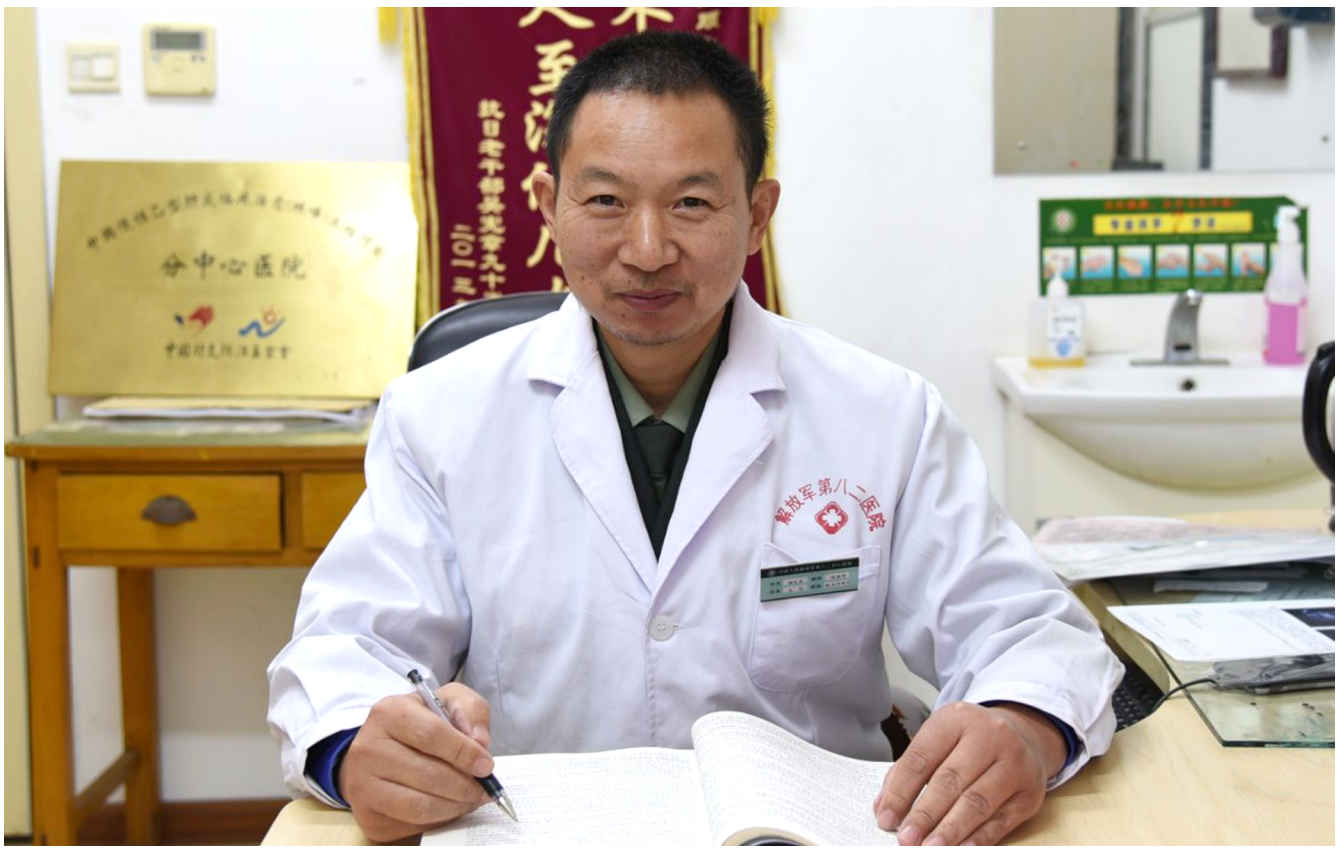
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 1 月 8 日　　第 28 卷　　第 1 期　　(Volume 28 Number 1)



1/2020

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 1 >
1

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年一月八日 第二十八卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年1月8日 第28卷 第1期 (总第645期)

述评

1 中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义

朱广辉, 桑毅婷, 李杰

基础研究

9 miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟

临床研究

18 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何刘

26 术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析

孟宪泽, 颜兵

研究快报

33 心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应

何碧霞, 李跃文, 洪月芬

病例报告

39 经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例

李晴, 郑庆芬, 刘冰焱, 刘丹

消　　息

8 《世界华人消化杂志》栏目设置
17 《世界华人消化杂志》外文字符标准
32 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
38 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

顾生旺, 主任医师, 蚌埠医学院副教授, 硕士生导师, 东部战区总医院原第八二医院感染肝病科主任, 从事临床工作33年, 南京军区181工程首批学科带头人, 淮安市533工程拔尖人才; 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 对各型肝炎糖皮质激素受体及淋巴细胞亚群、血清肝纤维化指标与肝组织病理与临床关系有较深入的研究, 擅长高黄疸肝炎, 低蛋白血症, AFP增高与早期肝癌的中西医结合治疗, 熟练开展腹水浓缩回输术150例次, 部分脾栓塞治疗脾功能亢进60例, 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 获全国中青年肝病科研优秀论文二等奖1项, 2000年度全军科技进步三等奖1项, 淮安市科技进步奖4项, 淮安市卫生新技术引进一二等奖3项. 2017年度全国优秀护肝大使, 2018年度科普达人, 2019年度肝胆相照–肝胆病在线公共服务平台–卓越贡献奖. 发表学术论文150余篇, 科普文章50多篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 李香; 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 2020-01-08
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
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

EDITORIAL

1 Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer

Zhu GH, Sang YT, Li J

BASIC RESEARCH

9 MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*

Wang GL, Hua CJ, Zhang XM, Fan HJ

CLINICAL RESEARCH

18 Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer

Tong XP, Lei XM, He L

26 Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer

Meng XZ, Yan B

RAPID COMMUNICATION

33 Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support

He BX, Li YW, Hong YF

CASE REPORT

39 Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula

Li Q, Zheng QF, Liu BR, Liu D

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gu Sheng-Wang, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu 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: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2020

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
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 1-8

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.1

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

述评 EDITORIAL

中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义

朱广辉, 桑毅婷, 李 杰

朱广辉, 桑毅婷, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

李杰, 教授, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473463, 81774289; 北京市科技计划项目, No. D161100005116004.

作者贡献分布: 本文由朱广辉与桑毅婷完成; 李杰审校.

通讯作者: 李杰, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区广安门内北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjieli2007@126.com

收稿日期: 2019-04-26
修回日期: 2019-07-04
接受日期: 2019-08-19
在线出版日期: 2020-01-08

Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer

Guang-Hui Zhu, Yi-Ting Sang, Jie Li

Guang-Hui Zhu, Yi-Ting Sang, Jie Li, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473463 and No. 81774289; Beijing Science and Technology Project, No. D161100005116004.

Corresponding author: Jie Li, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, No. 5, Beixiange, Guang'anmen, Xicheng District, Beijing 100053, China. drjieli2007@126.com

Received: 2019-04-26
Revised: 2019-07-04
Accepted: 2019-08-19

Published online: 2020-01-08

Abstract

Recent studies have shown that gastrointestinal microecology is closely related to the occurrence and development of gastrointestinal cancers and anti-tumor treatment efficacy, so effective regulation of gastrointestinal microecology plays an important role in the prevention and treatment of gastrointestinal cancers. Traditional Chinese medicine, adopting oral administration, can directly regulate gastrointestinal microecology. Traditional Chinese medicine can improve the precancerous condition and enhance the clinical efficacy of anti-tumor treatment *via* multiple mechanisms, such as improving the microecological structure of the gastrointestinal tract, protecting the gastrointestinal mucosal barrier, preventing the translocation of the flora, and enhancing the immune function of the gastrointestinal mucosa. Some research has shown that the imbalance of gastrointestinal microecology is closely related to spleen deficiency syndrome and damp-heat syndrome. The therapeutic principles of traditional Chinese medicine can be Jianpi Hewei and Qingre Qushi following the concept of "combination of disease and syndrome". It is of great significance to prevent and cure gastrointestinal tumors from a new perspective of regulating intestinal microecology. We hope of providing new strategies for the anti-tumor research of traditional Chinese medicine.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Gastrointestinal microecology; Traditional Chinese medicine treatment; Many ways; Clinical positioning; Combination of disease and

syndrome

Zhu GH, Sang YT, Li J. Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 1-8
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.1

摘要

近年的研究显示: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生发展及抗肿瘤治疗密切相关. 有效调节胃肠道微生态对防治胃肠道肿瘤具有重要作用. 中医药多采用口服进药方式, 可以直接发挥调节胃肠道微生态作用, 通过改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等多途径对胃肠道恶性肿瘤起到干预作用, 其中在改善癌前状态及联合抗肿瘤治疗提高临床疗效等方面可以发挥重要作用. 现代研究显示: 胃肠道微生态与脾虚证、湿热证关系密切, 中医药可以健脾和胃、清热祛湿为治则, 遵循“病证结合”的诊疗思维, 通过调节肠道微生态新视角防治胃肠道肿瘤具有重要意义, 希冀为中医药抗肿瘤研究提供新策略.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道肿瘤; 胃肠道微生态; 中医药治疗; 多途径; 临床定位; 病证结合

核心提要: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生发展及治疗关系密切. 中医药可以通过改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等多途径调节肠道微生态防治胃肠道肿瘤具有重要意义, 希冀为中医药抗肿瘤研究提供新策略.

朱广辉, 桑毅婷, 李杰. 中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 1-8
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.1

0 引言

人体具有复杂的微生态系统, 主要由细菌组成, 同时也包括病毒、真菌及其它微生物, 附着于器官黏膜表面, 其中肠道内的细菌包含500-1000个不同种属[1], 由于胃内的强酸环境会抑制细菌的生长和增殖, 因此胃内细菌的数量(10^{2-4} CFU/mL)明显低于结肠(10^{10-12} CFU/mL)等其它部位[2]. 生理情况下, 胃肠道内菌群形成动态平衡的微生态环境, 参与消化、代谢、免疫调节及维护黏膜防御等功能[3].

Li等[4]及Perez-Chanona等[5]通过研究发现胃肠道微生态在肿瘤的发生发展中起重要作用, 并且在多种抗肿瘤手段中, 良好的胃肠道微生态在提高疗效方面不可或缺. 有效调节胃肠道微生态可以对胃肠道肿瘤起到干预作用. 结合现代研究进展发现: 调节胃肠道微生态是中医药发挥作用的重要机制之一[6,7]. 此外, 陈润泽等[8]研究还发现胃肠道菌群可通过编码多种活性酶, 影响中药组分中的非碳水化合物小分子与碳水化合物在消化道中的代谢过程, 并且经菌群代谢转化后的成份可丰富药物疗效. 故探究中医药调节胃肠道微生态对治疗胃肠道恶性肿瘤具有重要的意义.

1 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的相关性

胃肠道微生态平衡的维持对胃肠道起到保护作用, 良好的胃肠道微生态可以帮助机体建立完整的多重屏障体系[9], 包括完整的上皮连接以及黏膜层、监视微生物入侵的免疫系统、适合的胃内pH值等[10]. 近年的研究显示胃肠道微生态失衡与胃肠道恶性肿瘤之间存在关联性[4,11].

1.1 胃肠道微生态结构改变伴随胃肠道恶性肿瘤的发生

随着胃肠道恶性肿瘤的发生, 胃肠道微生态发生失衡, 菌群出现种类及数量的改变. Ferreira等[12]对比分析胃癌患者与慢性胃炎患者的胃部菌群, 发现胃癌患者的胃部菌群多样性降低, 螺杆菌属丰度降低, 而其它特定肠道共生菌(包括梭杆菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门等)的丰度增加、亚硝化细菌显著增多, 提示胃部菌群的种属及生理活性不同, 从而介导局部发生不同程度的炎症反应甚至恶化病变. 当胃中存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)群时, 胃癌患者和肠上皮化生、慢性胃炎患者相比, 变形菌和螺杆菌明显降低, 而杆菌和链球菌类明显升高[13]. Tsoi等[14]通过研究分析128例大肠癌患者的粪便样本及259例大肠癌患者黏膜微生物群的宏基因组, 证实了肠道微生态失调与大肠癌的相关性, 并且发现厌氧消化链球菌在大肠癌患者粪便及黏膜中表达水平升高. 大肠癌发生时, 肠道菌群稳定性明显降低而多样性增加, Chen等[15]研究发现癌组织和癌旁组织的菌群结构相类似.

1.2 胃肠道菌群通过代谢产物促进胃肠道恶性肿瘤发展

胃肠道菌群通过代谢产物对胃肠道环境具有调节作用, 当胃肠道黏膜发生恶变时, 菌群的代谢产物对肿瘤组织也会产生影响. Smith等[16]发现正常肠道菌群在发酵膳食纤维时可产生丁酸, 其在诱导调节性T细胞(regulatory cell, Treg)的扩增、抗炎细胞因子的产生等方面具有明显作用, 并可以诱导组蛋白乙酰化, 促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖, 从而对胃肠道肿瘤具

有抑制作用[17]. 然而, 结肠癌患者的胃肠道中产生抑癌代谢物的细菌(如产丁酸菌)比健康人减少, 而产毒细菌则增多, 其代谢产物水平也随之升高[18]. Tegtmeyer等[19]和Hatakeyama等[20]研究发现*H. pylori*诱发胃癌可能与其分泌的蛋白酶及其毒力因子有关: *H. pylori*可分泌称作HtrA的蛋白酶, 进而切割紧密连接蛋白、闭合蛋白及上皮钙黏蛋白, 使胃上皮细胞保护层破坏, *H. pylori*毒力因子之一的细胞毒素相关抗原A(cytotoxin-associated gene A, CagA)进入宿主细胞中, 在宿主激酶的作用下获得酪氨酸磷酸化, 干扰信号转导通路调节细胞极性、炎症、增殖及凋亡, 增加胃癌发生的风险. Arkan[21]研究发现具核梭杆菌分泌的黏附素与E-钙黏蛋白可发生结合, 从而使结直肠癌细胞内的β-连环蛋白得到激活, 介导炎症发生, 而炎症继而加剧胃肠道微生态失衡, 加之由癌症会引起胃肠道黏膜屏障损坏, 有害微生物可转移入肿瘤组织, 进一步增加了肿瘤组织中炎症细胞因子的表达, 从而使病情进展[22].

肠道菌群产生毒性代谢产物可以对胃肠道黏膜上皮细胞DNA造成损伤, 引起基因突变或诱发染色体不稳定性, 导致恶性肿瘤的发生发展. 肠道内多数革兰阴性菌可产生细胞致死性肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT), 担任脱氧核苷酸酶的角色, 损伤宿主成纤维细胞的第9号染色体断臂c Ⅱ基因, 同时阻碍该基因的修复, 可导致结直肠癌[23]. 此外, 肠杆菌能产生活性氧、活性氮、精胺氧化酶等多种有毒代谢产物, 诱导胃肠黏膜细胞DNA损伤, 进而诱发胃肠道恶性肿瘤的发生[24].

