2001; 21: 64-65
- 36 曾庆发. 保和丸加味治疗小儿荨麻疹96例. 湖南中医杂志 1988; 1: 59
- 37 刘琳. 保和丸加味治疗非酒精性脂肪肝32例. 河南中医 2012; 32: 1000-1001 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2012.08.063]
- 38 李金环. 李鲤应用保和丸治疗老年肺炎经验. 中国中医基础医学杂志 2013; 19: 1102
- 39 韩小磊, 何华, 李鲤. 李鲤教授运用保和丸治疗高血压病的经验. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 23-24
- 40 李前进, 李鲤. 李鲤教授运用保和丸治疗疑难病症举隅. 河南中医 2011; 31: 22-23 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2011.01.029]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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角码号.如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>.文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.

# miR-20b通过抑制JAK/STAT3信号通路逆转结肠癌细胞5-FU耐药性的研究

余灵芝, 戴丹平, 项秀瑶

余灵芝, 戴丹平, 项秀瑶, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科  
浙江省台州市 317000

余灵芝, 主管药师, 主要从事临床药理学和基础药理方面的研究.

**作者贡献分布:** 此课题由余灵芝设计; 研究过程由戴丹平与项秀瑶操作完成; 数据分析由余灵芝完成; 本论文写作由余灵芝、戴丹平及项秀瑶完成.

**通讯作者:** 余灵芝, 主管药师, 317000, 浙江省台州市临海回浦路92号, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科. yulingzhitty@163.com  
电话: 0576-85131150

收稿日期: 2018-12-27

修回日期: 2019-03-26

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-08

## MiR-20b reverses 5-FU resistance in colon cancer cells by inhibiting JAK/STAT3 signaling pathway

Ling-Zhi Yu, Dan-Ping Dai, Xiu-Yao Xiang

Ling-Zhi Yu, Dan-Ping Dai, Xiu-Yao Xiang, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Zhi Yu, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), 92 Linhai Huipu Road, Luqiao District, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. yulingzhitty@163.com

Received: 2018-12-27

Revised: 2019-03-26

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

Colon cancer is a common disease that seriously threatens human life and health. In recent years, the incidence

of colon cancer has been increasing significantly. Recurrence, metastasis, and chemotherapy resistance are the main obstacles to long-term survival of patients with colorectal cancer. More and more studies suggest that microRNAs are involved in the pathogenesis and drug resistance of colon cancer.

### AIM

To investigate the role of microRNA-20b in drug resistance of colon cancer cells and the underlying mechanism.

### METHODS

The resistance of common colon cancer cells (SW480) and drug-resistant cells (SW480/5-FU) to 5-fluorouracil (5-FU) was confirmed by MTT assay. The expression of microRNA-20b in SW480/5-FU cells was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). SW480/5-FU cells were transfected with exogenous microRNA-20b, and their drug resistance, migration, and invasion were observed. Finally, we detected the changes of several members of the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway by immunoblotting.

### METHODS

Compared with the normal colon cancer cell line (SW480), the drug-resistant cell line (SW480/5-FU) showed obvious resistance to 5-FU. The expression of microRNA-20b in SW480/5-FU cells was significantly down-regulated. When exogenous microRNA-20b was transfected into SW480/5-FU cells, the drug resistance, migration, and invasion of SW480/5-FU cells decreased significantly. Immunoblotting assay showed that the phosphorylation of JAK and STAT in SW480/5-FU cells transfected with microRNA-20b was decreased.



The JAK/STAT3 signaling pathway was inhibited after transfection with microRNA-20b.

## CONCLUSION

The resistance of SW480/5-FU to 5-FU is mediated by microRNA-20b, which may be related to the inhibition of the JAK-STAT signaling pathway.

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

Key Words: Colon cancer; 5-fluorouracil; Drug resistance; mir-20b; Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway

Yu LZ, Dai DP, Xiang XY. MiR-20b reverses 5-FU resistance in colon cancer cells by inhibiting JAK/STAT3 signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 544-550  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/544.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.544>

## 摘要 背景

结肠癌是严重威胁人类生命健康的常见病。近年来, 结肠癌的发病率呈明显上升趋势, 其复发转移及化疗耐药则是影响结肠癌患者长期生存的首要障碍, 越来越多的研究提示表明miRNA参与了结肠癌的疾病与耐药。

## 目的

探讨miR-20b在结肠癌细胞耐药中的作用, 并对其机制进行了研究。

## 方法

通过细胞活性实验确认了普通结肠癌细胞(SW480)与耐药细胞(SW480/5-FU)对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的耐药性。通过逆转录实验, 检测SW480/5-FU细胞中miR-20b的表达水平。根据结果对SW480/5-FU细胞转染转入外源性miR-20b, 观察其耐药性, 转染和侵袭能力。最后我们通过免疫印迹法检测了几种Janus激酶/信号转导与转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK/STAT)信号通路在其中的变化。

## 结果

在细胞活性实验中, 相比于SW480, SW480/5-FU表现出对5-FU明显的耐药性。在逆转录实验中, SW480/5-FU细胞中miR-20b表达水平明显下调, 将外源性miR-20b转染入SW480/5-FU细胞中后, 其耐药性明显下降, 并且其转染和侵袭能力明显下降。免疫印迹法实验显示, 转染miR-20b后的SW480/5-FU细胞酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)与转录因子(signal transducers

and activators of transcription, STAT)磷酸化比例下调, JAK/STAT3信号通路被抑制。

## 结论

SW480/5-FU对5-FU的耐药性可由miR-20b介导, 其机制可能与JAK-STAT信号通路表达下调相关。

关键词: 结肠癌; 5-氟尿嘧啶; 耐药性; miR-20b; Janus激酶/信号转导与转录激活子信号通路

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

**核心提要:** 结肠癌的复发转移及化疗耐药直接影响结肠癌患者寿命, 越来越多的研究提示miRNA参与了结肠癌的耐药过程。在本研究中, 我们对miR-20b在结肠癌细胞耐药中的作用进行了探讨。相比于普通结肠癌细胞, 耐药细胞系细胞中miR-20b表达水平明显下调。我们的结果表明耐药细胞系细胞对5-氟尿嘧啶的耐药性可由miR-20b介导, 其机制与Janus激酶/信号转导与转录激活子信号通路表达下调相关。

余灵芝, 戴丹平, 项秀瑶. miR-20b通过抑制JAK/STAT3信号通路逆转结肠癌细胞5-FU耐药性的研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 544-550  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/544.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.544>

## 0 引言

结肠癌是一种常见的肿瘤, 在世界范围内均造成极大的公共健康问题负担。近几十年来, 我国结肠癌的发病率和死亡率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是广泛用于结肠癌治疗的主流化疗药物<sup>[2,3]</sup>。5-FU的药理作用是通过阻断胸腺嘧啶的合成来阻断DNA复制的<sup>[4,5]</sup>, 5-FU可以影响细胞周期从而导致细胞凋亡<sup>[6]</sup>。然而许多结肠癌患者在使用5-FU化疗后表现出耐药性和高复发率。因此, 耐药性被认为是结肠癌化疗治疗中最大的障碍之一, 目前迫切需要提高结肠癌化疗治疗的敏感性和预防化疗耐药性的新策略。

miRNA是一类高度保守的小型非编码RNA, 通过抑制mRNA的翻译和降解来调节基因表达<sup>[7]</sup>。越来越多的证据表明, miRNA在细胞功能中起重要作用, 在结肠癌细胞中, 许多miRNAs的表达失调与结肠癌细胞对5-FU的耐药性有关<sup>[8-10]</sup>, 但具体机制并不清楚。先前的研究已经表明, 特异性靶向miRNA可以通过降低癌细胞耐药性从而改善化疗效果, 从而为癌症治疗开辟新的途径<sup>[11]</sup>。近年来研究发现, miR-20b在许多类型的癌组织中



表达下调. 此外, miR-20b通过介导细胞周期调控和SP-1介导的MMP-2表达抑制膀胱癌EJ细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[12]</sup>. 研究发现miR-20b在结肠癌中的表达比正常结肠组织低, 表明miR-20b在结肠癌细胞发展中起重要作用<sup>[13]</sup>. 然而, miR-20b在结肠癌细胞耐药中的作用及机制尚不清楚.

鉴于对耐药机制的更好理解可以为结肠癌的治疗提供新的见解, 我们使用对5-FU敏感或耐药的2个同源细胞系SW480进行了研究, 探讨了miR-20b在结肠癌细胞对5-FU化疗耐药中的作用. 我们的研究结果提示, miR-20b通过调节Janus激酶/信号转导与转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK/STAT)信号通路从而调节了SW480对5-FU的耐药性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 结肠癌细胞系SW480, 购自美国类型培养物收藏中心(ATCC; Manassas, VA, 美国), 细胞培养用5-FU、无血清培养基、胰岛素、表皮生长因子以及转铁蛋白均购自于美国Sigma-Aldrich. 细胞活力测定中MTT、McCoy5A无血清培养基和二甲基亚砷购自于美国Sigma-Aldrich, 细胞活力测定试剂盒CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay购自于美国Promega. RNA干扰实验中miR-20b模拟物及其阴性对照购自中国RiboBio, RNA寡核苷酸转染试剂Lipofectamine®2000购自于美国Invitrogen, Opti-MEM®培养基购自于美国Gibco. 逆转录实验中, TRIzol®试剂购自于美国Invitrogen, 逆转录试剂盒以及SYBR® Premix Ex Taq™ II购自于日本TaKaRa Bio, 寡聚体(dT)12-18和miRNA特异性引物由中国RiboBio合成. 免疫印迹实验中用到的RIPA裂解液购自于中国Solarbio, BCA试剂盒购自于美国Thermo, 其余相关试剂以及细胞迁移及侵袭相关试剂均购自于美国Sigma-Aldrich.

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 结肠癌细胞系SW480对5-FU敏感, SW480/5-FU细胞系对5-FU具有抗性, 通过将SW480细胞与水平不断增加的5-FU共同孵育而产生. 在37 °C和5%CO<sub>2</sub>浓度下, McCoy5A无血清培养基培养两种细胞, 培养基中加入20 µg/mL胰岛素、10 ng/mL表皮生长因子和4 g/mL转铁蛋白. 持续药物处理耐药细胞系.

**1.2.2 细胞活力测定:** 将细胞以 $2 \times 10^4$ 细胞/100 mL的浓度在96孔板中培养, 并用5-FU(分别为5、10、15和20 µg/mL)处理指定的时间以评估增殖. 培养72 h后存活的细胞用MTT染色2 h. 用分光光度计测定二甲基亚砷溶解在570 nm处的吸光度. 细胞活力测定使用CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay

试剂盒, 根据说明将OD的比率计算出细胞存活率.

**1.2.3 miRNA和RNA干扰:** miR-20b模拟物及其阴性对照通过RiboBio公司合成. RNA寡核苷酸转染在Opti-MEM®培养基中利用Lipofectamine® 2000进行转染, 根据说明操作. miR-20b最终浓度为100 nmol/L, 48 h后测定其表达水平.

**1.2.4 RNA提取和逆转录PCR:** 根据说明, 用TRIzol®试剂从细胞培养物中提取总RNA. 使用PrimeScript™逆转录试剂盒进行逆转录. 加入寡聚体(dT)12-18或miRNA特异性引物启动cDNA合成. PCR在实时PCR系统(Applied Biosystems, 美国)中进行, PCR体系中添加SYBR® Premix Ex Taq™ II.

**1.2.5 免疫印迹试验:** 检测蛋白表达. 首先用RIPA裂解液裂解细胞, 取全蛋白. 利用BCA法将蛋白样品定量至统一浓度后, 取20 µg蛋白样品通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离总蛋白. 电泳结束后, 将蛋白质转移至甲醇预活化的PVDF膜, 转膜条件为100 V/2 h. 转膜结束后利用5%脱脂牛奶室温下封闭1 h并以1:1000的稀释比例孵育一抗并4 °C过夜. 第二天, 以TBST洗涤后室温孵育相应的HRP标记的二抗1 h, 以TBST洗涤后利用化学发光成像仪显影.

**1.2.6 细胞迁移和侵袭能力实验:** 将Matrigel 1:8稀释包被在Transwell小室底部膜的上室面, 置于37 °C 30 min使Matrigel聚合成凝胶, 使用前将基底膜水化. 消化后的细胞离心弃去培养液并重悬, 调整细胞密度至 $5 \times 10^5$ /mL. 取悬液100 µL加入Transwell小室, 常规培养24 h. 取出Transwell小室, 弃去孔中培养液, PBS洗2遍后甲醇固定30 min. 0.1%结晶紫染色20 min, 400倍显微镜下计数.

**统计学处理** 使用Graphpad Prism 7.0软件对数据进行分析. 方差分析后进行单因素方差分析或非配对t检验. 数据表示为mean±SD.  $P < 0.05$ 认为有统计学差异.

## 2 结果

**2.1 SW480/5-FU细胞对5-FU具有耐药性** 为了解结肠癌细胞对5-FU耐药的机制, 我们测定了5-FU对SW480与SW480/5-FU细胞生长的影响, 发现5-FU以剂量依赖的方式降低了结肠癌细胞的活性, 5-FU对SW480细胞的抑制作用比SW480/5-FU细胞更为明显(图1). 两组细胞分别用5、10、15或20 µg/ml 5-FU处理SW480和SW480/5-FU细胞72 h后进行观察, 随着5-FU浓度的增加, SW480相比于SW480/5-FU细胞存活率下降明显. 当5-FU浓度为15 µg/mL和20 µg/mL时, SW480细胞存活率分别为SW480/5-FU细胞的31.56%和16.27%, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ).

**2.2 SW480/5-FU细胞中miR-20b表达量下降** 随后我们

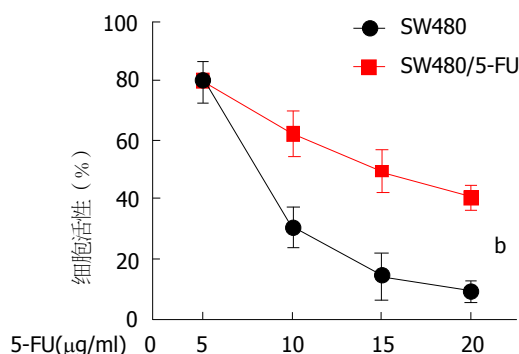


图1 5-FU以剂量依赖的方式降低了结肠癌细胞SW480的活性。<sup>b</sup> $P < 0.001$ , 与NC组相比。

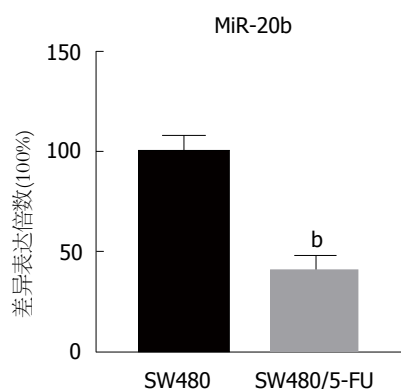


图2 miR-20b表达量在SW480与SW480/5-FU细胞中的差异。<sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与SW480组相比。

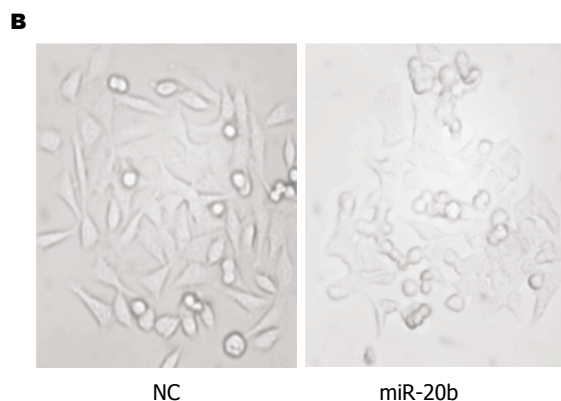
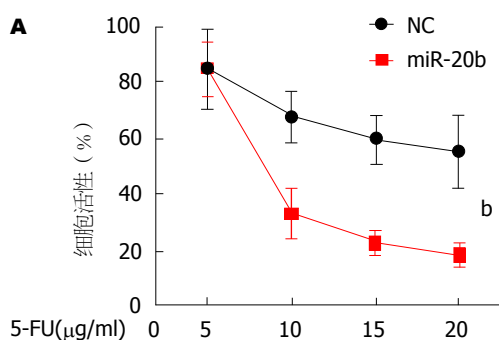


图3 转染外源性miR-20b类似物后细胞活性及形态的影响。A: 细胞活性比值, 转染miR-20b后, SW480/5-FU细胞存活率明显下降; B: 细胞形态示意图。n = 3。 <sup>b</sup> $P < 0.001$ , 与NC组相比。

检测了SW480与SW480/5-FU细胞中miR-20b表达量的差异, 结果显示, 相比于SW480细胞, SW480/5-FU细胞中miR-20b表达量明显下降, 具有统计学差异( $P < 0.01$ , 图2), 提示着miR-20b可能在SW480/5-FU细胞对5-FU的耐药性中发挥作用。

**2.3 转染外源性miR-20b后可使SW480/5-FU存活率下降** 为了进一步验证miR-20b在SW480/5-FU细胞耐药性中的作用, 我们将外源性miR-20b类似物转染进入SW480/5-FU细胞中, 相比于对照组, 转染miR-20b后的细胞活性明显降低(图3A)。观察细胞形态发现, 转染miR-20b后的SW480/5-FU细胞表现出轮廓皱缩, 突起减少等增殖能力减弱特征(图3B), 这些证据表明miR-20b的过表达可减弱细胞的增殖状态和活性。

**2.4 转染外源性miR-20b后可使细胞迁移和侵袭能力下降** 随后, 我们进一步观察了转染miR-20b后SW480/5-FU细胞迁移和侵袭能力的改变。将外源性miR-20b转染入SW480/5-FU细胞, 用Transwell法检测细胞迁移和侵袭。结果显示miR-20b抑制了SW480/5-FU细胞的迁移和侵袭, 相比于对照组, 细胞计数明显降低, 在细胞迁移实验中, 转染miR-20b组相比于对照组细胞计数下降了63.5%, 在细胞侵袭实验中, 转染miR-20b组下降了60.2%, 结果具有统计学差异(图4)。

**2.5 miR-20b对SW480/5-FU细胞JAK/STAT3信号通路的影响** JAK/STAT3在细胞的增殖及癌症耐药中发挥重要作用<sup>[14]</sup>, 为了探索miR-20b对调节SW480/5-FU细胞耐药性及影响增殖作用的机制, 我们对SW480/5-FU细胞中JAK/STAT3信号通路进行了检测。通过蛋白质免疫印迹实验发现, 转染了miR-20b后的SW480/5-FU细胞中, JAK/STAT3信号通路中的关键蛋白的磷酸化水平显著下降。我们发现相对于对照组, miR-20b过表达组JAK、STAT3含量基本无变化而p-JAK、p-STAT3表达均下调(图5A), 差异有统计学意义, 提示miR-20b抑制SW480/5-FU细胞的增殖和迁移可能是通过抑制JAK/STAT3信号通路激活而介导的。

### 3 讨论

结肠癌是常见的、病发于结肠部位的恶性肿瘤。5-FU被广泛认为是结肠癌治疗的标准疗法, 临床上通常与叶酸钙联合使用。虽然5-FU能使结肠癌患者的中位生存期提高近两年<sup>[15]</sup>, 但5-FU的耐药性是结肠癌治疗过程中的一个严重问题。为了探讨结肠癌细胞对5-FU的耐药机制, 我们从结肠癌细胞系SW480建立了对5-FU耐药细胞系SW480/5-FU, 我们的实验发现此细胞系对5-FU不敏感。随后, 我们通过逆转录实验发现, SW480/5-FU细胞中miR-20b表达量明显下降。

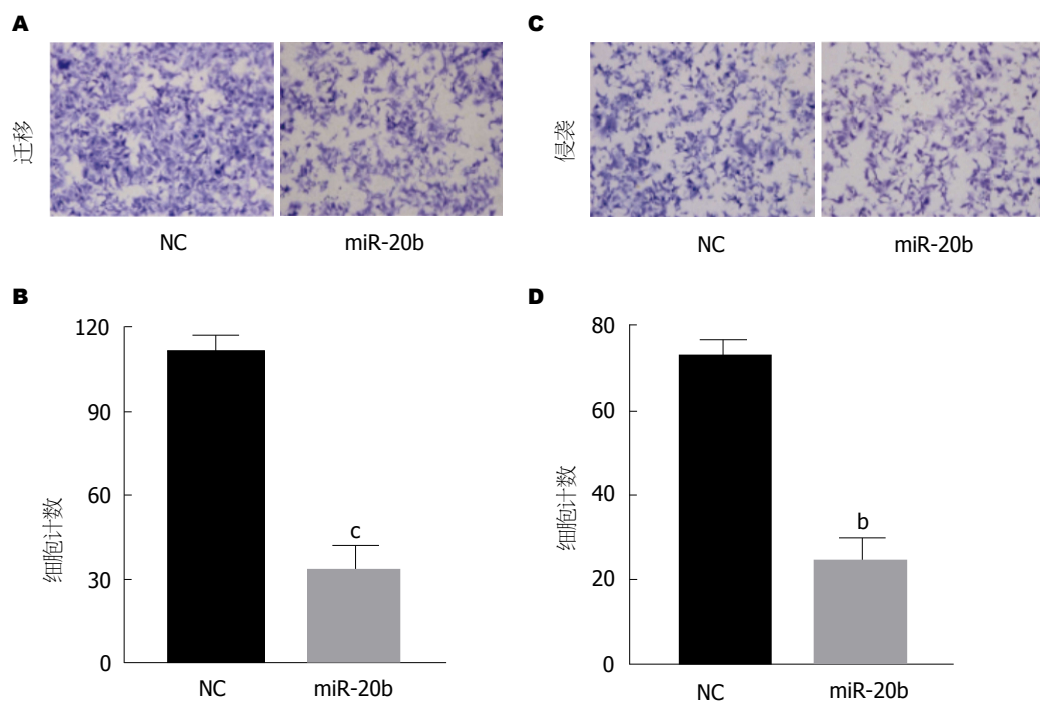


图 4 细胞迁移侵袭实验及细胞计数. A: 细胞迁移实验; B: 细胞迁移实验统计结果; C: 细胞入侵实验; D: 入侵实验统计结果.  $n = 3$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.001$ , 与NC组相比.

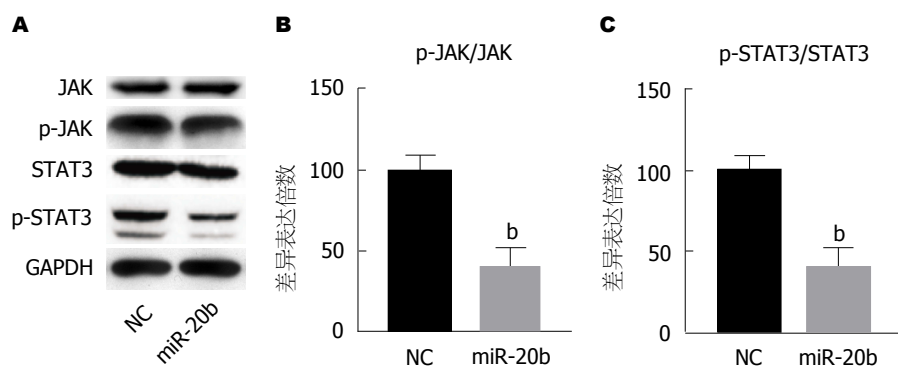


图 5 miR-20b对SW480/5-FU细胞JAK/STAT3信号通路的影响. A: 蛋白质免疫印迹实验检测JAK/STAT3信号通路中关键蛋白含量变化; B: p-JAK/JAK蛋白表达统计图; C: p-STAT3/STAT3蛋白表达统计图.  $n = 3$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与NC组相比.

miRNA是一组含量丰富的内源性小分子非编码RNA, 通过翻译抑制或降解其靶mRNA来发挥蛋白编码基因的调节作用<sup>[16]</sup>. 近年来, 越来越多的证据表明, miRNA在癌症发生中起着重要作用, 这其中有许多在结肠癌细胞中异常表达<sup>[17-19]</sup>. 有报道认为, miRNA可以作为筛选结肠癌的标志物<sup>[20,21]</sup>. 关于miRNA在结肠癌耐药性方面的研究, 有人曾报道了microRNA-425-5p通过调节细胞程序性死亡来降低结肠癌细胞对5-FU耐药性<sup>[22]</sup>, 然而miR-20b在结肠癌中的耐药性研究却罕见报道. 为了探究miR-20b在SW480/5-FU细胞耐药性的作用, 我们将外源性miR-20b转染入SW480/5-FU细胞, 观察其细胞活性以及其对SW480/5-FU细胞迁移和侵袭的影响. 将外源性miR-20b转入SW480/5-FU细胞后我们发现, 相比

于对照组其耐药性降低, 细胞迁移和侵袭能力下降.

细胞内信号分子的异常激活是癌细胞的特性之一, 这其中就包括JAK/STAT信号通路. JAK/STAT信号通路主要调节胚胎发育, 参与干细胞维持、造血和炎症反应等过程. 活化后JAK激活STAT, STAT随后形成二聚体并转移到细胞核. STAT二聚体与特定的启动子序列结合并调节控制细胞增殖、分化和凋亡等细胞过程的基因转录<sup>[23]</sup>. 近些年, 有许多报道证明了JAK/STAT信号通路的异常激活与多种癌症发病具有相关性, 这其中就包括结肠癌<sup>[24,25]</sup>. 然而, JAK/STAT信号通路在结肠癌耐药性的作用并不明晰. 为了证明miR-20b是否通过JAK/STAT信号通路调控了SW480/5-FU细胞的耐药性, 我们检测了SW480/5-FU细胞中JAK/STAT3信号通路中相关蛋白



表达情况. 我们发现, 转染了外源性miR-20b的SW480/5-FU细胞中, p-JAK、p-STAT3的表达均下调, 而JAK、STAT3变化不大, 因此p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3比值显著下降, 说明此信号通路被抑制.

总之, 本研究发现SW480/5-FU细胞相比于SW480细胞miR-20b表达量明显下降, 转染外源性的miR-20b后, SW480/5-FU细胞耐药性明显下降, 细胞迁移和增殖能力相比于对照组明显降低. 因此, 我们有理由认为miR-20b可降低结肠癌细胞对5-FU的耐药性. 蛋白免疫印迹实验结果提示miR-20b可能通过抑制JAK/STAT3信号通路提高了SW480/5-FU细胞对5-FU的敏感性. 我们的研究结果提示了一种结肠癌细胞对5-FU耐药的新机制, 为结肠癌细胞耐药性的分子病理机制提供了新的解释, 并为其治疗提供了潜在靶点.

## 文章亮点

### 实验背景

结肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 虽然结肠癌的诊疗取得了较大的进展, 但化疗的耐药性仍是临床治疗的难点, 严重影响着患者预后.

### 实验动机

MiRNA可通过抑制相关蛋白mRNA的翻译和降解来调节基因表达. 越来越多的研究表明, miRNA在结肠癌细胞中发挥重要作用. 以往的研究发现, 通过调节miRNA可以改变癌细胞对化疗药物的敏感性从而改善化疗效果, 这为癌症的治疗提供了新思路. 研究发现miR-20b在多种肿瘤组织中表达下调. 在结肠癌中miR-20b的表达比正常结肠组织低, 提示miR-20b的抑癌作用. miRNA与结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的耐药性的具体作用及机制并不清楚.

### 实验目标

对耐药机制的新探索可以为结肠癌的治疗提供新的思路, 我们使用对5-FU敏感或耐药的两个同源细胞系SW480进行了研究, 探讨了miR-20b在结肠癌细胞对5-FU化疗耐药中的作用及机制.

### 实验方法

通过药物筛选筛选出普通结肠癌细胞(SW480)与耐药细胞(SW480/5-FU). 对两种细胞的miRNA水平进行检测, 寻找有差异的miRNA并进行干预. 在表对SW480/5-FU细胞转染转入外源性目标miRNA后, 观察对其耐药性及其他肿瘤生物特性的影响并寻找其中的机制.

## 实验结果

耐药细胞系对5-FU表现出明显的耐药性. 逆转录实验结果表明耐药细胞系miR-20b表达明显下调, 将miR-20b转染入耐药细胞后, 显著降低了其耐药性, 并且降低了其转移和侵袭能力. WB实验显示, 转染miR-20b后的耐药细胞酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)与转录因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)磷酸化比例下调, JAK/STAT3信号通路被抑制.

## 实验结论

SW480/5-FU对5-FU的耐药性可由miR-20b介导, 其机制与JAK-STAT信号通路表达下调相关.

## 展望前景

结肠癌是美国癌症死亡的第三大原因. 早期结肠癌可以手术切除, 但晚期疾病则需要更多的靶向疗法. 研究结肠癌的研究人员长期以来被结肠癌的耐药性困扰, 传统化疗药物对阻断促进结肠癌进展的效果有限, 通过对miRNA调控这一新策略, 我们对结肠癌细胞耐药性的分子病理机制提供了新的解释, 并为其治疗提供了潜在靶点.

## 4 参考文献

- 1 李德录, 吴春晓, 郑莹, 仲伟鉴, 吴凡. 上海市2003-2007年大肠癌发病率和死亡率分析. 中国肿瘤 2011; 20: 413-418
- 2 赵建辉, 檀碧波, 吴胜春, 韩杰. 5-FU对结肠癌转移灶抑制率与耐药相关因子表达关系的实验研究. 中国普通外科杂志 2010; 19: 355-358
- 3 Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330-338 [PMID: 12724731 DOI: 10.1038/nrc1074]
- 4 Murakami J, Lee YJ, Kokeguchi S, Tsujigiwa H, Asami J, Nagatsuka H, Fukui K, Kuroda M, Tanaka N, Matsubara N. Depletion of O6-methylguanine-DNA methyltransferase by O6-benzylguanine enhances 5-FU cytotoxicity in colon and oral cancer cell lines. *Oncol Rep* 2007; 17: 1461-1467 [PMID: 17487405 DOI: 10.3892/or.17.6.1461]
- 5 Ruddick JA, Runner MN. 5-FU in chick embryos as a source of label for DNA and a depressant of protein synthesis. *Teratology* 1974; 10: 39-45 [PMID: 4855451 DOI: 10.1002/tera.1420100107]
- 6 吴丽媛, 李恩, 彭锐, 龚舒, 徐柳, 邹方东. miR-21介导的结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶的耐药机制研究. 中华医学遗传学杂志 2015; 32: 620-624 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.05.003]
- 7 Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 321-333 [PMID: 25998712 DOI: 10.1038/nrc3932]
- 8 杨光磊, 胡岩芳, 胡延伟, 王钊, 张仕东, 葛国庆. 结肠癌细胞HIF-1 $\alpha$ 及MDR1 miRNA重组慢病毒干扰体系多药耐药研究. 实用癌症杂志 2017; 4: 545-547 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.04.007]
- 9 童锦禄, 冉志华, 陈翔, 徐锡涛, 聂芳, 萧树东. 应用芯片技术筛查人结肠癌羟基喜树碱多药耐药相关微RNA的研究. 中华消化杂志 2008; 28: 246-249 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2008.04.008]
- 10 路丹, 王文秀, 曲迪, 孙文吉, 郭晓菲, 李逸文. 细胞因子诱导的



- 凋亡抑制因子1靶向miRNA预测及其在乳腺癌耐药细胞株中的表达. 肿瘤研究与临床 2016; 28: 735-738 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.11.004]
- 11 Park SL, Cho TM, Won SY, Song JH, Noh DH, Kim WJ, Moon SK. MicroRNA-20b inhibits the proliferation, migration and invasion of bladder cancer EJ cells via the targeting of cell cycle regulation and Sp-1-mediated MMP-2 expression. *Oncol Rep* 2015; 34: 1605-1612 [PMID: 26166554 DOI: 10.3892/or.2015.4119]
  - 12 吴巍芸, 周宇. miR-20 b对大肠癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制的研究. 实用癌症杂志 2015; 1: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.01.006]
  - 13 陈红芳, 邓华瑜. JAK/STAT3和MAPK/ERK在乳腺癌细胞侵袭转移中的交互作用及意义. 肿瘤防治研究 2009; 36: 293-297 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2009.04.009]
  - 14 陈黎, 王争, 陈锦先. 术中使用缓释型5-FU对于进展期结肠癌的疗效研究. 外科理论与实践 2007; 12: 499-501 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2007.05.027]
  - 15 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
  - 16 白桦, 张松, 肖鹏, 栗敏. miRNA-497过表达对人结肠癌细胞放疗敏感性的影响. 癌症进展 2018; 16: 1489-1493
  - 17 刘棣, 张寅斌, 宋玲琴, 闫婉君, 赵小瑶, 盛倩文, 许朋, 张淑群. miRNA-34a在胃癌细胞KATO III中对5-Fu的增敏作用. 西北药学杂志 2018; 33: 658-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2018.05.022]
  - 18 刘路, 王静, 王瑛, 廖前进, 刘珊, 欧阳佩琳. miRNA与宫颈癌细胞自噬的研究进展. 肿瘤药学 2018; 8: 675-679
  - 19 田晰晰, 珠珠, 黄鉴, 任俊宇, 王跃, 张楠, 陈明清, 董坚. 遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNAs的筛选. 世界华人消化杂志 2013; 11: 1040-1045 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i11.1040]
  - 20 曹锴, 狄建彬, 魏文祥, 庞智. miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3615-3619 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.35.009]
  - 21 Zhang Y, Hu X, Miao X, Zhu K, Cui S, Meng Q, Sun J, Wang T. MicroRNA-425-5p regulates chemoresistance in colorectal cancer cells via regulation of Programmed Cell Death 10. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 360-369 [PMID: 26647742 DOI: 10.1111/jcmm.12742]
  - 22 Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer* 2015; 113: 365-371 [PMID: 26151455 DOI: 10.1038/bjc.2015.233]
  - 23 王贻兵, 刘丹, 王佳贺. JAK2/STAT3信号转导通路在岩大戟内酯B诱导的前列腺癌细胞PC-3凋亡中的作用. 实用药物与临床 2016; 19: 1065-1068 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201609002]
  - 24 张斌, 钟德珩, 王群伟, 苗雄鹰, 戴卫东, 刘春, 潘凯华. JAK/STAT信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究. 细胞与分子免疫学杂志 2010; 26: 368-370; 373
  - 25 王五艺, 程勇, 万林. AGESi通过JAK2/STAT3信号通路诱导结肠癌SW 480细胞增殖、侵袭及上皮间质转化. 第三军医大学学报 2017; 39: 2390-2395 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201708199]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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》2011年开始不再收取审稿费

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

# 腹腔镜辅助消化道重建对胃癌患者的应用及患者CyclinD1蛋白表达的影响

张树朋, 徐杰, 潘建柱, 陈宗南, 邵建平, 珊巴嘎

张树朋, 徐杰, 潘建柱, 陈宗南, 邵建平, 珊巴嘎, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

张树朋, 主治医师, 研究方向为胃肠肿瘤.

通讯作者: 邵建平, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院普外科. jibanzu5195771@163.com

收稿日期: 2018-12-15

修回日期: 2019-03-27

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-08

## Application of laparoscopic assisted digestive tract reconstruction in patients with gastric cancer: Impact on expression of Cyclin D1 protein

Shu-Peng Zhang, Jie Xu, Jian-Zhu Pan, Zong-Nan Chen, Jian-Ping Shao, Ba-Zhen Shan

Shu-Peng Zhang, Jie Xu, Jian-Zhu Pan, Zong-Nan Chen, Jian-Ping Shao, Ba-Zhen Shan, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Shu-Peng Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, 41 Tangu Zhejiang Road, Xinhai New District, Tianjin 300450, China. jibanzu5195771@163.com

Received: 2018-12-15

Revised: 2019-03-27

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

At present, the incidence of gastric cancer (GC) in China is high and has been increasing year by year. Since the most effective treatment for GC patients is partial or

total resection of the stomach, GC patients often require reconstruction of the digestive tract during surgery. With the continuous development of endoscopic techniques, it is very common to use gastroscopic techniques for reconstruction of the digestive tract in patients with GC. However, it is not very clear whether laparoscopic assisted digestive tract reconstruction can achieve the same efficacy as traditional digestive tract reconstruction.