1.3 胃肠道微生态参与免疫调节影响胃肠道恶性肿瘤

胃肠道微生态参与调节免疫环境, 有益菌群可诱导免疫T细胞和B细胞活化, 促进机体免疫应答[25,26]. 另外, 某些胃肠道内菌群还可通过诱导免疫, 促进炎症反应形成, 对肿瘤的发生发展产生影响, Geis等[27]研究表明产肠毒素脆弱拟杆菌可使Treg细胞扩增、IL-17分泌, 促使炎症反应发生, 小鼠可发生早期结肠肿瘤; 并且, 肠毒素脆弱拟杆菌可诱导骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)分化, 促进其向癌组织聚集, 抑制T细胞抗肿瘤免疫反应, 促进胃肠道恶性肿瘤的发生. 但Deng等[28]还发现脆弱拟杆菌可以增强巨噬细胞吞噬功能, 并促进巨噬细胞向M1表型极化, 促进抗肿瘤免疫反应的发生. 细胞因子IL-17主要由Th17细胞分泌, 也可由其它多种免疫抑制细胞(如MDSCs、肿瘤相关的巨噬细胞等)分泌, 其可通过多种途径促进肿瘤发生. 当胃肠道菌群发生失调, 可通过激活TLR-MyD88信号通路, 使肠道上皮细胞内的IL-17水平高表达, 抗凋亡分子Bcl-2和Bcl-xL水平也随之升高, 使肠道上皮细胞凋亡发生抑制, 促进肿瘤发生[29]. 近年来, 免疫治疗逐渐应用于胃肠道恶性肿瘤的治疗中, Routy等[30]及Dai等[31]研究表明胃肠道内菌群可对肿瘤的免疫治疗效果产生影响, 并可预测和改善免疫疗法不良反应.

此外, 有菌群可以通过激活免疫细胞释放促炎因子, 进而加快5-HT摄取、降低5-HT受体表达, 使5-HT信号减弱, 导致患者抑郁情绪的发生[32]. 崔娴淑等[33]研究证明抑郁情绪与胃肠道恶性肿瘤的发生发展存在相关性.

1.4 胃肠道微生态影响胃肠道恶性肿瘤的转移

维持胃肠道微生态平衡在防止胃肠道恶性肿瘤复发及转移方面也担任着重要的角色. 闫世贤等[34]研究发现*H. pylori*可能通过诱导胃癌细胞合成更多的Eph A2和Ephrin A1, 从而抑制E-cadherin蛋白的表达, 使胃癌细胞通过淋巴系统发生转移. Mima等[35]研究发现具核梭杆菌明显富集于患者胃肠道肿瘤组织中, 其丰度与淋巴结转移呈正相关.

2 中医药调节胃肠道微生态防治胃肠道肿瘤

中医强调的整体观与微生态理论强调的平衡与协调相一致[36]. 中医药微生态学作为一门新学科, 将中医药的发展与微生态理论相结合[37]. 中药可通过扶植有益菌、抑制致病菌及细菌移位的综合作用来调节胃肠道微生态[38].

2.1 中医药通过多途径调节胃肠道微生态以防治胃肠道恶性肿瘤

2.1.1 中医药改善胃肠道微生态结构: 胃肠道微生态正常作用的实现依赖于其结构的动态平衡, 即菌群数量及种类的维持, 当平衡被打破, 胃肠道微生态发生变化, 从而导致肿瘤的发生发展. 中医药可以通过恢复与维持其平衡, 达到干预肿瘤的目的. 龚梦鹃等[39]采用16S rRNA高通量测序技术分析藿香正气口服液对大鼠肠道菌群的影响, 发现藿香正气口服液可以促进有益菌恢复和抑制致病菌的生长, 从而对菌群产生具有抵抗氧化应激反应等作用的短链脂肪酸、维持肠黏膜屏障功能及降低炎症反应等方面产生影响. 于亚男[40]研究分析小檗碱改善肠道菌群紊乱及干预肠道恶性肿瘤的作用机制, 结果发现小檗碱可抑制调节肠道菌群结构, 降低具核梭杆菌的致肿瘤生成作用, 并且Liu等[41]发现小檗碱还可抑制脂多糖诱导的Toll-样受体4/肿瘤坏死因子-α活化和信号传导, 从而减少肠道恶性肿瘤发生率. Xu等[42]研究发现黄芪能显著增加双歧杆菌、布氏杆菌、梭状芽孢杆菌的丰度, 逆转肠道微生物群比例失衡, 达到优化肠道微环境的目的.

2.1.2 中医药保护胃肠道黏膜屏障, 防止菌群移位: 胃肠道菌群及其分泌的毒素或代谢产物可以穿越被破

坏的胃肠道黏膜屏障, 进入无菌组织或器官, 从而发生菌群移位. 有效保护胃肠道黏膜屏障, 可以起到干预菌群移位的目的. 刘翠英等[43]观察参苓白术散对小鼠肠黏膜紧密连接及MLCK/MLC通路的影响, 结果发现参苓白术散可以升高Occludin蛋白表达水平, 降低P65、MLCK、P-MLC等蛋白的表达水平, 提示通过抑制MLCK/MLC通路的激活调控肠道紧密连接蛋白, 从而达到保护胃肠道黏膜屏障的作用. 雷金艳等[44]通过研究发现, 鲜生地可以有效降低大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的损伤程度, 并可促进已经损伤的黏膜组织尽快恢复. Luo等[45]研究发现白芨能降低减轻大鼠肠上皮组织的损伤程度, 具有保护肠上皮屏障的作用. 王晓兵等[46]通过研究发现中药方剂(金银花、栀子、白芍、茵陈、枳实、丹参、生大黄、泽泻、广木香)可以明显降低AMS、DAO、D-乳酸等肠道黏膜屏障指标水平.

2.1.3 中医药增强胃肠黏膜免疫功能: 胃肠道菌群与肠道黏膜免疫之间相互作用, 胃肠道菌群促进或增强肠内外免疫功能形成, 肠道免疫也会反作用于肠道菌群. 肠道菌群可刺激sIgA分泌及黏蛋白的表达, 从而达到促进肠道上皮细胞发育、防止细胞凋亡的目的, 抑制肠道病原菌的定植, 促进免疫应答的产生[47]; 而sIgA分泌减少可导致细菌过度生长, 直接影响肠道菌群的组成及功能. 另外, 胃肠道微生物还可以通过产生短链脂肪酸促进Treg的形成[48]. 故增强胃肠道黏膜免疫功能, 可有效抑制胃肠道微生态失衡的发生, 降低胃肠道恶性肿瘤的发生率. 侯洪涛等[49]研究发现姜黄素可以通过增加肠道sIgA水平及改善肠黏膜氧化应激状态, 减轻疾病造成的肠黏膜屏障损伤. 蔺晓源等[50]和刘杰民等[51]研究发现健脾益肠散(黄芪、焦白术、太子参、木香、白豆蔻、败酱草等)可以降低大鼠结肠组织中CD40蛋白及其mRNA、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)蛋白及其mRNA的表达水平, 从而对大鼠肠黏膜起到了免疫保护作用, 降低了肠黏膜的病变程度.

2.2 中医药调节胃肠道微生态防治胃肠道恶性肿瘤的临床定位

2.2.1 改善癌前病变状态, 预防肿瘤发生: 世界卫生组织早在1978年就将慢性萎缩性胃炎定为胃癌的癌前状态, *H. pylori*感染是公认引起慢性萎缩性胃炎最重要的原因之一, 其可以促进胃黏膜上皮细胞凋亡, 进而刺激上皮细胞增殖或胃黏膜萎缩, 导致胃癌的发生[52,53], 有效根除*H. pylori*可防止胃黏膜萎缩和肠化生进一步发展, 并有可能得到逆转[54], 预防肿瘤的发生. 目前有大量研究显示中医药可以在根治*H. pylori*感染方面发挥作用. 王红妹[55]探究西医常规治疗联合菌蒲萸连方(煅瓦楞子15 g、蒲公英15 g、党参20 g、乌梅20 g、黄连0.3 g、猴头菌0.3 g、制吴茱萸0.3 g)对*H. pylori*感染的干预情况, 结果显示观察组(西药+中药)的临床有效率及*H. pylori*根除率(94.12%, 91.18%)高于对照组(西药)(75.76%, 72.73%)(P<0.05), 复发率(8.82%)低于对照组(27.72)(P<0.05), 且不良反应降低(P<0.05). 韩翠宁等[56]观察分析健脾通络汤(大枣10 g、炒白芍15 g、丹参20 g、黄连5 g、蜜甘草6 g、法半夏10 g、茯苓20 g、砂仁5 g等)辅助治疗脾胃虚寒型*H. pylori*阳性慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效, 结果发现治疗组(西药+中药)的总有效率(96.67%)优于对照组(西药)(76.67%)(P<0.05), 且治疗组患者病理组织积分改善情况明显优于对照组患者(P<0.05), 有效防止了恶变的发生.

我国专家共识[57]将包括腺瘤(包括锯齿状腺瘤)、腺瘤病(家族性腺瘤性息肉病以及非家族性腺瘤性息肉病)以及炎症性肠病相关的异型增生定义为结直肠癌前病变. 于鑫等[58]分析单纯腺瘤和增生性息肉及腺瘤患者体内肠道菌群的变化, 结果发现腺瘤患者肠道内的牙周病致病菌丰富度上升、益生菌丰富度下降, 良性病变患者肠道内的某些益生菌丰富度发生变化, 故提示可通过干预肠道微生态以改善癌前病变状态, 达到预防肠恶性肿瘤的目的. 张旖晴等[59]观察温肾健脾方(党参15 g、当归15 g、白术10 g、升麻10 g、附子10 g、大黄10 g)灌肠对于结肠息肉术后再发的预防效果及其对肠道菌群的影响, 结果发现观察组总有效率(86.54%)显著由于对照组(67.50%)(P<0.05); 并且观察组患者肠道内肠球菌、大肠杆菌菌落计数均低于对照组, 双歧杆菌、乳酸杆菌菌落计数高于对照组(P<0.05); 截止复查日, 观察组未见息肉复发, 对照组有3例复发.

2.2.2 联合西医抗肿瘤治疗手段, 改善症状, 提高生活质量: 中医药联合西医抗肿瘤治疗手段, 可在调节胃肠道微生态以增强疗效、改善患者生活质量等方面发挥作用, 为患者所接受.

中医药对胃肠道恶性肿瘤患者围手术期的干预, 可通过调节胃肠道微生态发挥作用. 黄河[60]分析中药通腑汤(生大黄30 g、芒硝10 g、厚朴15 g、炒枳实15 g)在术前进行肠道准备对结直肠癌术后肠道菌群的影响, 结果发现术后的中药干预组患者肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌种的减少量及大肠杆菌、葡萄球菌等致病菌增多量均低于对照组, 中药进行术前准备可有效维持肠道菌群平衡, 减少术后并发症发生. 魏俊等[61]观察甘草泻心汤(炒党参30 g、大枣30 g、炙甘草12 g、炒黄芩9 g、制半夏9 g, 干姜6 g、炒黄连3 g)对胃肠道肿瘤患者术后肠道菌群失调的影响, 结果发现研究组(手术+中药)患者的肠道菌群总失调率(5.88%)显著低于对照组(手术)(23.53%)(P<0.05); 下床活动时间及住院时间分别

较对照组显著缩短(P<0.05), 说明甘草泻心汤可改善肿瘤手术造成的胃肠道微生态失衡, 并有效降低术后并发症发生.

此外, 中医药通过调节放化疗造成的胃肠道微生态失衡, 可以降低副反应的发生, 增加患者对放化疗的耐受程度, 提高放化疗的效果. 吴娟等[62]探讨中药健脾养胃方(党参15 g、麸炒白术10 g、茯苓10 g、山药15 g、薏苡仁20 g、陈皮6 g等)加减联合胃癌化疗的肠道微生态学机制, 结果发现中药干预能够有效逆转化疗导致的肠道菌群变化, 降低了化疗所致恶心、呕吐等反应的发生率. 海艳洁等[63]研究健脾渗湿汤(党参、白术、茯苓、甘草、山药、扁豆、莲肉、薏苡仁等)对晚期大肠癌化疗患者肠道微生态的影响, 结果发现与单纯FOLFOX4方案化疗相比, 中药联合干预能通过显著增加双歧杆菌、乳杆菌的数量, 患者的泄泻症状明显改善. 在胃肠道微生态与放疗之间相互作用方面的研究, 发现菌群对放疗产生的辐射比较敏感, 与放疗产生的副作用之间存在相关性[64], 其中关于放疗引起放射性肠炎方面的研究较为多见[65]. 放射性肠炎发生时往往伴随着肠道菌群的失调[66], 在放疗期间对患者加用益生菌能明显使放射性肠炎的发生率降低[67], 肠道内菌群亦可通过分泌抗氧化物以减轻放射性肠炎[68]. 有动物研究[69]发现经过粪便移植治疗后发生肠道菌群改变的小鼠在进行放射干预后存活率更高, 并且毒性反应相对较弱. 雷妙[70]通过研究发现固肠止泻方(生黄芪、生白术、白茯苓、炒白芍、山药、荷叶、白头翁等)联合应用治疗急性放射性肠炎, 对比单用庆大霉素及地塞米松等西药更加有效. 李媛[71]进行参苓白术散加味口服联合保留灌肠(蒙脱石散+地塞米松)治疗急性放射性肠炎的临床观察, 结果发现联合应用在改善患者临床症状、促进肠道黏膜损伤恢复等方面均优于单用西药.

3 中医药调节胃肠道微生态的用药特点剖析

中医药以整体观及辨证论治为主要原则, 整体观强调“天-地-人”的对立及依存, “辨证”为中医药干预疾病的中心环节, 概括疾病病理变化的本质. 近年来, 有相关研究显示胃肠道微生态与中医证型存在相关性[72].

3.1 胃肠道微生态失衡相关的中医证型

脾主运化, 脾虚则见纳差、便溏、消瘦等消化功能障碍的症状, 进而导致胃肠道内菌群失调、微生态失衡, 而肠道菌群的失调又会影响饮食受纳, 加重脾虚症状, 形成恶性循环. 李星等[73]通过检索文献探讨胃癌的中医证型特点, 发现脾胃气虚、脾胃虚寒等证型出现频次排名靠前. 刘静等[74]通过文献检索亦发现肠癌证型以脾虚证最多见. 脾虚证与胃肠道微生态改变关系密切, 刘佳等[75]采用分子技术聚类分析了脾虚患者粪便的基因指纹特征, 结果发现脾虚证患者的肠道菌群指纹图谱发生了明显变化. 动物实验[76]亦显示脾虚证模型鼠造模后肠道菌群出现紊乱其多样性指数显著降低, 但经过健脾益气中药四君子汤治疗后, 肠道内菌群可恢复正常.

另外, 有学者[77]认为胃肠道微生态失衡与中焦湿热证(脾胃湿热证)存在共同的发病基础. 程明等[78]研究表明, 胃黏膜中*H. pylori*与乳酸杆菌数量改变及其相互作用所引起的微生态失衡与脾胃湿热证的发生存在相关性.

以上研究提示: 胃肠道微生态失衡与脾虚证、湿热证密切相关.

3.2 调节胃肠道微生态的主要治则及代表方药

陈彬等[79]探讨健脾解毒方(党参、生黄芪、生白术、猪苓、薏苡仁、八月札、野葡萄藤、红藤等)对脾虚荷瘤鼠移植瘤的抑制作用及肠道菌群的调节作用, 并分析两者之间的相关性, 结果发现脾虚组小鼠肠道菌群中拟杆菌门显著增多、厚壁菌门显著减少, 存在明显的菌群失调现象, 经中药干预后可得到明显改善, 并认为健脾解毒方抑制脾虚荷瘤鼠皮下瘤生长、提高$CD4^+/CD8^+$比例、减少炎症因子IL-17分泌等作用可能与其改善脾虚小鼠的肠道菌群失调相关. 有大量研究[80]发现健脾类中药含有多糖类、黄酮类、生物碱类等多种生物活性成分, 可从扶植有益菌生长、抑制有害菌生长、调节机体免疫能力、保护肠道黏膜等多方面调节胃肠道微生态, 并且胃肠道菌群可以帮助健脾类中药有效成分降解, 被机体吸收.

另外, 清热祛湿中药可以抑制胃肠道的有害菌群、调节菌群结构来发挥治疗作用: 如黄连是治疗湿热证的经典中药, 有动物研究[81]发现黄连素可以调节肠道菌群结构、减少肠道内毒素含量和改善肠黏膜屏障的功能.

结合以上研究显示: 中医药调节胃肠道微生态可以健脾和胃、清热祛湿为主要治则. 常见的健脾和胃中药有党参、黄芪、茯苓、白术、山药、薏苡仁、白扁豆等, 代表方有四君子汤、补中益气汤、参苓白术散等. 常见的清热祛湿中药有黄连、苍术、白头翁、苦参、茵陈蒿等, 代表方有八正散、二妙散、茵陈蒿汤等.

4 结论

大量研究显示: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生、发展关系密切. 中医药调节胃肠道微生态以干预胃肠道恶性肿瘤的途径包括改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等. 临床观察发现中医药调节胃肠道微生态在改善癌前阶段及联合现代抗肿瘤手段等方面对胃肠道恶

性肿瘤起到防治作用. 根据“病证结合”的诊疗思维, 中医证型与胃肠道微生态具有相关性, 脾虚证患者可出现胃肠道微生态失衡, 有效的健脾中药的应用, 可改善胃肠道微生态, 达到防治胃肠道恶性肿瘤的目的. 清热利湿中药的成分及活性对胃肠道微生态的结构与功能的影响, 可能是通过多靶点, 多途径的方式调控胃肠道微生态环境. 调节胃肠道微生态是中医药防治胃肠道肿瘤新的切入点, 但目前针对中医药通过调节胃肠道菌群直接作用于胃肠道恶性肿瘤的研究较少, 难以阐明其作用机制, 今后可以通过生物分子学、基因、免疫调控等研究来探讨其机制, 发掘新的抗肿瘤靶点或通路, 为阐明胃肠道微环境紊乱与恶性肿瘤之间的关系及中医药治疗提供研究新思路.

5 参考文献

1 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
2 Wang LL, Yu XJ, Zhan SH, Jia SJ, Tian ZB, Dong QJ. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4948-4952 [PMID: 24803806 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4948]
3 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
4 Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in Gastric Microbiota After H. Pylori Eradication and in Different Histological Stages of Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2017; 7: 44935 [PMID: 28322295 DOI: 10.1038/srep44935]
5 Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 2016; 39: 75-81 [PMID: 26820225 DOI: 10.1016/j.coi.2016.01.003]
6 葛巍, 王海燕, 张磊昌, 刘端勇, 左铮云. 论肠道菌群与中医”气”的相关性. 中华中医药学刊 2019; 37: 354-356 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.02.023]
7 袁圆. 扶正解毒方调控PDCD4抑制大肠癌上皮间质转化的机制研究. 北京: 北京中医药大学 2018
8 陈润泽, 李鹏飞, 胡雨奇, 许尧, 张利龙, 袁杰力, 李明. 肠道菌群在中药代谢中的作用. 中国微生态学杂志 2018; 30: 990-993 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201808029]
9 Goodman B, Gardner H. The microbiome and cancer. *J Pathol* 2018; 244: 667-676 [PMID: 29377130 DOI: 10.1002/path.5047]
10 鄢和新, 秦晨捷, 张会禄, 王红阳. 肠道微生态与肿瘤研究进展. 生命科学 2017; 29: 630-635 [DOI: 10.13376/j.cbls/2017086]
11 郭伯敏, 秦环龙. 肠道菌群在结直肠癌发生发展机制中的研究进展. 肠外与肠内营养 2014; 21: 114-118 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2014.02.019]
12 Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67: 226-236 [PMID: 29102920 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205]
13 Eun CS, Kim BK, Han DS, Kim SY, Kim KM, Choi BY, Song KS, Kim YS, Kim JF. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014; 19: 407-416 [PMID: 25052961 DOI: 10.1111/hel.12145]
14 Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, Sheng J, Nakatsu G, Ng SC, Chan AWH, Chan FKL, Sung JJY, Yu J. Peptostreptococcus anaerobius Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 1419-1433.e5 [PMID: 28126350 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.009]
15 Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39743 [PMID: 22761885 DOI: 10.1371/journal.pone.0039743]
16 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
17 Donohoe DR, Holley D, Collins LB, Montgomery SA, Whitmore AC, Hillhouse A, Curry KP, Renner SW, Greenwalt A, Ryan EP, Godfrey V, Heise MT, Threadgill DS, Han A, Swenberg JA, Threadgill DW, Bultman SJ. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov* 2014; 4: 1387-1397 [PMID: 25266735 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0501]
18 Zhang MM, Cheng JQ, Xia L, Lu YR, Wu XT. Monitoring intestinal microbiota profile: a promising method for the ultraearly detection of colorectal cancer. *Med Hypotheses* 2011; 76: 670-672 [PMID: 21310543 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.01.028]
19 Tegtmeyer N, Wessler S, Necchi V, Rohde M, Harrer A, Rau TT, Asche CI, Boehm M, Loessner H, Figueiredo C, Naumann M, Palmisano R, Solcia E, Ricci V, Backert S. Helicobacter pylori Employs a Unique Basolateral Type IV Secretion Mechanism for CagA Delivery. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 552-560.e5 [PMID: 29024645 DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.005]
20 Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 306-316 [PMID: 24629337 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008]
21 Arkan MC. The intricate connection between diet, microbiota, and cancer: A jigsaw puzzle. *Semin Immunol* 2017; 32: 35-42 [PMID: 28870704 DOI: 10.1016/j.smim.2017.08.009]
22 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
23 Guidi R, Guerra L, Levi L, Stenerlöw B, Fox JG, Josenhans C, Masucci MG, Frisan T. Chronic exposure to the cytolethal distending toxins of Gram-negative bacteria promotes genomic instability and altered DNA damage response. *Cell Microbiol* 2013; 15: 98-113 [PMID: 22998585 DOI: 10.1111/cmi.12034]
24 Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL, Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic Bacteroides fragilis-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
25 Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, Nutsch K, Lio CW, Santacruz N, Peterson DA, Stappenbeck TS, Hsieh CS. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature* 2011; 478: 250-254 [PMID: 21937990 DOI: 10.1038/nature10434]
26 Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, Gallagher MP, Cluff-Jones K, Magee JM, Panchakshari RA, Rodig SJ, Kepler

TB, Alt FW. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013; 501: 112-115 [PMID: 23965619 DOI: 10.1038/nature12496]
27 Geis AL, Fan H, Wu X, Wu S, Huso DL, Wolfe JL, Sears CL, Pardoll DM, Housseau F. Regulatory T-cell Response to Enterotoxigenic Bacteroides fragilis Colonization Triggers IL17-Dependent Colon Carcinogenesis. *Cancer Discov* 2015; 5: 1098-1109 [PMID: 26201900 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0447]
28 Deng H, Li Z, Tan Y, Guo Z, Liu Y, Wang Y, Yuan Y, Yang R, Bi Y, Bai Y, Zhi F. A novel strain of Bacteroides fragilis enhances phagocytosis and polarises M1 macrophages. *Sci Rep* 2016; 6: 29401 [PMID: 27381366 DOI: 10.1038/srep29401]
29 Song X, Gao H, Lin Y, Yao Y, Zhu S, Wang J, Liu Y, Yao X, Meng G, Shen N, Shi Y, Iwakura Y, Qian Y. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis. *Immunity* 2014; 40: 140-152 [PMID: 24412611 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.018]
30 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
31 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]
32 De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, Denou E, Silva MA, Santacruz A, Sanz Y, Surette MG, Verdu EF, Collins SM, Bercik P. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7735 [PMID: 26218677 DOI: 10.1038/ncomms8735]
33 崔娴淑, 迪吉, 洛嘉, 陈鸣. 癌症疾病进展患者焦虑和抑郁影响因素分析. 实用肿瘤杂志 2019; 34: 135-139 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.02.008]
34 闫世贤, 王大广, 陈羽佳, 刘恒昌, 徐越超. Hp感染的胃癌组织中Eph A2和Ephrin A1的表达与远处转移的关系. 医学与哲学 2016; 37: 63-66
35 Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, Kim SA, Masuda A, Nowak JA, Nosho K, Kostic AD, Giannakis M, Watanabe H, Bullman S, Milner DA, Harris CC, Giovannucci E, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Chan AT, Garrett WS, Huttenhower C, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 653-661 [PMID: 26181352 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377]
36 赵雯红, 肖颖, 王文举, 王慧洁, 郭嘉璇, 赵玉斌. 以人体微生态学诠释浊毒理论的内涵. 中医杂志 2018; 59: 185-190 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.03.002]
37 张红, 盖国忠, 张志强, 陈仁波. 中医药微生态学的构建与发展. 吉林中医药 2011; 31: 503-505 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2011.06.006]
38 张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3135-3138 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.28.001]
39 龚梦鹃, 李春苑, 巫圣乾, 王淑美, 梁生旺, 邹忠杰. 16S rRNA高通量测序研究藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠道菌群的影响. 中药新药与临床药理 2019; 30: 391-395 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.04.001]
40 于亚男. 大肠肿瘤发生中肠菌紊乱及小檗碱干预的研究. 上海交通大学 2014
41 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]
42 Xu N, Kan P, Yao X, Yang P, Wang J, Xiang L, Zhu Y. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice. *J Microbiol* 2018; 56: 838-846 [PMID: 30353470 DOI: 10.1007/s12275-018-8327-5]
43 刘翠英, 施家希, 黄娟, 施旭光, 张嘉骏, 武敬文. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠紧密连接及MLCK/MLC通路的影响. 中药材 2018; 9:1928-1932 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2018.09.036]
44 雷金艳, 贾建伟, 李秋伟, 郭丽颖. 鲜生地对肝损伤大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的影响. 山东医药 2012; 52: 28-30 [DOI: 10.1002/j.2637-496X.2012.tb00506.x]
45 Luo L, Zhou Z, Xue J, Wang Y, Zhang J, Cai X, Liu Y, Yang F. Bletilla striata polysaccharide has a protective effect on intestinal epithelial barrier disruption in TAA-induced cirrhotic rats. *Exp Ther Med* 2018; 16: 1715-1722 [PMID: 30186392 DOI: 10.3892/etm.2018.6430]
46 王晓兵, 张湛, 张琳琳. 中药方剂内服外敷联合西药对重症急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障指标、凝血指标的影响. 中国中医急症 2018; 27: 2008-2010
47 Natividad JM, Petit V, Huang X, de Palma G, Jury J, Sanz Y, Philpott D, Garcia Rodenas CL, McCoy KD, Verdu EF. Commensal and probiotic bacteria influence intestinal barrier function and susceptibility to colitis in Nod1-/-; Nod2-/- mice. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1434-1446 [PMID: 22162005 DOI: 10.1002/ibd.22848]
48 Ince MN, Blazar BR, Edmond MB, Tricot G, Wannemuehler MJ. Understanding Luminal Microorganisms and Their Potential Effectiveness in Treating Intestinal Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 194-201 [PMID: 26457381 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000599]
49 侯洪涛, 裘艳梅, 冯佳, 蔡聪会, 张建, 胡义亭. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病大鼠肠道sIgA及氧化应激的影响. 广东医学 2018; 39: 1133-1136 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20180508.011]
50 蔺晓源, 余星, 雷贵玥, 李志远, 古娟, 王敏, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织HSP70表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 91-96 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220091]
51 刘杰民, 张瑜, 古娟, 钟日君, 王敏, 赵琦, 蔺晓源. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠CD40表达的影响. 中医药信息 2018; 35: 5-8 [DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180137]
52 Caviglia GP. L-arginine, apoptosis and gastric cancer: any role for Helicobacter pylori? *Panminerva Med* 2015; 57: 217 [PMID: 26824735]
53 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
54 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 任建林, 李延青, 陈晓宇, 吕农华, 陈萦晅, 吕宾.中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学 2017; 22: 670-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.11.007]
55 王红妹. 中西医结合治疗幽门螺旋杆菌感染性胃病效果探讨. 中外医疗 2018; 37: 164-166 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.35.164]
56 韩翠宁, 王礼凤. 健脾通络汤辅助治疗脾胃虚寒型Hp阳性慢性