### AIM

To investigate the therapeutic efficacy of laparoscopic assisted gastrointestinal reconstruction in GC patients and the effect on the expression of Cyclin D1 protein.

### METHODS

A total of 120 patients with GC who underwent elective laparoscopic total gastrectomy from May 2015 to May 2018 were randomly divided into either a study group or a control group, with 60 cases in each group. The study group underwent "P"-shaped jejunal loop with esophagojejunal Roux-en-Y anastomosis for the reconstruction of the digestive tract, and the control group underwent esophagojejunal Roux-en-Y anastomosis. The operation time, intraoperative blood loss, postoperative patient nutritional status, complication rate, and CyclinD1 protein expression were compared between the two groups.

### RESULTS

There was no difference in intraoperative blood loss between the two groups ( $P > 0.05$ ). The operation time and time to recovery of intestinal function were significantly shorter in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Albumin, total protein, and hemoglobin levels in the study group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The

incidence of upper abdominal fullness and dumping syndrome in the study group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in the incidence of diarrhea, reflux esophagitis, anastomotic stenosis, anastomotic bleeding, or pulmonary infection between the two groups ( $P > 0.05$ ). The expression of Cyclin D1 protein was detected on the 7th day after operation, and all patients had negative results. There was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Laparoscopic gastrointestinal reconstruction after total GC resection is beneficial to the recovery of digestive function, improve the postoperative nutritional level of patients, and dose not increase the expression level of Cyclin D1 protein.

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

Key Words: Laparoscopy; Digestive tract reconstruction; Gastric cancer; Cyclin D1 protein

Zhang SP, Xu J, Pan JZ, Chen ZN, Shao JP, Shan BZ. Application of laparoscopic assisted digestive tract reconstruction in patients with gastric cancer: Impact on expression of Cyclin D1 protein. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 551-556  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/551.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.551>

## 摘要

### 背景

目前我国胃癌(gastric cancer, GC)的发病率较高且呈逐年上升的趋势, 且对GC患者最有效的治疗手段就是胃大部切除或者胃全切, 那么患者术中就要面临消化道重建的问题. 随着腔镜技术的不断发展, GC患者术中使用时腹腔镜技术进行消化道重建已经十分常见. 但是对于腹腔镜辅助消化道重建是否能达到传统消化道重建的疗效, 并不十分确切, 故针对腹腔镜辅助消化道重建的疗效做出研究.

### 目的

探讨腹腔镜辅助消化道重建对GC患者的应用及患者CyclinD1蛋白表达的影响.

### 方法

选取2015-05/2018-05天津市第五中心医院收治的行择期腹腔镜下全胃切除术的GC患者120例, 随机分为两组, 各组60例, 研究组应用“P”形空肠袢空肠食管Roux-en-Y吻合术进行消化道重建, 对照组应用空肠食管Roux-en-Y吻合术治疗. 将两组患者手术时间、术中出血量、术后患者营养状况、并发症发生率以及CyclinD1蛋白表达情况进行对比. 从而探究

腹腔镜辅助消化道重建对GC患者的应用及其临床价值.

## 结果

两组患者术中出血量无差异( $P > 0.05$ ), 就手术时间、肠功能恢复时间方面, 研究组低于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组患者白蛋白、总蛋白、血红蛋白水平皆高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组上腹饱胀的发生率与倾倒综合征发生率较对照组( $P < 0.05$ ), 而腹泻、反流性食管炎、吻合口狭窄、吻合口出血以及肺部感染发生率两组间无明显差异( $P > 0.05$ ); 两组患者术后7 d, 检测CyclinD1蛋白表达, 所有患者皆为阴性, 两组间无明显差异( $P > 0.05$ ).

## 结论

全GC切除术后进行腹腔镜下消化道重建, 有利于患者消化功能的恢复, 提高患者术后营养水平, 且不增加CyclinD1蛋白表达水平, 临床上应当进一步推广应用.

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

关键词: 腹腔镜; 消化道重建; 胃癌; CyclinD1蛋白

**核心提要:** 全胃癌切除术后进行腹腔镜下消化道重建, 能明显缩短手术时间, 并且术后肠功能恢复较好, 与传统消化道重建手术相比, CyclinD1蛋白表达水平无明显差别. 因此认为, 腹腔镜下消化道重建在临床上的应用疗效较好, 可以推广.

张树朋, 徐杰, 潘建柱, 陈宗南, 邵建平, 珊巴嘎. 腹腔镜辅助消化道重建对胃癌患者的应用及患者CyclinD1蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 551-556  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/551.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.551>

## 0 引言

近年来胃癌(gastric cancer, GC)发病率逐年上升, 且有年轻化趋势. GC发病率与致死率皆高, 现已引起人们广泛关注<sup>[1]</sup>. 目前, 腹腔镜下全胃切除术是根治GC的常用方案. 而临床实践证明, 胃是人体重要的消化器官, 行全胃切除术后, 多数患者随着胃容积丧失而出现食欲减退的症状<sup>[2]</sup>. 与此同时, 由于胃全切常导致食物过快排空, 因而食物中的营养难以消化、吸收, 从而易导致免疫抑制或者营养不良发生<sup>[3]</sup>. 随着研究的进一步深入, 有学者提出, 在胃全切术后选择一种科学的胃肠道重建方式有利于解决营养不良等问题的发生, 从而减少感染风险, 同时亦可以缩短住院时间<sup>[4]</sup>. 为了探究腹腔镜辅助消化



道重建对GC患者的应用及患者CyclinD1蛋白表达的影响, 选取2015-05/2018-05天津市第五中心医院收治的行择期腹腔镜下全胃切除术的GC患者120例为研究对象, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-05/2018-05天津市第五中心医院收治的行择期腹腔镜下全胃切除术的GC患者120例, 随机分为两组, 各组60例。对照组男32例、女28例; 年龄为24-72岁, 平均年龄60.4岁 $\pm$ 5.4岁; 病理分型为: II期20例、IIIa24例、IIIb16例。研究组男31例、女29例; 年龄为22-75岁, 平均年龄61.0岁 $\pm$ 3.9岁; 病理分型为: II期22例、IIIa23例、IIIb15例。纳入指标<sup>[5]</sup>: (1)所有患者皆行胃镜或活检病理检查, 并确诊为GC; (2)所有患者皆无腹腔镜下胃全切手术禁忌症; (3)所有患者皆为首次确诊, 且未曾有过外院放疗化疗治疗史; (4)患者年龄 $>18$ 岁, 且 $<75$ 岁。排除指标: (1)GC再次复发者; (2)患有严重的基础性疾病者, 例如: 高血压、糖尿病、高脂血症、全身免疫性疾病; (3)除GC外伴发其余系统恶性肿瘤者; (4)患有严重心、肝、肾功能障碍, 不耐受手术者; (5)严重的交流障碍以及明显的精神障碍者; (6)哺乳或者妊娠期妇女。

患者均知情同意本研究, 一般资料具有可比性( $P>0.05$ ), 同时经过医院伦理委员会批准。

**1.2 方法** 所有患者皆行择期腹腔镜下全胃切除术, 术前进行常规心电图、肝肾功能、凝血功能检测, 并与患者进行沟通、交流, 以减少患者紧张、恐惧、抑郁等不良情绪的滋生。而后皆采用气管插管, 并在全身麻醉下进行权威切除术。术中注意分离迷走神经, 且保留食管括约肌、幽门环。

研究组应用“P”形空肠袢空肠食管Roux-en-Y吻合术进行消化道重建, 对照组应用空肠食管Roux-en-Y吻合术治疗<sup>[6]</sup>。

**观察指标:** (1)手术指标: 主要包括手术时间、术中出血量、胃肠功能恢复时间; (2)术后患者营养状态: 对术后患者体内白蛋白、总蛋白以及血红蛋白水平进行检测; (3)术后并发症: 对患者术后并发症进行统计, 主要包括倾倒综合征、腹泻、反流性食管炎、上腹饱胀、吻合口狭窄、吻合口出血以及肺部感染<sup>[7]</sup>; (4)CyclinD1蛋白表达: 于术后第7 d采用免疫组织化学法检测患者体内CyclinD1蛋白表达, 所有操作严格按照说明书进行。其判断标准为: 免疫组化染色后, 呈黄棕色为阳性信号。若阳性细胞 $<5\%$ 腺上皮细胞(或肿瘤细胞), 则记为阴性; 若阳性细胞 $>5\%$ 腺上皮细胞(或肿瘤细胞), 则记作阳性<sup>[8]</sup>。

**统计学处理** 数据应用SPSS 18.0进行分析, 其中计数进行 $\chi^2(\%)$ 检验, 计量进行 $t$ 检测 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 检验,  $P<0.05$ 提示有显著差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者手术指标对比** 两组患者术中出血量无明显差异( $P>0.05$ ), 研究组手术时间、肠功能恢复时间明显低于对照组( $P<0.05$ ), 具体见表1。

**2.2 两组患者术后营养状态对比** 研究组患者白蛋白、总蛋白、血红蛋白水平皆高于对照组( $P<0.05$ ), 具体见表2。

**2.3 两组患者术后不良反应发生情况** 就倾倒综合征、上腹饱胀的发生率来讲, 研究组明显低于对照组( $P<0.05$ ), 而腹泻、反流性食管炎、吻合口狭窄、吻合口出血以及肺部感染发生率两组间无明显差异( $P>0.05$ ), 具体见表3。

**2.4 两组患者CyclinD1蛋白表达水平** 两组患者术后7 d, 检测CyclinD1蛋白表达, 所有患者皆为阴性, 两组间无明显差异( $P>0.05$ ), 具体见表4。

## 3 讨论

GC是临床上常见的癌症之一, 主要是由胃黏膜上皮与腺上皮发生的恶性肿瘤, 在我国恶性肿瘤中, 占前两位。GC的发病年龄常在40-60岁之间, 男性发病率多于女性, 常见发病位置为胃小弯。目前为止, 关于GC的发病原因尚不十分明确, 目前认为其与饮食、环境等因素相关, 且地区差异较为明显。国外相关研究表明, 日本、智利、哥伦比亚、匈牙利以及中国部分地区的GC发病率远远高于美国以及西欧。且男性的发病率与死亡率皆高于女性, 国内相关研究认为其余男性吸烟相关。亦有统计学资料显示, 我国平均年死亡率约有16/10万。目前而言, 治疗GC的主要方法为手术联合放疗或化疗的中和治疗模式。随着医疗技术水平的提高以及医疗设备的发展, 目前国内各大医院主要采取全胃切除术, 其手术指征为肿瘤浸润性至1/2及以上胃部, 或者患者肿瘤呈多灶性或者胃残GC<sup>[9]</sup>。由于早期GC患者常无明显的临床表现, 待就诊时常发展为中晚期, 因而全GC切除术在临床中应用广泛<sup>[10]</sup>。然而随着临床治疗量的不断增加, 有学者发现, 进行全胃切除术的患者会出现剧烈的应激反应, 影响患者肺功能。针对此, 国内外均进行了相关研究, 发现胃全切会引起机体血管紧张素及去甲肾上腺素水平升高, 另外还会引起患者修复功能和免疫功能水平的下降, 不利于患者术后的恢复, 同时出现不同程度的营养吸收障碍, 严重降低了患者术后生存质量<sup>[11]</sup>。为了进一步改善全胃切除术在临床中的治疗预后, 有学者提出, 可在术后进行消化道重建<sup>[12]</sup>。而消化道重建方案较



表 1 两组患者的手术情况对比( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠功能恢复时间(d)
对照组	217.5 $\pm$ 25.7	232.7 $\pm$ 28.8	6.4 $\pm$ 0.5
研究组	122.5 $\pm$ 36.7	234.1 $\pm$ 26.3	4.1 $\pm$ 0.5
$t$ 值	13.574	2.487	11.527
$P$ 值	<0.05	>0.05	<0.05

表 2 白蛋白、总蛋白、血红蛋白水平( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD, ng/L)

分组	白蛋白	总蛋白	血红蛋白
对照组	27.5 $\pm$ 5.7	52.7 $\pm$ 18.3	106.4 $\pm$ 0.5
研究组	43.5 $\pm$ 6.7	64.1 $\pm$ 16.6	154.1 $\pm$ 0.5
$t$ 值	13.574	2.487	11.527
$P$ 值	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 不良反应发生情况对比 ( $n = 60$ ,  $n$  (%))

分组	腹泻	倾倒综合征	反流性食管炎	上腹饱胀	吻合口狭窄	吻合口出血	肺部感染
对照组	3 (3.3)	4 (6.7)	3 (3.3)	5 (8.3)	3 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
研究组	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
$\chi^2$	1.029	4.391	1.125	5.935	1.435	0.853	0.432
$P$ 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 两组患者CyclinD1蛋白表达水平对比 ( $n = 60$ ,  $n$  (%))

分组	阳性	阴性
对照组	60 (100.0)	0 (0.0)
研究组	60 (100.0)	0 (0.0)
$\chi^2$	0.574	0.487
$P$ 值	>0.05	>0.05

多, 采用何种方案治疗可以提高效果一直是临床医生讨论的问题之一<sup>[13]</sup>。随着临床实践进行, 临床医生发现若重建消化道具有食物储蓄功能, 则能够减缓所摄取食物进入小肠的速度, 从而可降低十二指肠反流的风险, 治疗效果较佳。除此之外, 治疗过程中, 应尽量减少对患者机体的再次损伤<sup>[14]</sup>。因而, 本研究选取2017-05/2018-05天津市第五中心医院收治的行择期腹腔镜下全胃切除术的GC患者120例为研究对象, 研究组应用“P”形空肠袢空肠食管Roux-en-Y吻合术进行消化道重建, 对照组应用空肠食管Roux-en-Y吻合术治疗。结果显示: 两组患者术中出血量无差异, 而其手术时间、肠功能恢复时间明显短于对照组; 这表明腹腔镜下胃肠道重建不会增加患者出血量, 同时能够减少手术时间, 并促进患者胃肠

功能的恢复。

胃作为机体重要的消化器官之一, 一旦发生病变, 则会严重影响消化系统功能, 因而大多数GC患者术前皆有不同程度的营养不良表现。然而手术是一种创伤性治疗方案, 将会导致患者机体处于应激状态, 从而加快患者机体代谢。而术后患者短期内难以进食, 只能靠肠内营养进行维持, 这就使患者术后营养不良进一步加重, 常导致负氮平衡的发生, 从而表现为体重的严重降低。国内相关研究表明, GC患者术后营养水平则会直接影响患者预后<sup>[15]</sup>。本研究结果显示: 研究组患者白蛋白、总蛋白、血红蛋白水平皆高于对照组, 这表明行胃肠道重建, 有利于患者消化功能提高, 与同类研究结果保持一致。除此之外, 就倾倒综合征、上腹饱胀的

发生率来讲, 研究组明显高于对照组, 而腹泻、反流性食管炎、吻合口狭窄、吻合口出血以及肺部感染发生率两组间无明显差异. 由此可推断, 进行腹腔镜下消化道重建, 能够降低不良反应的发生率, 提高患者术后生存质量, 在此基础上能够逐步改善患者术后营养不良, 并在一定程度上减缓GC根治术后患者体重下降, 甚至逐步使患者体重有所增加. 随着体重的增加, 患者免疫力亦会有所增加, 必然会减少患者术后不良反应的发生, 从而提高患者生活质量, 并延长患者术后生存率.

CyclinD1由295个氨基酸组成, 分子量为34kD, 其在细胞中的功能是促进G1-S期的转变进而促进细胞周期, 与细胞增殖有关. 目前在人类多种肿瘤中发现其基因扩增、转位、重排和蛋白过表达. 在国外的研究中指出, GC患者CyclinD1蛋白明显高于非GC患者, 且术后CyclinD1蛋白表达水平明显降低. CyclinD1蛋白的检测可以作为预测患者术后预后指标之一. 两组患者术后7 d, 检测CyclinD1蛋白表达, 所有患者皆为阴性. 这表明进行消化道重建不但不影响肿瘤切除效果, 还能够减少术后并发症的发生. 此外, 术后应对患者进行营养治疗, 医护人员应向患者与家属讲解术后相关营养并发症以及营养治疗等基础知识. 并根据患者的具体情况, 依据膳食指南、营养配餐、膳食宝塔等专业营养管理制定适宜的饮食食谱. 患者术后应以流质或者半流质的食物为主, 密切关注患者饮食与体重变化, 若患者进食后有腹胀、腹痛等不适感, 应根据患者具体情况, 进行针对性治疗. 嘱患者禁止突然大量增加进食量, 以防止吻合口瘘的发生.

总之, 全GC切除术后进行腹腔镜下消化道重建, 有利于患者消化功能的恢复, 提高患者术后营养水平, 且不增加CyclinD1蛋白表达水平, 临床上应当进一步推广应用.

## 文章亮点

### 实验背景

目前采用腹腔镜辅助消化道重建已经比较常见, 但是对于其疗效与传统相比不太清晰, 对其治疗效果进行探究, 可以更指导临床治疗.

### 实验动机

胃癌(gastric cancer, GC)属于恶性肿瘤, 发生转移的几率较高, 腹腔镜技术是否能够有效清除癌病灶, 达到有消化道重建, 需要进行相关研究进行探讨.

### 实验目标

主要与传统消化道重建技术相比较, 探讨腹腔镜辅助消

化道重建治疗效果, 术后CyclinD1蛋白表达水平情况, 为下一步临床治疗提供依据.

### 实验方法

研究组应用“P”形空肠袢空肠食管Roux-en-Y吻合术进行消化道重建, 对照组应用空肠食管Roux-en-Y吻合术治疗, 术后对两组患者手术时间、术中出血量、术后患者营养状况、并发症发生率以及CyclinD1蛋白表达情况进行对比.

### 实验结果

腹腔镜辅助消化道重建术后患者手术时间、肠功能恢复时间相对传统重建术缩短, 白蛋白、总蛋白、血红蛋白水平皆优于传统重建术后, 且CyclinD1蛋白表达水平相对传统无异.

### 实验结论

本研究认为腹腔镜辅助消化道重建术能在重建消化道的同时有效清除病灶, 缩短手术时间和恢复时间, 治疗效果较好.

### 展望前景

该研究仅对手术时间、术中出血量、术后患者营养状况、并发症发生率以及CyclinD1蛋白表达情况等指标进行相关分析, 研究较为局限, 进一步应该对术后患者消化功能的恢复情况以及护理方式等进行补充研究, 以指导临床对患者治疗力求最大疗效.

## 4 参考文献

- 1 帅晓明, 高金波, 刘兴华, 张鹏, 白洁, 蔡开琳, 王国斌, 陶凯雄. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 241-246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.007]
- 2 徐卫国, 徐华, 马君俊, 臧璐, 薛佩, 董锋, 陆爱国, 王明亮, 李健文. 腹腔镜辅助胃癌根治术后并发症的Clavien-Dindo分级及危险因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 228-233 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.005]
- 3 Chen XJ, Chen YZ, Chen DW, Chen YL, Xiang J, Lin YJ, Chen S, Peng JS. The Development and Future of Digestive Tract Reconstruction after Distal Gastrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Cancer* 2019; 10: 789-798 [PMID: 30854084 DOI: 10.7150/jca.28843]
- 4 Jian-Hui C, Iskandar EA, Cai SH, Chen CQ, Wu H, Xu JB, He YL. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. *Tumour Biol* 2016; 37: 3277-3283 [PMID: 26438061 DOI: 10.1007/s13277-015-4008-8]
- 5 杨金虎. 完全腹腔镜下远端胃癌根治术中的消化道重建方式. 江苏医药 2017; 43: 215-217 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.03.022]
- 6 Tran TB, Worhunsky DJ, Squires MH, Jin LX, Spolverato G, Votanopoulos KI, Cho CS, Weber SM, Schmidt C, Levine EA, Bloomston M, Fields RC, Pawlik TM, Maithel SK, Norton JA, Poultides GA. To Roux or not to Roux: a comparison between Roux-en-Y and Billroth II reconstruction following partial gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 994-1001

- [PMID: 26400843 DOI: 10.1007/s10120-015-0547-3]
- 7 冯兴宇, 杨力, 朱甲明. 全腹腔镜远端胃癌根治术非离断式Roux-en-Y吻合与传统吻合疗效对照多中心研究. 中国实用外科杂志 2016; 36: 961-964
- 8 苗儒林, 李子禹, 王胤奎. 腹腔镜全胃切除术消化道重建吻合器选择回顾性对照研究. 中国实用外科杂志 2016; 36: 968-972
- 9 朱甲明, 臧卫东, 臧璐, 李勇. 非离断Roux-en-Y吻合在全腹腔镜下远端胃癌根治术消化道重建中应用的多中心数据回顾分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 902-906 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.08.021]
- 10 田贵, 孙作成, 宋延强. 胃癌根治切除联合Roux-en-Y消化道重建对合并2型糖尿病患者糖代谢的影响. 中华普通外科杂志 2017; 32: 317-319 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.04.010]
- 11 王博, 杨继武, 臧璐. 完全腹腔镜下远端胃癌根治术胃空肠非离断式Roux-en-Y吻合. 中华胃肠外科杂志 2015; 2: 181-182 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.02.019]
- 12 黄玉琴, 史友权, 汤东, 王杰, 王道荣. 非离断式Roux-en-Y吻合术在远端胃癌根治术后消化道重建的应用进展. 中华消化外科杂志 2016; 15: 943-946 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.09.019]
- 13 金希彪, 杨永志, 杨水仙, 郑志强. 不同消化道重建术式对胃癌合并2型糖尿病患者术后糖代谢的影响. 中国普通外科杂志 2016; 25: 151-154 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.024]
- 14 Kim DJ, Kim W. Lower Esophageal Sphincter-preserving Anastomosis Is an Acceptable Reconstruction Method Following Laparoscopy-assisted Proximal Gastrectomy. *Anticancer Res* 2019; 39: 425-430 [PMID: 30591490 DOI: 10.21873/anticancer.13129]
- 15 Korivi BR, Faria S, Aly A, Sun J, Patnana M, Jensen CT, Wagner-Bartak N, Bhosale PR. Intestinal and diffuse gastric cancer: a retrospective study comparing primary sites. *Clin Imaging* 2019; 56: 33-40 [PMID: 30870726 DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.03.002]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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



# 聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的近远期疗效

尹 竞, 苟园园, 夏佳薇, 周智航, 何 松

尹竞, 苟园园, 夏佳薇, 周智航, 何松, 重庆医科大学附属第二医院消化内科 重庆市 400010

尹竞, 在读硕士, 主要从事肝硬化、胃静脉曲张相关疾病的研究。

**作者贡献分布:** 主要数据收集、分析和文章起草由尹竞完成; 前期实验指标、部分数据由苟园园与夏佳薇完成; 课题设计、文章修改及审阅由何松与周智航完成。

**通讯作者:** 何松, 教授, 主任医师, 400010, 重庆市渝中区临江路74号, 重庆医科大学附属第二医院消化内科. 578673595@qq.com  
电话: 023-63693323

收稿日期: 2019-01-07

修回日期: 2019-03-24

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-08

## Short- and long-term efficacy of lauromacrogol combined with tissue adhesive in treatment of cirrhotic gastric varices

Jing Yin, Yuan-Yuan Gou, Jia-Wei Xia, Zhi-Hang Zhou, Song He

Jing Yin, Yuan-Yuan Gou, Jia-Wei Xia, Zhi-Hang Zhou, Song He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**Corresponding author:** Song He, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 74 Linjiang Road, Yuzhong District, Chongqing 400010, China. 578673595@qq.com

Received: 2019-01-07

Revised: 2019-03-24

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

The morbidity and mortality of gastric variceal bleeding are high in patients with cirrhosis. Variceal ligation, tissue

glue injection, and sclerotherapy are among the effective treatments for gastric variceal bleeding.

### AIM

To evaluate the short- and long-term efficacy and safety of endoscopic therapy with lauromacrogol and tissue adhesive in the treatment of cirrhotic gastric varices.

### METHODS

The clinical and follow-up data of 93 patients who underwent endoscopic treatment with lauromacrogol and tissue adhesive for cirrhotic gastric varices from November 2013 to October 2018 were collected. The improvement of cirrhotic gastric varices, postoperative ectopic embolism, hemostatic effects, adverse reactions, rebleeding, survival, and prognosis were analyzed.

### RESULTS

During a median follow-up period of 29.5 mo (ranging from 1 to 58 mo), the marked improvement rate and the effectiveness rate of lauromacrogol combined with tissue adhesive were 47.31% (44/93) and 36.56% (34/93), respectively, both of which were higher than those reported in the literature. The overall rate of re-bleeding was 34.41% (32/93), and the rate of early re-bleeding was 1.08% (1/93). The bleeding rate of glue drainage was 2.15% (2/93), the re-bleeding rate of gastric varices was 9.68% (9/93), and the bleeding rate of ulcer was 4.3% (4/93). During the follow-up period, the 6-, 12-, and 18-mo survival rates were 97.85% (91/93), 96.77% (90/93), and 94.62% (88/93), respectively, all of which were higher than those reported in the literature. Among the above 93 patients, 68 underwent preoperative abdominal CT venography examination, and 11 were confirmed to have gastro-renal or spleno-renal shunt. Postoperative ectopic embolism did not occur, with the incidence lower than that reported in the literature. All the above postoperative follow-up indexes were better than the

counterparts associated with iodipin combined with tissue glue reported in the literature.

## CONCLUSION

Tissue adhesive combined with lauromacrogol is more effective in improving cirrhotic gastric varices than that with iodol, and it can be used in patients with cirrhotic gastric varices accompanied with gastric shunt without increasing the incidence of postoperative ectopic embolism.

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

Key Words: Cirrhotic gastric varices; Lauromacrogol; Tissue adhesive; Endoscopic therapy

Yin J, Gou YY, Xia JW, Zhou ZH, He S. Short- and long-term efficacy of lauromacrogol combined with tissue adhesive in treatment of cirrhotic gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 557-564  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/557.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.557>

## 摘要

### 背景

肝硬化患者胃静脉曲张出血的发病率、死亡率较高, 套扎、组织胶注射和硬化治疗是目前治疗胃静脉曲张出血的有效方法。

### 目的

本研究旨在评价胃镜下聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的近、远期疗效及安全性。

### 方法

回顾性分析2013-11/2018-10于重庆医科大学附属第二医院行胃镜下聚桂醇联合组织胶治疗胃静脉曲张肝硬化患者的临床资料, 共计93例, 对其静脉曲张改善情况、术后异位栓塞、再出血情况、不良反应、生存及预后等进行总结分析, 并与国内外文献报道的碘油联合组织胶治疗术后情况进行比较。

### 结果

所有患者术后中位随访时间为29.5 mo(1-58 mo), 胃静脉曲张有效率和显效率分别为47.31%(44/93)和36.56%(34/93), 高于文献报道。总体再出血率为34.41%[32/93, 其中早期再出血率为1.08%(1/93)]. 排胶出血率2.15%(2/93), 胃静脉曲张破裂再出血率9.68%(9/93), 溃疡出血率4.3%(4/93)。6 mo生存率为97.85%(91/93), 12 mo生存率为96.77%(90/93), 18 mo生存率为94.62%(88/93)。术前行腹部CT静脉造影检查, 证实有11例患者存在胃肾、脾肾等分流, 术后异位栓塞发生率为0%。以上所有术后随访指标

均优于文献报道的碘油联合组织胶的疗效指标。

## 结论

聚桂醇联合组织胶治疗在改善肝硬化胃静脉曲张方面优于碘油联合组织胶, 且不会增加合并分流的肝硬化胃静脉曲张患者术后发生异位栓塞的风险。

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

关键词: 肝硬化胃静脉曲张; 聚桂醇; 组织胶; 内镜治疗

**核心提要:** 内镜下聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张, 在提高术后静脉曲张改善率、减少早期再出血率、提高生存率等方面疗效确切, 此疗法不会增加合并胃肾分流、脾肾分流等的患者术后发生异位栓塞的风险。

尹竞, 苟园园, 夏佳薇, 周智航, 何松. 聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的近远期疗效. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 557-564  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/557.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.557>

## 0 引言

食管胃底静脉曲张出血是失代偿期肝硬化患者死亡的主要原因, 止血及预防再出血是治疗中的关键环节。目前, 套扎、硬化剂和组织胶治疗均为治疗食管静脉曲张出血的一线疗法, 内镜下使用组织胶治疗胃底静脉曲张出血成为首选方案。目前国内外关于胃镜下碘油联合组织胶治疗胃静脉曲张的报道较多, 但聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的报道较少, 且实验数据样本量较少、随访时间较短, 既往文献均将合并分流作为组织胶治疗的危险因素, 对于合并分流的肝硬化胃静脉曲张的组织胶治疗无确切报道。本文通过评价2013-11/2018-10于重庆医科大学附属第二医院行胃镜下聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的疗效, 并与现有国内外相关文献结果进行对比, 旨在为此类患者寻找安全、高效、快捷、操作方便的治疗方法积累理论和实践支持。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-11/2018-10于重庆医科大学附属第二医院行胃镜等相关检查确诊为胃静脉曲张并行胃镜下聚桂醇联合组织胶治疗的患者93例, 若合并食管静脉曲张则行内镜下套扎治疗。所有患者均签署知情同意书。所有患者中男59例, 女34例, 年龄28-84岁, 平均年龄52.41岁±10.9岁。肝炎性肝硬化75例、酒精性肝硬化7例、原发性胆汁性肝硬化7例、其他原因肝硬化4例。肝

功能Child-Pugh分级A级57例、B级30例、C级6例。肝病终末期评分为48-83分, 平均58.89分 $\pm$ 5.43分。入院后完善腹部CT静脉造影及磁共振等明确合并门静脉血栓者25例, 合并胃肾分流、脾肾分流等共计11例(图1A-D和2A-B)。完善胃镜检查明确合并门脉高压性胃病共计88例。按照《食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年)》<sup>[1,2]</sup>对所有患者肝硬化胃静脉曲张进行分型: 胃食管静脉曲张(gastroesophageal varix type, GOV)1型: 65例, GOV2: 17例, GOV3: 4例, 孤立的胃静脉曲张1型(isolated gastric varix type 1, IGV1): 7例。本次治疗前均未行降低门脉压手术、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts, TIPS)、经静脉逆行性球囊栓塞术等相关肝硬化胃静脉曲张的治疗, 无合并其他重要脏器及器官衰竭病症: 心力衰竭、肾功能衰竭、慢性阻塞性肺疾病、非肝脏恶性肿瘤等; 无对组织胶、碘油、聚桂醇过敏或有胃镜检查禁忌症。内镜器材: 胃镜型号为Olympus GIF-Q150, 注射针为奥林巴斯内镜专用注射针。康派特组织胶黏合剂( $\alpha$ -cyanoacrylate,  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯, 北京瞬康医用胶有限公司), 0.5 mL/支, 聚桂醇为国产聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 术前履行告知义务并签署相关知情同意书, 并根据患者个体情况酌情给予抑酸、止血及输液等对症治疗。术中肝硬化胃底曲张静脉按新三明治方法注射, 即聚桂醇-组织胶-聚桂醇序贯注射, 聚桂醇3-5 mL、组织胶0.5-2 mL(根据曲张静脉的来源血管以及外在曲张胃静脉大小选择组织胶注射量)和聚桂醇2-3 mL。术后24-48 h禁食, 然后给予全流质饮食, 1 wk后过渡到半流质饮食; 予以抑酸及降低门脉压的药物持续静滴2-3 d, 并根据个体病情充分补充液体入量; 监测生命体征及出血情况。

1.2.2 术后随访: 术后随访胃镜, 腹部增强电子计算机断层扫描, CT静脉造影, 磁共振成像, B超, 血图分析、肝功、凝血象、电解质等, 明确并记录肝硬化胃静脉曲张改善情况、有无异位栓塞、早期(1-14 d)再出血、总体再出血、再出血原因、术后不良反应、是否追加外科手术等情况。根据每次复查结果决定是否需要重复治疗, 统计术后6 mo、12 mo、18 mo生存率、死亡率及其死亡原因。

1.2.3 术后疗效判定标准: 肝硬化胃静脉曲张改善标准: 参照国内通用的昆明标<sup>[3]</sup>。(1)显效: 肝硬化胃底静脉曲张由团块或结节变为条索状并缩小超过50%或消失;(2)有效: 肝硬化胃底静脉曲张有所缩小但是不足50%; (3)无效: 肝硬化曲张静脉无改变或不能有效控制出血者。

再出血原因判断: (1)排胶出血: 复查胃镜, 可见原注射部位排胶改变或排胶部位残留鲜血、咖啡样液体或血痂;(2)溃疡出血: 随访胃镜下可见原注射处发生溃疡糜烂, 少量渗血或残余鲜血、咖啡样物质及血痂;(3)肝硬化胃底静脉曲张破裂再出血: 复查胃镜, 可见静脉曲张仍然存在, 红色征阳性或胃底残留鲜血或咖啡样液体, 但无明显排胶改变及溃疡糜烂。

**统计学处理** 应用SPSS 22.0统计软件进行分析, 正态分布的计量资料以mean $\pm$ SD表示, 非正态分布的资料使用中位数表示。单因素分析中, 计数资料比较用 $\chi^2$ 检验, 多因素分析采用Logistic回归统计方法, 并计算出独立危险因素的OR值及其95%CI。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 术后肝硬化胃静脉曲张改善情况 93例患者, 中位随访时间为29.5 mo(1-58 mo), 其中有效44例(47.31%), 显效34例(36.56%), 总体改善率为83.87%。远远高于既往碘油联合组织胶治疗的改善率(52.9%-62.6%)<sup>[4-8]</sup>(图3A-C)(表1)。93例患者中, GOV1型: 65例, GOV2型: 17例, GOV3型: 4例, IGV1型: 7例。GOV1型术后显效22例, 有效33例, 术后改善率占GOV1型的84.62%(55/65); GOV2型术后显效9例, 有效4例, 术后改善率占GOV2型的76.47%(13/17); GOV3型术后显效2例, 有效2例, 术后改善率占GOV3型的100%(4/4); IGV1型术后显效1例, 有效5例, 术后改善率占IGV1型的85.71%(6/7)。经治疗后4种亚型的肝硬化胃静脉曲张改善情况无明显差异。

2.2 术后异位栓塞发生率 术后异位栓塞发生率0%, 低于既往文献报道的碘油联合组织胶治疗术后的异位栓塞率(0.2%-7%)<sup>[4-6]</sup>。Sarin等<sup>[1]</sup>的研究显示内镜下碘油联合组织胶治疗术后有发生肺栓塞、脑栓塞等情况, 但本研究所有患者均未发生术后异位栓塞。

2.3 术后再出血率 93例胃静脉曲张行聚桂醇联合组织胶栓塞术治疗, 每例注射1-4次, 平均1.28次 $\pm$ 0.63次。早期再出血率为1.08%, 低于既往国内外文献报道的碘油联合组织胶治疗术后的早期再出血率。总体出血率为34.41%(32/93), 与既往文献相符(24.1%-36.5%)<sup>[4,5,7-15]</sup>(表2)。