萎缩性胃炎60例临床观察. 四川中医 2017; 35: 108-111
57 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识. 中国实用内科杂志 2015; 35211-35227
58 于鑫, 张永镇, 于恩达, 王娜, 帅群, 闫飞虎, 蒋露芳, 王和兴, 刘健翔, 陈跃, 李兆申, 蔡全才, 姜庆五. 结直肠腺瘤与息肉患者肠道菌群变化的病例对照研究. 复旦学报(医学版) 2018; 45: 658-663 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.05.009]
59 张旖晴, 郭宇, 许爱丽, 刘涛, 孙晓红, 张晓红, 魏玮. 中药温肾健脾方灌肠防治结肠息肉术后再发预防效果及其对患者肠道菌群影响. 辽宁中医药大学学报 2018; 20:176-178 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.10.046]
60 黄河. 通腑汤肠道准备对结直肠癌术后肠道菌群的影响. 山东医药 2016; 56: 62-63 [DOI: 10.1007/s35144-016-0127-2]
61 魏俊, 童仕伦. 甘草泻心汤对胃肠道肿瘤术后肠道菌群失调及血清白介素的影响. 四川中医 2016; 34: 85-88
62 吴娟, 滕钰浩, 董伟, 王瑞平, 詹璞, 张军峰. 健脾养胃方加减对胃癌化疗患者肠道菌群的影响. 中医杂志 2019; 6: 497-502 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.06.011]
63 海艳洁, 卢林, 丁艳波. 健脾渗湿汤对晚期大肠癌患者肠道微生态的影响. 中国药师 2010; 13: 1545-1547 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2010.11.003]
64 Timko J. Effect of probiotics on the fecal microflora after radiotherapy: a pilot study. *Indian J Pathol Microbiol* 2013; 56: 31-35 [PMID: 23924555 DOI: 10.4103/0377-4929.116145]
65 Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 501-513 [PMID: 14585260 DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6]
66 Seal M, Naito Y, Barreto R, Lorenzetti A, Safran P, Marotta F. Experimental radiotherapy-induced enteritis: a probiotic interventional study. *J Dig Dis* 2007; 8: 143-147 [PMID: 17650226 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00301.x]
67 Visich KL, Yeo TP. The prophylactic use of probiotics in the prevention of radiation therapy-induced diarrhea. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14: 467-473 [PMID: 20682502 DOI: 10.1188/10.CJON.467-473]
68 Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fotiadis C, Stoidis CN. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation-induced enteritis and colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 285-294 [PMID: 20632107 DOI: 10.1007/s10620-010-1307-1]
69 Cui M, Xiao H, Li Y, Zhou L, Zhao S, Luo D, Zheng Q, Dong J, Zhao Y, Zhang X, Zhang J, Lu L, Wang H, Fan S. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 448-461 [PMID: 28242755 DOI: 10.15252/emmm.201606932]
70 雷妙. 固肠止泻方治疗急性放射性直肠炎的临床研究. 河北省: 河北大学 2016
71 李媛. 参苓白术散加味口服联合保留灌肠治疗急性放射性肠炎的临床观察. 湖南省: 湖南中医药大学 2018
72 吴佳佳, 李晓娟, 陈家旭. 肠道微生态与中医证候的相关性研究概况. 中医杂志 2018; 59: 1247-1251 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.019]
73 李星, 樊巧玲. 胃癌中医辨证与方药应用的文献研究. 中医杂志 2017; 58: 693-696 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.08.016]
74 刘静, 张军, 朱琦.中医药治疗大肠癌辨证用药分析. 辽宁中医杂志 2006; 9:1166-1167 [DOI: 10.13192/j.ljtcm.2006.09.114.liuj.088]
75 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 吴春福, 杨静玉, 李晓波. 老年脾虚患者肠道菌群16Sr DNA变性梯度凝胶电泳分析. 中华中医药杂志 2010; 25: 1566-1569
76 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响. 中国中西医结合杂志 2009; 29: 825-827 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2009.09.014]
77 张玉佩, 杨钦河, 邓远军, 何毅芳, 孔怡琳. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议. 中医杂志 2016; 57: 2094-2096 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.007]
78 程明, 胡玲, 劳绍贤. 幽门螺杆菌和乳酸杆菌菌群失调与慢性胃病脾胃湿热证发病的关系. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1273-1275 [DOI: 10.7661/CJIM.2011.9.1273]
79 陈彬, 孙珏, 梁芳, 徐可, 万光升, 袁旭. 健脾解毒方对脾虚证荷瘤小鼠肠道菌群的调节作用. 上海中医药杂志 2018; 52: 81-85 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2018.01.025]
80 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展. 中国中医药信息杂志 2018; 25: 137-140 [DOI: 10.1159/000488968]
81 许建慧. 小檗碱抑制高脂诱导的大鼠代谢性内毒素血症及其机制的研究. 上海市: 第二军医大学 2013

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 9-17

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.9

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟, 金华市中心医院金西院区婺城区第一人民医院内科 浙江省金华市 321075

汪根良, 副主任医师, 研究方向为消化内科与心血管疾病诊治.

作者贡献分布: 汪根良与华崇俊所作贡献均等; 此课题由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟设计; 研究过程由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟操作完成; 研究所用试剂及分析工具由张向明提供; 数据分析由汪根良, 华崇俊及张向明完成; 本论文写作由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟完成.

通讯作者: 汪根良, 副主任医师, 321075, 浙江省金华市汤溪镇琳湖路, 金华市中心医院金西院区婺城区第一人民医院内科. 13982384@qq.com

收稿日期: 2019-11-29
修回日期: 2019-12-20
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*

Gen-Liang Wang, Chong-Jun Hua, Xiang-Ming Zhang, Hong-Juan Fan

Gen-Liang Wang, Chong-Jun Hua, Xiang-Ming Zhang, Hong-Juan Fan, Department of Internal Medicine, The First People's Hospital of Wucheng District, Jinxi Central Hospital, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Gen-Liang Wang, Deputy Chief Physician, Department of Internal Medicine, The First People's Hospital of Wucheng District, Jinxi Central Hospital, Jinhua Central Hospital, Linhu Road, Tangxi Town, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China. 13982384@qq.com

Received: 2019-11-29
Revised: 2019-12-20
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

MicroRNA-132-3p (miR-132-3p) is under-expressed in tumors, but the regulatory mechanism of miR-132-3p in the development of gastric cancer (GC) has not yet been elucidated. Starbase target gene prediction indicated that *Gab2* may be a target gene of miR-132-3p. We hypothesized that miR-132-3p may affect the proliferation, migration, and invasion of GC cells by regulating *Gab2* expression.

AIM

To investigate the regulatory effect of miR-132-3p on *Gab2* expression and its effects on the proliferation, migration, and invasion of GC cells.

METHODS

The expression levels of miR-132-3p and *Gab2* in normal gastric mucosal epithelial cell line GES1 and human GC cell lines SGC-7901, MKN45, and BGC-823 were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot. BGC-823 cells were then used in subsequent studies. MiR-132-3p mimic (miR-132-3p group), negative control (miR-NC group), miR-132-3p and pcDNA (miR-132-3p + pcDNA group), and miR-132-3p and pcDNA-Gab2 (miR-132-3p + pcDNA-Gab2 group) were then transfected into BGC-823 cells, and the transfection efficiency was verified by qRT-PCR and Western blot. MTT assay was used to measure the survival rate of each group, and Transwell assay was performed to detect cell migration and invasion. Starbase prediction showed that *Gab2* is a potential target gene of miR-132-3p. BGC-823 cells were then transfected with luciferase reporter vectors carrying the 3′-UTR of wild-type *Gab2* gene and miR-132-3p target sequence mutant vector and corresponding miRNA. Dual luciferase reporter assay was used to detect luciferase activity. The expression levels of CyclinD1, N-cadherin, P21, and E-cadherin were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with GES1 cells, the expression levels of miR-132-3p in SGC-7901, MKN45, and BGC-823 cells were significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression level of *Gab2* was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the miR-NC group, the cell survival rate of the miR-132-3p group was significantly decreased ($P < 0.05$), the number of migrated cells and the number of invading cells were significantly decreased ($P < 0.05$), the expression levels of CyclinD1 and N-cadherin were significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of P21 and E-cadherin protein were significantly increased ($P < 0.05$). Dual luciferase reporter experiments confirmed that miR-132-3p could target the *Gab2* gene. Compared with the miR-132-3p + pcDNA group, the cell survival rate of the miR-132-3p + pcDNA-Gab2 group was significantly increased ($P < 0.05$), the number of migrated cells and the number of invading cells were significantly increased ($P < 0.05$), the expression levels of CyclinD1 and N-cadherin protein were significantly increased ($P < 0.05$), and the expression levels of P21 and E-cadherin protein were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-132-3p can inhibit the proliferation, migration, and invasion of GC cells by targeting *Gab2*.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-132-3p; *Gab2*; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Wang GL, Hua CJ, Zhang XM, Fan HJ. MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 9-17
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/9.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.9

摘要

背景

miR-132-3p在肿瘤中呈低表达, 但miR-132-3p在胃癌(gastric cancer, GC)发生过程中的调控机制尚未阐明. Starbase靶基因预测显示*Gab2*可能是miR-132-3p的靶基因. 本研究假设miR-132-3p可能通过调控*Gab2*表达从而影响GC细胞增殖、迁移及侵袭.

目的

探讨miR-132-3p对*Gab2*表达的调控作用及其对GC细胞增殖、迁移及侵袭的影响.

方法

采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)与蛋白免疫印迹法(Western blot)分别检测正常胃黏膜上皮细胞系GES1与人GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p、Gab2的表达水平; 以BGC-823细胞为研究对象, 利用脂质体转染法分别将miR-132-3p模拟物(miR-132-3p组)、阴性对照(miR-NC组)、miR-132-3p与pcDNA (miR-132-3p+pcDNA组)、miR-132-3p与pcDNA-Gab2(miR-132-3p+pcDNA-Gab2组)转染至BGC-823细胞, 通过qRT-PCR、Western blot验证转染效果. 甲基噻唑基四唑检测各组细胞存活率; Transwell小室实验检测各组细胞迁移及侵袭; Starbase预测*Gab2*为miR-132-3p的靶基因, 分别将野生型*Gab2*基因3'UTR荧光素酶报告基因载体与miR-132-3p靶序列突变型载体及相应的miRNA转染至BGC-823细胞, 双荧光素酶报告实验检测荧光素酶活性; Western blot检测细胞周期蛋白1(CyclinD1)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、P21、上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达量.

结果

与GES1细胞相比, SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), *Gab2*的表达水平显著升高($P<0.05$); 与miR-NC组相比, miR-132-3p组细胞存活率显著降低($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著减少($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著降低($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白表达水平显著升高($P<0.05$); 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向调控*Gab2*基因; 与miR-132-3p+pcDNA组相比, miR-132-3p+pcDNA-Gab2组细胞存活率显著升高($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著增多($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白表达水平显著降低($P<0.05$).

结论

miR-132-3p能够通过靶向调控*Gab2*而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-132-3p; *Gab2*; **胃癌**; **增殖**; **迁移**; **侵袭**

核心提要: miR-132-3p在胃癌中表达下调, *Gab2*表达上调, 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向调控*Gab2*基因, miR-132-3p过表达可通过干扰*Gab2*表达从而抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭.

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟. miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 9-17
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/9.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.9

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见恶性肿瘤之一, 近年来, 我国GC发病率逐年上升, 由于GC早期症状较为隐匿导致患者确诊时已处于进展期或晚期导致患者预后不良[1]. 目前GC发病机制尚未阐明, 因而探究GC发病机制及其相关分子标志物有助于提高治疗效果及改善患者预后. miRNA可通过下调靶基因表达从而参与肿瘤发生及发展过程, 研究表明部分miRNA在GC中异常表达并可能作为GC诊断及治疗的潜在靶点[2-4]. miR-132-3p在膀胱癌细胞中呈低表达, 环状RNA DOCK1可通过靶向抑制miR-132-3p表达进而促进膀胱癌进展[5]. 研究表明miR-132-3p在GC中表达下调并可增加GC发生风险[6,7]. 但miR-132-3p在GC发生及发展过程中的作用机制尚未阐明. Starbase靶基因预测显示*Gab2*可能是miR-132-3p的靶基因, 研究表明*Gab2*在结直肠癌细胞中表达上调并可促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭[8]. 但miR-132-3p是否可通过调控*Gab2*表达从而参与GC发生及发展过程尚未可知. 本研究分析miR-132-3p、*Gab2*在GC中的表达情况, 探究miR-132-3p过表达对GC细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响, 通过双荧光素酶报告实验检测miR-132-3p对*Gab2*的靶向调控作用, 分析miR-132-3p影响GC增殖、迁移及侵袭的可能分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常胃黏膜上皮细胞系GES1与人GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823均购自美国ATCC公司. 杜氏改良培养基(DMEM)、胎牛血清与胰蛋白酶购自美国Gibco公司; Lipofectamine2000与Trizol购自美国Invitrogen公司; 反转录试剂盒、荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒购自北京天根生化科技有限公司; miR-132-3p模拟物(mimics)及其阴性对照(miR-NC)、miR-132-3p特异性寡核苷酸抑制剂(anti-miR-132-3p)及其阴性对照(anti-miR-NC)购自广州锐博生物科技有限公司; pcDNA3.1购自上海索宝生物科技有限公司; 甲基噻唑基四唑(methylthiazolyl tetrazolium, MTT)购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; Transwell小室购自上海宇进生物科技有限公司; Matrigel基质胶购自美国BD公司; RIPA裂解液购自北京全式金生物技术有限公司; 二喹啉甲酸(bicinchoninicacid, BCA)蛋白定量检测试剂盒购自美国Sigma-Aldrich公司; 兔抗人*Gab2*抗体购自上海士锋生物科技有限公司; 兔抗人细胞周期蛋白1(CyclinD1)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、P21、上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)抗体购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染及实验分组: 人正常胃黏膜上皮细胞系GES1与GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823放入含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养, 置于37 ℃、5%CO_2培养箱培养, 细胞传代培养. 取对数生长期BGC-823细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后制备细胞悬液, 接种于6孔板, 待细胞生长融合至70%时进行转染, 实验分组: NC组(未进行转染的BGC-823细胞)、miR-NC组(miR-NC转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p组(miR-132-3p mimics转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p+pcDNA组(miR-132-3p mimics与pcDNA共转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p+pcDNA-Gab2组(miR-132-3p mimics与pcDNA-Gab2共转染至BGC-823细胞), 严格按照Lipofectamine2000说明书进行转染, 各组细胞转染前2 h更换为不含血清的培养基, 转染6 h后更换为DMEM完全培养基, 继续培养48 h收集细胞.

1.2.2 实时荧光定量PCR检测细胞中miR-132-3p、*Gab2* mRNA的表达水平: 采用Trizol法提取GES1、SGC-7901、MKN45、BGC-823与转染后BGC-823细胞总RNA, 应用Nanodrop2000c超微量分光光度计检测RNA浓度, 选取RNA OD_{260}/OD_{280}处于1.8-2.0之间. 根据反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA. miR-132-3p正向引物5'-TTAAATGTCACTCCCCGCCT-3', 反向引物5'-TGCCCATTTCTCTTCCTCGT-3'; U6正向引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', 反向引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGT ATTC-3'; *Gab2*正向引物5'-GTGGGGGATCTGAATGTTTTTATG-3', 反向引物5'-GCCCCAGGGTAGAATGAAACG-3'; GAPDH正向引物5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 反向引物5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'. 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成. 参照荧光定量PCR试剂盒配置实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)反应体系, 置于ABI 7500荧光定量PCR仪检测miR-132-3p、*Gab2* mRNA相对表达量, 反应条件: 95 ℃ 2 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 共40次循环. miR-132-3p以U6为内参, Gab2以GAPDH为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-132-3p、*Gab2* mRNA的表达水平.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 收集各组转染后的BGC-823细胞接种于96孔板(100 μL/孔), 每组设置3个复孔, 于转染48 h时每孔加入MTT溶液20 μL(质量浓度5 mg/mL), 置于37 ℃恒温培养箱培养4 h, 离心5 min(室温条件下, 1300 r/min转速)后弃上清, 每孔加入150 μL二甲基亚砜, 室温避光孵育5 min, 应用酶标仪检测各孔吸光度值, 计算细胞存活率(%) = (各实验组OD值-空白对照组OD

值)/(正常对照组OD值-空白对照组OD值)×100%. 实验重复3次.

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭: 细胞迁移实验: 收集各组BGC-823细胞(5×10^4个/mL)接种于Transwell小室的上室(200 μL/孔), Transwell小室的下室加入含有10%胎牛血清的培养液(600 μL/孔), 置于37 ℃恒温培养箱培养24 h, PBS洗涤, 多聚甲醛固定20 min, PBS洗涤, 0.1%结晶紫染液染色10 min, 显微镜下观察迁移细胞数. 细胞侵袭实验: 采用培养液(4 ℃)稀释Matrigel基质胶, 取Matrigel基质胶稀释液加入Transwell小室的上室(40 μL/孔), 后续实验步骤同细胞迁移实验, 显微镜下观察侵袭细胞数.

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测miR-132-3p与*Gab2*靶向关系: Starbase预测显示*Gab2*的3'UTR含有miR-132-3p的互补序列, 将含有结合位点的3'UTR区序列插入荧光素酶报告基因载体构建野生型报告基因载体WT-Gab2, 利用基因突变技术将结合位点进行突变, 将含有突变位点的3'UTR区序列插入荧光素酶报告基因载体构建突变型报告基因载体MUT-Gab2, 取对数生长期BGC-823细胞, 分别将WT-Gab2、MUT-Gab2与miR-NC、miR-132-3p mimics转染至BGC-823细胞, 置于37 ℃恒温培养箱培养, 转染方法参照Lipofectamine2000转染试剂说明书, 继续培养48 h后收集细胞检测相对荧光素酶活性. 取BGC-823细胞分别将miR-NC、miR-132-3p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-132-3p转染至BGC-823细胞, 通过蛋白免疫印迹法(Western blot)检测Gab2蛋白相对表达量.

1.2.6 Western blot检测Gab2、CyclinD1、N-cadherin、P21、E-cadherin蛋白表达: 收集GES1、SGC-7901、MKN45、BGC-823细胞及转染后各组BGC-823细胞, 加入适量RIPA裂解液提取细胞总蛋白, 根据BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度. 取50 μg蛋白上样量进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电泳产物转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭2 h, 置于一抗稀释液(Gab2 1:800、CyclinD1 1:1000、N-cadherin 1:1000、P21 1:500、E-cadherin 1:1000)孵育24 h(4 ℃), TBST洗涤, 孵育二抗稀释液(1:5000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 滴加ECL显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以(Mean±SD)表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-132-3p与*Gab2*在GC细胞系及正常胃黏膜上皮细胞系中的表达 qRT-PCR与Western blot检测结果显示, 与GES1细胞相比, SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), *Gab2* mRNA及蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), 其中miR-132-3p在BGC-823细胞中的表达水平低于其他细胞系, 因而选用BGC-823细胞进行后续研究(图1、表1).

2.2 miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的影响 qRT-PCR检测结果显示, miR-132-3p组BGC-823细胞中miR-132-3p的表达水平显著高于miR-NC组($P<0.05$), 见表2. 提示成功上调BGC-823细胞中miR-132-3p的表达. 实验结果显示, 与miR-NC组相比, miR-132-3p组细胞存活率显著降低($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著减少($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), NC组与miR-NC组各指标间相比差异无统计学意义($P>0.05$)(图2、表2、表3).

2.3 miR-132-3p靶向调控*Gab2*的表达 Starbase预测显示*Gab2*的3'UTR中含有与miR-132-3p互补的核苷酸序列(图3A). 双荧光素酶报告结果显示, 转染克隆有Gab2-3'UTR突变型载体质粒实验中, miR-132-3p组与miR-NC组比较, 荧光素酶活性差异无显著性($P>0.05$); 转染克隆有Gab2-3'UTR载体质粒实验中, miR-132-3p组荧光素酶活性明显受到抑制, 与miR-NC组比较, 荧光素酶活性差异具有显著性($P<0.05$)(表4). Western blot检测结果显示, 与miR-NC组相比, miR-132-3p组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$); 与anti-miR-NC组相比, anti-miR-132-3p组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量升高($P<0.05$)(图3B、表5).

2.4 *Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用 实验结果显示, 与miR-132-3p+pcDNA组相比, miR-132-3p+pcDNA-Gab2组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), 细胞存活率显著升高($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著增多($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$)(图4、表6、表7).

3 讨论

GC具有发病率高、治愈率低等特点, 肿瘤细胞迁移及侵袭是促使肿瘤转移的重要原因, 研究表明miRNA可通过体调控靶基因的表达从而影响肿瘤发生及发展, GC发生发展过程涉及多种癌基因或抑癌基因等的异常表达, 部分研究结果显示miRNA可通过靶向调控靶基因表达从而影响GC发生及转移过程[9-11]. 但仍有部分

表 1　miR-132-3p与*Gab2*在胃癌细胞系及正常胃黏膜上皮细胞系中的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-132-3p	*Gab2* mRNA	Gab2蛋白
GES1	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.06	0.55 ± 0.06
SGC-7901	0.65 ± 0.07[a]	1.23 ± 0.10[a]	0.71 ± 0.03[a]
MKN45	0.58 ± 0.05[a]	1.32 ± 0.13[a]	0.76 ± 0.05[a]
BGC-823	0.41 ± 0.02[a]	2.57 ± 0.15[a]	0.95 ± 0.10[a]
*F*值	156.000	338.853	57.512
*P*值	0.000	0.000	0.000

与GES1细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 2　miR-132-3p过表达对胃癌BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-132-3p	细胞存活率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
NC组	0.45 ± 0.03	100.03 ± 10.25	113.25 ± 10.24	126.57 ± 11.16
miR-NC组	0.47 ± 0.02	99.67 ± 11.03	110.49 ± 11.03	120.49 ± 10.41
miR-132-3p组	3.12 ± 0.59[a]	46.25 ± 10.54[a]	56.27 ± 9.57[a]	62.47 ± 10.06[a]
*F*值	182.264	76.543	87.625	101.175
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

表 3　细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达量(mean ± SD, n = 9)

组别	CyclinD1	N-cadherin	P21蛋白	E-cadherin
NC组	0.85 ± 0.13	0.95 ± 0.16	0.43 ± 0.02	0.52 ± 0.05
miR-NC组	0.86 ± 0.12	0.92 ± 0.18	0.45 ± 0.05	0.55 ± 0.08
miR-132-3p组	0.42 ± 0.02[a]	0.46 ± 0.03[a]	1.02 ± 0.10[a]	0.98 ± 0.13[a]
F	53.744	34.579	234.907	69.314
P	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

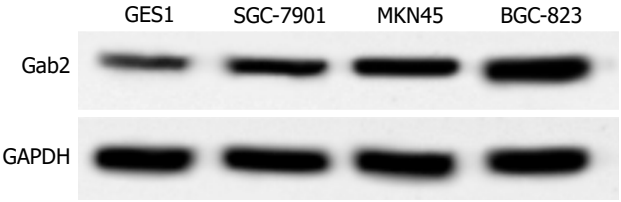


图 1　Gab2蛋白免疫印迹图.

miRNA在GC中的调控作用尚未阐明.

miR-132-3p在恶性间皮瘤中呈低表达并可能作为肿瘤诊断生物标志物[12]. miR-132-3p在骨肉瘤细胞中的表达水平降低, 长链非编码RNA可能通过靶向抑制miR-132-3p的表达从而促进骨肉瘤发生及发展[13,14]. 本研究结果显示miR-132-3p在GC细胞中的表达水平显著降低, miR-132-3p过表达可抑制GC细胞增殖, 提示miR-132-3p过表达可减弱GC细胞增殖能力. 研究表明CyclinD1可通过与细胞周期依赖蛋白激酶4/6结合形成复合物从而促进细胞周期由G1期进入S期, 促进细胞增殖, P21可负向调控细胞周期, 抑制细胞增殖[15]. 本研究结果显示miR-132-3p过表达可促进P21表达及抑制CyclinD1表达, 提示miR-132-3p过表达可能通过上调P21表达及下调CyclinD1表达从而抑制GC细胞增殖. 研究表明上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可促进肿瘤细胞迁移及侵袭, E-cadherin是上皮表型标志物, E-cadherin的缺失可促进EMT发生进而促进GC细胞迁移及侵袭, N-cadherin是间质标记物, 其表达量升高可促进GC细胞迁移及侵袭[16]. 本研究结果显示miR-132-3p

表 4　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, *n* = 9)

组别	WT-Gab2	MUT-Gab2
miR-NC组	1.01 ± 0.05	1.02 ± 0.06
miR-132-3p组	0.56 ± 0.08[a]	1.04 ± 0.11
*t*值	14.310	0.479
*P*值	0.000	0.639

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05. WT-Gab2: Gab2的野生型载体; MUT-Gab2: Gab2的突变型载体.

表 5　Gab2蛋白相对表达量(mean ± SD, *n* = 9)

组别	Gab2蛋白
miR-NC组	0.82 ± 0.13
miR-132-3p组	0.35 ± 0.02[a]
anti-miR-NC组	0.79 ± 0.11
anti-miR-132-3p组	1.03 ± 0.08[c]
*F*值	82.081
*P*值	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05; 与anti-miR-NC组相比, [c]*P*<0.05.

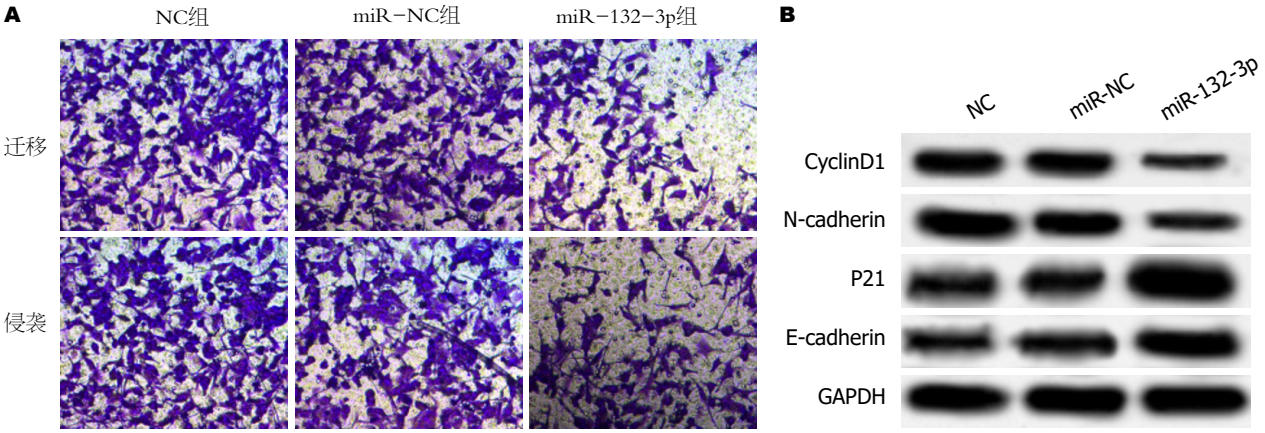


图 2　miR-132-3p过表达对胃癌BGC-823细胞迁移及侵袭的影响. A: 细胞迁移及侵袭图; B: 细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白免疫印迹图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

过表达可减少GC细胞迁移与侵袭数目, N-cadherin蛋白表达量显著降低, E-cadherin蛋白表达量显著升高, 提示miR-132-3p过表达可能通过上调E-cadherin表达及下调N-cadherin表达而抑制EMT发生进而抑制GC细胞迁移及侵袭.

*Gab2*在肺癌细胞中表达上调, 抑制*Gab2*表达可促进细胞凋亡[17]. *Gab2*在结直肠癌组织中高表达并可能促进肿瘤发生及发展过程[18]. 相关报道指出干扰*Gab2*表达可抑制骨肉瘤细胞迁移及侵袭[19]. 本研究结果显示*Gab2*在GC细胞中的表达水平显著升高, 与相关文献报道相似[20]. 提示*Gab2*表达量升高可能促进GC发生及转移. 本研究通过双荧光素酶报告实验与Western blot实验结果证实miR-132-3p靶向结合*Gab2*并可负向调控*Gab2*的表达, 进一步研究结果显示*Gab2*过表达联合miR-132-3p过表达后GC细胞存活率显著升高, 迁移细胞数与侵袭细胞数均显著增多, CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著升高, P21、E-cadherin蛋白表达水平降低, 说明*Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用. 提示miR-132-3p过表达可通过下调*Gab2*表达从而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭.

综上所述, miR-132-3p在GC细胞中表达水平降低

表 6　Gab2过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用(mean ± SD, *n* = 9)

组别	Gab2蛋白	细胞存活率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
miR-132-3p+pcDNA组	0.38 ± 0.03	49.13 ± 9.58	57.28 ± 8.57	61.32 ± 10.12
miR-132-3p+pcDNA-Gab2组	1.03 ± 0.10[a]	89.67 ± 10.15[a]	98.57 ± 11.24[a]	100.24 ± 12.27[a]
*t*值	18.678	8.714	8.764	7.341
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-132-3p+pcDNA组相比, [a]*P*<0.05.

表 7　细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达量(mean ± SD, *n* = 9)

组别	CyclinD1	N-cadherin	P21蛋白	E-cadherin
miR-132-3p+pcDNA组	0.45 ± 0.03	0.44 ± 0.02	1.05 ± 0.12	0.97 ± 0.15
miR-132-3p+pcDNA-Gab2组	1.04 ± 0.10[a]	0.98 ± 0.13[a]	0.71 ± 0.06[a]	0.57 ± 0.03[a]
*t*值	16.954	12.317	7.603	7.845
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-132-3p+pcDNA组相比, [a]*P*<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

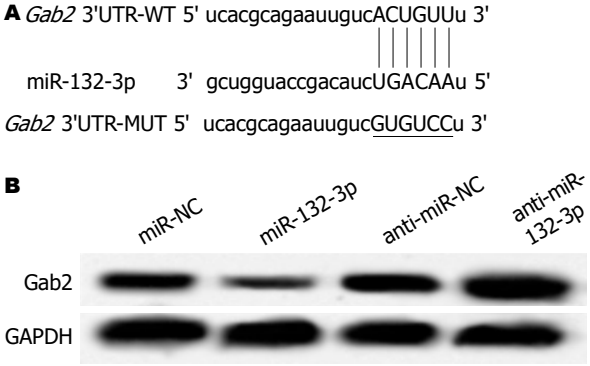


图 3　miR-132-3p靶向调控Gab2的表达. A: *Gab2*的3'UTR中含有与miR-132-3p互补的核苷酸序列; B: Gab2蛋白免疫印迹图. WT: 野生型; MUT: 突变型.

从而促进GC细胞增殖、迁移及侵袭, 其作用机制可能与miR-132-3p靶向负调控*Gab2*表达有关, miR-132-3p过表达可抑制*Gab2*表达进而减弱GC细胞增殖、迁移及侵袭能力, 可为GC靶向治疗提供潜在靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)发病率逐年升高, 但GC发生及发展的分子机制尚未阐明, 已有研究报道显示miRNA异常表达可调控GC细胞增殖、迁移及侵袭, 但仍有部分miRNA在GC发生过程中的作用机制尚未可知.

实验动机

miR-132-3p在GC中的表达下调, 但miR-132-3p在GC发生发展过程中的作用机制尚未阐明. 既往研究显示miR-132-3p在肿瘤发生过程可能发挥抑癌作用. 因而探究miR-132-3p在GC发生及发展中的作用机制对GC诊断及治疗均具有重要意义.

实验目标

miR-132-3p过表达可通过抑制*Gab2*表达从而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭, 为GC靶向治疗提供潜在靶点.