2.4 术后再出血原因 32例再出血患者中排胶出血2例(2.15%), 肝硬化胃底静脉曲张破裂再出血9例(9.68%), 溃疡出血4例(4.3%), 其他原因所致出血17例(18.26%)。其中排胶出血率、肝硬化胃底静脉曲张破裂再出血率均低于既往文献报道的碘油联合组织胶治疗术后的出血率<sup>[5,6,16]</sup>(表3)。为进一步明确内镜治疗后再出血相关因素, 本研究分别对再出血与未出血两组患者组间各临床数据进行单因素和多因素Logistic分析, 单因素分析结



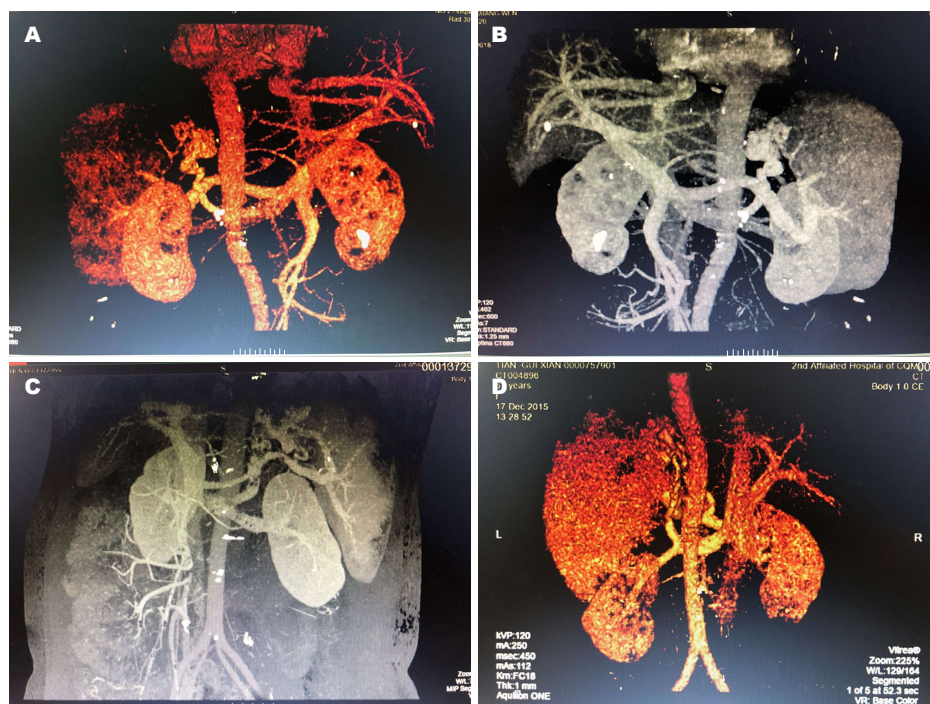


图 1 门静脉系统血管CT静脉造影成像, 可见食管胃底静脉曲张侧枝循环开放。A: 1例患者食管胃底静脉曲张, 胃肾分流形成; B: 1例患者食管胃底静脉曲张, 胃肾分流形成; C: 1例患者食管胃底静脉曲张, 胃肾分流形成; D: 1例患者食管胃底静脉曲张-重度曲张, 胃肾分流形成。

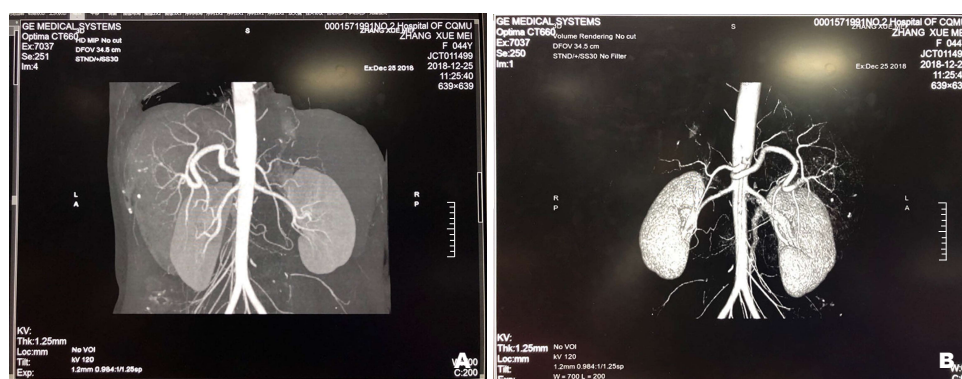


图 2 门静脉系统血管CT静脉造影成像, 可见食管胃底静脉曲张侧枝循环开放。A-B: 在CT静脉造影不同层面, 同1例患者食管胃底静脉曲张, 脾肾分流形成。

果表明Child-Pugh分级、病因、门脉高压性胃病均有统计学意义( $P<0.05$ ); 多因素Logistic分析结果表明只有Child-Pugh分级有统计学意义( $P<0.05$ )(表4)。

2.5 术后并发症及合并症 93例患者中术后发热2例(2.15%), 腹痛14例(15.05%), 符合既往文献报道。术后溃疡形成48例(51.61%), 高于既往文献报道的碘油联合组织胶治疗的术后溃疡形成率(10%-15%)<sup>[4,5]</sup>。病程中合并肝细胞癌患者5例(5.38%)。

2.6 术后追加外科手术 93例患者中因门脉高压、脾大等高危出血因素或多次治疗无效追加外科手术者为18例(19.35%), 均为择期手术, 其中行TIPS术者4人(4.3%), 脾切除术者14人(15.05%), 既往文献无相关报道。

2.7 术后生存率及死亡率 术后6 mo生存率为97.85%, 12 mo生存率为96.77%, 18 mo生存率为94.62%, 均远高于既往文献报道的碘油联合组织胶治疗的术后生存率<sup>[4,16]</sup>(表5)。随访期间总体死亡率为8.6%, 死于消化道大出血者2人(2.15%), 死于肝功能衰竭者5人(5.38%), 死于肝癌转移者1人(1.08%)。

### 3 讨论

目前, 国内外普遍认为肝硬化胃静脉曲张出血首选组织粘合剂注射治疗。传统的治疗方法为“三明治夹心法”(碘油-组织胶-碘油), 已取得了较好的治疗效果。但是由于碘油是一种栓塞剂, 可通过胃肾分流道、脾肾分流道

表 1 术后静脉曲张改善情况比较(%)

项目	本研究	文献报道
显效	36.6	21.2–27 <sup>[4–8]</sup>
有效	47.31	28.6–39.4 <sup>[4–8]</sup>
总体改善率	83.87	52.9–62.6 <sup>[4–8]</sup>

表 2 再出血率比较(%)

项目	本研究	文献报道
早期出血率	1.08	1.8–17 <sup>[4,6–7,9,10,12–14]</sup>
总体出血率	34.41	24.1–36.5 <sup>[4,5,9–15]</sup>

表 3 再出血原因比较(%)

项目	本研究	文献报道
排胶出血	2.15	7.14–24.4 <sup>[5,6,16]</sup>
静脉曲张破裂再出血	9.68	10.75–18.3 <sup>[5,6]</sup>



图 3 1例肝硬化胃静脉曲张患者行胃镜下聚桂醇联合组织胶治疗及其术后随访内镜影像。A: 治疗前的肝硬化胃底静脉曲张; B: 聚桂醇+组织胶治疗中, 可见肝硬化胃底静脉曲张明显实变; C: 治疗后1 mo复查可见肝硬化胃底曲张静脉基本消失。

导致异位栓塞。此外, 组织胶本身也存在不足, 其致局部炎症及血管纤维化作用弱, 胃静脉曲张不易消失, 不能阻止产生新的曲张静脉, 仍有胃底静脉曲张出血的风险。而聚桂醇作为最常用的硬化剂, 能被人体所吸收, 在静脉注射后损伤血管内皮, 引起静脉内膜炎并导致内膜肿胀、血栓形成, 最终引起静脉的机化和消失<sup>[17]</sup>。聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张, 聚桂醇引起的化学性炎症促进形成血栓, 从而阻塞血管产生止血效果<sup>[18]</sup>。同时聚桂醇可使黏膜表层及深层的曲张静脉逐渐减轻或闭塞, 能有效消退曲张静脉, 从而显著降低静脉曲张复发率和再出血率。组织胶遇到血液快速固化, 有效地封堵曲张静脉及注射针孔, 从而避免和减少即时注射针孔出血概率<sup>[19]</sup>, 同时可以使聚桂醇停留在血管内, 降低了异位栓塞的发生率。聚桂醇又可以加速硬化速度, 充分闭塞血管, 可以降低随后注入血管的组织胶漂移引起

异位栓塞<sup>[16]</sup>, 同时可以减少组织胶的用量, 加快排胶速度, 降低组织胶脱胶时发生再出血的概率。二者相辅相成, 起到迅速闭塞和消退曲张静脉、降低脱胶所致异位栓塞的作用<sup>[20]</sup>。

本研究联合聚桂醇及组织胶治疗胃静脉曲张总体改善率为83.87%, 远高于既往文献报道碘油联合组织胶的改善率, 早期再出血率为1.08%, 低于文献报道, 且术后异位栓塞的发生率为0%, 很好的印证了上述理论。汤善宏等<sup>[21]</sup>的研究“区域性门静脉高压致胃底静脉曲张出血内镜下组织胶注射疗效分析。”指出区域性门脉高压多导致重度孤立型胃静脉曲张, 但IGV型临床发病率较低, 本研究中搜集到的孤立型胃静脉曲张为IGV1型, 共7例。统筹分析本研究93例患者, GOV1型、GOV2型、IGV1型术后静脉曲张改善率(显效率+有效率)分别占各自亚型的84.62%、76.47%、85.71%, 疗效无明显差



表 4 聚桂醇联合组织胶治疗后再出血因素分析

临床指标	单因素			多因素		
	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI
年龄(>54/<54)	0.794	0.860	0.277-2.671	0.511	1.541	0.424-5.596
性别(男/女)	0.741	0.825	0.263-2.584	0.667	1.335	0.358-4.980
Child分级(B+C/A)	0.000	10.744	3.334-34.622	0.000	21.333	5.292-85.997
病因(非病毒性/病毒性)	0.004	0.131	0.033-0.517	0.113	0.284	0.060-1.349
分型(GOV1/GOV2+GOV3+IGV1)	0.311	1.380	0.740-2.572	0.256	0.445	0.110-1.800
术后溃疡(无/有)	0.310	0.546	0.170-1.754	0.309	0.505	0.135-1.884
门脉高压性胃病(无/有)	0.013	0.101	0.017-0.622	0.482	0.393	0.029-5.311
合并分流(有/无)	0.952	1.062	0.148-7.631	0.913	1.139	0.112-11.592
癌变(有/无)	0.479	2.673	0.176-40.559	0.550	2.495	0.125-49.955
脾大(有/无)	0.875	1.132	0.242-5.292	0.414	1.992	0.382-10.392
白蛋白(>32.9/<32.9)	0.105	0.365	0.108-1.233	0.528	0.634	0.154-2.611

GOV: 胃食管静脉曲张; IGV1: 孤立的胃静脉曲张1型.

表 5 术后生存率比较(%)

项目	本研究	文献报道
6 mo生存率	97.85	97.9 <sup>[4]</sup>
12 mo生存率	96.77	79.6-89.9 <sup>[4,16]</sup>
18 mo生存率	94.62	

异, 故内镜下聚桂醇联合组织胶治疗适用于不同类型的肝硬化胃静脉曲张. 虽然聚桂醇等硬化剂治疗会在局部发生炎症反应, 亦可导致黏膜溃疡, 提高了组织胶联合聚桂醇局部注射治疗后溃疡的发生率, 但都能在质子泵抑制剂治疗后愈合. 本研究93例聚桂醇联合组织胶注射者中, 有48例(51.61%)发生溃疡, 但因溃疡导致出血的病人仅4例(4.3%), 并不增加溃疡出血的风险. 本研究对93例进行了最长39 mo的随访, 总体再出血发生率为34.41%, 与既往文献相符(24.1%-36.5%). 为明确再出血原因, 本研究进行了单因素分析和二元Logistic回归分析, 均表明Child-Pugh分级是肝硬化胃静脉曲张患者行聚桂醇联合组织胶治疗后再出血的主要原因. 本研究显示Child B级和C级是影响胃静脉曲张再出血的危险因素, P值为0.000, OR值为21.333, 95%CI为5.292-85.997, 与既往边芬等<sup>[6]</sup>研究内镜下组织胶注射术后再出血多因素分析结果相符. Sarin等<sup>[1]</sup>的研究证实Child-Pugh分级是胃静脉曲张出血的高危因素, 同时能反映预后. 进一步分析原因可能如下: 肝功能越差, 肝实质损害程度越严重, 肝细胞再生纤维化, 使得门静脉血流阻力进一步增加; 同时, 肝脏对血管活性因子灭活减低、对醛固酮清除减少, 会进一步激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,

RAAS), 发生水钠潴留, 加重门脉高压. 故行内镜下聚桂醇联合组织胶治疗术前, 评估患者功能, 积极对症治疗以改善肝功能是必要的, 可以减少术后再出血的风险. 随访期间, 93例患者的6 mo生存率、12 mo生存率、18 mo生存率分别为97.85%、96.77%、94.62%, 均高于既往文献报道, 说明聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张与改善其近期生存率有一定相关性. 本研究中所纳入的93例肝硬化胃静脉曲张患者中, 术前行CT静脉造影检查, 证实有胃肾、脾肾分流的患者为11例, 但异位栓塞的发生率为0%, 说明聚桂醇联合组织胶治疗可用于合并分流的胃静脉曲张患者, 且不会增加术后异位栓塞的发生率, 是安全有效的.

总之, 内镜下聚桂醇联合组织胶治疗, 在改善肝硬化胃静脉曲张程度、控制复发出血、改善近期生存率方面疗效确切, 虽然术后溃疡发生率较高, 但溃疡出血发生率低, 故联合治疗并未明确增加溃疡出血的危险性. 聚桂醇联合组织胶治疗可用于合并分流的肝硬化胃静脉曲张患者, 不会增加术后异位栓塞的风险, 是安全有效的. 但是目前随访时间较短, 联合治疗是否能用于所有合并分流的患者、是否可提高患者远期生存率方面尚不明确, 仍需对接受联合治疗的患者进行跟踪随访, 以及开展多中心联合的前瞻性试验加以论证.



## 文章亮点

## 实验背景

胃静脉曲张破裂出血是危及患者生命的常见急重症。目前,国内外公认的首选疗法是组织胶注射疗法,但术后复发出血风险大、静脉曲张改善效果欠佳,因此,寻找更有效的治疗方法是必要的。目前,国内外普遍将合并胃肾分流、脾肾分流作为内镜下组织胶治疗的高危因素甚至禁忌症,对于此类患者的治疗尚无确切的研究,因此寻找新的安全有效的方法指导临床治疗是有必要的。

## 实验动机

碘油联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张,术后容易发生异位栓塞、静脉曲张再出血风险大,临床急需寻找更安全有效的方法来解决上述问题。而聚桂醇作为常用的硬化剂,可以引起静脉的机化和消失,进而帮助根除曲张静脉,另一方面聚桂醇也可以加速硬化速度,减少组织胶用量,从而降低异位栓塞发生率。故本研究拟采用聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张,以观察是否能达到更高的静脉曲张改善率、更低的术后再出血率及异位栓塞发生率。碘油联合组织胶治疗术后异位栓塞发生率高,既往对于合并分流的患者常无法行组织胶治疗,若本研究的假说具有可行性,那么对于此类患者行聚桂醇联合组织胶治疗则是安全有效的,进而为临床治疗提供更多的方法和依据。

## 实验目标

相较于碘油联合组织胶疗法,本研究是为了验证聚桂醇联合组织胶治疗是否能进一步提高静脉曲张的改善率,降低术后静脉曲张再出血率及异位栓塞发生率;是否适用于合并胃肾分流、脾肾分流的患者。通过本研究,证实了聚桂醇联合组织胶较传统的碘油联合组织胶更安全、有效,也为今后肝硬化胃静脉曲张的治疗提供更多、更安全的选择。

## 实验方法

本研究采用回顾性的分析法对大量临床资料进行分析整合,并与大样本量的国内外文献所报道的碘油联合组织胶疗法进行比较,进而得出最终结论。

## 实验结果

本研究证实了相较于碘油联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张,聚桂醇联合组织胶疗法可以提高静脉曲张改善率,降低术后静脉曲张再出血率及异位栓塞发生率。聚桂醇联合组织胶疗法适用于各型肝硬化胃静脉曲张患

者,术后静脉曲张改善率无明显差异;也适用于合并胃肾、脾肾分流的肝硬化胃静脉曲张患者。本研究所得结论能更好的指导临床治疗,为其提供更多的治疗方法和理论支持。

## 实验结论

聚桂醇联合组织胶疗法适用于各型肝硬化胃静脉曲张患者,术后静脉曲张改善率无明显差异;且不会增加合并分流的肝硬化胃静脉曲张患者术后发生异位栓塞的风险。聚桂醇联合组织胶治疗较碘油联合组织胶治疗更安全、有效,且能用于合并胃肾、脾肾分流的肝硬化胃静脉曲张患者。

## 展望前景

本研究的经验教训:以后临床工作中要更细致,嘱咐患者者定时随访,科室可以建立电话随访机制,提醒患者按时、规律随访,如此,既能体现人文关怀、更好的服务患者,又能为临床研究提供更多可靠的数据支撑。本研究未来研究的方向:(1)目前聚桂醇联合组织胶治疗后仍有部分患者发生术后静脉曲张再出血,可能需要进一步找寻更安全有效的材料及方法来解决此问题;(2)本研究中合并分流的患者样本量有限,故以后临床工作中建议患者术前、术后完善腹部CT静脉造影检查,并测量术前术后分流静脉的压力、大小变化,有无异位栓塞发生等,确保治疗的有效性及其安全性。

## 4 参考文献

- 1 Sarin SK, Kumar A. Endoscopic treatment of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 809-827 [PMID: 25438285 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.004]
- 2 陆星华, 张泰昌. 食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003 年). *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 149-151 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2004.03.001]
- 3 丁大洪. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案. *中华消化内镜杂志* 2000; 7: 198-199 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2000.04.003]
- 4 别彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 665-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.12.002]
- 5 侯运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高艳颖, 王芳, 田念念. 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2449-2455 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i17.2449]
- 6 边芬, 张国梁, 王凤梅, 羊丹, 高艳颖, 李隽, 李岩. 内镜下组织胶传统注射与联合聚桂醇改良三明治夹心法注射治疗胃静脉曲张的疗效比较. *中华肝脏病杂志* 2016; 24: 786-789 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.014]
- 7 程明, 楼妙姿. 改良聚桂醇组织胶“三明治”注射联合套扎治疗食管胃底静脉曲张的疗效分析. *中华全科医学* 2018; 16: 1110-1112; 1124 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000306]
- 8 曹传坤, 孔德润. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术83例初步研究. *中华消化内镜杂志* 2018; 35: 99-104 [DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.1007-5232.2018.02.005]
- 9 Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalaanchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2178-2183 [PMID: 24788319 DOI: 10.1007/s10620-014-3148-9]
  - 10 Kozielec S, Kobryń K, Paluszkiwicz R, Krawczyk M, Wróblewski T. Endoscopic treatment of gastric varices bleeding with the use of n-butyl-2 cyanoacrylate. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 239-243 [PMID: 26759632 DOI: 10.5114/pg.2015.56112]
  - 11 何占娣, 孙刚, 江华, 王娟, 孙国辉, 令狐恩强. 内镜组织胶注射序贯套扎治疗 Le, g型食管胃静脉曲张. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 800-803 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.12.005]
  - 12 Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-2397 [PMID: 19911276 DOI: 10.1007/s10620-009-1023-x]
  - 13 Ni Z, Chen H, Tang S, Zeng W, Xu H. The Efficacy and the Safety of Prophylactic N-Butyl-2-Cyanoacrylate Injection for Gastric Varices Using a Modified Injection Technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: e85-e90 [PMID: 27403617 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000296]
  - 14 程明, 汤世伟, 王建军, 楼妙资, 赵剑锋, 方丽敏, 金好. 聚桂醇组织胶三明治夹心注射联合套扎治疗食道胃底静脉曲张疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2018; 26: 27-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.04]
  - 15 Singh V, Singh R, Bhalla A, Sharma N. Cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a new method. *J Dig Dis* 2016; 17: 392-398 [PMID: 27107396 DOI: 10.1111/1751-2980.12351]
  - 16 刘志忠, 赵燕颖, 孙远杰, 刘丽艳, 马伟艳. 一次性注射硬化剂加组织黏合剂治疗胃底静脉曲张出血的疗效观察. *中华消化杂志* 2014; 34: 183-184 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.03.010]
  - 17 罗红彬, 胡中伟, 郭家伟. 胃底静脉曲张破裂出血急诊内镜下治疗97例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 508-511 [DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.05.016]
  - 18 程留芳. 食管静脉曲张破裂出血内镜下治疗的评价与展望. *中华消化杂志* 2007; 27: 255-256 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.04.011]
  - 19 吴云林, 吴巍. 控制胃静脉曲张出血及消除静脉曲张的介入治疗. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2012; 1: 4-7 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2012.01.002]
  - 20 史珩, 吴云林, 吕焱, 朱晖. 粘合剂联合硬化剂治疗孤立性1型胃静脉曲张. *肝脏* 2008; 13: 287-291 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2008.04.003]
  - 21 汤善宏, 曾维政, 陈虹彬, 李红永, 徐辉, 范泉水, 蒋明德. 区域性门静脉高压致胃底静脉曲张出血内镜下组织胶注射疗效分析. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1283-1286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.024]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

# 原发性肝细胞癌微血管密度与其超声造影血流灌注量参数的相关性

潘建强, 盛陈卓娅, 张浩

潘建强, 盛陈卓娅, 浙江省湖州市德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

张浩, 浙江省肿瘤医院超声科 浙江省杭州市 310022

潘建强, 主管技师, 主要从事病理技术诊断研究方向.

**作者贡献分布:** 此课题由潘建强设计; 研究过程由潘建强、盛陈卓娅及张浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由潘建强提供; 数据分析及论文写作由潘建强完成.

**通讯作者:** 潘建强, 主管技师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 德清县人民医院病理科. [greatpq200011@163.com](mailto:greatpq200011@163.com)  
电话: 0572-8816509

收稿日期: 2019-01-27

修回日期: 2019-03-05

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-08

## Correlation between microvessel density and contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters in hepatocellular carcinoma

Jian-Qiang Pan, Chen-Zhuoya Sheng, Hao Zhang

Jian-Qiang Pan, Chen-Zhuoya Sheng, Department of Pathology, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Hao Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Jian-Qiang Pan, Chief Technician, Department of Pathology, Deqing People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. [greatpq200011@163.com](mailto:greatpq200011@163.com)

Received: 2019-01-27

Revised: 2019-03-05

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-08

## Abstract BACKGROUND

Primary hepatocellular carcinoma (HCC) has a high incidence and mortality in China, posing a serious threat to people's health. HCC is a blood-rich malignant liver neoplasm, and its development, progression, invasion, and metastasis have obvious vascular dependence. Pathological examination is the golden standard for evaluating the microangiogenesis of HCC, but it is traumatic. Contrast-enhanced ultrasound can dynamically monitor the blood perfusion process of tumor tissue in real time and thus assess the microangiogenesis in tumor tissue. It is of great significance to evaluate the microangiogenesis of HCC by contrast-enhanced ultrasound for evaluation of its clinical treatment.

## AIM

To analyze the blood perfusion status of HCC by contrast-enhanced ultrasound, and evaluate its correlation with microvessel density.

## METHODS

Sixty-eight patients with HCC (68 lesions) who underwent surgical resection and were confirmed by pathology at Zhejiang Tumor Hospital were selected as subjects. All patients underwent contrast-enhanced ultrasound before operation. The peak intensity and the area under the curve were measured by the time-intensity curve, and the correlations between peak intensity, the area under the curve, and microvessel density were analyzed.

## RESULTS

The peak intensity and the area under the curve were significantly higher in HCC than in tumor adjacent



tissues ( $P < 0.05$ ). The microvessel density of HCC was significantly higher than that of adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The peak intensity and the area under the curve were positively correlated with microvessel density in HCC ( $r = 0.840$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.781$ ,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Contrast-enhanced ultrasound can quantitatively evaluate the blood perfusion of HCC. The correlation between the parameters of blood perfusion and microvessel density is good. Contrast-enhanced ultrasound can provide valuable information for non-invasive assessment of angiogenesis of HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Ultrasound; Microbubble contrast agent; Blood perfusion; Pathology

Pan JQ, Sheng CZ, Zhang H. Correlation between microvessel density and contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 565-569  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/565.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.565>

## 摘要

### 背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国有着较高发病率和死亡率, 对人们健康构成严重威胁。HCC是一种富血供恶性肿瘤, 其发生、发展、侵袭以及转移有着明显血管依赖性。病理检查是评估HCC微血管生成状态的“金标准”, 但具有创伤性。超声造影能实时动态反映肿瘤组织的血流灌注过程, 可反映肿瘤组织的微血管生成状态。运用超声造影评估HCC的微血管生成状态, 对于临床制定治疗方案意义重大。

### 目的

运用超声造影分析HCC的血流灌注状态, 并评估其微血管密度。

### 方法

选取在浙江省肿瘤医院行手术切除并经病理证实的68例HCC患者(共68个病灶)作为研究对象。所有患者于术前均行超声造影检查, 通过时间-强度曲线测定病灶组织及病灶旁肝组织的峰值强度和曲线下面积, 分析其与术后组织标本微血管密度的相关性。

### 结果

HCC病灶组织的峰值强度和曲线下面积明显高于病灶旁肝组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); HCC病灶组织的微血管密度明显高于病灶旁肝组织, 差异有

统计学意义( $P < 0.05$ ); HCC的峰值强度和曲线下面积均与微血管密度呈正相关( $r = 0.840$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.781$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

超声造影可定量评估HCC的血流灌注量, 其血流灌注量参数与微血管密度相关性良好, 可为临床无创性评估HCC微血管生成状态提供有价值的参考。

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

关键词: 原发性肝细胞癌; 超声; 微泡造影剂; 血流灌注; 病理

**核心提要:** 超声造影能实时反映肿瘤组织的血流灌注过程, 从而间接反映肿瘤的微血管生成状态, 可为临床无创性客观评估原发性肝细胞癌微血管生成状态提供一种可靠的影像学方法。

潘建强, 盛陈卓娅, 张浩. 原发性肝细胞癌微血管密度与其超声造影血流灌注量参数的相关性. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 565-569  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/565.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.565>

## 0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性程度较高的实体性肝脏肿瘤, 在我国有着较高的发病率及死亡率<sup>[1]</sup>。HCC属于富血供肝脏肿瘤, 其肿瘤组织内微血管生成状态与其发生、发展、转移及预后密切相关<sup>[2]</sup>。目前, 病理学中的微血管密度是评估肿瘤组织微血管生成状态的“金标准”<sup>[3]</sup>。本研究运用超声造影评估HCC组织的血流灌注量, 并分析其与微血管密度相关性, 探讨超声造影在无创性评估HCC微血管生成状态中的应用价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-05/2018-11期间, 在浙江省肿瘤医院行手术切除并经病理证实的68例HCC患者作为研究对象, 其中男53例, 女15例, 年龄32-66岁, 平均年龄47.74岁 $\pm$ 7.82岁。病灶最大径线范围1.6-7.4 cm, 平均3.87 cm $\pm$ 1.47 cm。纳入标准: (1)均符合HCC诊断标准<sup>[4]</sup>; (2)术前均未曾接受过放疗、化疗等任何形式治疗。术前3 d内对所有患者行超声造影检查, 术后测定组织标本微血管密度。

### 1.2 方法

**1.2.1 超声造影检查:** 采用Acuson S2000彩色多普勒成像仪, 配有4C1探头(频率4.0 MHz)、超声造影模式以及时间-强度曲线分析软件。造影剂采用Sono Vue(声诺维), 使用前向粉末瓶中注入5 mL生理盐水, 震荡摇匀配成混

悬液备用。

首先对病灶行常规二维超声以及彩色多普勒超声检查, 观察肿瘤大小、形态、边界、内部回声、血供等情况。确定病灶最佳显示切面, 固定探头, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉以团注法推注造影剂2.4 mL, 尾随5 mL生理盐水冲管, 同步计时, 观察并记录病灶组织及病灶旁肝组织的造影全程, 将数据图像存储作后续分析。分别选取增强最显著的病灶组织及处于相同深度的病灶旁肝组织作为感兴趣区, 通过时间-强度曲线分析并记录病灶组织及病灶旁肝组织的峰值强度和曲线下面积。见图1A。

**1.2.2 微血管密度测定:** 将术后组织标本切片, 行免疫组化染色(抗CD34单克隆抗体SP法)。首先在光学显微镜低倍镜下, 选取最密集血管区域, 然后对5个高倍视野内的微血管进行计数, 以平均数作为最终微血管密度值。与邻近组织以及微血管分界清楚, 呈“棕色”染色的内皮细胞簇均被视为独立的微血管。见图1B。

**统计学处理** 数据处理使用SPSS 20.0统计学软件。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验。两变量间相关性采用Pearson直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同组织间血流灌注量比较** HCC病灶组织的峰值强度和曲线下面积明显高于病灶旁肝组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 不同组织间微血管密度比较** HCC病灶组织的微血管密度 $50.56$ 个/400倍视野 $\pm 8.12$ 个/400倍视野明显高于病灶旁肝组织( $22.99$ 个/400倍视野 $\pm 6.05$ 个/400倍视野), 差异有统计学意义( $t = 22.455, P = 0.000$ )。

**2.3 血流灌注量参数与微血管密度相关性** HCC的峰值强度与微血管密度呈正相关( $r = 0.840, P < 0.05$ ); HCC的曲线下面积与微血管密度呈正相关( $r = 0.781, P < 0.05$ )。见图2。

## 3 讨论

HCC在我国有着较高发病率, 作为一种消化系统恶性肿瘤, 其属于富血供肿瘤, 其发生、发展、侵袭以及转移具有明显血管依赖性<sup>[5]</sup>。微血管密度是评估肿瘤微血管生成状态的重要指标之一, 与肿瘤浸润、转移以及预后密切相关<sup>[6]</sup>。通过测定HCC的微血管密度能准确反映病灶组织的微血管生成状态, 对于临床制定治疗方案意义重大。

超声造影作为一种先进且敏感的血流检测技术, 能实时动态反映目标组织及其周围组织的血流灌注过程,

分析其增强特征, 为肿瘤血管研究提供了一种全新的影像学定量方法<sup>[7]</sup>。超声造影所使用的造影剂可停留在微小血管内, 属于血池显像剂, 是一种真正意义的血管示踪剂<sup>[8]</sup>。超声造影图像信号与造影剂浓度呈线性关系, 其造影参数变化反映了组织内血流灌注状态变化, 借助时间-强度曲线可定量分析组织血流灌注量, 其中峰值强度、曲线下面积是反映组织血流灌注量的2个重要指标。本研究结果中, HCC病灶组织的峰值强度和曲线下面积明显高于病灶旁肝组织( $P < 0.05$ ), 提示HCC组织内血流灌注量丰富。肿瘤组织内微血管大量生成, 微血管密度增加, 组织内营养物质丰富, 肿瘤细胞增殖活跃, 同时新生微血管内皮细胞发育不成熟, 基底膜不完整, 血管通透性大, 促使大量肿瘤细胞向周围浸润转移。在此过程中, 肿瘤细胞释放大血管生成因子以正反馈方式诱发微血管生成, 势必导致肿瘤内血流灌注量随之改变, 这是超声造影下肿瘤血流灌注量增加的病理学基础<sup>[9]</sup>。HCC可同时接受肝动脉以及门静脉双重血供, 并以肝动脉为主要供血途径, 组织内新生微血管通透性大, 且存在大量动静脉瘘, 使其血流灌注量大, 灌注速度快, 反映在超声造影中即为峰值强度以及曲线下面积明显增加。

微血管是HCC恶性生物学行为的物质形态基础, 微血管不仅为肿瘤细胞的生长发展提供充足营养物质, 并可及时排泄代谢产物, 为HCC转移扩散提供血液途径<sup>[10]</sup>。本研究结果中, HCC病灶组织的微血管密度明显高于病灶旁肝组织( $P < 0.05$ ), 提示HCC组织内有着丰富的微血管网, 为HCC生长发展提供可靠的物质基础。病理学的微血管密度测定只适用于术中以及术后, 不适用于术前以及不宜手术者, 故不利于术前评估以指导治疗。因此, 寻找一种无创、重复性强的方法评估活体中HCC微血管生成意义重大。本研究结果中, HCC的峰值强度和曲线下面积均与微血管密度呈正相关( $r = 0.840, P < 0.05$ ;  $r = 0.781, P < 0.05$ ), 提示利用峰值强度和曲线下面积可有效无创性评估HCC的微血管密度, 从而反映HCC的微血管生成状态。HCC的微血管密度值越大, 新生微血管量越多, 血流灌注量越大, 超声造影时进入病灶组织内的造影剂越多, 病灶与周围正常肝组织的对比越强烈, 故峰值强度值和曲线下面积值越大。

总之, 超声造影可定量评估HCC的血流灌注量, 其血流灌注量参数与微血管密度相关性良好, 可为临床无创性评估HCC微血管生成状态提供有价值的参考。

## 文章亮点

### 实验背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种

表 1 不同组织间血流灌注量比较(mean ± SD, n = 68)

参数	峰值强度(dB)	曲线下面积
病灶组织	64.60 ± 7.06	832.49 ± 104.82
病灶旁肝组织	32.78 ± 5.38	584.63 ± 88.43
t值	29.553	14.903
P值	0.000	0.000

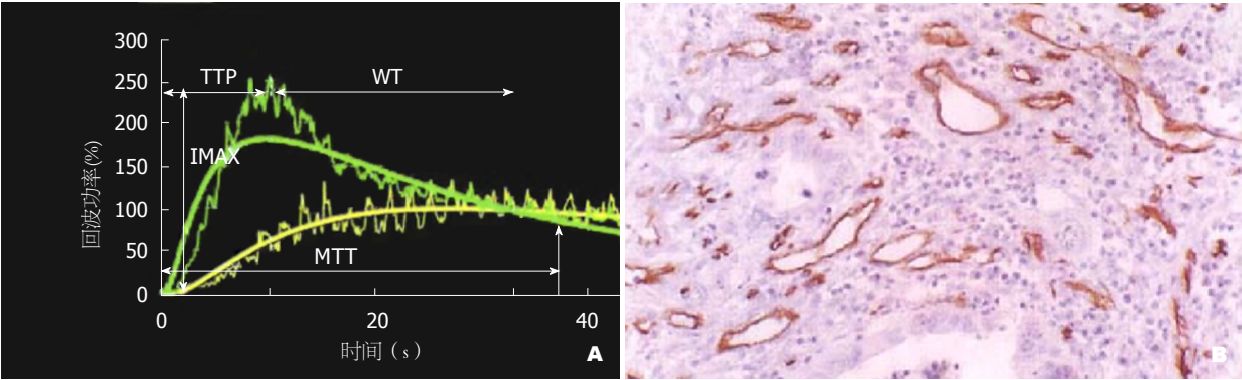


图 1 原发性肝细胞癌时间-强度曲线及微血管密度示意图. A: 时间-强度曲线: “绿线”代表原发性肝细胞癌病灶组织, “黄线”代表病灶旁肝组织; B: 微血管密度: “棕色”染色者为血管内皮细胞(CD34免疫组化染色, × 400).