实验方法

qRT-PCR与Western blot检测GC细胞中miR-132-3p与*Gab2*的表达, 选用低表达量的BGC-823细胞为研究对象, 分别将miR-132-3p mimics转染至细胞中, MTT法检测细胞增殖能力; Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭能力; 双荧光素酶报告实验验证miR-132-3p与*Gab2*的靶向调控作用; pcDNA-Gab2与miR-132-3p mimics共转染至BGC-823细胞, 采用MTT法、Transwell小室检测细胞增殖、迁移及侵袭能力; Western blot法检测各组细胞中增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达.

实验结果

miR-132-3p在GC细胞系中表达水平降低, *Gab2*的表达水平升高, miR-132-3p过表达可抑制BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭, 抑制CyclinD1、N-cadherin蛋白表达, 促进P21、E-cadherin蛋白表达. 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向结合*Gab2*, 并可负向调控*Gab2*的

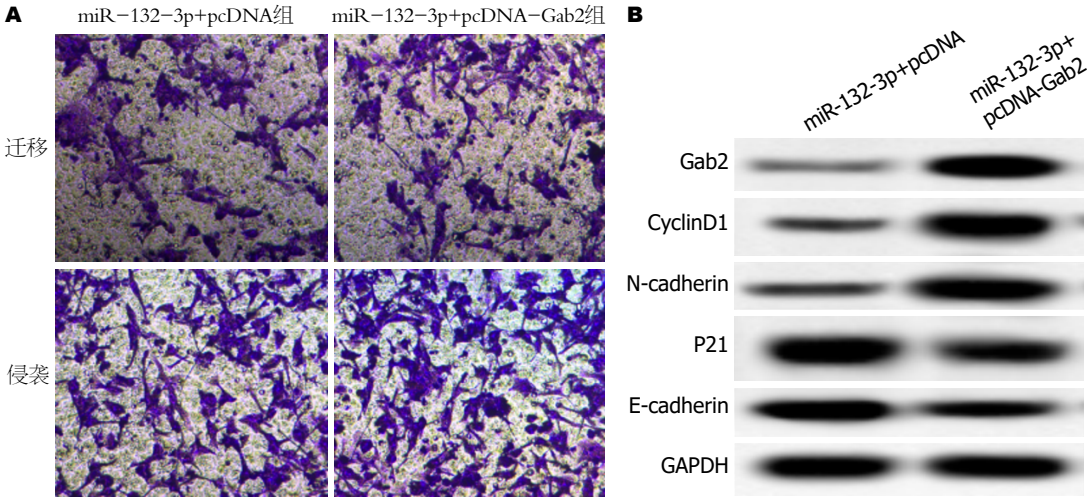


图 4　Gab2过表达对细胞迁移与侵袭的影响. A: 细胞迁移与侵袭; B: 细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白免疫印迹图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

表达. *Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用.

实验结论

miR-132-3p的表达水平显著降低, 上调miR-132-3p表达可靶向干扰*Gab2*表达从而减弱GC细胞增殖、迁移及侵袭能力.

展望前景

miR-132-3p上游调控基因LncRNA尚未可知, miR-132-3p通过调控*Gab2*基因表达而发挥作用, 但其是否可通过调控相关信号通路从而发挥作用尚未可知, 还需进行体内移植瘤实验验证miR-132-3p的抗癌作用, miR-132-3p可能作为GC治疗的靶标基因.

4　参考文献

1 李帅, 李迪诺, 袁超凡, 梁旭, 王玉彬. miR-98-5p靶向调控AKT2基因对人胃癌MGC803细胞增殖的影响. 山东大学学报: 医学版 2016; 54: 27-31 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.1266]
2 Pileczki V, Cojocneanu-Petric R, Maralani M, Neagoe IB, Sandulescu R. MicroRNAs as regulators of apoptosis mechanisms in cancer. *Clujul Med* 2016; 89: 50-55 [PMID: 27004025 DOI: 10.15386/cjmed-512]
3 Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10432-10439 [PMID: 25132759 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10432]
4 李芳芳, 张振, 王鹏, 马磊. miR-15b-5p靶向HDGF抑制胃癌细胞增殖并促进凋亡. 现代肿瘤医学 2019; 27: 2826-2831 [DOI: 10.3969 / j.issn.1672-4992.2019.16.006]
5 Liu P, Li X, Guo X, Chen J, Li C, Chen M, Liu L, Zhang X, Zu X. Circular RNA DOCK1 promotes bladder carcinoma progression via modulating circDOCK1/hsa-miR-132-3p/Sox5 signalling pathway. *Cell Prolif* 2019; 52: e12614 [PMID: 30983072 DOI: 10.1111/cpr.12614]
6 Wu R, Li F, Zhu J, Tang R, Qi Q, Zhou X, Li R, Wang W, Hua D, Chen W. A functional variant at miR-132-3p, miR-212-3p, and miR-361-5p binding site in CD80 gene alters susceptibility to gastric cancer in a Chinese Han population. *Med Oncol* 2014; 31: 60 [PMID: 24981235 DOI: 10.1007/s12032-014-0060-2]
7 Zhang T, Liu C, Huang S, Ma Y, Fang J, Chen Y. A Downmodulated MicroRNA Profiling in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 1526981 [PMID: 28546810 DOI: 10.1155/2017/1526981]
8 丁陈波, 冯继红, 杨丽文, 李龙梅, 李姗姗, 陈超, 罗军敏. Gab2过表达对人结直肠癌SW480细胞株增殖和迁移的影响. 中国免疫学杂志 2015; 31: 1210-1213 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.09.013]
9 樊瑞智, 李海青, 曹允友, 徐溢新, 宋虎, 白津, 徐为, 郑骏年, 宋军. 微小RNA-30a靶向调控Snail影响胃癌SGC7901细胞迁移和侵袭能力. 中华实验外科杂志 2017; 34: 1919-1921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.11.033]
10 苟兰琼, 何平, 郑连喜, 陈宗万, 屈敏, 杨科, 弓达秀. 胃癌中miR-216a表达的变化及其对胃癌细胞侵袭的靶向调控作用. 川北医学院学报 2019; 34: 347-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.04.07]
11 陈治宇, 王辰辰, 胡健, 赵晓莹, 李文桦, 朱晓东. miR-26a靶向MMP16参与调控胃癌细胞侵袭作用研究. 中国癌症杂志 2016; 26: 813-819 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.10.002]
12 Weber DG, Gawrych K, Casjens S, Brik A, Lehnert M, Taeger D, Pesch B, Kollmeier J, Bauer TT, Johnen G, Brüning T. Circulating miR-132-3p as a Candidate Diagnostic Biomarker for Malignant Mesothelioma. *Dis Markers* 2017; 2017: 9280170 [PMID: 28321148 DOI: 10.1155/2017/9280170]
13 Guan H, Shang G, Cui Y, Liu J, Sun X, Cao W, Wang Y, Li Y. Long noncoding RNA APTR contributes to osteosarcoma progression through repression of miR-132-3p and upregulation of yes-associated protein 1. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8998-9007 [PMID: 30317613 DOI: 10.1002/jcp.27572]
14 Li G, Liu K, Du X. Long Non-Coding RNA TUG1 Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis of Osteosarcoma Cells by Sponging miR-132-3p and Upregulating SOX4 Expression. *Yonsei Med J* 2018; 59: 226-235 [PMID: 29436190 DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.226]
15 余钧辉, 孙学军, 郑见宝, 王孝珑, 魏光兵, 高琪, 王恺. 上调miR-181a对胃癌细胞AGS增殖和凋亡的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2016; 37: 652-657 [DOI: 10.7652/jdyxb201605008]
16 Yu S, Zhang Y, Li Q, Zhang Z, Zhao G, Xu J. CLDN6 promotes tumor progression through the YAP1-snail1 axis in gastric cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 949 [PMID: 31827075

DOI: 10.1038/s41419-019-2168-y]
17 范亚峰, 崔晓燕, 虞中平, 李海燕, 张开明. Gab2基因在肺癌细胞表达及对癌细胞凋亡及Wnt/β-catenin信号通路的影响. 肿瘤学杂志 2019; 25: 213-217 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B008]
18 丁陈波, 冯继红, 于伟娜, 高绍莹, 徐林, 陈超, 罗军敏. Gab2在结直肠癌组织中的表达及其意义. 中国免疫学杂志 2015; 31: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.02.004]
19 平勇, 邸平山, 李卫兵, 李凤梅, 陈为一, 陈萍萍. Gab2在人骨肉瘤细胞U2-OS中的表达及意义. 中国病理生理杂志 2015; 31: 568-571 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.03.033]
20 陈美玲, 姜迎宵, 王淑晓, 孙秀宁, 张小茜, 郑书贤, 张宝刚, 史立宏. Gab2通过调节EMT促进胃癌的侵袭转移. 肿瘤防治研究 2018; 45: 381-385 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0881]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 18-25

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.18

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何 刘

童秀萍, 雷鑫明, 何刘, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

童秀萍, 副主任医师, 主要从事肠癌治疗方面的研究.

基金项目: 义乌市科研计划项目, No. 19–3–134.

作者贡献分布: 此课题由童秀萍设计; 研究过程, 数据分析, 写作均为童秀萍完成; 雷鑫明主要负责英文摘要的撰写; 何刘主要负责中文摘要的撰写.

通讯作者: 童秀萍, 副主任医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院消化内科. tongxiupingtougao@163.com

收稿日期: 2019–11–18
修回日期: 2019–12–09
接受日期: 2019–12–29
在线出版日期: 2020–01–08

Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Supported by: Yiwu Scientific Research Project, No. 19-3-134.

Corresponding author: Xiu-Ping Tong, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. tongxiupingtougao@163.com

Received: 2019-11-18
Revised: 2019-12-09
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Numerous studies have reported that the combination of arbacicept and FOLFOX4/FOLFIRI regimen can more effectively treat metastatic colon cancer (mCRC). In the preset study, we performed a meta-analysis to assess the efficacy and safety of arbacicept for mCRC to provide an evidence-based medicine related basis for the application of this drug.

AIM

To systematically assess the clinical efficacy and safety of aflibercept for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) by meta-analysis.

METHODS

Controlled trials that involved aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen for treating mCRC from January 2009 to January 2019 were searched, covering China HowNet database, Weipu database, Wanfang database, China Biomedical Literature database, PubMed, as well as The Cochrane Library and EMBASE. The retrieved studies were evaluated according to the Cochrane Systematic Evaluation Manual. A meta-analysis was performed with RevMan5.3 software and 95% confidence interval (CI) estimation.

RESULTS

Five studies were included. The results of the meta-analysis showed that the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were significantly higher in the study group than in the control group (OR [odds ratio] = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). Compared with the control group, the study group had fewer adverse events (OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004). Furthermore, the study group had a significantly lower incidence of diarrhea, leukopenia, loss of appetite, and nausea and vomiting than the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen has better efficacy and adverse event profile for treatment of refractory mCRC than FOLFOX4/FOLFIRI alone.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic colorectal cancer; Aflibercept; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta-analysis

Tong XP, Lei XM, He L. Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 18-25
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.18

摘要

背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

目的

运用Meta分析系统性研究和评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性.

方法

检索从2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计.

结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004), 在腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义(P<0.05).

结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 阿柏西普; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta分析

核心提要: 目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

童秀萍, 雷鑫明, 何刘. 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 18-25
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.18

0 引言

结肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界非常常见, 其发生率仅次于肺癌和肝癌, 每年全世界范围内新增的CRC的病例在100万以上, 且大约有一半以上的CRC患者在确诊时已经存在远处转移的情况, 故全世界每年CRC患者的死亡率有逐渐上升的趋势[1]. 现随着人们的保健意识提高, 且伴随着世界医疗、卫生技术的发展, 我国针对CRC的诊疗水平较前有了明显的提升[2]. 然而, 由于目前人们还缺乏体检意识, 且早期CRC并无明显特征性表现, 故众多患者在确诊CRC后已经处于晚期, 且伴多处转移, 此类患者已无法通过手术根治CRC[3]. 对于CRC的患者来说, 以往多采用单纯化疗, 主要以FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意[4], 近年来, 已有众多研究发现, 靶向药物能明显提高转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的预后, 其主要包括抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体及抗表皮生长因子受体抗体[5]. 目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 检索方法: 检索国内外公开数据库, 检索时间范围为2009-01/2019-01. 检索词主要为: “aflibercept”、“metastatic colorectal cancer”和“阿柏西普”、“结肠癌”. 检索员至少为2人, 检索的数据库主要包括: 中

文数据库中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、国外数据库PubMed、The Cochrane Library和EMBASE. 检索语种主要为英文和中文并从中多次选择直至选出最佳的文献.

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)所选择的研究对象必须通过手术病理标本, 肠镜病理标本, 或者影像学确诊为CRC; (2)所选择的研究对象必须无法手术, 且伴有远处转移; (3)所选择对象需排除其它治疗方式. 排除标准: (1)确诊对象非初诊或者不符合CRC诊断标准的患者; (2)动物实验; (3)不存在远处转移、且以往接受过手术治疗方式的研究对象; (4)样本量过小, 随访时间过短, 失访率过高且观察指标过少的研究对象.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI为试验组; FOLFOX4/FOLFIRI组为对照组; 两组患者在一般资料方面如: 年龄、性别、病理类型等方面差异无统计学意义(P>0.05), 试验组和对照组具有可比性.

1.2.2 结局指标: 3年总生存率, 3年无进展生存率, 不良反应: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐等发生率.

1.2.3 相关文献评价: 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准[6], 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 评价标准主要包括6个方面: (1)实验类型; (2)对于失访患者的描述情况; (3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)随机分配方法; (5)分配方案隐藏.

统计学处理 用RevMan 5.3进行Meta分析. 采用OR值及其95%CI描述, 采用χ^2检验各研究间异质性, 并主要用I^2来评价异质性大小. 当I^2<50%, P>0.1时, 则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在, 此时Meta分析采用固定效应模型. 然而当I^2≥50%, P≤0.1时, 则提示异质性较高, 此时Meta分析采用随机效应模型, 最终运用漏斗图进行偏倚评价.

2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 按照以上关键词搜索各个数据库, 得出总文献361篇, 将所有的重复文献, 会议记录, 系统评价及综述剔除后得到文献19篇, 再通过文章标题、摘要及全文后最终得到5篇文献[7-11]. 实验组共1362例, 对照组共741例, 4篇文献实验方法为随机对照实验, 其余1篇为非随机对照实验. 其中3篇文献质量评价为B级, 其余2篇文献分别为A、C级, 各文献、患者基本情况分别见表1和表2, 文献评价见图1, 具体搜索过程详见图2.

2.2 Meta分析情况

2.2.1 3年总生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 98%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002, 两组差异有统计学意义(P<0.05)(图3).

2.2.2 3年无进展生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 98%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008, 两组差异有统计学意义(P<0.05)(图4).

2.2.3 不良反应比较: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 85%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 常见的不良反应主要包括: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐. Meta分析提示: 实验组中以上不良反应的发生率均低于对照组, 两组差异均有统计学意义(P<0.05)(图5-9).

2.2.4 发表偏倚评价: 各个研究漏斗图显示散点基本对称并且呈倒漏斗状分布, 故漏斗图提示无偏倚(图10).

3 讨论

CRC发病率仅次于肺癌及肝癌, 在全世界非常常见, 目前全球每年新增的确诊CRC的人数在120万左右, 然而由于国内人们体检意识不强, 且CRC早期并无明显特异性临床表现, 仅仅表现为排便习惯改变, 故很多患者在确诊为CRC时已经处于晚期[12]. 以往晚期CRC的治疗方案以化疗为主, 其一线治疗方案主要为FOLFOX4及FOLFIRI化疗方案, 但其疗效往往不佳且副作用大, 现越来越多研究发现, 肿瘤的生长, 转移与肿瘤内新生血管的形成有着密切的关系, 且抗血管生成药物的广泛应用给众多CRC的患者带来福音[13].

阿柏西普作为抗肿瘤血管生成药物的代表药物之一, 是一种基因重组的、可溶的、完全性人源化VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)融合蛋白. 目前阿柏西普在国外应用非常广泛, 主要应用于眼科和CRC两大领域, 美国FDA和EMA于2012年批准阿柏西普联合FOLFIRI治疗对于奥沙利铂耐药的mCRC患者的治疗, 目前仍有大量的相关研究正在进展当中.

阿柏西普具有较强的抗肿瘤作用. 由IgG1的Fc段和VEGFR的胞外结构域融合形成的一种基因重组的可溶性VEGFR融合蛋白, Khayat等[14]进行的Ⅰ期临床研究发现, 阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌具有良好的安全性和疗效, 其中接受阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗的患者中位治疗疾病控制率为13%, 周期数为12, 明显好于FOLFIRI组. Van Cutsem等[12]进行了有关一项阿柏西普联Ⅰ期研究, 此研究实验组用阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗, 对照组用单纯

表 1　文献基本情况

作者	出版年份	随机方法	实验类型	分配隐藏	盲法	失访
Chibaudel等[7]	2019	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Yusof等[8]	2016	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Li等[9]	2018	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Tang等[10]	2012	随机数字表	随机对照实验	描述	描述	描述
Lambrechts等[11]	2015	非随机	非随机对照实验	未描述	未描述	描述

表 2　患者基本情况

作者	治疗方法	每组人数 (人)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	并发症人数 (人)	3年总生存率 (%)	3年总生存人数(人)	3年无进展生存率(%)	3年无进展生存人数(人)
Chibaudel等[7]	实验组	522	52(35–75)	52	152	51	267	30	154
	对照组	522	62(33–85)	37	178	42	218	14	72
Yusof等[8]	实验组	285	54.5 ± 13.2	36 ± 12	123	57	148	44	125
	对照组	285	49.1 ± 11.3	42 ± 11	185	44	125	22	63
Li等[9]	实验组	175	55(27–63)	58 ± 6	92	59	103	55	96
	对照组	175	52.5(35–75)	45 ± 18	103	55	97	32	56
Tang等[10]	实验组	320	52.5	39	52	75	239	55	175
	对照组	253	52	41	100	44	112	34	86
Lambrechts等[11]	实验组	510	56.5 ± 13.5	46.1	175	57	291	49	254
	对照组	498	57.5 ± 14.5	45.3	198	25	123	13	63

实验组治疗方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI治疗; 对照组治疗方法: FOLFOX4/FOLFIRI治疗.

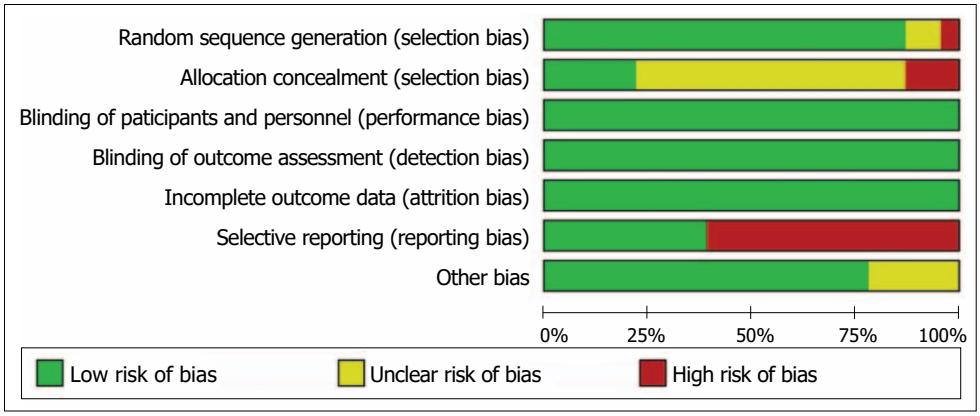


图 1　各文献质量评价图.

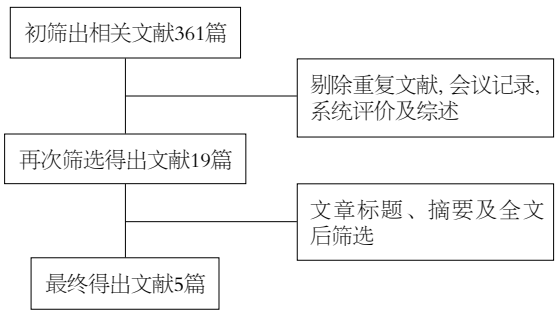


图 2　文献搜索流程图.

FOLFIRI治疗, 发现实验组患者的疾病控制率为75%, 实验组患者的中位治疗周期为10, 实验组患者中位无进展生存时间为7.59 mo(95%CI: 2.33-9.59), 而中位无进展生存期明显长于单纯FOLFIRI治疗晚期结直肠癌的患者(2.5-5.1 mo)[15-17]. 在Yoshino等[15]研究的一项有关阿柏西普的III期临床试验中共1226例转移性结直肠癌患者入组. 将所有入组患者按1:1随机分配到阿柏西普联合FOLFIRI组和安慰剂联合FOLFIRI组, 研究结果发现, 实验组较对照组中位总生存、无进展生存时间明显延长

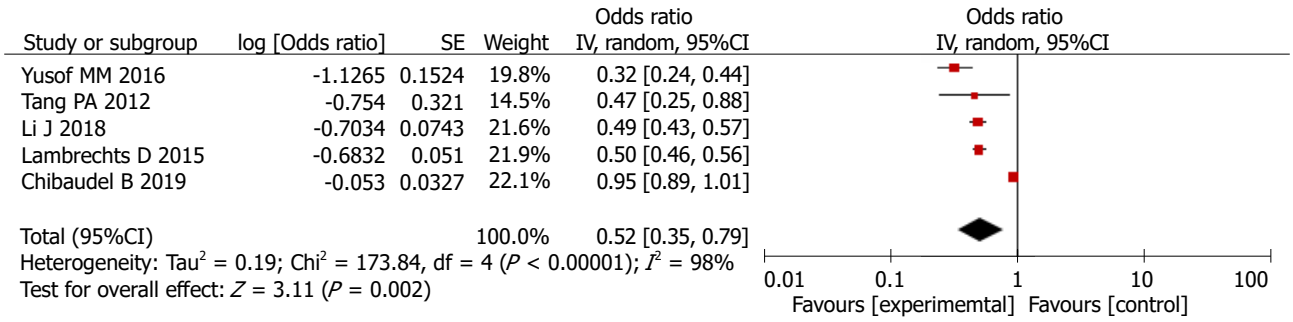


图 3 3年总生存率比较.

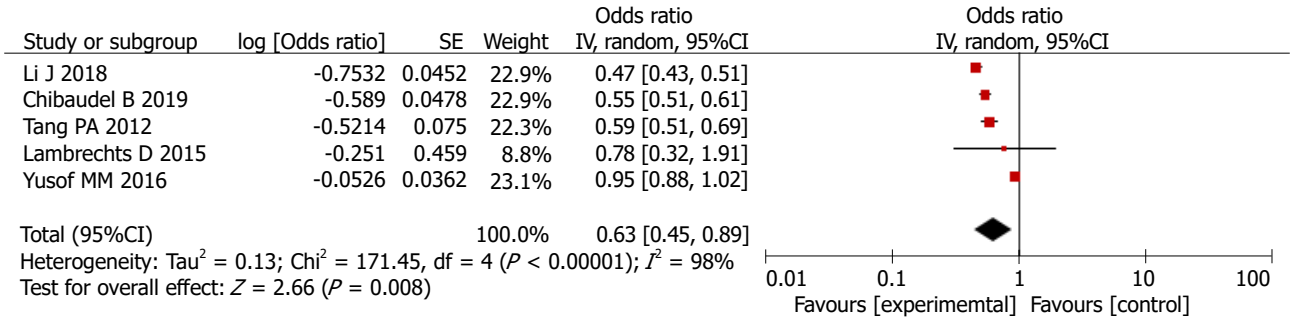


图 4 3年无瘤生存率比较.

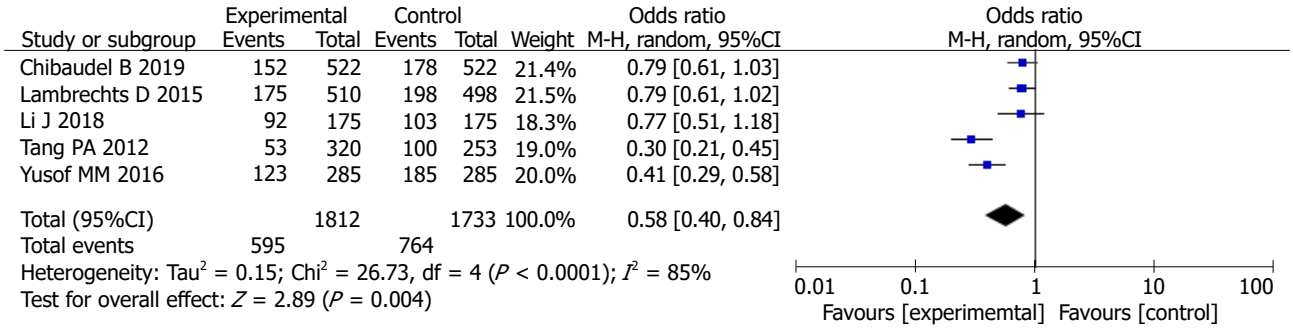


图 5 不良反应比较.

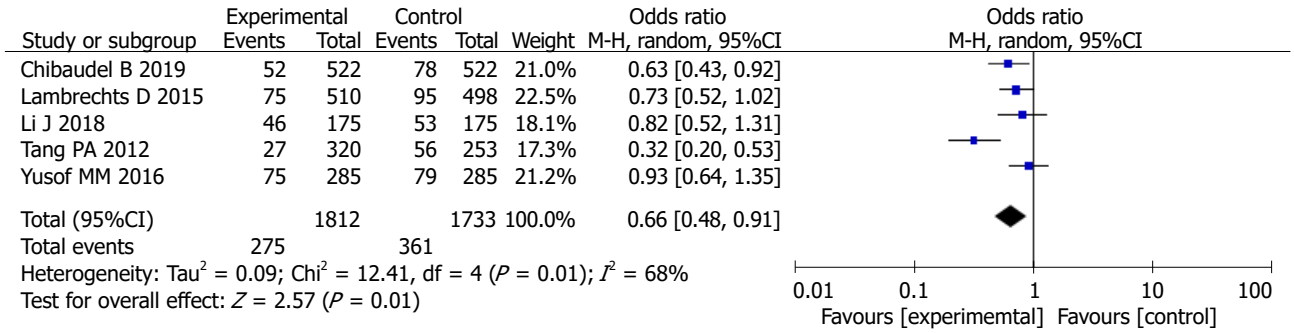


图 6 腹泻比较.

(13.50 mo:12.06 mo; HR = 0.817, 95%CI: 0.713-0.937, *P* = 0.0032; 6.90 mo:4.67 mo; HR = 0.758, 95%CI: 0.661-0.869, *P*<0.0001). 实验组的肿瘤总缓解率较对照组明显提高(19.8%:11.1%, *P*<0.001). 此项研究结果为阿柏西普应用于mCRC患者提供了有力的临床证据. 但目前国内关于此药物的疗效及安全性研究仍然较少, 本研究在国内外

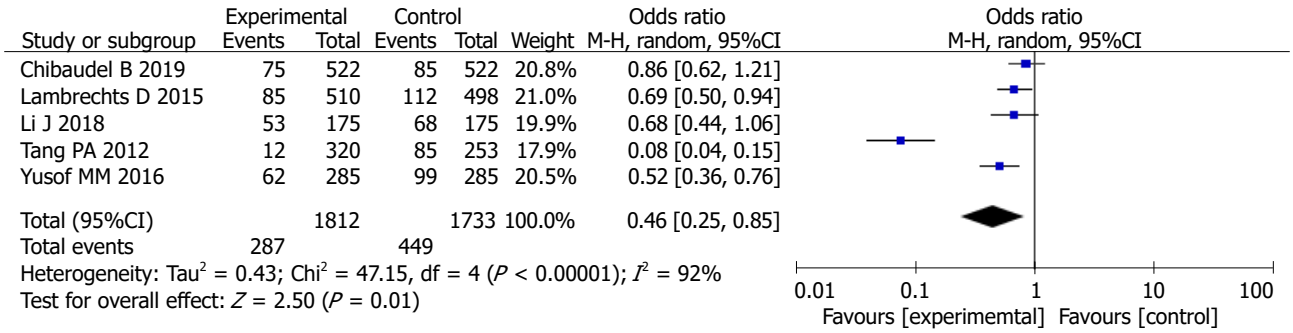


图 7 白细胞减少比较.

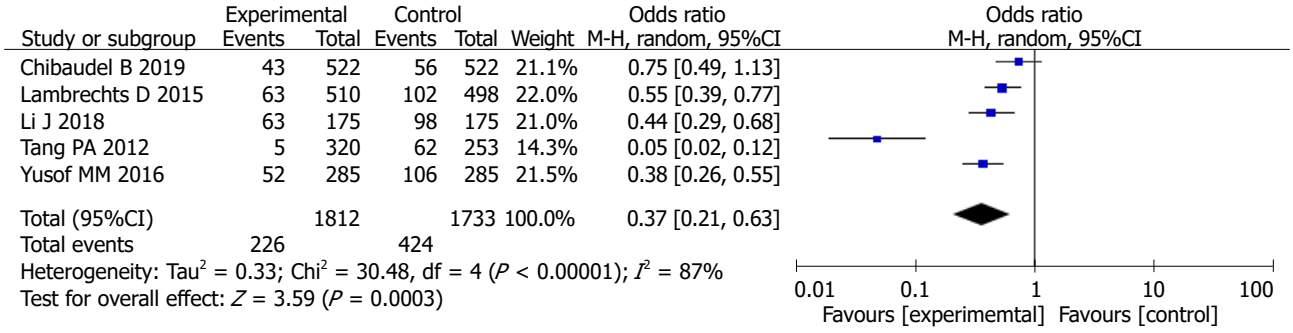


图 8 食欲减退比较.