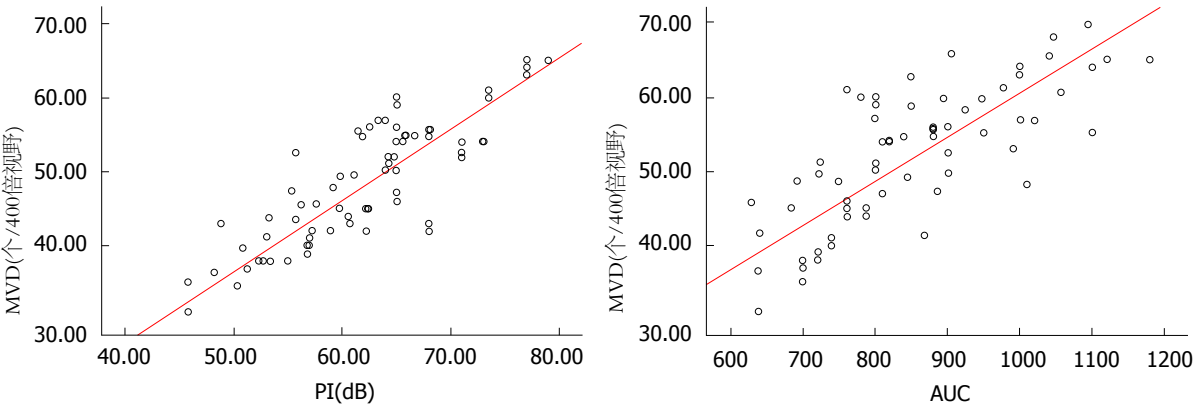


图 2 峰值强度, 曲线下面积均与微血管密度呈正相关. PI: 峰值强度; AUC: 曲线下面积; MVD: 微血管密度.

富血供肿瘤, 其恶性生物学行为与其微血管生成状态密切相关. 微血管生成状态的评估方法中, 病理学方法具有创伤性, 而超声造影具有简便重复性好等优点, 可为临床无创性评估HCC微血管生成状态提供一种可靠的影像学方法.

实验动机

运用超声造影定量分析HCC的微循环血流灌注, 从而评估其微血管密度, 以期临床无创性评估HCC微血管生成状态提供有价值的参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用超声造影分析HCC的

微循环血流灌注, 评估其微血管生成. 结果显示HCC在超声造影中的血流灌注量参数与其微血管密度相关性良好, 能准确反映HCC的微血管生成状态, 具有一定临床价值.

实验方法

本篇论文运用超声造影分析HCC的微循环血流灌注量与其微血管密度的相关性. 超声造影是一种可靠的高敏感性血流检测方法, 能定量评估目标组织的微循环血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示HCC病灶



组织的微血管密度、峰值强度和曲线下面积明显高于病灶旁肝组织( $P<0.05$ ), 且HCC的峰值强度和曲线下面积均与微血管密度呈正相关. 本研究结果说明超声造影可用于临床无创性定量评估HCC微血管生成状态.

### 实验结论

本研究发现HCC的血流灌注量参数与微血管密度相关性良好. 本研究提出超声造影能定量评估HCC的微血管生成状态, 从而指导临床治疗.

### 展望前景

超声造影时, 嘱患者呼吸频率及幅度尽可能减少, 并将病灶图像放置屏幕中央, 固定好探头进行观察. 本研究未来研究的方向是超声造影分析HCC的血流灌注参数在不同级别微血管密度中的变化情况. 本研究未来研究的最佳方法是超声造影联合血管内皮生长因子评估HCC的微血管生成状态.

## 4 参考文献

- 1 于兰芝, 刘艳洁, 王彦明. HBV感染与原发性肝细胞癌的关系及临床意义. 癌症进展 2018; 16: 328-330 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.03.19]
- 2 Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]
- 3 Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, Ohuchi N, Sasano H. Microvessel density in hepatocellular carcinoma: Prognostic significance and review of the previous published work. *Hepatol Res* 2015; 45: 1185-1194 [PMID: 25594920 DOI: 10.1111/hepr.12487]
- 4 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 传染病信息 2017; 16: 705-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001]
- 5 Niska JR, Keane FK, Wolfgang JA, Hahn PF, Wo JY, Zhu AX, Hong TS. Impact of intravenous contrast enhancement phase on target definition for hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC): Observations from patients enrolled on a prospective phase 2 trial. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: e9-16 [PMID: 26598907 DOI: 10.1016/j.prro.2015.08.005]
- 6 Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996; 77: 362-372 [PMID: 8625246 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z]
- 7 Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]
- 8 Gürtler VM, Rjosk-Dendorfer D, Reiser M, Clevert DA. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and compression elastography in the follow-up after endovascular aortic aneurysm repair. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 57: 175-183 [PMID: 24595129 DOI: 10.3233/CH-141828]
- 9 Mori N, Mugikura S, Takahashi S, Ito K, Takasawa C, Li L, Miyashita M, Kasajima A, Mori Y, Ishida T, Kodama T, Takase K. Quantitative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging in Invasive Breast Cancer: A Novel Technique to Obtain Histopathologic Information of Microvessel Density. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 607-614 [PMID: 28041744 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.009]
- 10 陶一明, 王志明. 出血坏死型肝细胞癌肿瘤微血管特征研究. 中国普通外科杂志 2016; 25: 985-990 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.009]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



# 13例Cronkhite-Canada综合征临床诊治分析

王红霞, 闫斌, 周正华, 王 静, 窦 艳

王红霞, 周正华, 王静, 天津中医药大学第一附属医院消化科 天津市 300183

窦艳, 闫斌, 中国人民解放军总医院消化科 北京市 100853

王红霞, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 王红霞与窦艳完成文章设计, 王红霞、闫斌、王静、周正华及窦艳完成病例收集, 写作由王红霞完成.

通讯作者: 窦艳, 副主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院消化科. doud1975@126.com  
电话: 010-55499308

收稿日期: 2019-01-09

修回日期: 2019-03-22

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-08

## Clinical diagnosis and treatment of 13 cases of Cronkhite-Canada syndrome

Hong-Xia Wang, Bin Yan, Zheng-Hua Zhou, Jing Wang, Yan Dou

Hong-Xia Wang, Zheng-Hua Zhou, Jing Wang, Department of Gastroenterology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300183, China

Yan Dou, Bin Yan, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Yan Dou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. doud1975@126.com

Received: 2019-01-09

Revised: 2019-03-22

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

Cronkhite-Canada syndrome (CCS) is a clinically rare disease, which is only sporadically reported and susceptible to missed diagnosis. Current treatment for CCS is mainly symptomatic treatment.

### AIM

To analyze the clinical characteristics of CCS.

### METHODS

The clinical data of 13 patients admitted to the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine and Chinese PLA General Hospital from January 2000 to October 2018 were analyzed retrospectively.

### RESULTS

Ectodermal changes and multiple gastrointestinal polyps were the main clinical features of 13 CCS patients. Glucocorticoids, fecal bacteria transplantation, and Chinese herbs were effective.

### CONCLUSION

The incidence of CCS is low, and the diagnosis of CCS relies on endoscopic and histological examinations and typical clinical manifestations. Glucocorticoids, fecal micro-ecological products, and Chinese herbs are effective. Currently, there is no unified treatment scheme for this rare disease.

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

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome; Clinical analysis; Treatment

Wang HX, Yan B, Zhou ZH, Wang J, Dou Y. Clinical diagnosis and treatment of 13 cases of Cronkhite-Canada syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 570-575  
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/570.htm>  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.570>

## 摘要

### 背景

Cronkhite-Canada综合征(cronkhite canada syndrome, CCS)为临床罕见病,临床多见个案报道,极易漏诊。目前治疗主要以对症治疗为主。通过对13例患者的临床特点及治疗进行回顾性分析,以期提高临床诊断率及临床疗效。

### 目的

分析CCS的临床特点。

### 方法

回顾性对天津中医药大学第一附属医院及中国人民解放军总医院消化科2000-01/2018-10收治的13名患者的临床资料进行分析。

### 结果

13例CCS患者以外胚层变化、胃肠道多发性息肉为主要临床特点,糖皮质激素、粪微生物制品移植及中药治疗有效。

### 结论

CCS发病率低,确诊有赖于内镜及组织学检查及典型临床表现,目前国内外尚无统一治疗方案。

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

关键词: Cronkhite-Canada 综合征; 临床分析; 治疗

**核心提要:** 本文通过对13例Cronkhite-Canada综合征患者的临床特点进行分析,认为其发病多为中年以后多见,临床表现可见胃肠道多发息肉及伴有外胚层的改变。目前治疗内科治疗可以采用激素治疗、粪菌移植治疗及营养支持治疗。

王红霞, 闫斌, 周正华, 王静, 窦艳. 13例Cronkhite-Canada综合征临床诊治分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 570-575  
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/570.htm>  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.570>

## 0 引言

Cronkhite-Canada综合征(cronkhite canada syndrome, CCS)又称为胃肠道息肉、色素沉着、秃发及指甲营养

不良综合征,1955年才被首次报道<sup>[1]</sup>,该病临床罕见,国内1985年才见报道。多在中年以后发病,目前病因不明,多数研究认为是获得性、非遗传性疾病,国内外均多见个例报告,从世界文献中收集的病例来看有75%来自日本<sup>[2]</sup>。近年来对CCS的个案报道日渐增多,临床医生对该病的认识逐渐提高。本文回顾性分析天津中医药大学第一附属医院及中国人民解放军总医院消化科收治的13例患者临床资料,对临床疗效进行分析,以期提高对本病诊疗的认识。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2000-01/2018-10天津中医药大学第一附属医院及中国人民解放军总医院消化科收治的13名CCS患者的临床资料。13例均符合CCS诊断主要标准:(1)发病年龄以中老年为主,无息肉病家族史;(2)典型的消化道症状;(3)有外胚层改变,如脱发、甲萎缩、皮肤黏膜色素沉着等;(4)检查证实消化道息肉存在;(5)随着病情进展,出现低蛋白血症、贫血等。

**1.2 方法** 采用回顾性分析的方法,将收集的病例资料进行汇总,对一般人口学特征、临床表现、辅助检查、治疗及预后等采用Excel软件进行汇总。

**统计学处理** 使用SPSS 22.0统计软件进行统计学处理,辅助检查是计量资料人口学特征及临床表现为计数资料,以百分率表示统计学处理。

## 2 结果

**2.1 流行病学特征** 本组病例男性11例(84%),女性2例(16%),发病年龄44-81岁(表1),平均年龄60.9岁,病程2月-5年。本组病例来源:北京市2例,辽宁省3例(其中1例有国外生活史),河南省2例,天津市2例,河北省2例,山西省1例,吉林省1例。

**2.2 首次就诊症状、临床表现及实验室检查** 食欲不振、腹泻、消瘦、胃肠息肉及合并外胚层改变为本病常见临床表现。(1)食欲不振、厌食3例(23%),常伴有味觉减退;(2)慢性腹泻者6例(46%),多为间歇性发作,黄色糊状便或大量稀水样便;(3)查体发现胃肠镜息肉就诊者2例(15%),CCS息肉多呈胃肠道弥漫散在分布,无蒂,圆球形,一般仅0.5 cm大小,表面光滑,粉红色,有大量黏液附着;(4)体重下降8例(61%),下降最多者约20 kg;(5)腹痛3例(23%),主要位于上腹、脐周或全腹部,间断性隐痛、钝痛或绞痛;(6)4例贫血(30%),均为轻度贫血,最低108 g/L(表2);(7)7例(53%)出现脱发,1例合并出现腋毛、阴毛脱落;1例合并出现眉毛脱落;(8)5例(38%)出现低蛋白血症,最低18.3 g/L(表2);(9)11例(92%)出现皮肤色素沉着,多见于口周、四肢皮肤;(10)11例(92%)出现



表 1 发病年龄分布

年龄	> 80	70-60	60-50	50-40
n (%)	1 (7)	5 (38.4)	3 (23)	3 (23)

表 2 血红蛋白及血清白蛋白实验室指标

序号	血红蛋白(g/L)	血清白蛋白(g/L)
1(M)	134	26.8
2 (F)	126	39.3
3(M)	108	42.5
4(M)	141	38.2
5(M)	111	22.1
6(M)	139	29.1
7(M)	151	24.8
8(M)	109	18.8
9(M)	131	26.8
10(M)	155	38.2
11(M)	148	34.1
12(F)	115	34.1
13(M)	120	26.8

表 3 肠息肉分布部位

部位	全大肠	乙状结肠至升结肠	乙状结肠至回盲部	降结肠至升结肠	横结肠至升结肠
n	4	1	2	1	1

表 4 胃镜病理分型

病理分型	慢性炎症	增生性息肉	炎性息肉	萎缩性胃炎	胃角异型增生
n (%)	5 (33.3)	7 (46.6)	1 (6.6)	1 (6.6)	1 (6.6)

表 5 肠镜病理分型

肠镜病理	慢性炎症	炎性息肉	增生性息肉	管状腺瘤	管状绒毛状腺瘤
n (%) (大肠)	0	3 (14.2)	10 (47.6)	7 (33.3)	1 (4.7)
n (%) (回肠末端)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0	0

指(趾)甲脱落, 常见新旧指(趾)甲交替出现。

2.3 内镜表现及病理 本组病例均完善胃镜、肠镜检查。完成小肠镜检查者1例, 未发现异常; 小肠造影检查1例, 未见异常; 胶囊内镜检查1例, 内镜下见十二指肠蓝紫色改变, 未见息肉。胃镜发现息肉6例, 结节样增生3例, 本组病例中, 食管均未见明显异常, 病变位于胃窦2例, 贲门以下至胃窦广泛分布5例, 十二指肠1例; 肠镜发现息肉9例(具体部位见表3)。本组患者共完成胃镜病理检查

15次(表4), 共完成结肠病理21次(表5), 完成回肠末端病理5次, 慢性炎症3例(60%), 炎性息肉1例(20%), 增生性息肉1例(20%), 5例患者病理见大量嗜酸性粒细胞浸润。

2.4 误诊情况 1例误诊为炎症性肠病, 接受糖皮质激素和美沙拉嗪缓释颗粒剂治疗; 2例误诊为胃多发息肉, 进行内镜下治疗并接受质子泵抑制剂治疗; 1例误诊为嗜酸性胃肠炎, 接受糖皮质激素治疗。

2.5 治疗与随访 本组患者均接受静脉营养支持治疗, 在

此基础上, 6例患者接受糖皮质激素治疗; 4例接受粪微生物生态制剂移植治疗; 1例患者接受糖皮质激素及粪微生物生态制剂移植联合治疗; 1例患者接受口服中药治疗; 1例因肺部恶性肿瘤死亡。

临床好转: 全部患者中, 糖皮质激素治疗组、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗组、糖皮质激素FMT联合治疗组、中药治疗, 均获得临床好转, 主要表现为头发再生, 体重增加。

内镜好转: 糖皮质激素治疗组中1例1年后复查胃肠镜息肉基本消失, 随访10年复查胃镜未见息肉, 结肠可见结肠0.3 cm扁平息肉, 行内镜下切除; 粪微生物生态制剂移植治疗组中, 3例患者粪微生物生态制剂移植后10 mo复查, 息肉明显消失(图1); 1例患者接受糖皮质激素及粪微生物生态制剂移植联合治疗, 7 mo糖皮质激素逐渐减量并接受3次FMT后胃肠镜表现明显较前好转。

### 3 讨论

CCS是罕见的非遗传性疾病, 男女均可发病, 男性多于女性, 多在中年以后发病, 国外亦有15岁男性发病的个案报道<sup>[3]</sup>, 主要特征为弥漫性胃肠道息肉伴皮肤黑斑、脱发、指(趾)甲萎缩、腹泻、腹痛、厌食、味觉减退、体重下降、贫血、低蛋白血症等。本病最常见的最初的症状是腹泻和味觉障碍。通常腹泻之后是皮肤和指甲的变化。患者也有完全或部分食欲丧失, 体重减轻, 持续性或间歇性腹痛。胃肠道吸收不良导致营养不良、贫血、电解质紊乱和蛋白质丢失肝病。息肉分布可以遍及整个胃和结肠(90%), 小肠(80%), 直肠(67%), 但食管罕见<sup>[4]</sup>, 这些息肉获得的组织病理学标本显示, 这些息肉与幼年息肉、腺瘤性息肉或炎性息肉相似, 但它们还具有显著的基质和固有层水肿变化、嗜酸性炎症、囊性扩张和腺体扭曲<sup>[5]</sup>。经典的CCS皮肤病三联征包括脱发、皮肤色素沉着和指甲营养不良。图2为典型的CCS皮肤和指甲表现; 图3为典型胃肠息肉表现。

CCS的病因目前尚不清楚。到目前为止, 还没有强有力的证据表明家族倾向。本组资料中亦无家族史的患者。既往研究表明CCS具有常见于胃肠道其他免疫紊乱的组织学特征, 息肉处IgG4阳性细胞数显著增多提示可能有免疫机制参与<sup>[4,6]</sup>, 临床病例证实激素治疗本病有效, 这些都说明CCS发病可能与自身免疫相关。临床报道患有CCS的患者的指甲基质病理学组织学评估显示基质肉芽肿。由于基质性高肉芽肿常见于多种炎性指甲疾病中, 本研究指出, 炎症过程可能是CCS的重要致病因素之一<sup>[7]</sup>。

CCS诊断主要依据典型的外胚层改变和消化道息肉的存在。消化内镜是本病最直接的检查手段<sup>[4]</sup>。日本

学者Goto<sup>[2]</sup>根据本病的发病经过, 将其分为5型: I型(腹泻型), II型(味觉减退型), III型(口腔干燥型), IV型(腹部不适型)及V型(毛发脱落型), 以前两型最常见。CCS无明显的遗传性和家族性, 息肉广泛分布在胃、小肠、结肠, 具有典型的肠外表现。息肉有恶变倾向, 文献报告CCS合并恶性肿瘤概率为13%<sup>[8]</sup>。

到目前为止, 对于CCS尚缺乏有效的治疗手段, 文献报道常用的治疗方法主要是内科保守治疗和外科治疗。内科保守治疗: 糖皮质激素、膳食补充剂、免疫调节剂、柳氮磺胺吡啶、抗肿瘤坏死因子抗体和抗生素均显示出一定的疗效<sup>[9]</sup>。通过静脉营养和肠道内要素营养等方法补充热量、电解质、维生素、微量元素等。有报道进行单纯营养支持治疗, 患者皮肤毛发症状消失并在以后随访的5年内未出现复发迹象<sup>[10]</sup>。文献报道多数患者伴有胃酸缺乏或降低, 故应慎用抑酸药物。对于有HP感染的CCS患者可行根除HP根治治疗, 临床症状可部分消失<sup>[11]</sup>。味觉减退的CCS患者在硫酸锌治疗后味觉恢复, 消化道症状也逐渐好转<sup>[12]</sup>。文献有西罗莫司治疗本病的报道, 在2 wk和8 wk内分别具有明显的临床疗效和内镜下明显改善<sup>[13]</sup>。本组病例中使用激素及FMT治疗均取得满意疗效。对于较大息肉可考虑行高频电凝切除以减少癌变几率。中医中药治疗本病辨病为虚劳者较多, 认为病位在脾、肝、肾三脏。治疗以健脾益肾为主, 临床多见个案报道。外科治疗: 手术切除病变肠段被认为是保守治疗无效时的方法<sup>[14]</sup>。

FMT是通过建立消化道正常菌群结构来治疗肠道菌群失调的消化道疾病, 最早报道见于1958年, 用于治疗伪膜性肠炎。近年来FMT应用于难辨梭状芽孢杆菌感染性肠炎、炎症性肠病、肠易激综合征、疲劳综合征、胰岛素抵抗型糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化症, 还可用于治疗肠道免疫缺陷和过敏、肥胖、非酒精性脂肪肝、帕金森病和儿童自闭症等与肠道微生态失衡相关的疾病<sup>[15]</sup>。本组患者中5例患者接受了FMT治疗, 3例患者临床症状改善明显, 临床疗效显著, 期待更进一步的研究, 为CCS的治疗提供更好的治疗方法。

### 文章亮点

#### 实验背景

Cronkhite-Canada综合征(cronkhite canada syndrome, CCS)为消化科临床罕见病, 目前文献大多以个案报道为主, 由于认识不足, 常导致患者治疗延迟。临床无统一的治疗方案。通过对13例患者的临床特点及治疗进行回顾性分析, 以期提高临床诊断率及临床疗效。

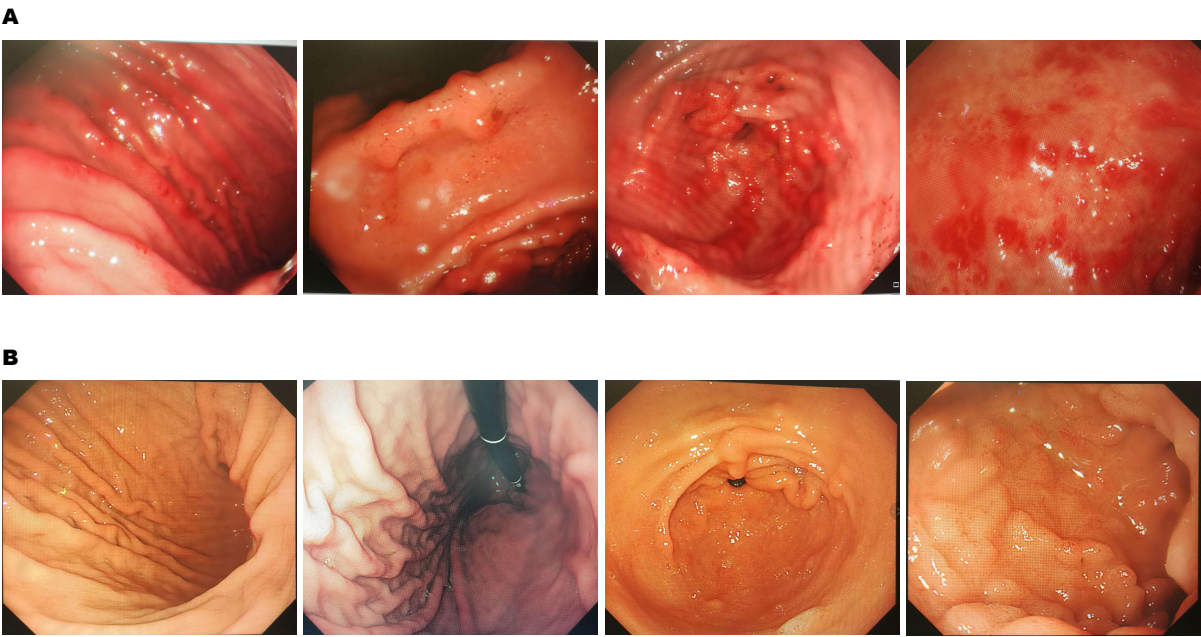


图 1 镜检息肉结果. A: 治疗前; B: 治疗后.



图 2 Cronkhite-Canada综合征皮肤和指甲表现. A: 与健康人相比, CCS患者手部皮肤色素沉着变化; B: 指甲脱落, 呈现新甲和旧甲交替; C: 双足皮肤色素沉着; D: 面部色素沉着.

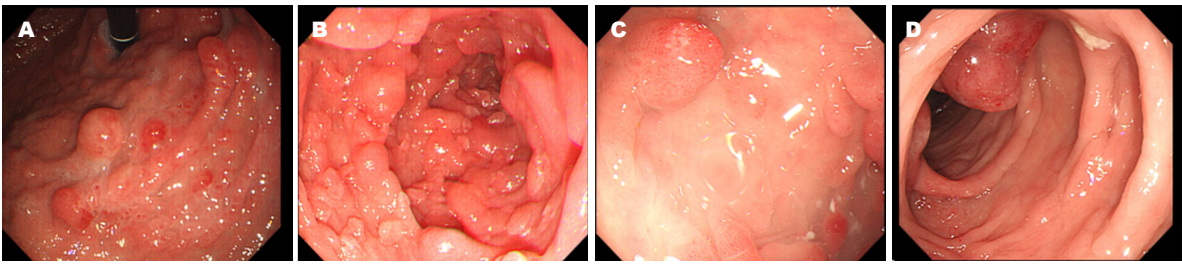


图 3 Cronkhite-Canada综合征胃肠息肉表现. A: 胃底部可见多发息肉, 表面充血, 并见黏液附着; B: 十二指肠部可见多发息肉形成; C: 乙状结肠可见多发息肉形成; D: 降结肠可见多发息肉形成, 表面充血.

### 实验动机

分析总结CCS的临床特点, 提高临床诊断, 为疾病的治疗提供新的方法.

### 实验目标

总结CCS患者的临床特点及有效的治疗方法.

### 实验方法

采用回顾性分析的研究方法.

### 实验结果

对CCS的临床特点进行的系统总结, 明确发病年龄, 胃肠道息肉常见部位及病理情况, 主要就临床症状. 目前治疗主要以基础营养支持及糖皮质激素治疗为主, 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 为有效的治疗方法.

### 实验结论

以中年患者发病为主, 胃肠道多发息肉为主要表现, 可伴有脱发、色素沉着、脱甲等外胚层改变, 可伴有贫血



和低蛋白血症. 基础营养支持治疗、糖皮质激素治疗有效, FMT有望成为新的治疗方法.

### 展望前景

随着临床报道的增多, 消化科医生对CCS有了更深入的认识, 目前关于糖皮质激素、FMT等实验研究正在临床广泛开展, 有望提高CCS患者的生存率.

### 3 参考文献

- 1 Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* 1955; 252: 1011-1015 [PMID: 14383952 DOI: 10.1056/NEJM195506162522401]
- 2 Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nihon Geka Hokan* 1995; 64: 3-14 [PMID: 8534187]
- 3 Faria MAG, Basaglia B, Nogueira VQM, de Mendonca TBGF, Kaiser Junior RL, Filho IJZ, de Quadros LG. A Case of Adolescent Cronkhite-Canada Syndrome. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 64-67 [PMID: 29511410 DOI: 10.14740/gr912w]
- 4 Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* 2007; 75: 96-97 [PMID: 17510553 DOI: 10.1159/000102963]
- 5 Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 327-336 [PMID: 26216651 DOI: 10.1007/s00535-015-1107-7]
- 6 Bettington M, Brown IS, Kumarasinghe MP, de Boer B, Bettington A, Rosty C. The challenging diagnosis of Cronkhite-Canada syndrome in the upper gastrointestinal tract: a series of 7 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 215-223 [PMID: 24418855 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000098]
- 7 Chuamanochan M, Tovanabutra N, Mahanupab P, Kongkarnka S, Chiewchanvit S. Nail Matrix Pathology in Cronkhite-Canada Syndrome: The First Case Report. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 860-862 [PMID: 29058694 DOI: 10.1097/DAD.0000000000000898]
- 8 Nagata J, Kijima H, Hasumi K, Suzuki T, Shirai T, Mine T. Adenocarcinoma and multiple adenomas of the large intestine, associated with Cronkhite-Canada syndrome. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 434-438 [PMID: 12868681]
- 9 Morino K, Honma Y, Kumei S, Watanabe T, Kume K, Yoshikawa I, Harada M. Recombinant Thrombomodulin Used to Successfully Treat Cronkhite-Canada Syndrome with Disseminated Intravascular Coagulation due to Sepsis in a Compromised Patient. *Intern Med* 2018; 57: 3079-3085 [PMID: 29877275 DOI: 10.2169/internalmedicine.0633-17]
- 10 胡亚, 邱增辉. Cronkhite-Canada综合征的诊断与治疗. 国外医学外科学分册 2000; 27: 340-343
- 11 Kim MS, Jung HK, Jung HS, Choi JY, Na YJ, Pyun GW, Ryu JH, Moon IH, Jo MS. A Case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with Helicobacter pylori eradication and omeprazole. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 59-64 [PMID: 16434870]
- 12 Peitl A, Vucić Peitl M, Pavlović E, Ljubicić D. Acute brain syndrome as a consequence of the Cronkhite-Canada syndrome. *Psychiatr Danub* 2005; 17: 90-93 [PMID: 16395849]
- 13 Langevin C, Chapdelaine H, Picard JM, Poitras P, Leduc R. Sirolimus in Refractory Cronkhite-Canada Syndrome and Focus on Standard Treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618765893 [PMID: 29619395 DOI: 10.1177/2324709618765893]
- 14 陈慧群, 戴林, 李爱萍, 刘云. Cronkhite-Canada 综合征1例报道及现况分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 442-445 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.05.016]
- 15 杨云生, 王子恺. 粪菌移植的研究进展. 胃肠病学 2014; 19: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.01.001]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



## Peutz-Jeghers综合征发病机制及临床诊治研究进展

李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 宁守斌

李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 宁守斌, 中国人民解放军空军特色医学中心消化内科 北京市 100142

李白容, 主治医师, 主要从事消化道早癌诊治、小肠疾病内镜诊治研究

基金项目: 空军总医院年度计划课题, No. kz2015026.

作者贡献分布: 本文综述由李白容、孙涛及蒋宇亮完成; 宁守斌审校。

通讯作者: 宁守斌, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军特色医学中心消化内科. [ning-shoubin@163.com](mailto:ning-shoubin@163.com)  
电话: 010-66928232

收稿日期: 2018-10-24

修回日期: 2018-12-25

接受日期: 2019-01-10

在线出版日期: 2019-05-08

### Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome

Bai-Rong Li, Tao Sun, Yu-Liang Jiang, Shou-Bin Ning

Bai-Rong Li, Tao Sun, Yu-Liang Jiang, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Chinese People's Liberation Army Air Force Characteristic Medical Center, Beijing 100142, China

Supported by: Annual Program of the Air Force General Hospital, No. kz2015026.

Corresponding author: Shou-Bin Ning, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Chinese People's Liberation Army Air Force Characteristic Medical Center, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. [ning-shoubin@163.com](mailto:ning-shoubin@163.com)

Received: 2018-10-24

Revised: 2018-12-25

Accepted: 2019-01-10

Published online: 2019-05-08

### Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS), an autosomal dominant inherited disease, is caused by germinal mutations of the

*STK11*. It is characterized by gastrointestinal hamartomas, mucocutaneous pigmentation and increased cancer risk. Germline mutations in *STK11* cause a harmful effect on cell apoptosis, G1 arrest, and cell polarization, which leads to polyp formation and cancer occurrence. Balloon-assisted enteroscopy is widely used in removal of PJS polyps in the small bowel and it is proved to be safe and effective. We suggest to screen polyps and cancer in PJS patients, which seems to benefit these patients in the long run.

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

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; *STK11*; Polyp; Cancer; Balloon-assisted enteroscopy

Li BR, Sun T, Jiang YL, Ning SB. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 576-582

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/576.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i9.576>

### 摘要

Peutz-Jeghers综合征(peutz-jeghers syndrome, PJS)是一种常染色体显性遗传疾病, 目前已被证实的致病基因为*STK11*。该病的特征性表现为皮肤黏膜色素斑、消化道多发错构瘤性息肉及肿瘤易感性。基于目前研究报道, *STK11*胚系突变可能通过干扰正常的细胞凋亡、细胞分裂G1期阻滞、细胞极化及细胞间质水平的细胞增殖抑制等导致了PJS消化道息肉及恶性肿瘤的发生。治疗消化道息肉及息肉相关并发症是干预该病的主要手段。近年来, 气囊辅助小肠镜治疗PJS小肠息肉经验不断积累、安全性得到了充分认可, 使得大部分患者避免了外科开腹手术, 这对改善了患者生活质量及远期预后具有重要意义。另外, 针对PJS随年龄增长消化道息肉生长特点及显著增加消化道及非消化道恶性肿瘤风险, 我们按照年龄阶段

进行有差别有针对性的随访策略。

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

关键词: Peutz-Jeghers综合征; *STK11*; 息肉; 恶性肿瘤; 气囊辅助小肠镜

**核心提要:** Peutz-Jeghers综合征(peutz-jeghers syndrome, PJS)消化道息肉的生长及肿瘤的发生均与年龄密切相关, 建议分年龄段采取不同随访策略。气囊辅助小肠镜小肠息肉切除对预防、解除息肉相关并发症及避免外科开腹手术的价值不可替代, 尤其对于少儿PJS患者的小肠息肉的治疗。

李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 宁守斌. Peutz-Jeghers综合征发病机制及临床诊治研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(9): 576-582

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/576.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.576>

## 0 引言

Peutz-Jeghers综合征(peutz-jeghers syndrome, PJS)是一种常染色体显性遗传疾病, 其特征性表现为皮肤黏膜色素斑、消化道多发错构瘤性息肉及肿瘤易感性。国外统计PJS发病率约为1/50000-1/200000<sup>[1]</sup>; 该病在我国并非罕见, 粗略估计我国目前患病人数约有6500人左右, 具体发病率及患病率不详, 随着对该病认识的增加以及以小肠镜为代表的临床诊治技术的发展成熟, PJS患者的治疗方式有了实质性的改变。

## 1 病因及发病机制

**1.1 致病基因*STK11*** 通常认为PJS的发生与生殖细胞系的*STK11*突变有关, 研究认为约90%PJS病例存在该基因的突变<sup>[2,3]</sup>; 联合应用直接DNA测序、多重连接依赖式探针扩增检测大片段基因缺失及其他手段检测mRNA水平等技术, 家族性PJS患者*STK11*突变阳性率为100%, 而符合临床诊断标准的PJS患者中*STK11*的阳性率为50%-90%<sup>[4-6]</sup>。

**1.2 *STK11*突变类型** 目前在人类基因突变数据库(human gene mutation database, HGMD)中已鉴定出的*STK11*致病突变共有396种, 绝大多数为微小突变。不同突变类型对PJS的疾病演变的作用存在差异: Scott等<sup>[7]</sup>发现*STK11*外显子5上trp239-to-cys (W239C)的杂合突变者发病年龄较晚; Forcet等发现*STK11*基因外显子8杂合突变的男性PJS仅表现为大量的黑斑而无胃肠道息肉<sup>[8]</sup>; *STK11*的ATP结合及催化部位编码突变者在病程中很少发生恶性肿瘤, 而突变发生在底物识别位点者恶性肿瘤风险明

显增加<sup>[9]</sup>; 另外, *STK11*发生截短突变者有多发息肉及恶性肿瘤的倾向, 常常需要接受更多外科手术治疗<sup>[9]</sup>。近期我们的研究显示c.180C>G与其他突变相关特征比较首次发病年龄和首次手术年龄≤7岁的比例明显高于其他类型突变, 该突变导致编码*STK11*蛋白激酶第60位氨基酸形成终止密码子(TAC→TAG), 进而产生截断蛋白<sup>[10]</sup>。**1.3 其他致病基因** 部分PJS患者在现有检测技术条件下仍不能检出*STK11*突变, PJS可能存在其他致病基因。Mehenni等<sup>[11]</sup>通过对6个家系进行全基因组连锁分析后发现19q13.4上可能存在新的PJS致病基因; 而Bouchet-Poyau等<sup>[12]</sup>通过全外显子及外显子-内含子连接区的突变分析否定了Mehenni等<sup>[11]</sup>的推论。目前仍不能完全除外基因启动子、增强子等序列的未知突变与PJS相关<sup>[5]</sup>。总之, *STK11*是目前唯一确认的PJS致病基因, 但不能完全除外存在其他PJS致病基因的存在<sup>[13]</sup>。

**1.4 *STK11*突变致病的可能机制** *STK11*在胚胎组织及成体组织中广泛表达, 但表达水平存在一定的差异。生长发育阶段, 心脏、食管、胰腺、肾脏、结肠、肺部、小肠和胃组织中*STK11*表达上升。成体组织中, 上皮细胞、卵巢卵泡及黄体、睾丸细精管、骨骼肌细胞及神经胶质细胞中*STK11*表达水平高。PJS恶性肿瘤易感部位与*STK11*表达水平高的部位具有较好的一致性。

*STK11*的表达水平、定位及其效应通路中上下游分子共同决定了其生物效应的发挥。*STK11*蛋白在人体组中广泛分布, 其在细胞内的分布于细胞质、细胞核, 并且在细胞凋亡时向线粒体转移。研究证实LIP1可通过调节*STK11*蛋白的定位而调节其功能的发挥<sup>[14]</sup>; STRAD也是与*STK11*定位的相关分子, 它可将非突变*STK11*蛋白由核内定位至细胞质, 从而将分裂阻滞在G1期, 而突变的*STK11*不受LIP1对定位的调节<sup>[15]</sup>。另外, PTEN也是与*STK11*蛋白在细胞质中重新定位相关的分子, *STK11*上与PTEN相互作用的位点的基因突变也可导致PJS的发生<sup>[16]</sup>。

*STK11*是一种抑癌基因, 它在细胞质内通过p-53依赖的调节途径诱导p21的产生, 从而抑制细胞增殖<sup>[17]</sup>; 在*STK11*蛋白缺乏的肿瘤细胞系内恢复*STK11*活性可使细胞阻滞于G1期<sup>[18]</sup>; 另外, *STK11*缺陷的间充质细胞产生的TGF-β减少, 其细胞增殖水平出现同步上调<sup>[19]</sup>。*STK11*突变导致细胞极性紊乱也与PJS瘤体形成有关<sup>[15,20]</sup>。也有研究从表观遗传水平对*STK11*突变的PJS机制进行了初步探索: *STK11*基因缺陷增加了细胞系甲基化的多样性, 可能会增加基因偶发突变累积, 这一效应可能在PJ的发生及癌变过程中发挥了重要作用<sup>[21]</sup>。基于目前研究报道, *STK11*突变从减少细胞凋亡、G1期阻滞效应下调、扰乱细胞极化及破坏基质水平抑癌效应等方面导致了PJS及其相关肿瘤的发生。



## 2 临床特点

PJS的特征性表现是皮肤黏膜色素斑、消化道错构瘤性息肉及肿瘤易感性。超过95%的患者出现皮肤黏膜色素斑, 常常在婴儿期开始出现, 分布于口周、颊黏膜、面部、前臂、手掌、脚掌及肛周等。PJS患者约88%-100%消化道发生错构瘤性息肉, 此种息肉多呈分叶状生长、黏膜肌层过度增生伸展入固有肌层而形成树枝样分叉, 息肉表面被覆正常上皮<sup>[22]</sup>。我中心数据显示PJS小肠息肉常见部位依次为近段小肠(十二指肠及空肠上段)、中段小肠、结肠及远端小肠<sup>[23]</sup>。PJS错构瘤息肉从婴幼儿开始生长, 胃肠道息肉相关并发症如息肉溃疡出血、肠扭转、肠套叠及肠梗阻等出现的中位年龄为11-13岁, 而发生肠套叠的中位年龄为15岁, 三分之一左右患者在10岁以前接受外科手术治疗<sup>[24-26]</sup>。我中心总结217例PJS患者临床特征显示PJS患者首次出现临床症状的平均年龄为13.7岁±7.9岁, 首次发现息肉的平均年龄为15.7岁±8.5岁, 94.0%患者在18岁前出现临床症状, 首次开腹手术的平均年龄为16.5岁±7.4岁, 其中7岁之前开腹人数较少, 7岁之后呈明显上升趋势, 15-18岁是开腹高峰年龄段, 30岁以后开腹人数极少, 提示息肉生长速度与年龄密切相关, 青春期息肉生长速度快, 更容易并发肠套叠肠梗阻而接受开腹手术<sup>[23]</sup>。流行病学及分子遗传学证据表明, PJS患者一生中发生恶性肿瘤的风险约为60%, 50岁以后恶性肿瘤风险急剧增加<sup>[27,28]</sup>, 尤以胃、小肠和结直肠肿瘤最为常见<sup>[29-32]</sup>。消化道以外乳腺癌及胰腺癌最常见, 其他包括宫颈癌、卵巢癌、骨肉瘤和胆管癌也属于PJS肿瘤谱<sup>[29,33]</sup>。2010年荷兰学者van Lier等<sup>[32]</sup>对21篇研究的1644例PJS患者的恶性肿瘤风险进行了系统评价, 结果发表于Am J Gastroenterol杂志: 随访期间349例患者发生恶性肿瘤, 肿瘤发生平均年龄为42岁; PJS者恶性肿瘤的风险随年龄增长显著增加, 累积风险率为37%-93%, 其风险为普通人群的9.9-18倍。随后van Lier等<sup>[32]</sup>对荷兰全国133例PJS患者恶性肿瘤发生情况进行回顾性总结分析: 随访期内42人(32%)发生恶性肿瘤, PJS患者40岁和70岁时恶性肿瘤发生率分别为20%和76%; PJS的恶性肿瘤发生风险是普通人群的8.96倍, 且女性显著高于男性, 风险高达20.4倍<sup>[2]</sup>。我中心随访336例PJS发现有52例出现恶性肿瘤, 发病中位年龄为41岁, 恶性肿瘤相对危险度为63.858, PJS人群60岁时恶性肿瘤累积风险为55%; 结直肠癌发病率最高, 到60岁时累计风险为28%<sup>[34]</sup>(图1)。恶性肿瘤是影响PJS患者生存时间的重要因素, *STK11*基因突可能与PJS的恶性肿瘤发生直接相关<sup>[35]</sup>。

## 3 诊治进展

**3.1 评估方法** 绝大多数PJS患者发生消化道息肉, 及时发现并切除体积较大的息肉, 可有效减少肠套叠、肠梗阻及消化道出血的发生率, 同时可以预防息肉癌变, 是目前改善PJS患者生活质量及预后最重要的手段<sup>[36]</sup>。

消化道钡餐、常规CT/MRI检查发现病变的敏感性欠佳; 小肠胶囊内镜虽然依从性好, 但其对病变的定位准确性不佳且对大息肉的漏检率可高达20%, 尤其是近端小肠的病变, 这些都导致其在PJS中的应用价值颇具争议<sup>[24,37,38]</sup>, 推荐作为无症状PJS患者息肉筛查及随访的方法<sup>[1]</sup>。常规胃肠镜联合小肠镜可实现全消化道的全面准确评价, 且能同步进行组织活检及治疗, 但其有创性及较高费用限制了它在PJS诊断中的普及。近年来CT小肠成像及MR小肠成像可检出并定位>10 mm的肠道息肉, 特别对多发性小肠息肉、息肉供血动脉及肠套叠、肠梗阻的诊断价值高, 国外甚至主张使用MR小肠成像联合胶囊内镜作为诊断及全方位评估PJS的策略<sup>[39,40]</sup>。我中心开展小肠充气螺旋CT三维重建及仿真内镜来评价小肠息肉大小、形态及分布, 初步经验表明其与小肠镜的结果吻合度高、能够比较准确地判断胃肠道的息肉数量、大小、位置, 可作为患者治疗方式选择的依据, 尤其对小肠镜检查/治疗优选经口/经肛具有指导价值<sup>[41]</sup>。

**3.2 PJS消化道息肉的内镜治疗** PJS患者消化道息肉多发性且不断生长、有癌变倾向, 需要进行长期监测及反复治疗。指南建议对息肉病变进行早期干预, 避免被动地治疗息肉相关并发症及反复外科手术造成的后续诊治困境<sup>[42,43]</sup>。指南推荐对大于15 mm的胃肠道息肉进行治疗<sup>[25]</sup>, 也有学者认为应尽可能切除所有息肉来降低后续手术治疗的危险<sup>[44]</sup>。胃及结肠的息肉通过内镜下治疗通常难度不大, 但可疑息肉癌变时不宜勉强行内镜下切除, 应结合组织活检及影像学情况决定治疗方式。对于小肠息肉摘除目前首选气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE), 其创伤小、可反复行镜下治疗, 镜下息肉切除术相关并发症发生率为0%-3%<sup>[45-48]</sup>, 使绝大多数患者避免了外科开腹手术<sup>[49-51]</sup>。我们的经验: 对于长蒂息肉可直接进行圈套切除, 而短蒂、宽基底息肉需进行黏膜下注射后行圈套切除或分块切除, 以减少小肠穿孔、出血的发生; 一次切除较大广基息肉(直径>3 cm)数息肉的数量不宜超过5枚, 创面需谨慎处理、避免术后出血及穿孔, 具体切除数量仍需根据息肉基底创面处理情况决定; 对于巨大息肉(广基且大于5 cm)常需单独处理, 可以采取分次甚至分期圈套切除; 对于术后残

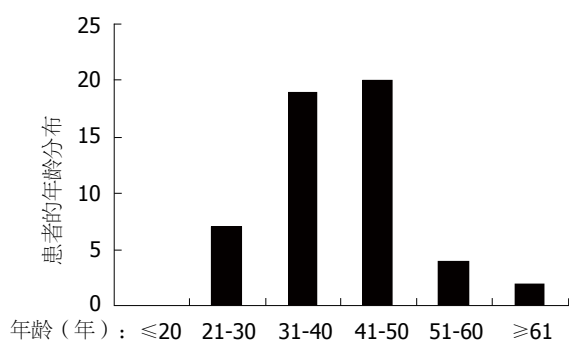


图 1 52名Peutz-Jeghers综合征并发恶性肿瘤患者的年龄分布(节选自Chen等<sup>[34]</sup>)

根或创面比较大或易出血的病灶,可采用APC、钛夹夹闭、尼龙圈缝合等措施以预防出血或穿孔。此外,对于息肉过于巨大切除风险过高者、息肉位置过深小肠镜无法抵达或可疑息肉癌变等情况下,需优先考虑外科手术治疗。小肠息肉切除术后常规需禁食及抗生素预防感染48-72 h,根据创面情况及术后症状、体征及炎症指标等延长用药时间。

对于少儿PJS患者,内镜下预防性切除胃肠道尤其是小肠息肉对避免严重并发症、避免开腹手术有重要临床意义;但因其肠腔直径较小、肠壁菲薄,息肉切除需充分权衡并发症风险及获益,带蒂息肉需尽可能切除<sup>[43]</sup>。BAE在少儿PJS患者中的应用受到极大限制,极少数有经验的中心开展了少儿PJS的小肠镜下治疗。我中心对50余例PJS患儿进行约150例次小肠镜下息肉治疗,术后出血发生率约为5%、穿孔率<3%(数据尚未发表)。对于少儿巨大小肠息肉的镜下切除:首先要充分暴露息肉、准确估计息肉大小,尤其要清楚显示息肉根部情况;于息肉根部充分注射水垫后再小心切除,少儿息肉较成人息肉切割速度快,在切除过程中圈套器避免勒得过紧、以防因切割过快引起术中出血;术后创面尽可能金属夹缝合,以避免术后迟发性穿孔及出血;另外,内镜术前术中需有充分的并发症处理预案并确保外科协作组能随时参与,发生严重并发症时及时外科干预。

**3.3 PJS消化道息肉的药物治疗** 雷帕霉素是一种mTOR抑制剂,被用于抑制肾移植患者的免疫排斥反应,其安全性受到广泛认可,副作用包括口腔溃疡、高血脂、皮疹、痤疮等。*STK11*表达产物通过AMPK-TSC1/2通路抑制mTOR活性,从而调控细胞能量代谢。*STK11*缺陷导致mTOR活性升高,因此mTOR抑制剂雷帕霉素可能可有效抑制PJS息肉生长<sup>[52]</sup>,其疗效已经在小鼠PJS模型得到验证<sup>[53-57]</sup>。犹他大学的研究者曾启动一个使用雷帕霉素衍生物依维莫司治疗PJS的临床试验,但由于仅招募到3位符合条件的PJS患者而没有得出有统计学意义的结果(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00811590)。2016年荷兰

医学中心的研究者报告了一例使用依维莫司缓解PJS继发胰腺癌的病例,患者服用9 mg/d依维莫司6 mo后癌组织由11 cm缩小至7 cm,但在服药9 mo后癌症进程失去控制<sup>[58]</sup>。我中心正在进行雷帕霉素/预防治疗PJS消化道息肉的临床研究。

#### 4 筛查及随访

PJS的监测随访指南都是基于对该病相关消化道并发症及肿瘤的经验性认识制定的,病程早期监测的主要目标是发现息肉并避免相关并发症,随着年龄的增长,肿瘤筛查成为随访监测的另一重要目的。消化道肿瘤的筛查可与息肉筛查同步进行,而针对睾丸、乳腺等肿瘤推荐每1-2年进行检查<sup>[59]</sup>。指南推荐对从8-10岁开始进行消化道息肉的筛查,筛查结果为阳性者需每2-3年进行复查随访,筛查结果阴性者下一次基线筛查为18岁,此后仍是每2-3年一次,有症状者需随时进行评估<sup>[1,13,32]</sup>。然而,研究显示40%儿童PJS患者在8岁前已发生息肉相关并发症,包括肠套叠、出血、息肉脱垂及小肠肿瘤<sup>[43]</sup>,荷兰一项研究显示PJS患者10岁前发生肠套叠的累积风险为15%,至20岁达到50%<sup>[25]</sup>。研究推荐4-5岁开始行胃肠镜及胶囊内镜评估全消化道筛查<sup>[43]</sup>。总之,筛查起点及间期仍缺少统一意见。

我中心自2004年诊治第一例PJS患者以来,已经累积诊治了400余例PJS患者,依据我中心的临床数据及流行病学资料提示,PJS小肠息肉的生长及肿瘤的发生均与年龄密切相关:青春期息肉生长最快,易导致肠套叠及肠梗阻等严重并发症而接受手术;30岁以后少有PJS患者接受开腹手术,但消化道及全身其他器官肿瘤的发生率明显增高。因此,针对PJS随访我们建议分年龄段采取不同随访策略(表1)。对于部分PJS患者因各种原因未能按照以上程序自幼儿开始按步骤完成监测者,首次接诊时务必完成全消化道检查及全身肿瘤监测,切除消化道所有大于1 cm的息肉,自此之后再参照以上要求进行随访。按年龄段定期随访及预防性内镜下治疗息肉的目的在于主动预防肠套叠/肠梗阻及息肉癌变等严重并发症的发生,避免不必要的外科手术,并及早发现和治疗全身其他器官的恶性肿瘤。

#### 5 结论

PJS作为一种常染色体显性遗传性疾病,由于未及时处理消化道息肉可以引起肠套叠/肠梗阻及癌变等严重并发症,该病患者具有肿瘤易感性,这两者往往对生命健康造成巨大威胁,所以进行科学合理的随访及主动性治疗干预对于PJS患者具有重要意义。目前BAE在PJS患者小肠息肉诊治中的临床应用价值得以肯定,大大改善了

表 1 我中心建议随访筛查策略

年龄	监测	干预
0-7岁	无症状: 临床观察/腹部B超; 有症状: 腹部B超	切除息肉
8-11岁	每年常规进行腹部B超检查, 有症状及时腹部B超	切除息肉
12-18岁	每年行全消化道检查 (小肠CT三维重建、胶囊内镜或小肠镜选择1项检查)	尽可能对1 cm以上的息肉全部切除
19-30岁	每2-4年定期复查全消化道息肉及筛查全身肿瘤	切除息肉, 治疗肿瘤
> 30岁	重点监控消化道及全身其他器官肿瘤发生	治疗肿瘤

PJS患者的生活质量及远期预后。但是, 内镜及手术等治疗均不能预防PJS息肉的复发, 期待对PJS息肉及肿瘤发生机制能有更加深入及系统的认识, 应用特异的靶向药物控制息肉生长或对携带致病基因的个体进行基因层面干预, 实现彻底阻断PJS的息肉及肿瘤发生发展的临床过程。

6 参考文献

- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Möller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-986 [PMID: 20581245 DOI: 10.1136/gut.2009.198499]
- van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, Lemmens VE, Kuipers EJ, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011; 60: 141-147 [PMID: 21205875 DOI: 10.1136/gut.2010.223750]
- de Leng WW, Jansen M, Carvalho R, Polak M, Musler AR, Milne AN, Keller JJ, Menko FH, de Rooij FW, Iacobuzio-Donahue CA, Giardiello FM, Weterman MA, Offerhaus GJ. Genetic defects underlying Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet* 2007; 72: 568-573 [PMID: 17924967 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00907.x]
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Löff S, Back W, Pagenstecher C, McLeod DR, Graham GE, Mangold E, Santer R, Propping P, Friedl W. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005; 26: 513-519 [PMID: 16287113 DOI: 10.1002/humu.20253]
- Chow E, Meldrum CJ, Crooks R, Macrae F, Spigelman AD, Scott RJ. An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides further evidence for only one gene locus. *Clin Genet* 2006; 70: 409-414 [PMID: 17026623 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x]
- Papp J, Kovacs ME, Solyom S, Kasler M, Børresen-Dale AL, Olah E. High prevalence of germline STK11 mutations in Hungarian Peutz-Jeghers Syndrome patients. *BMC Med Genet* 2010; 11: 169 [PMID: 21118512 DOI: 10.1186/1471-2350-11-169]
- Scott RJ, Crooks R, Meldrum CJ, Thomas L, Smith CJ, Mowat D, McPhillips M, Spigelman AD. Mutation analysis of the STK11/LKB1 gene and clinical characteristics of an Australian series of Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 2002; 62: 282-287 [PMID: 12372054 DOI: 10.1034/j.1399-0004.2002.620405.x]
- Forcet C, Etienne-Manneville S, Gaude H, Fournier L, Debilly S, Salmi M, Baas A, Olschwang S, Clevers H, Billaud M. Functional analysis of Peutz-Jeghers mutations reveals that the LKB1 C-terminal region exerts a crucial role in regulating both the AMPK pathway and the cell polarity. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1283-1292 [PMID: 15800014 DOI: 10.1093/hmg/ddi139]
- Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, Pox C, Willert J, Tannapfel A, Heringlake S, Goecke TO, Aretz S, Stemmler S, Schmiegeler W. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 97-107 [PMID: 19727776 DOI: 10.1007/s00384-009-0793-0]
- 蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 毛旭艳, 宁守斌. 中国Peutz-Jeghers综合征患者STK11基因突变检测及高频突变分析. *河北医科大学学报* 2017; 38: 878-881 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2017.08.003]
- Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, Richards KF, Bermejo-Fenoll A, Leal AS, Raval RC, Antonarakis SE. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1327-1334 [PMID: 9399902 DOI: 10.1086/301644]
- Buchet-Poyau K, Mehenni H, Radhakrishna U, Antonarakis SE. Search for the second Peutz-Jeghers syndrome locus: exclusion of the STK13, PRKCG, KLK10, and PSCD2 genes on chromosome 19 and the STK11IP gene on chromosome 2. *Cytogenet Genome Res* 2002; 97: 171-178 [PMID: 12438709 DOI: 10.1159/000066620]
- 毛旭艳, 张亚飞, 毛高平, 王海丰, 宁守斌. Peutz-Jeghers综合征患者STK11基因突变情况. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 332-337 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i2.332]
- Smith DP, Rayter SI, Niederlander C, Spicer J, Jones CM, Ashworth A. LIP1, a cytoplasmic protein functionally linked to the Peutz-Jeghers syndrome kinase LKB1. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2869-2877 [PMID: 11741830 DOI: 10.1093/hmg/10.25.2869]
- Baas AF, Boudeau J, Sapkota GP, Smit L, Medema R, Morrice NA, Alessi DR, Clevers HC. Activation of the tumour suppressor kinase LKB1 by the STE20-like pseudokinase STRAD. *EMBO J* 2003; 22: 3062-3072 [PMID: 12805220 DOI: 10.1093/emboj/cdg292]
- Mehenni H, Lin-Marq N, Buchet-Poyau K, Reymond A, Collart MA, Picard D, Antonarakis SE. LKB1 interacts with and phosphorylates PTEN: a functional link between two proteins involved in cancer predisposing syndromes. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2209-2219 [PMID: 15987703 DOI: 10.1093/hmg/ddi225]
- Karuman P, Gozani O, Odze RD, Zhou XC, Zhu H, Shaw R, Brien TP, Bozzuto CD, Ooi D, Cantley LC, Yuan J. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell* 2001; 7: 1307-1319 [PMID: 11430832 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00258-1]
- Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Mäkelä TP. Growth



- arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21(WAF1/CIP1). *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1497-1504 [PMID: 12045203]
- 19 Katajisto P, Vaahtomeri K, Ekman N, Ventelä E, Ristimäki A, Bardeesy N, Feil R, DePinho RA, Mäkelä TP. LKB1 signaling in mesenchymal cells required for suppression of gastrointestinal polyposis. *Nat Genet* 2008; 40: 455-459 [PMID: 18311138 DOI: 10.1038/ng.98]
  - 20 Martin SG, St Johnston D. A role for Drosophila LKB1 in anterior-posterior axis formation and epithelial polarity. *Nature* 2003; 421: 379-384 [PMID: 12540903 DOI: 10.1038/nature01296]
  - 21 Zarrouk M, Rolf J, Cantrell DA. LKB1 mediates the development of conventional and innate T cells via AMP-dependent kinase autonomous pathways. *PLoS One* 2013; 8: e60217 [PMID: 23533675 DOI: 10.1371/journal.pone.0060217]
  - 22 Shaco-Levy R, Jaspersen KW, Martin K, Samadder NJ, Burt RW, Ying J, Bronner MP. Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome. *Hum Pathol* 2016; 49: 39-48 [PMID: 26826408 DOI: 10.1016/j.humpath.2015.10.002]
  - 23 张卓越, 李白容, 李欣, 宁宇斌, 毛高平, 张亚飞, 步晓华, 唐杰, 朱鸣. 色素沉着息肉综合征患者多发性息肉的分布、生长和临床转归规律. *中华消化杂志* 2016; 36:593-596
  - 24 Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10864-10875 [PMID: 25152588 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10864]
  - 25 van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-945 [PMID: 21157440 DOI: 10.1038/ajg.2010.473]
  - 26 Le Meur N, Martin C, Saugier-Verber P, Joly G, Lemoine F, Moirout H, Rossi A, Bachy B, Cabot A, Joly P, Frébourg T. Complete germline deletion of the STK11 gene in a family with Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 415-418 [PMID: 14970844 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201155]
  - 27 Mehenni H, Resta N, Park JG, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006; 55: 984-990 [PMID: 16407375 DOI: 10.1136/gut.2005.082990]
  - 28 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453 [PMID: 11113065 DOI: 10.1053/gast.2000.20228]
  - 29 Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999; 154: 1835-1840 [PMID: 10362809 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65440-5]
  - 30 Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 219-220 [PMID: 15269641 DOI: 10.1097/00005176-200408000-00027]
  - 31 Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, Keller JJ, Westerman AM, Scott RJ, Lim W, Trimbath JD, Giardiello FM, Gruber SB, Offerhaus GJ, de Rooij FW, Wilson JH, Hansmann A, Möslin G, Royer-Pokora B, Vogel T, Phillips RK, Spigelman AD, Houlston RS. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3209-3215 [PMID: 16707622 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083]
  - 32 van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64; author reply 1265 [PMID: 20051941 DOI: 10.1038/ajg.2009.725]
  - 33 Ossipova O, Bardeesy N, DePinho RA, Green JB. LKB1 (XEEK1) regulates Wnt signalling in vertebrate development. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 889-894 [PMID: 12973359 DOI: 10.1038/ncb1048]
  - 34 Chen HY, Jin XW, Li BR, Zhu M, Li J, Mao GP, Zhang YF, Ning SB. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317705131 [PMID: 28653895 DOI: 10.1177/1010428317705131]
  - 35 Jansen M, Langeveld D, De Leng WW, Milne AN, Giardiello FM, Offerhaus GJ. LKB1 as the ghostwriter of crypt history. *Fam Cancer* 2011; 10: 437-446 [PMID: 21805166 DOI: 10.1007/s10689-011-9469-3]
  - 36 魏学明, 顾国利, 徐丽梅, 毛高平, 王石林. Peutz-Jeghers综合征的诊治进展和预防性治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3111-3116 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i30.3111]
  - 37 Soares J, Lopes L, Vilas Boas G, Pinho C. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy* 2004; 36: 1060-1066 [PMID: 15578295 DOI: 10.1055/s-2004-826038]
  - 38 Manes G, Porro GB. Small-bowel lesions detected by double-balloon enteroscopy performed after negative capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 819; author reply 819-819; author reply 820 [PMID: 19788994 DOI: 10.1016/j.gie.2009.01.037]
  - 39 Korman U, Kurugoglu S, Ogut G. Conventional enteroclysis with complementary MR enteroclysis: a combination of small bowel imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30: 564-575 [PMID: 16132433 DOI: 10.1007/s00261-005-0331-7]
  - 40 Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5397-5408 [PMID: 19916169]
  - 41 陈赓, 宋云龙, 王萍, 吴苏蒙, 冯瑞. 小肠充气螺旋CT三维重建技术对Peutz-Jeghers综合征诊断价值探讨. *中国CT和MRI杂志* 2018; (2) [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.010]
  - 42 Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-62; quiz 263 [PMID: 25645574 DOI: 10.1038/ajg.2014.435]
  - 43 Goldstein SA, Hoffenberg EJ. Peutz-Jegher syndrome in childhood: need for updated recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 191-195 [PMID: 23325439 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318271643c]
  - 44 Oncel M, Remzi FH, Church JM, Connor JT, Fazio VW. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis* 2004; 6: 332-335 [PMID: 15335366 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x]
  - 45 Gao H, van Lier MG, Poley JW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Mensink PB. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 768-773 [PMID: 20188368 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.005]
  - 46 Möschler O, May A, Müller MK, Ell C; German DBE Study Group. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy* 2011; 43: 484-489 [PMID: 21370220 DOI: 10.1055/s-0030-1256249]
  - 47 Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, Morishima K, Yamamura T, Ishihara M, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1209-1216 [PMID: 20970791 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.018]

- 48 Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Spada C, Nista EC, Costamagna G. Single-balloon push-and-pull enteroscopy system: does it work? A single-center, 3-year experience. *Surg Endosc* 2011; 25: 3050-3056 [PMID: 21487872 DOI: 10.1007/s00464-011-1669-2]
- 49 Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 328-333 [PMID: 21704992 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.001]
- 50 俎站飞, 毛高平, 张亚飞, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉治疗的安全性评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5174-5178 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i33.5174]
- 51 Korse SE, Dewint P, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 263-278 [PMID: 22704569 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.03.009]
- 52 Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, Cantley LC. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 2004; 6: 91-99 [PMID: 15261145 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.007]
- 53 Miyoshi H, Nakau M, Ishikawa TO, Seldin MF, Oshima M, Taketo MM. Gastrointestinal hamartomatous polyposis in Lkb1 heterozygous knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62: 2261-2266 [PMID: 11956081]
- 54 Robinson J, Lai C, Martin A, Nye E, Tomlinson I, Silver A. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in Lkb1(+/-) mice. *J Pathol* 2009; 219: 35-40 [PMID: 19434632 DOI: 10.1002/path.2562]
- 55 Shackelford DB, Vasquez DS, Corbeil J, Wu S, Leblanc M, Wu CL, Vera DR, Shaw RJ. mTOR and HIF-1 $\alpha$ -mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model of Peutz-Jeghers syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11137-11142 [PMID: 19541609 DOI: 10.1073/pnas.0900465106]
- 56 Wei C, Amos CI, Zhang N, Wang X, Rashid A, Walker CL, Behringer RR, Frazier ML. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1167-1171 [PMID: 18281551 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4007]
- 57 Wei C, Amos CI, Zhang N, Zhu J, Wang X, Frazier ML. Chemopreventive efficacy of rapamycin on Peutz-Jeghers syndrome in a mouse model. *Cancer Lett* 2009; 277: 149-154 [PMID: 19147279 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.036]
- 58 Klumpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, van Noesel CJ, Brink HC, de Leng WW, de Wilde RF, Mathus-Vliegen EM, Offerhaus GJ, Alleman MA, Westermann AM, Richel DJ. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient With Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29: e150-e153 [PMID: 21189378 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7825]
- 59 Higham P, Alawi F, Stoopler ET. Medical management update: Peutz Jeghers syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 5-11 [PMID: 20123375 DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.08.022]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



## 食用油对身体健康的影响及与肠道菌群的关系

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

刘娅薇, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 主要从事中医药微生物生态学的研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘娅薇与惠华英完成; 谭周进负责审核.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)  
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-10-23

修回日期: 2018-12-16

接受日期: 2018-12-31

在线出版日期: 2019-05-08

### Effect of edible oil on health: Relationship with intestinal microflora

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2018-10-23

Revised: 2018-12-16

Accepted: 2018-12-31

Published online: 2019-05-08

### Abstract

Oil is an important nutrient in the human diet, and it is closely related to human life. For a long time, people's understanding of oil has been insufficient, resulting in some blind spots for oil intake. Excessive oil intake will increase blood triglyceride (TG), cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

concentrations, and the risk of chronic diseases such as cardiovascular and cerebrovascular diseases, obesity, fatty liver, and gastrointestinal tract diseases will be increased. Moreover, high-fat diets can also disrupt intestinal microbes and cause intestinal cancer. On the other hand, if oil intake is too low, the intake of essential fatty acids will be insufficient, and the absorption and utilization of fat-soluble vitamins will be reduced. The energy substances required for probiotics in the intestine will be reduced, and eventually the imbalance of human flora will lead to a variety of metabolic diseases. This article makes some simple discussions from the perspective of improper intake of edible oils, which will lead to dysbacteriosis and cause various diseases, with an aim to guide people to correctly choose dietary oils to improve the balance of intestinal flora.

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

Key Words: High-fat diet; Health; Gut microbes; Chronic disease

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ. Effect of edible oil on health: Relationship with intestinal microflora. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 583-588  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/583.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i9.583>

### 摘要

油脂是人类饮食中重要的营养元素, 它与人类生活紧密联系. 长期以来人们对油脂的认识不足, 造成了一些对油脂摄取的认知盲区. 油脂摄入量不当会改变血中甘油三酯、胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇浓度, 增加心脑血管疾病、肥胖症、脂肪肝、胃肠道疾病等慢性病发生的危险, 同时高脂饮食也会扰乱肠道微生物继而引发肠癌. 目前研究发现饮食对于塑造肠道菌群至关重要, 因此在无法大规模改变宿主基因组的前提下, 研究如何通过油脂影响机体



疾病的发生和发展具有更现实的意义. 本文从食用油摄入不当—导致菌群失调—引发各种疾病的角度来作一些简单的探讨, 引导人们正确选择油脂来改善肠道菌群的平衡.

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

关键词: 高脂饮食; 健康; 肠道菌群; 慢性病

**核心提要:** 食用油在维持机体肠道菌群平衡中起了重要作用, 其摄入过量已证实与多种慢性代谢性疾病密切相关. 本文从积累、代谢、肠道微生物等方面述评其致病机制, 深入研究后揭示食用油摄入不当会引发脂质代谢紊乱、慢性炎症、血管内皮损伤、肠道菌群失衡等, 最终导致相关慢性代谢病的发生发展, 并提出可通过靶向肠道菌群的变化制定符合国情的膳食策略.

刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 食用油对身体健康的影响及与肠道菌群的关系. 世界华人消化杂志 2019; 27(9): 583-588

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/583.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.583>

## 0 引言

早至周代, 文献中有不少烹饪用膏的记载. 《周礼·天官·应人》: “凡用禽兽, 春行羔豚, 膳膏香; 夏行腍鱠, 膳膏臊; 秋行犊麋, 膳膏腥; 冬行麋羽, 膳膏膻”. 此处的“膏”就是我们所说的食用油, 食用油能够提供人体热能和必需脂肪酸, 是促进脂溶性维生素吸收的重要食物. 油脂能够提供丰富的营养, 但同时也会诱发脂肪肝、肥胖症、心血管疾病、高血糖、高血脂以及影响子代发育等<sup>[1]</sup>. 中国膳食营养素参考摄入量(dietary reference intakes, DRIs)推荐居民DRIs: 脂肪占总能量20%-30%, 总碳水化合物占总能量50%-65%<sup>[2]</sup>. 膳食中脂肪和碳水化合物是重要的产热营养素, 近年来人们对食用油脂的卫生及安全缺乏足够认识, 摄入脂肪、碳水化合物增多, 引起人体肠道菌群失调促使一系列疾病发生, 这也使油脂摄入量逐渐成为肠道疾病研究的焦点, 预防膳食相关疾病成为医学界的研究重点和方向<sup>[3]</sup>.

随着生活水平的提高, 消费者对食用油脂的需求呈现多样化. 有富含单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFA)的橄榄油、富含多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)的豆油、富含饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)的猪油等. 脂肪酸构成不同的油脂对健康的影响也不一样, 研究不同油脂对健康的影响对油脂的健康效应及指导居民合理选择食用油具有重要意义<sup>[4]</sup>.

本文述评近年来食用油摄入过量与多种慢性疾病

关系的研究, 深入了解高脂饮食与疾病之间的关系, 以提高适当摄入油脂的认知, 为慢性代谢病的防治开拓新的思路 and 方向、科学膳食的制定方案提供新参考和依据, 对进一步阐明疾病的病因及发病机制, 优化治疗策略意义重大.

## 1 食用油的概述

油脂代谢主要受遗传因素、激素、酶等调节, 在维持能量平衡、参与信号识别、免疫调节等方面发挥重要作用, 当这些因素出现异常时造成肠道功能、脂肪代谢紊乱从而导致慢性代谢性疾病的发生. 长期不合理膳食结构是导致脂肪异常代谢的主要原因之一<sup>[1]</sup>. 食用油是由不同的脂肪酸混合组成, 按其饱和程度分类为: SFA; 不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids, UFA)又分为MUFA和PUFA; PUFA; 反式脂肪酸(trans fat acids, TFA). 这些脂肪酸均是维持人体正常生理功能不可缺少的物质, 但其摄取过量或不足都会导致人体的代谢紊乱, 因此脂肪酸合理比例的摄取对生长、血脂水平的变化、发育及疾病防治具有非常重要的意义<sup>[5,6]</sup>.

SFA主要来自于动物油脂. 若摄入过量SFA可使血液的甘油三酯(triglyceride, TG)升高, 并且SFA使LDL-C与TC升高的作用相平衡<sup>[7]</sup>, 同时可调节免疫应答和炎症反应、抑制肿瘤生长、促进细胞分化和凋亡的作用<sup>[8]</sup>. UFA主要是油酸<sup>[9]</sup>, 有改善胰岛素抵抗、保护心血管、预防心脏病等作用. 近些年来富含多UFA的植物油已被大量科学研究证明会加重人体炎症、增加细胞突变, 导致一系列疾病如癌症、心血管疾病、多囊卵巢等<sup>[10,11]</sup>. 目前有少数研究表明天然TFA并不会像人造TFA一样导致心血管疾病和致癌<sup>[12]</sup>(图1).

## 2 高脂饮食健康效应及与肠道微生物的关系

2.1 肥胖症 肥胖病因受遗传、饮食、生活习惯等多种因素的影响, 在我国肥胖症同样是个不容忽视的问题, 目前我国人口中体重超标者占总人口的15%, 并呈现年轻化、低龄化趋势, 儿童肥胖的发病率较15年前增加了20倍<sup>[13]</sup>. 脂肪是产生能量最高的营养素, 是生命活动所需要热量的重要来源, 在《中国居民营养素与慢性病状况报告(2015年)》中2012年中国居民膳食脂肪提供能量比例为32.9%, 其中城市为36.1%, 与《中国居民膳食指南(2007)》推荐摄入量的30%上限相比, 城市高出了6.1%<sup>[14]</sup>. 不良饮食习惯会对肠道正常的菌群数量、比例、结构造成对机体的能量代谢的影响<sup>[15]</sup>. 由饮食习惯诱发的肥胖与肠道末端的微生态菌群有着显著的关系<sup>[16]</sup>. PUFA对机体肥胖诱导的肠道微生态紊乱能起到一定的改善功效并有效控制体重增加<sup>[17]</sup>, 某些短链脂肪酸如醋

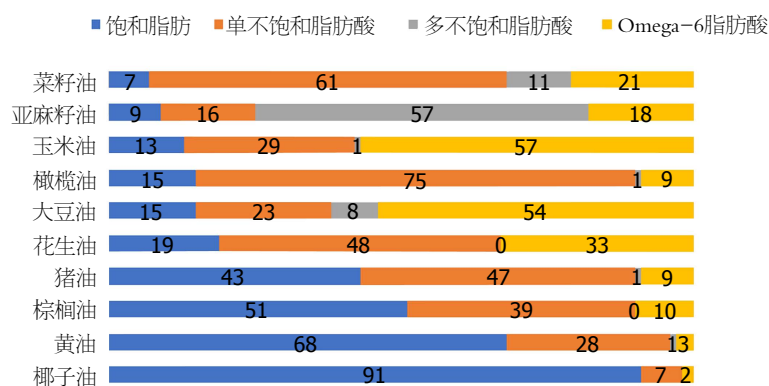


图1 常用食用油脂中主要脂肪酸的组成(单位为%)。

酸酯,能改善肠道微生物菌群落结构,使厚壁菌的数量减少,拟杆菌数量增加,并抑制慢性炎症的发生,高脂肪饮食喂养引起的体重增加也显著地受到一定的抑制<sup>[18]</sup>。

在内外环境的影响下,肠道菌群结构的改变对食物中多糖成分的降解效率产生影响,进而机体对能量的摄入增多导致肥胖发生率提高<sup>[19]</sup>。肥胖与肠道菌群的关系非常密切,与调节宿主肥胖相关基因的难度相比,通过改变肠道微生物组成来调节肠道菌群基因模式,达到肠道菌群转录组、蛋白质组和代谢组的改变,进而调节宿主能量相关代谢水平的方法,更为方便可行<sup>[20]</sup>。Den等<sup>[21]</sup>发现SCFA能够通过诱导腺苷酸活化蛋白激酶(adenylate-activated protein kinase, AMPK)磷酸化抑制乙酰辅酶A羧化酶活性,使下游肉碱软脂酰基转移酶1活性增加从而刺激线粒体的脂肪酸氧化,并促进能量消耗进而减少脂肪蓄积。此外,有研究发现肠道菌群发酵产生的丁酸通过激活AMPK可明显改善脂肪酸氧化,增加机体对脂肪酸的利用从而减轻脂肪堆积<sup>[22]</sup>。因此,通过调节肠道菌群影响能量代谢对改善肥胖有直接作用<sup>[23]</sup>。若将肠道菌群组成的变化作为成为治疗肥胖人群的一个重要靶点和早期诊断的生物标记物来预警疾病,纠正失衡的菌群使其宿主机体恢复稳态,修复肠道微生态平衡成为了疾病预防的新靶点,且有明显治疗效果的同时也降低治疗费用<sup>[24]</sup>。

**2.2 糖尿病** 糖尿病是因胰岛素绝对或相对不足引起的一种营养代谢性疾病,其主要表现为糖代谢紊乱,分解代谢大于合成代谢<sup>[25]</sup>。有研究表明2型糖尿病患者直接增加富含EPA、DHA的n-3多不饱和脂肪酸摄入有利于减轻胰岛素抵抗及控制血糖水平<sup>[26]</sup>。肠道菌群可通过免疫调节及改变肠道的通透性导致糖尿病的发病<sup>[27]</sup>。Silva等<sup>[28]</sup>研究发现饮食中脂肪和碳水化合物过高,不仅会对脂肪代谢产生影响,而且影响与糖代谢相关的酶的活性,引发糖尿病等问题<sup>[29]</sup>。西式饮食后代代谢产物促使B细胞分泌促炎性抗体,并影响T细胞功能,而PUFA和SCFA

可影响B细胞功能和肠道菌群,并抑制炎症反应;饮食和肠道菌群影响B细胞功能,可导致自身免疫病或炎症性疾病的发生<sup>[30]</sup>。

大量研究表明长期饮食中油脂摄入过量致使肠道菌群结构发生改变,导致肠道菌群基因丰度降低,从而导致2型糖尿病<sup>[31]</sup>。其机制可能是通过影响短链脂肪酸、脂多糖的产生,减少肠道激素GLP-1、肽YY等的释放,从而作用于肠道菌群-脑-β细胞轴形成正反馈,进而诱发内毒素血症和机体的慢性炎症等,引起胰岛素抵抗和胰岛β细胞的破坏、凋亡,最终导致2型糖尿病的发生<sup>[32]</sup>。上海交通大学教授赵立平研究证实<sup>[24]</sup>肠道内的类杆菌、乳酸杆菌与血糖高低关系密切,而厌氧菌群可以调控人体PPARg受体的转运和活性,该受体与胰岛素抵抗和II型糖尿病关系密切。

菌群的改变使得胃肠的通透性发生改变,出现葡萄糖耐量降低、脂肪增加、体重增加等一系列的变化,通过调节肠内微生物菌群平衡或许对临床治疗糖尿病肥胖症患者有一定作用。通过用饮食干预和粪菌移植调节菌群,用各种药物调整影响肠道屏障和功能的关键因子,甚至疫苗都可作为新型治疗策略,有助于维持肠道菌群的稳态,并对糖尿病的治疗有着积极的作用。

**2.3 高血压、心脏病等心血管类疾病** 随着社会的发展、人们生活方式和年龄结构的改变,高血压患病率不断升高成为了严重的公共卫生问题<sup>[33,34]</sup>。高血压病实质上是一种生活方式病,膳食干预对高血压的控制率显得尤为重要<sup>[35]</sup>。目前有学者认为传统的地中海式饮食可降低心血管疾病,7447例55到80岁心血管高风险患者分入三个饮食组:地中海饮食添加特级初榨橄榄油、地中海饮食添加混合坚果、接受减少膳食脂肪建议的对照组,每季度进行一次指导并评估对饮食方案的依从性,中位随访4.8年;实验数据显示添加特级初榨橄榄油和坚果的地中海饮食者,心血管风险分别下降31%和28%<sup>[36]</sup>。

摄入过多SFA不但改变肠道菌群构成,而且损伤肠



黏膜屏障,引起内毒素入血.肠道菌群也会影响糖脂代谢.肠道菌群能通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性、调节胆固醇的重分布、影响胆盐的肝肠循环等方式发挥调节血脂作用<sup>[37]</sup>.已有研究证明<sup>[38]</sup>,3种n-3 PUFAs,即ALA、EPA和DHA的摄入对心血管疾病的预防及治疗具有积极作用.这些脂肪酸存在于哺乳动物的细胞膜中,其不同含量影响各种细胞功能,对脂质和蛋白质代谢起调节作用<sup>[39]</sup>.

肠道益生菌促进肠道中内毒素的吸收,并阻断产生来源、降低对机体的伤害,也有利于机体血压的下降和控制,通过产生小分子的SCFA、过氧化氢、抗菌活性肽等物质,降低肠道中氨类、胺类等有毒代谢产物,抑制产生这些有毒代谢产物的腐败菌的生长和繁殖<sup>[40-42]</sup>.乳酸菌可通过影响肠道微生物的代谢活动,进而调节自主神经与肠道神经之间的活动,改善交感神经与副交感神经之间的平衡,实现对宿主肠道屏障和血压的调节.现已发现了多种具有降血压作用的乳酸菌,从传统的发酵乳制品获得瑞士乳杆菌株(*Lactobacillus helveticus*)具有很好血管紧张素转换酶抑制活性和降压作用<sup>[43]</sup>.副干酪乳杆菌NTU101发酵产品(NTU101F)不但降压,还可以发挥大脑中的神经保护作用,减轻高血压引起的血管性痴呆<sup>[44]</sup>.综上,益生菌可通过肠道微生物的代谢活动影响肠道神经和自主神经,这些作用和功能具备帮助机体实现血压调节的可能.

**2.4 肝脏类疾病** 脂肪酸在各个方面促进肿瘤发生发展,脂肪酸为肿瘤细胞增殖提供构建细胞膜的脂质材料和细胞信号通路的脂质分子,并为肿瘤细胞提供能量来源<sup>[45]</sup>.高脂饮食下的大鼠血清中的游离脂肪酸含量增加<sup>[46]</sup>,动物性脂肪的摄入会导致肠内胆汁酸的分泌增加,使相应血液中胆固醇增加<sup>[47]</sup>,过氧化物酶和线粒体氧化过多的脂肪酸,进一步导致肝炎、肝硬化的发生<sup>[48]</sup>.脂肪酸脱氢酶Fat-1基因,可使细胞内的 $\omega$ -6 PUFA转化为 $\omega$ -3 PUFA,内源性 $\omega$ -3 PUFA可抑制AKT和Ras癌基因信号通路,并可进一步抑制肝癌细胞增殖和克隆形成能力.目前的研究表明,Fat-1基因抑制AKT/Ras癌基因信号通路,是通过改变 $\omega$ -3/ $\omega$ -6 PUFA的比率,使内源性的 $\omega$ -3PUFA增多而起作用的<sup>[45]</sup>.

在由Liu等<sup>[49]</sup>进行的研究中,益生菌补充剂降低了黄曲霉毒素暴露的生物剂量,益生菌在肝脏炎症及肝硬化等治疗中起到积极的效果,可以有效预防肝癌的发生.Chen等<sup>[50]</sup>微生物学家发现肠道菌群中的毛螺菌、双歧杆菌等益生菌与肝硬化有直接关系<sup>[51]</sup>.有学者发现肠道菌群中的肝原螺旋杆菌可使机体罹患肝癌的风险增大<sup>[52]</sup>,尤其对于丙肝患者,需格外注意肠道内螺旋杆菌的含量监控<sup>[29]</sup>.

在临床肝癌治疗中,改善肠道菌群失调或许可以作为一种辅助治疗方法应用于肝癌治疗以及预后,并通过提供有效的饮食方法来降低患肝癌的风险.从肠道靶向微生物标记物探索肠道微生物与肝脏的相互作用方面,继而分析肝癌的促发原因和形成机制,对我国HBV-HCC的发病机制研究,预防和治疗都将有着重要的意义<sup>[53]</sup>.

### 3 国内外低脂饮食行动

近年来国内外研究发现高脂高碳水化合物饮食使肠道菌群失衡,益生菌对于肥胖、糖尿病等代谢综合征疾病有一定的积极作用,同时国内外学者利用酚酸类等植物提取物在肥胖、高脂血症治疗方面取得了一定效果<sup>[54-56]</sup>,各国的膳食指南都逐渐强调健康的膳食模式(而不是单一食物或营养素)对健康的重要性.本文综述了食用油的摄入量对机体的肠道微生态的影响从而对机体的内分泌系统、消化系统、血液循环系统等方面产生相互作用.尽管目前国内外研究已经表明益生菌的摄入对于血压的下降具有积极的影响,但对于肠道菌群的变化以及哪些菌群对于血压的升高或降低的贡献无更为深入的研究<sup>[57]</sup>.目前食用油对相关基因通路的调控以及对肠道菌群影响方面研究尚未完全清楚.另由于取材等特殊性,较多使用动物实验验证,临床上人为控制及回访数据并不详细<sup>[1]</sup>.

### 4 结论

肠道菌群通过宿主与饮食交互作用调节能量代谢,肠道菌群的变化也可导致过多毒素产生进而诱发炎症反应和促进脂质代谢综合征,食用油可以通过改变肠道菌群的变化来影响到心血管系统、消化系统以及内分泌系统等产生一系列代谢性疾病,肠道菌群构成的变化可影响菌群代谢物、胃肠激素、内分泌的改变,故合理摄入油脂,能够促进机体健康发展.现代饮食结构的变化导致肠道菌群的结构、组成和功能受到不同程度的影响,加强食用油与肠道微生物的相关研究,为合理应用食用油提供重要的参考价值的同时也为临床膳食机理研究及应用提供新的思路.

### 5 参考文献

- 1 杨莹,王薇薇,刘建学,韩飞,路子显,李爱科.不同比例碳水化合物和油脂饮食对机体代谢和健康影响的研究进展.粮油食品科技 2017; 4: 40-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7561.2017.04.008]
- 2 程义勇.《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013修订版简介.营养学报 2014; 36: 313-317
- 3 侯淑玲,黄兴国.高脂饮食对肠道菌群结构的影响.湖南饲料 2017; 1: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7539.2017.01.015]
- 4 朱航桦,王锋,杨贤,王兆丹,夏慧,成晨,孙桂菊.不同油脂对小鼠肠道菌群的影响.环境与职业医学 2017; 34: 995-998 [DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17294]
- 5 时皎皎,糜漫天,韦娜,王斌.不同脂肪酸构成比对大鼠血脂影



- 响的研究. 第三军医大学学报 2007; 9: 824-827 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-5404.2007.09.024]
- 6 杨彩霞, 计成, 戎易. 鱼油及n-3不饱和脂肪酸营养功能的研究进展(综述). 中国农业大学学报 1997; 1: 65-70
  - 7 邓泽元. 我国食用调和油存在的问题和对策探讨. 中国食品学报 2014; 14: 1-12 [DOI: 10.16429/j.1009-7848.2014.05.008]
  - 8 Hassig CA, Tong JK, Schreiber SL. Fiber-derived butyrate and the prevention of colon cancer. *Chem Biol* 1997; 4: 783-789 [PMID: 9384528 DOI: 10.1016/S1074-5521(97)90111-3]
  - 9 Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V, Etherton TD. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1009-1015 [PMID: 10584045 DOI: 10.1093/ajcn/70.6.1009]
  - 10 郎丽巍, 王洪允, 胡蓓. 多不饱和脂肪酸在癌症及炎症疾病方面的研究进展. 中国生化药物杂志 2014; 34: 55
  - 11 张洪涛, 单雷, 毕玉平. n-6和n-3多不饱和脂肪酸在人和动物体内的功能关系. 山东农业科学 2006; 2: 115-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-4942.2006.02.044]
  - 12 国家食品安全风险评估中心. 中国居民反式脂肪酸膳食摄入量水平及其风险评估报告摘要. 食品安全导刊 2013; 8: 22-24 [DOI: 10.16043/j.cnki.cfs.2013.08.027]
  - 13 Yang ZR, Zeng GM, Peng LH, Zhang MM, Cheng JL, Zhan RT. Preliminary study on effect of *Rhodiola crenulata* Radix et Rhizoma cell wall-broken decoction pieces on intestinal flora of mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2015; 40: 3053-3058 [PMID: 26677710 DOI: 10.4268/cjcm.20151526]
  - 14 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015). 北京: 人民卫生出版社 2015
  - 15 Nagai M. Gut Microbiota and Internal Diseases: Update Information. Topics: V. Gut Microbiota: Topics in Various Medical Fields; 3. Does the intestinal flora relate to nervous system disorders? *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2015; 104: 75-80 [PMID: 26571778 DOI: 10.2169/naika.104.75]
  - 16 李蔚然, 陈珉. 人类肠道微生物研究进展. 生物学教学 2018; 43: 4-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7549.2018.03.002]
  - 17 杨陈, 胡超, 黄凤洪. 膳食脂肪酸调节肠道菌群促进机体健康的研究进展. 中国食物与营养 2017; 23: 5-9
  - 18 Lu Y, Fan C, Li P, Lu Y, Chang X, Qi K. Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Sci Rep* 2016; 6: 37589 [PMID: 27892486 DOI: 10.1038/srep37589]
  - 19 Yamashina A. Gut Microbiota and internal diseases: update information. topics: V. Gut microbiota: Topics in Various Medical Fields; 1. Does intestinal flora promote atherosclerosis, *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2015; 104: 66-70 [DOI: 10.2169/naika.104.66]
  - 20 Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
  - 21 den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, Oosterveer MH, Jonker JW, Groen AK, Reijngoud DJ, Bakker BM. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398-2408 [PMID: 25695945 DOI: 10.2337/db14-1213]
  - 22 Mollica MP, Mattace Raso G, Cavaliere G, Trinchese G, De Filippo C, Aceto S, Prisco M, Pirozzi C, Di Guida F, Lama A, Crispino M, Tronino D, Di Vaio P, Berni Canani R, Calignano A, Meli R. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamic, in insulin resistant obese mice. *Diabetes* 2017; 66: 1405-1418 [PMID: 28223285 DOI: 10.2337/db16-0924]
  - 23 许文琦, 王生, 王艳, 梅其炳, 刘莉. 肠道菌群失调诱导肥胖发生发展的机制研究进展. 世界临床药物 2018; 39: 417-421 [DOI: 10.13683/j.wph.2018.06.013]
  - 24 韩晓云, 邓红, 蔡艳. 肠道微生物与慢性病. 中国微生态学杂志 2009; 11: 1039-1042; 1046 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2009.11.012]
  - 25 Rossi G, American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 2010; 101: 274-276 [PMID: 20842952 DOI: 10.1007/978-3-319-72475-1\_2]
  - 26 余颖, 饶祖华, 江森. n-3多不饱和脂肪酸对2型糖尿病患者胰岛素抵抗及血糖的影响. 浙江临床医学 2016; 18: 850-852
  - 27 刘砾砾, 夏宁, 梁瑜祯. 姜黄素通过调节肠道菌群可改善脂多糖诱导糖尿病. 基因组学与应用生物学 2014; 33: 970-974 [DOI: 10.13417/j.gab.033.000970]
  - 28 Silva J. The effects of very high fat, very low carbohydrate diets on safety, blood lipid profile, and anabolic hormone status. *J Int Soc Sport Nutr* 2014; 11: 1 [DOI: 10.1186/1550-2783-11-S1-P39]
  - 29 谢玲林. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 基因组学与应用生物学 2017; 11: 4570-4573 [DOI: 10.13417/j.gab.036.004570]
  - 30 Petta I, Fraussen J, Somers V, Kleiweietfeld M. Interrelation of Diet, Gut Microbiome, and Autoantibody Production. *Front Immunol* 2018; 9: 439 [PMID: 29559977 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00439]
  - 31 马巧灵, 申元英, 杨芳, 郭乐, 王云红, 李超男. 苹果酸对代谢性疾病模型小鼠的实验研究. 食品研究与开发 2015; 36: 14-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6521.2015.16.004]
  - 32 马巧灵, 张发, 刘朝芹, 王廷江. 2型糖尿病肠道菌群研究进展. 中国微生态学杂志 2018; 30: 1361-1364 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201811029]
  - 33 Dreher ML. Dietary Patterns and Hypertension. *Dietary Patterns and Whole Plant Foods in Aging and Disease* 2018; 371-389 [DOI: 10.1007/978-3-319-59180-3\_13]
  - 34 Garcia-Rios A, Torres-Peña JD, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P. Gut Microbiota: A New Marker of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 3233-3238 [PMID: 28317481 DOI: 10.2174/1381612823666170317144853]
  - 35 李杰, 谢明明, 张勇. 降血压膳食的研究和应用进展. 保健医学研究与实践 2018; 15: 4-10; 2 [DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2018.03.001]
  - 36 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and Replication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2018; 378: 2441-2442 [PMID: 29897867 DOI: 10.1056/NEJMc1806491]
  - 37 金华. 肠道菌群是高血压干预的新靶点. 基础医学与临床 2018; 38: 413-417 [DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.03.025]
  - 38 马方, 杨宜婷, 陈则华. 不同类型n-3多不饱和脂肪酸对心血管疾病的防治作用及其机制研究进展. 中国油脂 2018; 43: 65-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-7969.2018.02.015]
  - 39 Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Secchi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 191-200 [PMID: 27692558 DOI: 10.1016/j.numecd.2016.07.011]
  - 40 Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 379-383 [PMID: 27490782 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000246]
  - 41 Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 577-591 [PMID: 26260141 DOI: 10.1038/nrendo.2015.128]
  - 42 Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, Lusis AJ, Shih DM. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: [PMID: 26903003 DOI: 10.1161/JAHA.115.002767]
  - 43 Chen Y, Liu W, Xue J, Yang J, Chen X, Shao Y, Kwok LY,

- Bilige M, Mang L, Zhang H. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9. *J Dairy Sci* 2014; 97: 6680-6692 [PMID: 25151888 DOI: 10.3168/jds.2014-7962]
- 44 Cheng MC, Pan TM. Prevention of hypertension-induced vascular dementia by *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101-fermented products. *Pharm Biol* 2017; 55: 487-496 [PMID: 27937042 DOI: 10.1080/13880209.2016.1253109]
  - 45 柳欣欣, 赵艳, 陈平, 陈昕. 内源性  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对 AKT/Ras 小鼠肝癌细胞抑制作用. 肠外与肠内营养 2016; 23: 237-241 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.04.011]
  - 46 刘月丽, 吕俊华. 红丝线草提取物对胰岛素抵抗性脂肪肝大鼠肝脏保护作用的研究. 中国中药杂志 2007; 32: 940-943 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2007.10.020]
  - 47 徐仁应, 万燕萍, 方启宇. 高脂饮食对大鼠肠道益生菌和肝脂肪含量的影响. 营养学报 2011; 33: 367-375 [DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2011.04.008]
  - 48 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192 [PMID: 11266382 DOI: 10.1053/gast.2001.23256]
  - 49 Liu Y, Li T, Xu YH, Xu EJ, Zhou M, Wang BL, Shen JL. Effects of TLR4 gene silencing on the proliferation and apoptosis of hepatocarcinoma HEPG2 cells. *Oncology Letters* 2016; 11: 3054-3060 [PMID: 27123062 DOI: 10.3892/ol.2016.4338]
  - 50 Gaia S, Smedile A, Omedè P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, Ottobrelli A, Abate ML, Marzano A, Rizzetto M, Tarella C. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 13-19 [PMID: 16635534 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.018]
  - 51 袁杰利, 康白. 肠球菌及有关微生态调节剂. 中国微生态学杂志 1998; 1: 62-63 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.1998.01.024]
  - 52 Wu S, Xu W, Wang FR, Yang XW. Study of the Biotransformation of Tongmai Formula by Human Intestinal Flora and Its Intestinal Permeability across the Caco-2 Cell Monolayer. *Molecules* 2015; 20: 18704-18716 [PMID: 26501241 DOI: 10.3390/molecules201018704]
  - 53 蒋建文, 任志刚, 郑树森. 肠道微生态与肝癌关系研究新进展. 传染病信息 2016; 5: 264-266; 283 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2016.05.002]
  - 54 邱燕祥. 茶多酚对家兔血脂影响的观察研究. 中国医药导报 2013; 11: 14-15; 18 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2013.11.005]
  - 55 王志敏. 茶多酚改善肥胖大学生血脂水平作用的研究. 福建茶叶 2018; 5: 29-30
  - 56 李露, 吕佳倩, 江承佳. 茶多酚对心血管保护作用的研究进展. 食品科学 2016; 19: 283-288 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201619047]
  - 57 方志锋, 赵国忠, 李海涛, 陈卫, 张灏. 益生菌对高血压影响的研究进展. 食品科学 2018; 15: 254-261 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201815037]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



## 侵袭性伪足形成-基质硬度调控肿瘤侵袭转移的关键一环

张希, 邢晓侠, 崔杰峰

张希, 邢晓侠, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573019.

作者贡献分布: 文献搜集及论文撰写由张希完成; 邢晓侠进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思与写作进行指导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. [cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn](mailto:cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn)  
电话: 021-64041990-2137

收稿日期: 2018-10-16

修回日期: 2018-11-19

接受日期: 2019-01-22

在线出版日期: 2018-05-08

### Invadopodia formation: An important step in matrix stiffness-regulated tumor invasion and metastasis

Xi Zhang, Xiao-Xia Xing, Jie-Feng Cui

Xi Zhang, Xiao-Xia Xing, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573019.

Corresponding author: Jie-Feng Cui, Researcher, Doctoral supervisor, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. [cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn](mailto:cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn)

Received: 2018-10-16

Revised: 2018-11-19

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-05-08

### Abstract

Highly motile and invasive abilities are symbolic

features of metastatic tumor cells. Being a critical molecular event for maintaining the highly migratory and invasive capabilities of tumor cells, invadopodia formation undoubtedly determines the progression of tumor invasion and metastasis. Growing numbers of studies suggest that increased matrix stiffness, as a notable property of physical mechanics in solid tumors, participates in the regulation of tumor invasion and metastasis via different molecular mechanisms. However, to date the relevant mechanisms of matrix stiffness-induced invadopodia formation and activity in tumor cells remain largely unclear. This paper is to make a review on the structure and function of invadopodia, the stages and inductive factors of invadopodia formation, the regulatory mechanisms of matrix stiffness-induced invadopodia formation and so on, with an aim to reveal the important roles of invadopodia in matrix stiffness-regulated tumor invasion and metastasis.

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

Key Words: Invadopodia; Matrix stiffness; Tumor; Invasion and metastasis

Zhang X, Xing XX, Cui JF. Invadopodia formation: An important step in matrix stiffness-regulated tumor invasion and metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 589-597

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/589.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i9.589>

### 摘要

高运动、侵袭能力是转移性肿瘤细胞的标志性特征, 而侵袭性伪足(invadopodia)形成则是维持肿瘤细胞高迁移、侵袭能力的关键, 也是决定肿瘤侵袭转移进程的重要分子事件之一. 基质硬度增加是实体肿瘤显著的物理力学特征, 其通过不同调控机制参与肿瘤侵袭转移报道逐渐增多, 而基质硬度诱导肿瘤



细胞侵袭性伪足形成、活性的相关机制探讨目前尚处起步阶段. 本文将从侵袭性伪足结构与功能, 侵袭性伪足形成及诱导因素, 基质硬度参与侵袭性伪足形成的调控机制等方面进行综述, 探讨侵袭性伪足在基质硬度调控肿瘤侵袭转移病理进程中所扮演的重要角色.

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

关键词: 侵袭性伪足; 基质硬度; 肿瘤; 侵袭转移

**核心提要:** 本文从侵袭性伪足(invadopodia)结构与功能、侵袭性伪足形成及诱导因素、基质硬度参与侵袭性伪足形成的调控机制等方面进行综述, 探讨侵袭性伪足在基质硬度调控肿瘤侵袭转移病理进程中所扮演的重要角色.

张希, 邢晓侠, 崔杰峰. 侵袭性伪足形成-基质硬度调控肿瘤侵袭转移的关键一环. 世界华人消化杂志 2019; 27(9): 589-597

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/589.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.589>

## 0 引言

肿瘤微环境参与肿瘤侵袭转移调控逐渐成为肿瘤领域的研究热点. 对肿瘤微环境调控信号的认识已不再局限于基质细胞、浸润免疫细胞、细胞因子、外泌体等生化信号, 一些物化信号包括缺氧、酸碱pH、温度、基质硬度等研究也取得明显进展. 其中, 基质硬度作为实体肿瘤显著物理力学特征, 调控肿瘤侵袭转移机制报道近年逐渐增多, 基质硬度增加通过影响肿瘤细胞上皮间质转化<sup>[1,2]</sup>、迁移模式改变<sup>[3,4]</sup>、侵袭转移关联基因表达<sup>[5-7]</sup>、肿瘤细胞干性维持<sup>[8]</sup>、预转移龛形成<sup>[9]</sup>等恶性特征改变, 促进肿瘤侵袭转移. 高迁移、侵袭能力是转移性肿瘤细胞的标志性特征, 而侵袭性伪足(invadopodia)形成则是维持肿瘤细胞高迁移、侵袭能力的关键, 也是决定肿瘤侵袭转移进程的重要分子事件之一. 在侵袭转移早期阶段, 从原发瘤脱落的肿瘤细胞必须降解胞外基质, 穿越基底膜、基质层、血管壁等物理屏障<sup>[10]</sup>, 才能进入血管实现远端转移, 侵袭性伪足在实现上述基质降解及突破的侵袭转移病理进程中扮演重要角色. 已有研究显示, 生长因子、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、细胞间接触、缺氧、外泌体等因素可诱导侵袭性伪足形成. 而胞外基质硬度增加可显著改变肿瘤细胞形态结构<sup>[11]</sup>、增强肿瘤细胞运动<sup>[4]</sup>、上调肿瘤细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达分泌<sup>[12]</sup>, 提示基质硬度与肿瘤细胞侵袭性伪足形成可能存在较强

的关联. 零星报道也显示<sup>[3,13]</sup>, 基质硬度改变可影响肿瘤细胞侵袭性伪足形成及活性. 但是, 针对硬度力学信号诱导肿瘤细胞伪足膜突起结构形成的机制目前依然知之甚少. 本文将从侵袭性伪足结构功能、侵袭性伪足形成诱导因素、以及基质硬度调控侵袭性伪足形成机制等方面进行综述, 以探讨侵袭性伪足在基质硬度调控肿瘤侵袭转移过程中发挥的重要作用.

## 1 侵袭性伪足结构与功能

依据形态、结构及功能特征的不同, 细胞膜突起结构被分为丝状伪足、片状伪足、侵袭性伪足和足体. 片状伪足在细胞迁移运动中起主导作用, 丝状伪足则感受胞外趋化因子, 控制运动方向, 在肿瘤侵袭起始阶段, 丝状伪足与片状伪足也发挥黏附作用<sup>[14-16]</sup>. 侵袭性伪足多见于高侵袭性肿瘤细胞, 为富含丝状肌动蛋白(F-actin)的胞膜突起结构<sup>[17]</sup>, 电镜下呈细长突起状, 长约0.5-2 μm, 直径约50 nm<sup>[18-21]</sup>. 除肌动蛋白外, 侵袭性伪足中还聚集许多肌动蛋白调控蛋白, 包括cortactin、神经源性Wiskott-Aldrich综合征蛋白(neural Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP)、Arp2/3复合体、cofilin、Mena、fascin和formin等<sup>[18,22-27]</sup>. 此外, 侵袭性伪足可募集分泌多种蛋白酶, 如MT1-MMP(也称MMP14)、MMP2、MMP9、seprase、cathepsin B、ADAM12和uPAR等<sup>[28-35]</sup>, 促进ECM降解, 部分蛋白酶还能激活释放ECM中贮存的生长因子<sup>[10,36-40]</sup>. 侵袭性伪足组分及其调控因子参与细胞黏附<sup>[28,41]</sup>、ECM降解<sup>[42]</sup>、膜运输<sup>[43-45]</sup>、信号转导<sup>[22,46,47]</sup>等病理生理过程. 足体(podosome)存在于树突状细胞、巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、破骨细胞等正常细胞中, 为富含肌动蛋白且具有基质重塑功能的亚细胞结构<sup>[48-56]</sup>. 一般将侵袭性伪足、足体和Src诱导的侵袭性伪足样结构统称为侵袭体(invadosome)<sup>[57]</sup>. 尽管结构形态相似, 侵袭性伪足与足体之间依然存在差异, 如侵袭性伪足以长突起状结构为主, 存在时间长达数小时; 而足体结构更为短平, 仅存在数分钟时间<sup>[48]</sup>; 其次, 两种膜突起结构中表达的关键性调控蛋白不同, 如Nck1和Mena在侵袭性伪足中表达, 在足体中不表达; WASP和Grb2在足体中表达, 在侵袭性伪足中则不表达<sup>[58-60]</sup>.

## 2 侵袭性伪足的形成及其诱导因素

**2.1 侵袭性伪足的形成** 侵袭性伪足形成是肿瘤细胞侵袭转移进程中早期形态改变. 侵袭性伪足形成一般分三个阶段: 侵袭性伪足前体核心形成, 侵袭性伪足前体的稳定和侵袭性伪足成熟<sup>[61]</sup>. 侵袭性伪足前体核心由N-WASP、Arp2/3复合体和cofilin募集至actin-cortactin复合体周围而形成, 前体核心在数秒内即可形成, 但并

不稳定,前体核心形成约20 s后,Tks5结合于前体核心上<sup>[62]</sup>。Tks5介导前体复合物与位于细胞膜上的PI(3, 4)P<sub>2</sub>结合,稳定前体结构<sup>[62-64]</sup>。而lamellipodin蛋白使Mena-Arg-SHIP2复合体募集至前体<sup>[63,64]</sup>。SHIP2促进PI(3, 4)P<sub>2</sub>生成,利于前体固定于细胞膜上,增强前体稳定性,cofilin和Arp2/3复合体分别介导两条不同的肌动蛋白聚合通路,两条通路协同作用,大大增强肌动蛋白进一步的聚合<sup>[65]</sup>。最终,肌动蛋白聚合使侵袭性伪足延长并形成突起,募集MMPs并降解ECM,完成侵袭性伪足成熟<sup>[61,62,66]</sup>。侵袭性伪足形成三阶段模型来源于人、大鼠和小鼠腺癌细胞研究,该模型是否适用于其它肿瘤细胞类型目前仍不清楚<sup>[67]</sup>。

2.2 诱导侵袭性伪足形成的因素及其分子机制 以往认为,侵袭性伪足形成在一定程度上受肿瘤驱动基因突变(driver mutations)的调控。如:Src和Ras基因异常激活可使正常细胞发生恶性转化并诱导侵袭性伪足前体形成<sup>[68,69]</sup>。而近来证据表明,肿瘤驱动基因突变并不足以决定体内肿瘤表型或肿瘤细胞行为,来自肿瘤微环境刺激信号同样可决定肿瘤表型改变<sup>[70]</sup>。目前,肿瘤微环境信号生长因子、ECM、细胞间接触、肿瘤缺氧、外分泌体均已显示可诱导、促进侵袭性伪足形成。

2.2.1 生长因子:多种生长因子如转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)<sup>[71]</sup>、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)<sup>[46]</sup>、肝素结合-表皮生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)<sup>[35]</sup>、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[72]</sup>、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)<sup>[73]</sup>、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)<sup>[74]</sup>和基质细胞衍生因子1α(stromal-derived factor1-α, SDF1α)<sup>[75]</sup>等被发现可诱导促进肿瘤细胞侵袭性伪足形成和(或)活性。虽然不同生长因子诱导侵袭性伪足形成的机制各异,但生长因子通路常汇聚至胞内共同的信号枢纽,如Src激酶、磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks)等,来调控肌动蛋白聚合及侵袭性伪足形成,从而左右肿瘤细胞侵袭与转移<sup>[66,76]</sup>。Ke等<sup>[71]</sup>研究显示,TGF-β1诱导肝细胞癌HepG2细胞侵袭性伪足形成及活性增强,TGF-β1降低膜相关鸟苷酸激酶家族成员Dlg5(discs large homolog 5)表达,Dlg5能抑制Girdin与Tks5结合,进而降低侵袭性伪足形成及活性,进一步机制探讨发现,Dlg5下调可经Girdin依赖性FAK/Src活性介导增强Tks5磷酸化,说明TGF-β1通过Dlg5/Girdin/Tks5通路调节增强侵袭性伪足形成及活性。Mader等<sup>[46]</sup>发现,EGF与EGFR结合可激活乳腺癌细胞非受体酪氨酸激酶Arg使cortactin磷酸化,引发侵袭性伪足肌动蛋白聚合和成熟,侵袭性伪足中Src和Arg共

存,敲除Src后,过表达Arg可部分恢复EGF诱导的侵袭性伪足肌动蛋白聚合,而敲除Arg后,过表达Src并无补偿作用,说明Arg为Src激活的下游分子,EGFR-Src-Arg-cortactin通路可参与调控乳腺癌细胞侵袭性伪足形成及活性。Malek等<sup>[77]</sup>研究乳腺癌发现,生长因子EGF激活I类PI3K(Class I PI3K),I类PI3K催化底物PI(4, 5)P<sub>2</sub>生成PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub>,后者在5-磷酸酶作用下发生去磷酸化从而产生PI(3, 4)P<sub>2</sub>,PI(3, 4)P<sub>2</sub>激活其下游效应因子Tks5,从而促进Tks5依赖性侵袭性伪足形成。

2.2.2 ECM:ECM不仅是结构性基质,其组分、硬度、排列及拓扑结构等信息也可经细胞-ECM接触表面传递至细胞中。ECM通过特异性细胞表面黏附受体可调控侵袭性伪足形成及活性<sup>[78]</sup>。侵袭性伪足成熟需要整合素介导的ECM黏附。多种特异性整合素受体如α2β1、α3β1、α5β1和α6β1等,存在于侵袭性伪足中<sup>[61,79-81]</sup>。ECM中的基质蛋白如纤维连接蛋白(fibronectin),I型胶原蛋白(type I collagen)和层黏连蛋白(laminin)等能激活侵袭性伪足整合素受体<sup>[61,66,81,82]</sup>。Fibronectin与整合素α5β1结合与肿瘤侵袭性增强和患者预后不良相关<sup>[61,82-84]</sup>。Laminin的分泌可抑制侵袭性伪足形成,而抑制laminin受体α3β1则能促进侵袭性伪足形成<sup>[66]</sup>。整合素β1对促进侵袭性伪足成熟起重要作用。整合素β1激活Arg激酶,使cortactin 421和466位点酪氨酸磷酸化,从而诱导侵袭性伪足成熟<sup>[65,82,85,86]</sup>。整合素β1将talín和moesin募集至侵袭性伪足核心,使Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>反向转运蛋白NHE1贴附于侵袭性伪足<sup>[83]</sup>。NHE1使侵袭性伪足核心处PH值升高,激活cofilin依赖的肌动蛋白聚合<sup>[83,87]</sup>;同时降低细胞外PH值,使可溶性MMP2和MMP9及不溶性MT1-MMP蛋白酶向侵袭性伪足运输<sup>[88]</sup>。另外,ECM交联程度变化通过整合素β1-ECM结合位点介导,非线性调控侵袭性伪足活性<sup>[89]</sup>。侵袭性伪足相关MMPs降解ECM过程可释放许多生物活性蛋白片段,如laminin-111衍生肽AG73和C16,可增强整合素β1依赖性侵袭性伪足形成<sup>[90]</sup>。CD44可介导肿瘤细胞黏附于透明质酸、I型及IV型胶原蛋白、laminin和fibronectin<sup>[91,92]</sup>。CD44在fibronectin作用下可增强整合素α5β1活性,促进侵袭性伪足成熟<sup>[82]</sup>。在淋巴瘤细胞中,CD44参与募集MMP9至细胞腹侧面过程<sup>[93]</sup>。

2.2.3 细胞间接触:从原发灶向外播散过程中,肿瘤细胞与基质细胞间存在持续较久的直接接触。单个肿瘤细胞、促血管生成巨噬细胞和血管内皮细胞之间直接接触形成的细胞复合体称为TMEM(tumor microenvironment of metastasis)<sup>[94-96]</sup>。TMEM通过巨噬细胞诱导的肿瘤细胞侵袭性伪足来破坏内皮细胞间黏附,从而增强血管通透性和跨内皮迁移,促使肿瘤细胞侵入血管<sup>[60,97-99]</sup>。乳腺癌组织标本中TMEM数目是转移性复



发独立预后指标<sup>[94,98,99]</sup>. TMEM中巨噬细胞-肿瘤细胞接触诱导Notch1信号通路, 促使RhoA和Mena依赖性侵袭性伪足形成<sup>[59,97]</sup>.

**2.2.4 肿瘤缺氧:** 肿瘤快速生长与血液供应不足导致肿瘤微环境缺氧. 在多种类型肿瘤细胞中, 缺氧诱导的侵袭性伪足形成受转录因子缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )调控<sup>[100]</sup>. Diaz等<sup>[35]</sup>对头颈部鳞状细胞癌、肺癌和胰腺癌细胞研究发现, 在缺氧条件下HIF-1 $\alpha$ 可激活Notch信号通路上调金属蛋白酶ADAM12表达及活性, 促进EGFR配体HB-EGF胞外结构域脱落, HB-EGF的释放诱导肿瘤细胞侵袭性伪足形成. 此外, 缺氧促进NADPH氧化酶系统产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 诱导侵袭性伪足形成<sup>[85]</sup>.

**2.2.5 外泌体:** 外泌体促进非生长因子依赖性侵袭性伪足形成, 延长其存在时间, 诱导侵袭性伪足MT1-MMP胞外分泌, 不同于EGF对侵袭性伪足的快速诱导, 外源性外泌体诱导侵袭性伪足形成长达1 h, 提示两种诱导因素引发侵袭性伪足形成过程可能不同<sup>[29]</sup>. Mallawaarachthy等<sup>[101]</sup>对六种胶质母细胞瘤细胞系分泌的囊泡(extracellular vesicles, EVs, 主要为外泌体)进行蛋白质组学分析, 共鉴定公共蛋白145个, 通过侵袭性伪足实验及高、低侵袭性肿瘤细胞表达比对分析, 发现14种EV差异候选蛋白与侵袭性伪足形成呈显著正相关, 其中某些蛋白如整合素 $\beta$ 1、肌动蛋白相关蛋白3等, 可能参与调控肌动蛋白聚合及侵袭性伪足形成. 外泌体也可促进足体形成<sup>[102]</sup>, 对外泌体调控侵袭性伪足形成研究有一定的借鉴作用.

### 3 基质硬度参与侵袭性伪足形成的调控机制

除前述基质蛋白自身生化信号诱导侵袭性伪足形成及活性外, 由基质蛋白沉积交联形成的基质硬度力学信号也参与侵袭性伪足形成及活性调控. 由于理想基质硬度实验平台缺乏及伪足检测手段局限, 目前对于硬度力学信号诱导肿瘤细胞侵袭性伪足形成的相关调控机制依然知之甚少.

报道显示, 基质硬度增加可诱导多种肿瘤细胞侵袭性伪足数目增多、活性增强. Parekh等<sup>[13]</sup>发现基质硬度在一个宽硬度弹性范围内可调控乳腺癌细胞侵袭性伪足数量及活性, 硬度弹性系数为30 kPa时, 乳腺癌细胞侵袭性伪足相关ECM降解及侵袭性伪足数目均达峰值, 该硬度弹性系数位于肿瘤基质硬度范围内; 当硬度弹性系数达到2 GPa时, 侵袭性伪足数目再次达到峰值, 出现基因表达改变, 说明细胞可识别基质硬度上限高达GPa级. Alexander等<sup>[3]</sup>在乳腺癌研究中发现, 抑制非肌性肌球蛋白II、肌球蛋白轻链激酶和Rho相关激酶

(rho-associated kinase, ROCK)活性均可降低侵袭性伪足相关ECM降解, 表明基质硬度信号传导依赖于细胞收缩装置, 尽管非肌性肌球蛋白II A、II B及磷酸化肌球蛋白轻链均不定位于侵袭性伪足中, 但力学传感蛋白p130Cas(Cas)和黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)活性磷酸化形式却均存在于活跃降解ECM的侵袭性伪足中, 且其磷酸化水平受肌球蛋白抑制剂影响, Cas或FAK过表达可增强高硬度基底表面生长的肿瘤细胞侵袭性伪足活性, 说明基质硬度增加可通过活化非肌性肌球蛋白II-FAK/Cas通路促使乳腺癌细胞侵袭性伪足数目增多、活性增强. Jerrell等<sup>[103]</sup>对头颈部鳞状细胞癌和乳腺癌研究发现, 基质硬度增加可激活Rho/ROCK信号通路从而增强侵袭性伪足活性, 但ROCK1和ROCK2在基质硬度调控侵袭性伪足活性的过程中发挥不同作用, ROCK1通过激活非肌性肌球蛋白II调控肌动球蛋白收缩, 而ROCK2通过激活LIM激酶(LIM kinase, LIMK)直接调控cofilin磷酸化, 二者以收缩性和非收缩性机制调控侵袭性伪足活性. Sedgwick等<sup>[11]</sup>在黑色素瘤、结肠癌和前列腺癌研究中发现, 不同基质硬度表面生长的肿瘤细胞可显示两种不同的侵袭模式, 在硬基质表面, 肿瘤细胞形成侵袭性伪足, 以间质细胞样表型发生侵袭, Rac1激活及其下游信号促进侵袭性伪足形成; 但在软基质表面, 肿瘤细胞释放微囊泡而不形成侵袭性伪足, 以阿米巴样表型发生侵袭, 抑制Rac1可激活RhoA/ROCK信号通路, 从而促进微囊泡形成分泌并抑制侵袭性伪足形成, 该研究说明, 基质硬度增加可激活Rac1, 通过抑制RhoA/ROCK信号通路促进侵袭性伪足形成. Zhao等<sup>[12]</sup>报道, 在涎腺腺样囊性癌中, 基质硬度增加导致肿瘤细胞侵袭性伪足数量增多, MMP2、MMP9和MMP14表达增多, MMP组织抑制剂TIMP1、TIMP2和TIMP4表达减少, 与Sedgwick<sup>[11]</sup>报道的调控机制不同, 本研究发现基质硬度增加可上调RhoA、Rac1、ROCK1和ROCK2表达, 提示基质硬度增加可能激活RhoA/ROCK信号通路促进侵袭性伪足形成及MMPs活性, 而影响肿瘤细胞侵袭迁移能力. Chakraborty等<sup>[104]</sup>发现, 与正常肝细胞相比, 肝癌细胞可过表达和分泌蛋白多糖Agrin, 促进Arp2/3复合物依赖性侵袭性伪足形成. 进一步研究显示<sup>[105]</sup>, 基质硬度增加促进Agrin表达, Agrin经整合素-Lrp4/MuSK受体通路激活转录因子YAP, 从而增强肝癌恶性表型. 由此推测基质硬度可能通过影响Agrin-YAP途径调控肝癌细胞侵袭性伪足形成.

尽管多数报道认为基质硬度增加促进侵袭性伪足数量增多、活性增强, 但也有研究提出不同观点. Gu等<sup>[106]</sup>对人成纤维细胞、脐静脉内皮细胞、乳腺癌细胞和纤维肉瘤细胞的研究发现, 排除细胞因子、趋化因子和ECM蛋



白类型等的影响, 柔软ECM(低硬度)可抑制细胞间稳定黏附连接形成、促进MMP分泌及ECM降解、以及诱导侵袭体样突起(invadosome-like protrusion, ILP)形成, 在两维和三维定向侵袭实验中, 柔软基质均更易促进ILP形成, 成纤维细胞仅在很窄基质硬度范围内(0.1-0.4 kPa)自发形成ILP, 该过程受Src家族激酶调控; 而乳腺癌细胞和纤维肉瘤细胞可在很宽的基质硬度范围内自发形成ILP, 但同样发现低硬度基质更易促进ILP形成的现象, 说明柔软ECM促进细胞侵袭. 肿瘤细胞异质性、硬度体外培养平台标准化、以及模拟实体瘤硬度区间范围的不统一可能部分地解释上述研究结果间的差异.

此外, 基质硬度与细胞收缩性在调控侵袭性伪足形成过程中关系密切. 细胞通过肌动球蛋白收缩产生的细胞内张力识别ECM力学特性, 这些收缩力传递至基质表面形成牵引应力, 介导细胞与ECM间力学相互作用<sup>[107]</sup>. Jerrell等<sup>[108]</sup>利用不同硬度基底培养头颈部鳞状细胞癌并检测细胞侵袭和收缩特性, 发现ECM降解和细胞牵引应力均与基质硬度呈线性正相关, 且牵引应力可预测ECM降解情况, 说明细胞力学在基质硬度参与侵袭性伪足形成及活性的调控作用中发挥重要作用.

#### 4 结论

从基质硬度角度解析侵袭性伪足形成及活性的相关研究尚处起步阶段, 许多问题目前依然无法解决, 如硬度及其它诱导因素在调控侵袭性伪足形成与活性时是否存在协同作用? 不同诱导因素在侵袭性伪足形成中所占权重及各自调控靶点及途径? 动物体内不同组织硬度模拟困难及侵袭性伪足示踪检测手段有限, 体外类组织硬度模型缺乏等. 未来随着高分辨率活体内显微成像、高分辨率荧光原位杂交、体内硬度相关肿瘤模型和体外硬度实验技术平台等的发展和完善, 相信基质硬度调控侵袭性伪足形成机制的研究将会获得更多进展, 从而为肿瘤侵袭转移新型诊疗手段的出现提供重要帮助.

#### 5 参考文献

- 1 Lee K, Chen QK, Lui C, Cichon MA, Radisky DC, Nelson CM. Matrix compliance regulates Rac1b localization, NADPH oxidase assembly, and epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 4097-4108 [PMID: 22918955 DOI: 10.1091/mbc.E12-02-0166]
- 2 Leight JL, Wozniak MA, Chen S, Lynch ML, Chen CS. Matrix rigidity regulates a switch between TGF- $\beta$ 1-induced apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 781-791 [PMID: 22238361 DOI: 10.1091/mbc.E11-06-0537]
- 3 Alexander NR, Branch KM, Parekh A, Clark ES, Iwueke IC, Guelcher SA, Weaver AM. Extracellular matrix rigidity promotes invadopodia activity. *Curr Biol* 2008; 18: 1295-1299 [PMID: 18718759 DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.090]
- 4 Ulrich TA, de Juan Pardo EM, Kumar S. The mechanical

- rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 4167-4174 [PMID: 19435897 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4859]
- 5 Mouw JK, Yui Y, Damiano L, Bainer RO, Lakins JN, Acerbi I, Ou G, Wijekoon AC, Levental KR, Gilbert PM, Hwang ES, Chen YY, Weaver VM. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat Med* 2014; 20: 360-367 [PMID: 24633304 DOI: 10.1038/nm.3497]
- 6 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin  $\beta$ 1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
- 7 Tang X, Kuhlenschmidt TB, Li Q, Ali S, Lezmi S, Chen H, Pires-Alves M, Laegreid WW, Saif TA, Kuhlenschmidt MS. A mechanically-induced colon cancer cell population shows increased metastatic potential. *Mol Cancer* 2014; 13: 131 [PMID: 24884630 DOI: 10.1186/1476-4598-13-131]
- 8 Tan Y, Tajik A, Chen J, Jia Q, Chowdhury F, Wang L, Chen J, Zhang S, Hong Y, Yi H, Wu DC, Zhang Y, Wei F, Poh YC, Seong J, Singh R, Lin LJ, Doğanay S, Li Y, Jia H, Ha T, Wang Y, Huang B, Wang N. Matrix softness regulates plasticity of tumour-repopulating cells via H3K9 demethylation and Sox2 expression. *Nat Commun* 2014; 5: 4619 [PMID: 25099074 DOI: 10.1038/ncomms5619]
- 9 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
- 10 Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010; 141: 52-67 [PMID: 20371345 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.015]
- 11 Sedgwick AE, Clancy JW, Olivia Balmert M, D'Souza-Schorey C. Extracellular microvesicles and invadopodia mediate non-overlapping modes of tumor cell invasion. *Sci Rep* 2015; 5: 14748 [PMID: 26458510 DOI: 10.1038/srep14748]
- 12 Zhao D, Li Q, Liu M, Ma W, Zhou T, Xue C, Cai X. Substrate stiffness regulated migration and invasion ability of adenoid cystic carcinoma cells via RhoA/ROCK pathway. *Cell Prolif* 2018; 51: e12442 [PMID: 29424004 DOI: 10.1111/cpr.12442]
- 13 Parekh A, Ruppender NS, Branch KM, Sewell-Loftin MK, Lin J, Boyer PD, Candiello JE, Merryman WD, Guelcher SA, Weaver AM. Sensing and modulation of invadopodia across a wide range of rigidities. *Biophys J* 2011; 100: 573-582 [PMID: 21281571 DOI: 10.1016/j.bpj.2010.12.3733]
- 14 Yamaguchi H, Condeelis J. Regulation of the actin cytoskeleton in cancer cell migration and invasion. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 642-652 [PMID: 16926057 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.07.001]
- 15 Small JV, Stradal T, Vignat E, Rottner K. The lamellipodium: where motility begins. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 112-120 [PMID: 11859023 DOI: 10.1016/S0962-8924(01)02237-1]
- 16 Mattila PK, Lappalainen P. Filopodia: molecular architecture and cellular functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 446-454 [PMID: 18464790 DOI: 10.1038/nrm2406]
- 17 Yamaguchi H. Pathological roles of invadopodia in cancer invasion and metastasis. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 902-907 [PMID: 22658792 DOI: 10.1016/j.ejcb.2012.04.005]
- 18 Bowden ET, Barth M, Thomas D, Glazer RI, Mueller SC. An invasion-related complex of cortactin, paxillin and PKCmu associates with invadopodia at sites of extracellular matrix

- degradation. *Oncogene* 1999; 18: 4440-4449 [PMID: 10442635 DOI: 10.1038/sj.onc.1202827]
- 19 Schoumacher M, Goldman RD, Louvard D, Vignjevic DM. Actin, microtubules, and vimentin intermediate filaments cooperate for elongation of invadopodia. *J Cell Biol* 2010; 189: 541-556 [PMID: 20421424 DOI: 10.1083/jcb.200909113]
- 20 Enderling H, Alexander NR, Clark ES, Branch KM, Estrada L, Crooke C, Jourquin J, Lobdell N, Zaman MH, Guelcher SA, Anderson AR, Weaver AM. Dependence of invadopodia function on collagen fiber spacing and cross-linking: computational modeling and experimental evidence. *Biophys J* 2008; 95: 2203-2218 [PMID: 18515372 DOI: 10.1529/biophysj.108.133199]
- 21 Weaver AM. Invadopodia. *Curr Biol* 2008; 18: R362-R364 [PMID: 18460310 DOI: 10.1016/j.cub.2008.02.028]
- 22 Yamaguchi H, Lorenz M, Kempia S, Sarmiento C, Coniglio S, Symons M, Segall J, Eddy R, Miki H, Takenawa T, Condeelis J. Molecular mechanisms of invadopodium formation: the role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin. *J Cell Biol* 2005; 168: 441-452 [PMID: 15684033 DOI: 10.1083/jcb.200407076]
- 23 Philippar U, Roussos ET, Oser M, Yamaguchi H, Kim HD, Giampieri S, Wang Y, Goswami S, Wyckoff JB, Lauffenburger DA, Sahai E, Condeelis JS, Gertler FB. A Mena invasion isoform potentiates EGF-induced carcinoma cell invasion and metastasis. *Dev Cell* 2008; 15: 813-828 [PMID: 19081071 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.09.003]
- 24 Li A, Dawson JC, Forero-Vargas M, Spence HJ, Yu X, König I, Anderson K, Machesky LM. The actin-bundling protein fascin stabilizes actin in invadopodia and potentiates protrusive invasion. *Curr Biol* 2010; 20: 339-345 [PMID: 20137952 DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.035]
- 25 Lizárraga F, Poincloux R, Romao M, Montagnac G, Le Dez G, Bonne I, Rigault G, Raposo G, Chavrier P. Diaphanous-related formins are required for invadopodia formation and invasion of breast tumor cells. *Cancer Res* 2009; 69: 2792-2800 [PMID: 19276357 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3709]
- 26 Nürnberg A, Kitzing T, Grosse R. Nucleating actin for invasion. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 177-187 [PMID: 21326322 DOI: 10.1038/nrc3003]
- 27 Roussos ET, Condeelis JS, Patsialou A. Chemotaxis in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 573-587 [PMID: 21779009 DOI: 10.1038/nrc3078]
- 28 Mueller SC, Ghersi G, Akiyama SK, Sang QX, Howard L, Pineiro-Sanchez M, Nakahara H, Yeh Y, Chen WT. A novel protease-docking function of integrin at invadopodia. *J Biol Chem* 1999; 274: 24947-24952 [PMID: 10455171 DOI: 10.1074/jbc.274.35.24947]
- 29 Hoshino D, Kirkbride KC, Costello K, Clark ES, Sinha S, Grega-Larson N, Tyska MJ, Weaver AM. Exosome secretion is enhanced by invadopodia and drives invasive behavior. *Cell Rep* 2013; 5: 1159-1168 [PMID: 24290760 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.10.050]
- 30 Thompson EW, Paik S, Brünner N, Sommers CL, Zugmaier G, Clarke R, Shima TB, Torri J, Donahue S, Lippman ME. Association of increased basement membrane invasiveness with absence of estrogen receptor and expression of vimentin in human breast cancer cell lines. *J Cell Physiol* 1992; 150: 534-544 [PMID: 1537883 DOI: 10.1002/jcp.1041500314]
- 31 Clark ES, Whigham AS, Yarbrough WG, Weaver AM. Cortactin is an essential regulator of matrix metalloproteinase secretion and extracellular matrix degradation in invadopodia. *Cancer Res* 2007; 67: 4227-4235 [PMID: 17483334 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3928]
- 32 Greco MR, Antelmi E, Busco G, Guerra L, Rubino R, Casavola V, Reshkin SJ, Cardone RA. Protease activity at invadopodial focal digestive areas is dependent on NHE1-driven acidic pH. *Oncol Rep* 2014; 31: 940-946 [PMID: 24337203 DOI: 10.3892/or.2013.2923]
- 33 Artym VV, Kindzelskii AL, Chen WT, Petty HR. Molecular proximity of seprase and the urokinase-type plasminogen activator receptor on malignant melanoma cell membranes: dependence on beta1 integrins and the cytoskeleton. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1593-1601 [PMID: 12376466 DOI: 10.1093/carcin/23.10.1593]
- 34 Nakahara H, Howard L, Thompson EW, Sato H, Seiki M, Yeh Y, Chen WT. Transmembrane/cytoplasmic domain-mediated membrane type 1-matrix metalloprotease docking to invadopodia is required for cell invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7959-7964 [PMID: 9223295 DOI: 10.1073/pnas.94.15.7959]
- 35 Díaz B, Yuen A, Iizuka S, Higashiyama S, Courtneidge SA. Notch increases the shedding of HB-EGF by ADAM12 to potentiate invadopodia formation in hypoxia. *J Cell Biol* 2013; 201: 279-292 [PMID: 23589494 DOI: 10.1083/jcb.201209151]
- 36 Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson RS, Paxton RJ, March CJ, Cerretti DP. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997; 385: 729-733 [PMID: 9034190 DOI: 10.1038/385729a0]
- 37 Moss ML, Jin SL, Milla ME, Bickett DM, Burkhart W, Carter HL, Chen WJ, Clay WC, Didsbury JR, Hassler D, Hoffman CR, Kost TA, Lambert MH, Leesnitzer MA, McCauley P, McGeehan G, Mitchell J, Moyer M, Pahel G, Rocque W, Overton LK, Schoenen F, Seaton T, Su JL, Becherer JD. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature* 1997; 385: 733-736 [PMID: 9034191 DOI: 10.1038/385733a0]
- 38 Izumi Y, Hirata M, Hasuwa H, Iwamoto R, Umata T, Miyado K, Tamai Y, Kurisaki T, Sehara-Fujisawa A, Ohno S, Mekada E. A metalloprotease-disintegrin, MDC9/meltrin-gamma/ADAM9 and PKCdelta are involved in TPA-induced ectodomain shedding of membrane-anchored heparin-binding EGF-like growth factor. *EMBO J* 1998; 17: 7260-7272 [PMID: 9857183 DOI: 10.1093/emboj/17.24.7260]
- 39 Koshikawa N, Mizushima H, Minegishi T, Iwamoto R, Mekada E, Seiki M. Membrane type 1-matrix metalloproteinase cleaves off the NH2-terminal portion of heparin-binding epidermal growth factor and converts it into a heparin-independent growth factor. *Cancer Res* 2010; 70: 6093-6103 [PMID: 20587521 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0346]
- 40 Chan KM, Wong HL, Jin G, Liu B, Cao R, Cao Y, Lehti K, Tryggvason K, Zhou Z. MT1-MMP inactivates ADAM9 to regulate FGFR2 signaling and calvarial osteogenesis. *Dev Cell* 2012; 22: 1176-1190 [PMID: 22632802 DOI: 10.1016/j.devcel.2012.04.014]
- 41 Nakahara H, Mueller SC, Nomizu M, Yamada Y, Yeh Y, Chen WT. Activation of beta1 integrin signaling stimulates tyrosine phosphorylation of p190RhoGAP and membrane-protrusive activities at invadopodia. *J Biol Chem* 1998; 273: 9-12 [PMID: 9417037 DOI: 10.1074/jbc.273.1.9]
- 42 Chen WT, Wang JY. Specialized surface protrusions of invasive cells, invadopodia and lamellipodia, have differential MT1-MMP, MMP-2, and TIMP-2 localization. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 361-371 [PMID: 10415741 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07695.x]
- 43 Caldieri G, Giacchetti G, Bezoussenko G, Attanasio F, Ayala I, Buccione R. Invadopodia biogenesis is regulated by caveolin-mediated modulation of membrane cholesterol levels. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1728-1740 [PMID: 19175685 DOI: 10.1111/

- j.1582-4934.2008.00568.x]
- 44 Liu J, Yue P, Artym VV, Mueller SC, Guo W. The role of the exocyst in matrix metalloproteinase secretion and actin dynamics during tumor cell invadopodia formation. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 3763-3771 [PMID: 19535457 DOI: 10.1091/mbc.E08-09-0967]
  - 45 Yamaguchi H, Takeo Y, Yoshida S, Kouchi Z, Nakamura Y, Fukami K. Lipid rafts and caveolin-1 are required for invadopodia formation and extracellular matrix degradation by human breast cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 8594-8602 [PMID: 19887621 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2305]
  - 46 Mader CC, Oser M, Magalhaes MA, Bravo-Cordero JJ, Condeelis J, Koleske AJ, Gil-Henn H. An EGFR-Src-Arg-cortactin pathway mediates functional maturation of invadopodia and breast cancer cell invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 1730-1741 [PMID: 21257711 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1432]
  - 47 Yamaguchi H, Yoshida S, Muroi E, Yoshida N, Kawamura M, Kouchi Z, Nakamura Y, Sakai R, Fukami K. Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110 $\alpha$  regulates invadopodia formation. *J Cell Biol* 2011; 193: 1275-1288 [PMID: 21708979 DOI: 10.1083/jcb.201009126]
  - 48 Linder S, Wiesner C, Himmel M. Degrading devices: invadosomes in proteolytic cell invasion. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 185-211 [PMID: 21801014 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154216]
  - 49 Weaver AM. Invadopodia: specialized cell structures for cancer invasion. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 97-105 [PMID: 16830222 DOI: 10.1007/s10585-006-9014-1]
  - 50 Burns S, Thrasher AJ, Blundell MP, Machesky L, Jones GE. Configuration of human dendritic cell cytoskeleton by Rho GTPases, the WAS protein, and differentiation. *Blood* 2001; 98: 1142-1149 [PMID: 11493463 DOI: 10.1182/blood.V98.4.1142]
  - 51 Marchisio PC, Cirillo D, Teti A, Zamboni-Zallone A, Tarone G. Rous sarcoma virus-transformed fibroblasts and cells of monocytic origin display a peculiar dot-like organization of cytoskeletal proteins involved in microfilament-membrane interactions. *Exp Cell Res* 1987; 169: 202-214 [PMID: 3028844 DOI: 10.1016/0014-4827(87)90238-2]
  - 52 Moreau V, Tatin F, Varon C, Génot E. Actin can reorganize into podosomes in aortic endothelial cells, a process controlled by Cdc42 and RhoA. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 6809-6822 [PMID: 12972601 DOI: 10.1128/MCB.23.19.6809-6822.2003]
  - 53 Hai CM, Hahne P, Harrington EO, Gimona M. Conventional protein kinase C mediates phorbol-dibutyrate-induced cytoskeletal remodeling in a7r5 smooth muscle cells. *Exp Cell Res* 2002; 280: 64-74 [PMID: 12372340 DOI: 10.1006/excr.2002.5592]
  - 54 Kanehisa J, Yamanaka T, Doi S, Turksen K, Heersche JN, Aubin JE, Takeuchi H. A band of F-actin containing podosomes is involved in bone resorption by osteoclasts. *Bone* 1990; 11: 287-293 [PMID: 2242294 DOI: 10.1016/8756-3282(90)90082-A]
  - 55 Miyauchi A, Hruska KA, Greenfield EM, Duncan R, Alvarez J, Barattolo R, Colucci S, Zamboni-Zallone A, Teitelbaum SL, Teti A. Osteoclast cytosolic calcium, regulated by voltage-gated calcium channels and extracellular calcium, controls podosome assembly and bone resorption. *J Cell Biol* 1990; 111: 2543-2552 [PMID: 1703539 DOI: 10.1083/jcb.111.6.2543]
  - 56 Gaidano G, Bergui L, Schena M, Gaboli M, Cremona O, Marchisio PC, Caligaris-Cappio F. Integrin distribution and cytoskeleton organization in normal and malignant monocytes. *Leukemia* 1990; 4: 682-687 [PMID: 1976870]
  - 57 Linder S. Invadosomes at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122: 3009-3013 [PMID: 19692587 DOI: 10.1242/jcs.032631]
  - 58 Sibony-Benjamini H, Gil-Henn H. Invadopodia: the leading force. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 896-901 [PMID: 22633185 DOI: 10.1016/j.ejcb.2012.04.001]
  - 59 Pignatelli J, Bravo-Cordero JJ, Roh-Johnson M, Gandhi SJ, Wang Y, Chen X, Eddy RJ, Xue A, Singer RH, Hodgson L, Oktay MH, Condeelis JS. Macrophage-dependent tumor cell transendothelial migration is mediated by Notch1/Mena INV-initiated invadopodium formation. *Sci Rep* 2016; 6: 37874 [PMID: 27901093 DOI: 10.1038/srep37874]
  - 60 Harney AS, Arwert EN, Entenberg D, Wang Y, Guo P, Qian BZ, Oktay MH, Pollard JW, Jones JG, Condeelis JS. Real-Time Imaging Reveals Local, Transient Vascular Permeability, and Tumor Cell Intravasation Stimulated by TIE2hi Macrophage-Derived VEGFA. *Cancer Discov* 2015; 5: 932-943 [PMID: 26269515 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0012]
  - 61 Beaty BT, Condeelis J. Digging a little deeper: the stages of invadopodium formation and maturation. *Eur J Cell Biol* 2014; 93: 438-444 [PMID: 25113547 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.07.003]
  - 62 Sharma VP, Eddy R, Entenberg D, Kai M, Gertler FB, Condeelis J. Tks5 and SHIP2 regulate invadopodium maturation, but not initiation, in breast carcinoma cells. *Curr Biol* 2013; 23: 2079-2089 [PMID: 24206842 DOI: 10.1016/j.cub.2013.08.044]
  - 63 Hughes SK, Oudin MJ, Tadros J, Neil J, Del Rosario A, Joughin BA, Ritsma L, Wyckoff J, Vasile E, Eddy R, Philippart U, Lussiez A, Condeelis JS, van Rhee J, White F, Lauffenburger DA, Gertler FB. PTP1B-dependent regulation of receptor tyrosine kinase signaling by the actin-binding protein Mena. *Mol Biol Cell* 2015; 26: 3867-3878 [PMID: 26337385 DOI: 10.1091/mbc.E15-06-0442]
  - 64 Carmona G, Perera U, Gillett C, Naba A, Law AL, Sharma VP, Wang J, Wyckoff J, Balsamo M, Mosis F, De Piano M, Monypenny J, Woodman N, McConnell RE, Mouneimne G, Van Hemelrijck M, Cao Y, Condeelis J, Hynes RO, Gertler FB, Krause M. Lamellipodin promotes invasive 3D cancer cell migration via regulated interactions with Ena/VASP and SCAR/WAVE. *Oncogene* 2016; 35: 5155-5169 [PMID: 26996666 DOI: 10.1038/ncr.2016.47]
  - 65 Bravo-Cordero JJ, Magalhaes MA, Eddy RJ, Hodgson L, Condeelis J. Functions of cofilin in cell locomotion and invasion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 405-415 [PMID: 23778968 DOI: 10.1038/nrm3609]
  - 66 Murphy DA, Courtneidge SA. The 'ins' and 'outs' of podosomes and invadopodia: characteristics, formation and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 413-426 [PMID: 21697900 DOI: 10.1038/nrm3141]
  - 67 Eddy RJ, Weidmann MD, Sharma VP, Condeelis JS. Tumor Cell Invadopodia: Invasive Protrusions that Orchestrate Metastasis. *Trends Cell Biol* 2017; 27: 595-607 [PMID: 28412099 DOI: 10.1016/j.tcb.2017.03.003]
  - 68 Neel NF, Rossman KL, Martin TD, Hayes TK, Yeh JJ, Der CJ. The RalB small GTPase mediates formation of invadopodia through a GTPase-activating protein-independent function of the RalBP1/RLIP76 effector. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 1374-1386 [PMID: 22331470 DOI: 10.1128/MCB.06291-11]
  - 69 Pignatelli J, Tumbarello DA, Schmidt RP, Turner CE. Hic-5 promotes invadopodia formation and invasion during TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2012; 197: 421-437 [PMID: 22529104 DOI: 10.1083/jcb.201108143]
  - 70 DeClerck YA, Pienta KJ, Woodhouse EC, Singer DS, Mohla S. The Tumor Microenvironment at a Turning Point Knowledge Gained Over the Last Decade, and Challenges and Opportunities Ahead: A White Paper from the NCI TME Network. *Cancer Res* 2017; 77: 1051-1059 [PMID: 28209610 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1336]
  - 71 Ke Y, Bao T, Zhou Q, Wang Y, Ge J, Fu B, Wu X, Tang H, Shi



- Z, Lei X, Zhang C, Tan Y, Chen H, Guo Z, Wang L. Discs large homolog 5 decreases formation and function of invadopodia in human hepatocellular carcinoma via Girdin and Tks5. *Int J Cancer* 2017; 141: 364-376 [PMID: 28390157 DOI: 10.1002/ijc.30730]
- 72 Lucas JT Jr, Salimath BP, Slomiany MG, Rosenzweig SA. Regulation of invasive behavior by vascular endothelial growth factor is HGF1-dependent. *Oncogene* 2010; 29: 4449-4459 [PMID: 20498643 DOI: 10.1038/ncr.2010.185]
- 73 Eckert MA, Lwin TM, Chang AT, Kim J, Danis E, Ohno-Machado L, Yang J. Twist1-induced invadopodia formation promotes tumor metastasis. *Cancer Cell* 2011; 19: 372-386 [PMID: 21397860 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.036]
- 74 Rajadurai CV, Havrylov S, Zaoui K, Vaillancourt R, Stuibler M, Naujokas M, Zuo D, Tremblay ML, Park M. Met receptor tyrosine kinase signals through a cortactin-Gab1 scaffold complex, to mediate invadopodia. *J Cell Sci* 2012; 125: 2940-2953 [PMID: 22366451 DOI: 10.1242/jcs.100834]
- 75 Smith-Pearson PS, Greuber EK, Yogalingam G, Pendergast AM. Abl kinases are required for invadopodia formation and chemokine-induced invasion. *J Biol Chem* 2010; 285: 40201-40211 [PMID: 20937825 DOI: 10.1074/jbc.M110.147330]
- 76 Hoshino D, Branch KM, Weaver AM. Signaling inputs to invadopodia and podosomes. *J Cell Sci* 2013; 126: 2979-2989 [PMID: 23843616 DOI: 10.1242/jcs.079475]
- 77 Malek M, Kielkowska A, Chessa T, Anderson KE, Barneda D, Pir P, Nakanishi H, Eguchi S, Koizumi A, Sasaki J, Juvin V, Kiselev VY, Niewczas I, Gray A, Valayer A, Spensberger D, Imbert M, Felisbino S, Habuchi T, Beinke S, Cosulich S, Le Novère N, Sasaki T, Clark J, Hawkins PT, Stephens LR. PTEN Regulates PI(3,4)P2 Signaling Downstream of Class I PI3K. *Mol Cell* 2017; 68: 566-580.e10 [PMID: 29056325 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.024]
- 78 Di Martino J, Henriët E, Ezzoukhray Z, Goetz JG, Moreau V, Saltel F. The microenvironment controls invadosome plasticity. *J Cell Sci* 2016; 129: 1759-1768 [PMID: 27029343 DOI: 10.1242/jcs.182329]
- 79 Artym VV, Swatkoski S, Matsumoto K, Campbell CB, Petrie RJ, Dimitriadis EK, Li X, Mueller SC, Bugge TH, Gucuk M, Yamada KM. Dense fibrillar collagen is a potent inducer of invadopodia via a specific signaling network. *J Cell Biol* 2015; 208: 331-350 [PMID: 25646088 DOI: 10.1083/jcb.201405099]
- 80 Branch KM, Hoshino D, Weaver AM. Adhesion rings surround invadopodia and promote maturation. *Biol Open* 2012; 1: 711-722 [PMID: 23213464 DOI: 10.1242/bio.20121867]
- 81 Pan L, Zhao Y, Yuan Z, Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. *Springerplus* 2016; 5: 1094 [PMID: 27468395 DOI: 10.1186/s40064-016-2502-0]
- 82 Beaty BT, Sharma VP, Bravo-Cordero JJ, Simpson MA, Eddy RJ, Koleske AJ, Condeelis J.  $\beta$ 1 integrin regulates Arg to promote invadopodial maturation and matrix degradation. *Mol Biol Cell* 2013; 24: 1661-1675, S1-11 [PMID: 23552693 DOI: 10.1091/mbc.E12-12-0908]
- 83 Beaty BT, Wang Y, Bravo-Cordero JJ, Sharma VP, Miskolci V, Hodgson L, Condeelis J. Talin regulates moesin-NHE-1 recruitment to invadopodia and promotes mammary tumor metastasis. *J Cell Biol* 2014; 205: 737-751 [PMID: 24891603 DOI: 10.1083/jcb.201312046]
- 84 Bae YK, Kim A, Kim MK, Choi JE, Kang SH, Lee SJ. Fibronectin expression in carcinoma cells correlates with tumor aggressiveness and poor clinical outcome in patients with invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2013; 44: 2028-2037 [PMID: 23684510 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.03.006]
- 85 Choi JA, Lim IK. TIS21/BTG2 inhibits invadopodia formation by downregulating reactive oxygen species level in MDA-MB-231 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1657-1665 [PMID: 23907596 DOI: 10.1007/s00432-013-1484-3]
- 86 Oser M, Mader CC, Gil-Henn H, Magalhaes M, Bravo-Cordero JJ, Koleske AJ, Condeelis J. Specific tyrosine phosphorylation sites on cortactin regulate Nck1-dependent actin polymerization in invadopodia. *J Cell Sci* 2010; 123: 3662-3673 [PMID: 20971703 DOI: 10.1242/jcs.068163]
- 87 Magalhaes MA, Larson DR, Mader CC, Bravo-Cordero JJ, Gil-Henn H, Oser M, Chen X, Koleske AJ, Condeelis J. Cortactin phosphorylation regulates cell invasion through a pH-dependent pathway. *J Cell Biol* 2011; 195: 903-920 [PMID: 22105349 DOI: 10.1083/jcb.201103045]
- 88 Brisson L, Reshkin SJ, Goré J, Roger S. pH regulators in invadosomal functioning: proton delivery for matrix tasting. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 847-860 [PMID: 22673002 DOI: 10.1016/j.jecb.2012.04.004]
- 89 Pourfarhang KE, Bergman A, Gligorijevic B. ECM Cross-Linking Regulates Invadopodia Dynamics. *Biophys J* 2018; 114: 1455-1466 [PMID: 29590602 DOI: 10.1016/j.bpj.2018.01.027]
- 90 Siqueira AS, Pinto MP, Cruz MC, Smuczek B, Cruz KS, Barbuto JA, Hoshino D, Weaver AM, Freitas VM, Jaeger RG. Laminin-111 peptide C16 regulates invadopodia activity of malignant cells through  $\beta$ 1 integrin, Src and ERK 1/2. *Oncotarget* 2016; 7: 47904-47917 [PMID: 27323814 DOI: 10.18632/oncotarget.10062]
- 91 Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells - what challenges do they pose? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 497-512 [PMID: 24981363 DOI: 10.1038/nrd4253]
- 92 McFarlane S, McFarlane C, Montgomery N, Hill A, Waugh DJ. CD44-mediated activation of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin, cortactin and paxillin signaling underpins adhesion of basal-like breast cancer cells to endothelium and fibronectin-enriched matrices. *Oncotarget* 2015; 6: 36762-36773 [PMID: 26447611 DOI: 10.18632/oncotarget.5461]
- 93 Lagarrigue F, Dupuis-Coronas S, Ramel D, Delsol G, Tronchère H, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F. Matrix metalloproteinase-9 is upregulated in nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic lymphomas and activated at the cell surface by the chaperone heat shock protein 90 to promote cell invasion. *Cancer Res* 2010; 70: 6978-6987 [PMID: 20699364 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0861]
- 94 Rohan TE, Xue X, Lin HM, D'Alfonso TM, Ginter PS, Oktay MH, Robinson BD, Ginsberg M, Gertler FB, Glass AG, Sparano JA, Condeelis JS, Jones JG. Tumor microenvironment of metastasis and risk of distant metastasis of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 [PMID: 24895374 DOI: 10.1093/jnci/dju136]
- 95 Oktay MH, Jones JG. TMEM: a novel breast cancer dissemination marker for the assessment of metastatic risk. *Biomark Med* 2015; 9: 81-84 [PMID: 25689896 DOI: 10.2217/bmm.14.104]
- 96 Karagiannis GS, Goswami S, Jones JG, Oktay MH, Condeelis JS. Signatures of breast cancer metastasis at a glance. *J Cell Sci* 2016; 129: 1751-1758 [PMID: 27084578 DOI: 10.1242/jcs.183129]
- 97 Roh-Johnson M, Bravo-Cordero JJ, Patsialou A, Sharma VP, Guo P, Liu H, Hodgson L, Condeelis J. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation. *Oncogene* 2014; 33: 4203-4212 [PMID: 24056963 DOI: 10.1038/ncr.2013.377]
- 98 Pignatelli J, Goswami S, Jones JG, Rohan TE, Pieri E, Chen X, Adler E, Cox D, Maleki S, Bresnick A, Gertler FB, Condeelis JS, Oktay MH. Invasive breast carcinoma cells from patients exhibit MenaINV- and macrophage-dependent transendothelial migration. *Sci Signal* 2014; 7: ra112 [PMID: 25429076 DOI: 10.1126/scisignal.2005329]

- 99 Roussos ET, Goswami S, Balsamo M, Wang Y, Stobezki R, Adler E, Robinson BD, Jones JG, Gertler FB, Condeelis JS, Oktay MH. Mena invasive (Mena(INV)) and Mena11a isoforms play distinct roles in breast cancer cell cohesion and association with TMEM. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 515-527 [PMID: 21484349 DOI: 10.1007/s10585-011-9388-6]
- 100 Lucien F, Brochu-Gaudreau K, Arsenault D, Harper K, Dubois CM. Hypoxia-induced invadopodia formation involves activation of NHE-1 by the p90 ribosomal S6 kinase (p90RSK). *PLoS One* 2011; 6: e28851 [PMID: 22216126 DOI: 10.1371/journal.pone.0028851]
- 101 Mallawaarachy DM, Hallal S, Russell B, Ly L, Ebrahimkhani S, Wei H, Christopherson RI, Buckland ME, Kaufman KL. Comprehensive proteome profiling of glioblastoma-derived extracellular vesicles identifies markers for more aggressive disease. *J Neurooncol* 2017; 131: 233-244 [PMID: 27770278 DOI: 10.1007/s11060-016-2298-3]
- 102 Mu X, Wang X, Huang W, Wang RT, Essandoh K, Li Y, Pugh AM, Peng J, Deng S, Wang Y, Caldwell CC, Peng T, Yu KJ, Fan GC. Circulating Exosomes Isolated from Septic Mice Induce Cardiovascular Hyperpermeability Through Promoting Podosome Cluster Formation. *Shock* 2018; 49: 429-441 [PMID: 28650928 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000928]
- 103 Jerrell RJ, Parekh A. Matrix rigidity differentially regulates invadopodia activity through ROCK1 and ROCK2. *Biomaterials* 2016; 84: 119-129 [PMID: 26826790 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.028]
- 104 Chakraborty S, Lakshmanan M, Swa HL, Chen J, Zhang X, Ong YS, Loo LS, Akincilar SC, Gunaratne J, Tergaonkar V, Hui KM, Hong W. An oncogenic role of Agrin in regulating focal adhesion integrity in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6184 [PMID: 25630468 DOI: 10.1038/ncomms7184]
- 105 Chakraborty S, Njah K, Pobbati AV, Lim YB, Raju A, Lakshmanan M, Tergaonkar V, Lim CT, Hong W. Agrin as a Mechanotransduction Signal Regulating YAP through the Hippo Pathway. *Cell Rep* 2017; 18: 2464-2479 [PMID: 28273460 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.041]
- 106 Gu Z, Liu F, Tonkova EA, Lee SY, Tschumperlin DJ, Brenner MB. Soft matrix is a natural stimulator for cellular invasiveness. *Mol Biol Cell* 2014; 25: 457-469 [PMID: 24336521 DOI: 10.1091/mbc.E13-05-0260]
- 107 Parekh A, Weaver AM. Regulation of invadopodia by mechanical signaling. *Exp Cell Res* 2016; 343: 89-95 [PMID: 26546985 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.038]
- 108 Jerrell RJ, Parekh A. Cellular traction stresses mediate extracellular matrix degradation by invadopodia. *Acta Biomater* 2014; 10: 1886-1896 [PMID: 24412623 DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.058]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



# 常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性反流性食管炎的临床研究

廖卫民, 徐雷鸣

廖卫民, 江西省遂川县人民医院消化科 江西省吉安市 343900

徐雷鸣, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 上海市 200092

廖卫民, 副主任医师, 研究方向为胃食管反流病治疗.

作者贡献分布: 廖卫民负责课题设计并主导课题研究事项及论文写作; 徐雷鸣负责研究材料提供.

通讯作者: 廖卫民, 副主任医师, 343900, 江西省吉安市遂川县泉江镇吉安大道中段, 江西省遂川县人民医院消化科. q1363873zhekenx@163.com

收稿日期: 2018-12-24

修回日期: 2019-03-22

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-08

## Conventional treatment combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets for treatment of reflux esophagitis in elderly patients

Wei-Min Liao, Lei-Ming Xu

Wei-Min Liao, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Luanchuan County of Jiangxi Province, Ji'an 343900, Jiangxi Province, China

Lei-Ming Xu, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Wei-Min Liao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Luanchuan County of Jiangxi Province, Middle Ji'an Avenue, Qianjiang Town, Luanchuan County, Ji'an 343900, Jiangxi Province, China. q1363873zhekenx@163.com

Received: 2018-12-24

Revised: 2019-03-22

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-08

## Abstract BACKGROUND

Conventional treatment for reflux esophagitis (RE) is not very effective, because psychosocial factors have a certain impact on the disease progression and treatment outcome in RE patients. Exploring new treatments for RE on the basis of mental and psychological factors has become a hot spot in clinical research.

## AIM

To investigate the efficacy and safety of conventional therapy combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets in the treatment of elderly patients with RE.

## METHODS

A total of 120 elderly patients with RE who were treated at our hospital from October 2017 to October 2018 were enrolled. They were randomly divided into three groups (A, B, and C), with 40 cases in each group. Group A patients were treated with conventional therapy, group B patients were treated with conventional therapy combined with Rehabilitation New Fluid, and group C patients were treated with conventional therapy combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets. The clinical efficacy, reflux diagnostic questionnaire (RDQ) score, Hamilton anxiety scale (HAMA) score, Hamilton depression scale (HAMD) score, SF-36 score, and adverse reactions were compared among the three groups.

## RESULTS

The total effective rates of groups B and C were significantly higher than that of group A ( $P < 0.05$ ). After treatment, the RDQ score, HAMA score, and HAMD score of group C were significantly lower than those of groups A and B ( $P < 0.05$ ). After treatment, the physical



function, physical role, physical pain, and mental health scores of patients in group C were significantly higher than those of groups A and B ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Conventional treatment combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets has good clinical efficacy in the treatment of RE in elderly patients, which can effectively improve the clinical symptoms, depression and anxiety, and the quality of life of patients.

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

Key Words: Reflux esophagitis; Rehabilitation New Fluid; Flupentixol and melitracen tablets; Clinical efficacy; Quality of life; Psychology

Liao WM, Xu LM. Conventional treatment combined with Rehabilitation New Fluid and flupentixol and melitracen tablets for treatment of reflux esophagitis in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(9): 598-604  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/598.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.598>

## 摘要

### 背景

常规治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)疗效欠佳, 精神心理因素对RE患者的疾病进展和治疗效果有一定的影响, 在结合精神心理因素的基础上探究治疗RE的新方案成为临床研究的热点. 目的 探讨常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE的疗效和安全性.

### 方法

选取2017-10/2018-10期间在江西省遂川县人民医院接受治疗的RE患者120例, 根据随机数字表法将其分为A组、B组和C组, 每组均为40例. A组患者采用常规治疗, B组患者采用常规治疗联合康复新液进行治疗, C组患者采用常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗. 比较三组患者的临床疗效、胃食管反流性疾病诊断问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)评分、汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)评分、SF-36评分和不良反应.

### 结果

C组和B组的总有效率均高于A组( $P < 0.05$ ), 治疗后, C组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分低于B组和A组( $P < 0.05$ ), 治疗后, C组患者的生理功能、

生理职能、躯体疼痛、心理健康评分高于B组和A组( $P < 0.05$ ), 三组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ).

## 结论

常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的临床症状和抑郁、焦虑状态, 提升患者的生活质量.

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

关键词: 反流性食管炎; 康复新液; 氟哌噻吨美利曲辛片; 临床疗效; 生活质量; 心理

**核心提要:** 康复新液是治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的有效辅助用药, RE患者普遍存在抑郁、焦虑等精神心理问题, 且精神心理问题可影响患者的疾病进展和治疗效果, 本研究旨在探讨康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗老年性RE的疗效及安全性.

廖卫民, 徐雷鸣. 常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性反流性食管炎的临床研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(9): 598-604  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i9/598.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i9.598>

## 0 引言

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见的消化道疾病, 多发于中老年人群, RE患者的胃食管交界处的抗反流屏障减弱, 导致十二指肠和/或胃内容物等反流入食道, 反流物在食管中长时间暴露, 进而导致食道黏膜发生炎症、糜烂、溃疡<sup>[1]</sup>. 药物治疗是临床治疗RE的主要方法, 临床多采用促胃肠动力药物莫沙必利联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)进行治疗, 但有一部分患者在经过治疗后症状不能有效缓解, 进展为难治性反流性食管炎(refractory reflux esophagitis, RRE)<sup>[2]</sup>. 康复新液是美洲大蠊干提取液, 可内服外用, 具有通利血脉、养阴生肌的作用, 目前有大量临床研究显示<sup>[3,4]</sup>, 在常规治疗的基础上联合康复新液可有效提升治疗RE的临床疗效. 近年来, 精神心理因素对疾病和药物疗效的影响受到广泛的关注, 相关研究显示<sup>[5]</sup>, 大部分RE患者均存在抑郁、焦虑等负面情绪, 这些负面情绪是导致RE难以治愈的重要因素. 氟哌噻吨美利曲辛片是由盐酸氟哌噻吨和盐酸美利曲辛组成的复方制剂, 可有效治疗轻中度抑郁、焦虑<sup>[6]</sup>. 本研究旨在探讨常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE的疗效及安全性, 以为临床治疗老年性RE提供新的思路, 现将研究结果整理报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-10/2018-10期间在江西省遂川县人民医院接受治疗的RE患者120例, 纳入标准: (1)所有患者均符合RE的相关诊断标准<sup>[7]</sup>; (2)年龄>60周岁; (3)近期末采用抗抑郁、焦虑进行治疗; (4)本研究所有患者均已知晓本次研究内容, 并在知情同意书上签字. 排除标准: (1)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病者; (2)心、肝、肾等重要脏器功能不全者; (3)合并有其他消化道疾病者; (4)有上消化道手术史者; (5)对研究药物存在使用禁忌症者; (6)治疗依从性差, 未能按照医嘱进行治疗者; (7)存在认知功能障碍者. 根据随机数字表法将其分为A组、B组和C组, 每组均为40例. 三组患者的一般资料比较无明显差异( $P>0.05$ ), 具体数据如表1所示, 均衡可比. 本研究已通过我院伦理协会的批准.

**1.2 方法** A组患者采用常规治疗, 艾普拉唑肠溶片(丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字H20070256)2次/d, 10 mg/次, 枸橼酸莫沙必利片(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字H19990315)3次/d, 5 mg/次. B组患者采用常规治疗联合康复新液进行治疗, 康复新液(湖南科伦制药有限公司, 国药准字Z43020995)3次/d, 10 mg/次. C组患者采用常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗, 氟哌噻吨美利曲辛片(重庆圣华曦药业股份有限公司, 国药准字H20153122)1次/d, 1片/次. 所有患者均连续治疗4 wk, 在治疗期间均戒烟酒, 饮食宜低脂、低糖, 避免饱食.

**1.2.1 疗效评价:** 根据《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010)》中的标准进行疗效评价<sup>[8]</sup>, 痊愈: 治疗后患者的内镜积分为0分; 显效: 治疗后患者的内镜积分较治疗前减少2分; 有效: 治疗后患者的内镜积分较治疗前减少1分; 无效: 治疗后患者的内镜积分未减少甚至增加. 采用胃食管反流性疾病诊断问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)评价患者治疗前后的临床症状改善情况<sup>[9]</sup>, RDQ共包括反酸、反食、烧心和胸部不适4个方面, 每个方面根据发作频率给予0-5分, 同时根据严重程度给予0-5分, 总分最低为0分, 最高为40分, 得分越高说明病情越严重.

**1.2.2 焦虑、抑郁评估:** 在治疗前后采用汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)评价患者焦虑和抑郁的情况<sup>[10]</sup>, HAMA包括14个项目, 所有项目采用0-4分的5级评分法, 患者得分越高焦虑症状越明显. HAMD有17项、21项和24项3种版本, 本研究选用17项版本, 患者得分越高抑郁症状越明显.

**1.2.3 生活质量评估:** 在治疗前后采用SF-36量表评价患

者的生活质量<sup>[11]</sup>, SF-36量表总共包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能和心理健康8个维度, 得分越高代表该项状况越好.

**1.2.4 不良反应:** 观察患者在治疗过程中出现的不良反应.

**统计学处理** 采用SPSS 19.0软件进行统计分析, 计量资料经检验均符合正态分布, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD- $t$ 检验, 以率的形式表示计数资料, 进行 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 三组患者的胃镜疗效比较** 三组患者的总有效率整体比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), C组和B组的总有效率均高于A组( $P<0.05$ ), C组和B组的总有效率比较无明显差异( $P>0.05$ ), 具体数据如表2所示.

**2.2 三组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分比较** 治疗前, 三组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分整体比较无明显差异( $P>0.05$ ), 治疗后, 三组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分整体比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 治疗后, C组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分低于B组和A组, B组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分低于A组( $P<0.05$ ), 治疗后, 三组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分均低于治疗前( $P<0.05$ ), 具体数据如表3所示.

**2.3 三组患者的生活质量比较** 治疗前, 三组患者的SF-36量表各项评分整体比较无明显差异( $P>0.05$ ), 治疗后, 三组患者的总体健康、生命活力、社会功能、情感职能评分整体比较无明显差异( $P>0.05$ ), 治疗后, 三组患者的生理功能、生理职能、躯体疼痛、心理健康评分整体比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 治疗后, C组患者的生理功能、生理职能、躯体疼痛、心理健康评分高于B组和A组, B组患者的生理功能、生理职能、躯体疼痛、心理健康评分高于A组( $P<0.05$ ), 治疗后, 三组患者的SF-36量表各项评分均高于治疗前( $P<0.05$ ), 具体数据如表4所示.

**2.4 三组患者的不良反应比较** 治疗期间各组均未出现严重的不良反应. A组患者共出现1例腹痛腹泻、2例口干、1例头晕, 不良反应发生率为10.00%(4/40), B组患者共出现2例腹痛腹泻、2例口干, 不良反应发生率为10.00%(4/40), C组患者1例腹痛腹泻、3例口干、1例头晕, 1例失眠, 不良反应发生率为15.00%(6/40), 三组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.647, P = 0.724$ ). 三组患者的不良反应均较为轻微, 未经治疗自

表 1 三组患者的一般资料比较( $n = 40$ )

一般资料	A组	B组	C组	$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	68.57 ± 6.42	66.39 ± 5.18	67.53 ± 6.12	1.376	0.267
性别, $n$ (%)					
男	15 (37.50)	16 (40.00)	18 (45.00)	0.483	0.785
女	25 (62.50)	24 (60.00)	22 (55.00)		
病程 (mo)	5.69 ± 2.58	6.12 ± 1.37	5.94 ± 2.16	0.424	0.655
体质量指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	20.87 ± 1.26	20.69 ± 1.33	21.02 ± 1.28	0.544	0.582
文化程度, $n$ (%)					
小学	16 (40.00)	14 (35.00)	18 (45.00)	2.058	0.725
初中	14 (35.00)	18 (45.00)	12 (30.00)		
初中以上	10 (25.00)	8 (20.00)	10 (25.00)		
基础疾病, $n$ (%)					
高血压	10 (25.00)	12 (30.00)	11 (27.50)	0.251	0.882
糖尿病	8 (20.00)	9 (22.50)	12 (30.00)	1.182	0.554
高血脂	8 (20.00)	9 (22.50)	8 (20.00)	0.101	0.951
内镜分级, $n$ (%)				0.790	0.940
I级	16 (40.00)	14 (35.00)	15 (37.055)		
II级	16 (40.00)	16 (40.00)	14 (35.00)		
III级	8 (20.00)	10 (25.00)	11 (27.50)		

表 2 三组患者的胃镜疗效比较( $n = 40$ )

临床疗效	A组	B组	C组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
痊愈	8 (20.00)	10 (25.00)	12 (30.00)		
显效	9 (22.50)	12 (30.00)	16 (40.00)		
有效	12 (30.00)	12 (30.00)	10 (25.00)		
无效	11 (27.50)	6 (15.00)	2 (5.00)		
总有效率	29 (72.50)	34 (85.00) <sup>a</sup>	38 (95.00) <sup>a</sup>	9.183	0.010

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与A组比较。表 3 三组患者的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分比较(分) ( $n = 40$ )

指标	A组		B组		C组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RDQ评分	25.38 ± 4.12	6.54 ± 1.18 <sup>e</sup>	25.97 ± 3.61	5.28 ± 1.08 <sup>ae</sup>	25.15 ± 4.65	4.33 ± 1.16 <sup>ace</sup>
HAMA评分	24.58 ± 6.34	16.12 ± 2.68 <sup>e</sup>	24.12 ± 6.42	14.59 ± 2.47 <sup>ae</sup>	24.49 ± 5.97	12.03 ± 2.18 <sup>ace</sup>
HAMD评分	19.94 ± 4.31	10.54 ± 1.28 <sup>e</sup>	19.68 ± 4.67	9.39 ± 1.14 <sup>ae</sup>	19.25 ± 4.32	8.68 ± 1.24 <sup>ace</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与A组比较; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , 与B组比较; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与治疗前比较。RDQ: 胃食管反流性疾病诊断问卷; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表。

愈, 未出现停止用药的病例。

### 3 讨论

RE是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的常见类型, 由于近年来我国经济发展迅速, 人民的生活水平明显提高, 肥胖和吸烟人数明显上升, 导

致GERD的发病率呈逐渐增高的趋势<sup>[12]</sup>。RE患者会出现胸骨后烧灼感、胸痛、反酸等症状, 严重影响患者的生活质量。RE的具体发病机制尚未完全阐明, 主要与抗反流屏障的破坏、食管廓清功能受损有关, 患者胃食管交界处的抗反流屏障受到破坏, 导致出现反流现象, 然而正常情况下食管继发性蠕动即可清除大量反流物, 但



表 4 三组患者的生活质量比较( $n = 40$ )

指标	A组		B组		C组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	74.26 ± 4.35	78.54 ± 3.48 <sup>e</sup>	75.18 ± 3.92	81.26 ± 3.29 <sup>ae</sup>	75.15 ± 4.83	84.67 ± 4.63 <sup>ace</sup>
生理职能	70.54 ± 5.31	74.12 ± 4.53 <sup>e</sup>	71.63 ± 6.01	78.38 ± 5.27 <sup>ae</sup>	70.26 ± 5.38	82.06 ± 4.99 <sup>ace</sup>
躯体疼痛	63.45 ± 4.88	67.39 ± 5.03 <sup>e</sup>	64.21 ± 4.97	70.28 ± 5.24 <sup>ae</sup>	63.84 ± 4.62	76.97 ± 5.24 <sup>ace</sup>
总体健康	60.89 ± 7.94	71.08 ± 8.52 <sup>e</sup>	62.37 ± 6.88	72.19 ± 7.36 <sup>e</sup>	61.58 ± 7.26	73.61 ± 8.84 <sup>e</sup>
生命活力	70.63 ± 5.36	79.33 ± 6.74 <sup>e</sup>	71.51 ± 6.32	80.39 ± 5.94 <sup>e</sup>	70.89 ± 7.18	81.48 ± 6.86 <sup>ae</sup>
社会功能	81.32 ± 5.61	84.88 ± 4.19 <sup>e</sup>	80.25 ± 5.09	85.06 ± 5.38 <sup>e</sup>	80.67 ± 6.13	84.97 ± 6.34 <sup>e</sup>
情感职能	71.68 ± 4.26	76.69 ± 5.13 <sup>e</sup>	70.97 ± 4.53	77.56 ± 5.92 <sup>e</sup>	71.06 ± 4.95	77.84 ± 6.18 <sup>e</sup>
心理健康	57.86 ± 5.24	65.29 ± 7.21 <sup>e</sup>	58.12 ± 6.33	70.93 ± 5.89 <sup>ae</sup>	58.42 ± 6.57	75.45 ± 6.27 <sup>ace</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与A组比较; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , 与B组比较; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

RE患者的食管远端蠕动功能减弱, 导致食管对反流物的清除力下降, 进而使得反流物在食管中长时间暴露, 引发RE<sup>[13,14]</sup>。PPI是治疗RE的基础药物, 但有部分患者经PPI常规治疗或大剂量治疗后临床症状依然未见改善<sup>[15]</sup>, 因此探究更有效的治疗方案具有重要的临床意义。近年来, 临床医学模式已从传统的生物医学模式转变为生物-心理-社会模式, 临床越来越重视患者的心理因素对疾病进展和治疗效果的影响, 屈亚威等人的研究显示<sup>[16]</sup>, 精神心理因素是引发RRE的重要原因, 强调了在临床工作中应注意进行必要的心理疏导和治疗, 而周荣佳的研究显示<sup>[17]</sup>, 与年轻GERD患者相比, 老年GERD患者的心理问题更加严重。

本研究结果显示, 治疗后C组和B组的总有效率均高于A组, 且C组患者的RDQ评分低于B组和A组, B组患者的RDQ评分低于A组, 这说明常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的临床症状。艾普拉唑是新一代的PPI, 可有效抑制胃酸的分泌, 而莫沙必利是一种促胃肠动力药, 可通过刺激乙酸胆碱释放来增强食管蠕动及食道下括约肌的张力, 提高食管的廓清能力, 两种药物联合使用可在减少胃酸分泌的同时增强食管对反流物的清除力。康复新液的主要有效成分有多元醇类、肽类及黏糖氨酸等, 其中多元醇类和肽类可有效促进黏膜毛细血管新生和肉芽组织生长, 改善局部血液循环、促进创面的修复, 而黏糖氨酸可增强细胞免疫功能, 且具有抗炎作用, 可有效消除炎性水肿, 此外, 康复新液还可以在破损黏膜表面形成一层保护屏障, 进而减轻反流物对食道的损伤<sup>[18]</sup>。一项Meta分析显示<sup>[19]</sup>, 常规治疗联合康复新液治疗RE的疗效明显高于常规治疗(OR = 5.55, 95%CI: 2.15-14.31)。氟哌噻吨美利曲辛片商品名为黛力新, 其可通过抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取来改善患者的焦虑、抑郁

状态<sup>[20]</sup>, 本研究结果也显示, 治疗后C组患者的HAMA评分、HAMD评分低于B组和A组。目前精神心理因素在RE疾病进展中的具体作用机制尚不明确, 可能是通过神经-内分泌-免疫网络影响胃肠运动, 此外, 食管对于酸的敏感性较高也是引发RE的机制之一, 而精神心理因素可诱导食管上皮间隙扩张, 增加食管黏膜的高敏感状态<sup>[21]</sup>。本研究还显示, 治疗后, C组患者的生理功能、生理职能、躯体疼痛、心理健康评分高于B组和A组, 说明常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片可有效改善老年性RE患者的生活质量, 这可能与该治疗方案具有更好的临床疗效有关, 另一方面, Yang等人的研究显示<sup>[22]</sup>, GERD患者的生活质量与抑郁、焦虑评分存在明显的相关性, 因此可以推测氟哌噻吨美利曲辛片可有效改善患者的抑郁、焦虑状态也是提高患者生活质量的原因之一。在不良反应方面, 三组患者的不良反应均少而轻微, 可见常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE具有较好的安全性。

总之, 常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的临床症状和抑郁、焦虑状态, 提升患者的生活质量。临床应充分重视精神心理因素对RE的影响, 在治疗时应进行必要的心理疏导和治疗。然而精神心理因素对RE的具体影响机制尚不明确, 还有待进一步探讨, 此外本研究选取的病例数较少, 且为单中心研究, 所得结论还有待大样本量、多中心的研究进行验证。

文章亮点

实验背景

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见疾病, 有部分患者经过常规治疗后临床症状未出现改善, 进展

为难治性反流性食管炎。康复新液是治疗RE的有效辅助用药, RE患者普遍存在抑郁、焦虑等精神心理问题, 通过改善患者的精神心理问题可提高临床疗效。

### 实验动机

本研究主要分析了常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE的临床疗效和安全性, 以为临床治疗RE提供新的思路。

### 实验目标

观察常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片能否有效治疗老年性RE, 能否改善患者的胃食管反流性疾病诊断问卷(reflux diagnostic questionnaire, RDQ)评分、汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)评分能否提高患者的生活质量, 并分析该治疗方案的安全性。

### 实验方法

通过随机数表法将患者分为3组, 比较三组患者的临床疗效、不良反应以及治疗前后的RDQ评分、HAMA评分、HAMD评分、SF-36评分, 分析常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片对老年RE的治疗价值。

### 实验结果

本研究结果发现, 常规治疗联合康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年性RE有较好的临床疗效, 并可有效改善患者的抑郁、焦虑状态, 提升患者的生活质量, 且具有较好的安全性。这为临床治疗老年性RE提供了新的思路。

### 实验结论

本研究提出了采用康复新液与氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗老年性RE的治疗方案, 结果发现该治疗方案可有效改善患者的抑郁、焦虑状态, 提升患者的生活质量, 有较好的临床疗效和安全性。

### 展望前景

精神心理因素对RE的疾病进展和治疗效果有一定的影响, 临床应引起重视。本研究选取的病例数较少, 且为单中心研究, 所得结论还有待大样本量、多中心的研究进行验证。

## 4 参考文献

- Nam SY, Park BJ, Cho YA, Ryu KH, Choi IJ, Park S, Kim YW. Different effects of dietary factors on reflux esophagitis and non-erosive reflux disease in 11,690 Korean subjects. *J*

- Gastroenterol* 2017; 52: 818-829 [PMID: 27848027 DOI: 10.1007/s00535-016-1282-1]
- Adachi K, Mishiroy T, Tanaka S, Yoshikawa H, Kinoshita Y. A Study on the Relationship between Reflux Esophagitis and Periodontitis. *Intern Med* 2016; 55: 2523-2528 [PMID: 27629943 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6898]
- 马玉涛, 周连泉, 于辉. 康复新液联合盐酸伊托必利治疗反流性食管炎的疗效评价. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 137-138
- 赵新功, 王宇晖. 雷贝拉唑联合康复新液治疗反流性食管炎的临床研究. *西南国防医药* 2017; 27: 476-478 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.05.016]
- 陈霞. 反流性食管炎患者反流相关症状和精神心理症状特征的研究. *实用医院临床杂志* 2015; 12: 226-228 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015.05.085]
- 刘芳, 姚树坤, 王慧芬, 张艳丽, 杜时雨, 吴晓敏. 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规方法治疗难治性反流性食管炎的临床研究. *中日友好医院学报* 2016; 30: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2016.02.001]
- 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *胃肠病学* 2015; 20: 155-168 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.03.007]
- 危北海, 李岩, 陈治水. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010). *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 1550-1553
- Kaplan M, Tanoglu A, Sakin YS, Akyol T, Oncu K, Kara M, Yazgan Y. Landmark reading alterations in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms undergoing diagnostic gastroscopy. *Arab J Gastroenterol* 2016; 17: 176-180 [PMID: 27889322 DOI: 10.1016/j.ajg.2016.08.008]
- 王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2881-2885 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i18.2881]
- 熊光军. 疏肝降逆中药治疗反流性食管炎疗效及对胃动素、前列腺素的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 1854-1856 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.17.008]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, Nagahara A, Kawamura O, Iwakiri R, Ozawa S, Ashida K, Ohara S, Kashiwagi H, Adachi K, Higuchi K, Miwa H, Fujimoto K, Kusano M, Hoshihara Y, Kawano T, Haruma K, Hongo M, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 751-767 [PMID: 27325300 DOI: 10.1007/s00535-016-1227-8]
- 宋鸿寅, 薛寒冰. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性研究. *医学综述* 2016; 22: 4930-4935; 4936 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.039]
- 聂颖, 古赛. 抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗难治性反流性食管炎的疗效观察. *中国药房* 2014; 25: 910-912
- 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2015; 24: 1445-1447 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.12.011]
- 周荣佳. 不同年龄胃食管反流病患者发病危险因素分析. *医学综述* 2014; 20: 3423-3424 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.18.067]
- 顾丽萍, 张晓平. 康复新联合雷贝拉唑和莫沙比利治疗50例反流性食管炎的疗效观察. *华西药学杂志* 2016; 31: 220-220 [DOI: 10.13375/j.cnki.wjps.2016.02.037]
- 杨健筌, 李爽, 郭文, 李光明. 质子泵抑制剂联合康复新液对比质子泵抑制剂单药治疗反流性食管炎的Meta分析. *中成药* 2016; 38: 265-271 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.02.008]
- 汪春运. 黛力新的临床应用. *精神医学杂志* 2016; 29: 314-317 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.04.024]
- 周晓艳, 褚传莲. 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的

诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1-6 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i1.1]

22 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression

in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《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.



## 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领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto: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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq),  $\rho$  (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

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

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

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所



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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