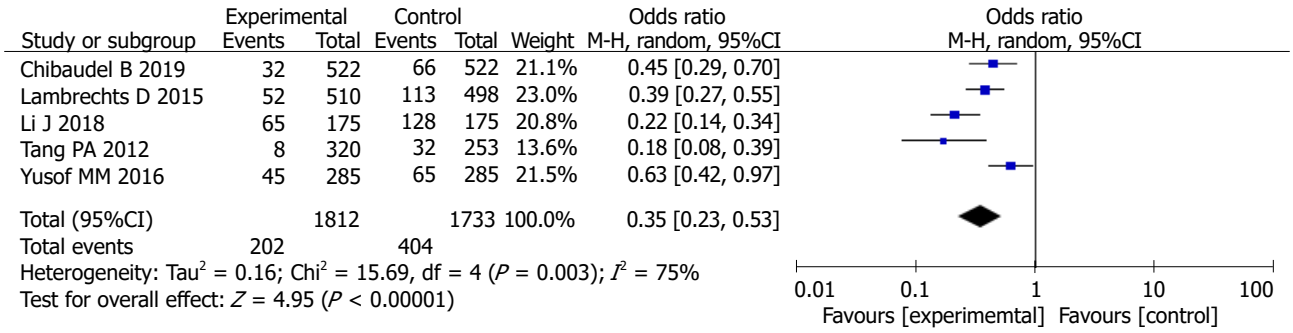


图 9 恶心呕吐比较.

研究的基础上进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据[18].

本研究共纳入5篇文献, 实验组共1812例研究对象, 对照组共1733例研究对象, Meta分析结果表明: 在3年总生存率和3年无瘤生存率方面, 实验组患者的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 在不良反应方面, 实验组患者发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(P<0.05). 笔者认为阿伯西普疗效高的原因主要有以下方面, 有研究认为, 阿伯西普主要通过抑制肿瘤血管细胞的生成进而抑制肿瘤细胞的复制, 进而促进其凋亡, 从而提高患者的总生存率和无进展生存率. 另一种研究认为可能与药物的剂量相关, 较单纯使用FOLFOX4/FOLFIRI方案的剂量更佳, 故治疗效果较好, 但具体的机制仍然需要进一步的研究.

综上所述, 阿柏西普对于难治性mCRC的治疗具有良好的疗效和较高的安全性. 但由于此次研究文献数目少, 大部分研究的质量为B级或C级, 且无法对每一篇文献进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验的出现为临床医师提供重要指导[19].

文章亮点

实验背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal

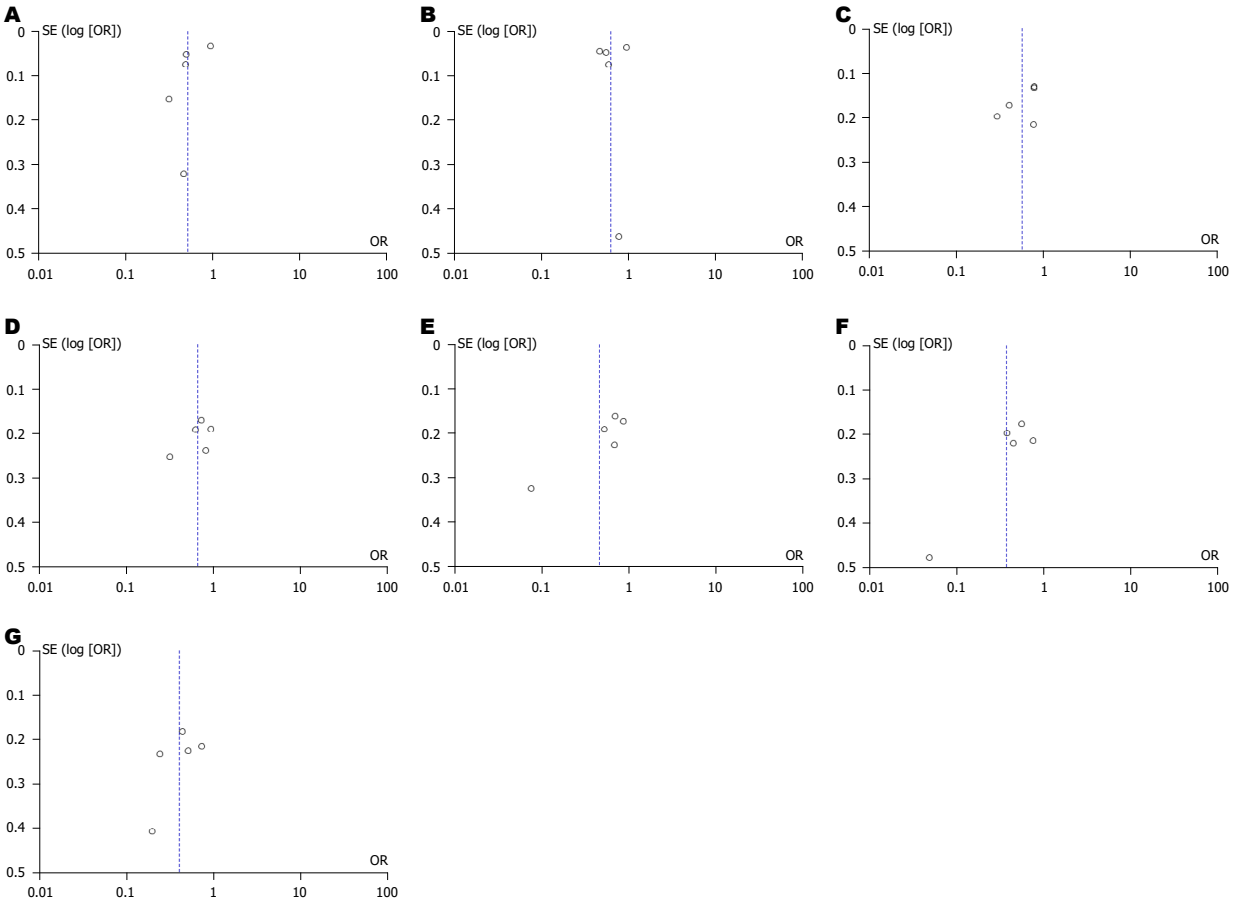


图 10　各个研究的漏斗图. A: 3年总生存率研究比较漏斗图; B: 3年无瘤生存率研究比较漏斗图; C: 不良反应研究比较漏斗图; D: 腹泻研究比较漏斗图; E: 白细胞减少研究比较漏斗图; F: 血小板减少症研究比较漏斗图; G: 食欲减退研究比较漏斗图.

cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

实验动机

本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价阿柏西普治疗mCRC中的治疗效果和安全性, 进而提供循证医学相关的依据.

实验目标

本研究主要的目标在于通过搜集国内外大量文献, 评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性比较进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据. 进而对于临床医师在治疗CRC的患者上提供重要的参考.

实验方法

检索2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计.

实验结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004), 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义(P<0.05).

实验结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高.

展望前景

希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间

长、随机的对照实验的出现, 为临床医师提供重要指导.

4 参考文献

1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]

2 Eveno C, Pocard M. VEGF levels and the angiogenic potential of the microenvironment can affect surgical strategy for colorectal liver metastasis. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 569-573 [PMID: 23257830 DOI: 10.4161/cam.23247]

3 朱磊林, 陈健, 王刚, 李世伟, 孙玉蓓, 季楚舒. 探讨贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者血清VEGF水平与疗效的关系. 安徽医药 2014; 8: 1572-1574 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.08.060]

4 Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, Belli G, Ciardiello F. Emerging VEGF-receptor inhibitors for colorectal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18: 25-37 [PMID: 23216053 DOI: 10.1517/14728214.2013.749856]

5 Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, Prausová J, Ruff P, Hazel GV, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Cutsem EV. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3505 [DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3505]

6 周斌芳, 钟雪梅, 杨克虎, 刘雅莉, 姜雷, 田金徽. 间歇导尿与留置导尿治疗尿潴留的系统评价. 护理研究 2012; 26: 2200-2203 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2012.23.050]

7 Chibaudel B, Bachet JB, André T, Auby D, Desramé J, Deplanque G, Lecaille C, Louvet C, Tournigand C, Lebrun-Ly V, Dauba J, Lledo G, Garcia ML, Dubreuil O, Hamed NB, Meurisse A, Larsen AK, Tijeras-Raballand A, Bonnetain F, De Gramont A. Efficacy of aflibercept with FOLFOX and maintenance with fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: GERCOR VELVET phase II study. *Int J Oncol* 2019; 54: 1433-1445 [PMID: 30720091 DOI: 10.3892/ijo.2019.4709]

8 Yusof MM, Abdullah NM, Sharial MM, Zaatar A. Safety and Management of Toxicity Related to Aflibercept in Combination with Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan in Malaysian Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 973-978 [PMID: 27039822 DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3.973]

9 Li J, Xu R, Qin S, Liu T, Pan H, Xu J, Bi F, Lim R, Zhang S, Ba Y, Bai Y, Fan N, Tsuji A, Yeh KH, Ma B, Wei V, Shi D, Magherini E, Shen L. Aflibercept plus FOLFIRI in Asian patients with pretreated metastatic colorectal cancer: a randomized Phase III study. *Future Oncol* 2018; 14: 2031-2044 [PMID: 30117334 DOI: 10.2217/fon-2017-0669]

10 Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, Lourenco L, Wang L, Chen A, Moore MJ. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6023-6031 [PMID: 22977191 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252]

11 Lambrechts D, Thienpont B, Thuillier V, Sagaert X, Moisse M, Peuteman G, Pericay C, Folprecht G, Zalcberg J, Zilocchi C, Margherini E, Chiron M, Van Cutsem E. Evaluation of efficacy and safety markers in a phase II study of metastatic colorectal cancer treated with aflibercept in the first-line setting. *Br J Cancer* 2015; 113: 1027-1034 [PMID: 26355232 DOI: 10.1038/bjc.2015.329]

12 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506 [PMID: 22949147 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201]

13 Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM, Mitchell E, Ruff P, Lakomý R, Prausová J, Moiseyenko VM, van Hazel G, Cunningham D, Arnold D, Schmoll HJ, Ten Tije AJ, McKendrick J, Kröning H, Humblet Y, Grávalos C, Le-Guennec S, Andria M, Dochy E, Vishwanath RL, Macarulla T, Tabernero J. Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol* 2016; 11: 383-400 [PMID: 26706237 DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9]

14 Khayat D, Tejpar S, Spano JP, Verslype C, Bloch J, Vandecaveye V, Assadourian S, Soussan-Lazard K, Cartot-Coton S, Van Cutsem E. Intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours: results from the expansion cohort of a phase I study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 790-797 [PMID: 23312881 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.012]

15 Yoshino T, Yamazaki K, Yamaguchi K, Doi T, Boku N, Machida N, Onozawa Y, Asayama M, Fujino T, Ohtsu A. A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 910-917 [PMID: 23179335 DOI: 10.1007/s10637-012-9895-6]

16 Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, Iaffaioli V, Ciuffreda L, Fasola G, Di Costanzo F, Frassineti GL, Marchetti P, Antoniotti C, Leone F, Zaniboni A, Aprile G, Zilocchi C, Sobrero A, Bordonaro R. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e457-e470 [PMID: 29605592 DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.002]

17 Ruff P, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Soussan-Lazard K, Dochy E, Magherini E, Macarulla T, Papamichael D. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 32-39 [PMID: 28807738 DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.010]

18 Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Soussan-Lazard K, Chevalier S, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331 [PMID: 24140268 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.013]

19 FDA approves regorafenib (Stivarga) for GIST. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 164 [PMID: 23687782]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 26-32

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.26

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析

孟宪泽, 颜 兵

孟宪泽, 解放军海军第971医院中医科 山东省青岛市 266071

颜兵, 解放军总医院海南医院肿瘤科 海南省三亚市 572000

孟宪泽, 主治医师, 研究方向为胃肠道恶性肿瘤的综合治疗.

基金项目: 三亚市医疗卫生创新项目, Nos. 2018YW06, 2016YW08.

作者贡献分布: 孟宪泽与颜兵对此文所作贡献均等; 此课题由颜兵设计; 研究过程由颜兵完成; 数据分析和论文写作由孟宪泽与颜兵完成.

通讯作者: 颜兵, 主治医师, 572000, 海南省三亚市海棠区江林路80号, 解放军总医院海南医院肿瘤科. y_bing41@163.com

收稿日期: 2019-12-04
修回日期: 2019-12-25
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer

Xian-Ze Meng, Bing Yan

Xian-Ze Meng, Department of Traditional Chinese Medicine, No. 971 Hospital of PLA, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Bing Yan, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China

Supported by: Medical and Health Innovation Projects of Sanya, No. 2018YW06 and No. 2016YW08.

Corresponding author: Bing Yan, Doctor in Charge, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, No. 80, Jianglin Road, Haitang District, Sanya 572000, Hainan Province, China. y_bing41@163.com

Received: 2019-12-04
Revised: 2019-12-25
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Pre-operative platelet count and maximum tumor diameter are useful in predicting the prognosis of colorectal cancer patients, however, it is still largely unknown whether the combination of these two parameters, *e.g.*, the pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio (PTR), could contribute to prognostic prediction for these patients.

AIM

To explore the prognostic role of pre-operative PTR in predicting the 3-year progression free survival (PFS) in colorectal cancer patients.

METHODS

A total of 127 patients who were pathologically confirmed with adenocarcinoma and underwent surgery were collected from December 2012 to June 2019 at Hainan Hospital of PLA General Hospital. The PTR was calculated and its prognostic significance for PFS were analyzed.

RESULTS

PTR displayed appreciated prediction value for the patients (AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, $P < 0.01$), and when the cut-off value point was set at 57.27, it had a sensitivity and specificity of 73.30% and 56.10%, respectively. Patients with a high PTR had a better prognosis (log rank = 9.70, $P < 0.01$) and much longer PFS (50.02 mo ± 22.33 mo *vs* 38.46 mo ± 24.39 mo, $t = -2.76$, $P < 0.01$) than those with a low PTR. Univariate analysis showed that pre-operative carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199, TNM stage, and PTR could influence the PFS ($P < 0.01$), but only pre-operative CEA, N stage, and M stage were identified to be independent prognostic factors by multivariate analysis.

CONCLUSION
PTR is helpful in predicating the 3-year PFS for colorectal cancer patients. An elevated PTR correlates with a good survival, but it is not an independent prognostic factor.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Platelet count; Maximum tumor diameter; Progression free survival; Ratio; Prognosis

Meng XZ, Yan B. Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 26-32
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/26.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.26

摘要

背景

术前血小板计数, 肿瘤最大径可辅助判断结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者预后, 结合两者可在一定程度上取长补短, 准确判断患者预后. 但目前在临床上, 对于联合这两个参数, 如血小板计数和肿瘤最大径比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)是否可存在价值的报道较少.

目的

探讨术前PTR对CRC患者3年无进展生存期(progression free survival, PFS)的预测价值.

方法

收集解放军总医院海南医院自2012-12/2019-06经手术后病理确诊的结直肠腺癌患者127例, 计算PTR并分析其在性别、年龄等不同临床临床参数中的差异和对PFS预测的价值.

结果

(1)PTR对患者3年PFS存在一定价值(AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, P<0.01), 当其取值为57.27时, 其对3年PFS预测的敏感性73.30%, 特异性为56.10%; (2)以57.27为界, PTR高于界值的患者预后较好(Log-rank = 9.70, P<0.01), 生存时间明显长于低于界值的患者(50.02 mo±22.33 mo *vs* 38.46 mo±24.39 mo, t = -2.76, P<0.01); (3)单因素分析显示术前癌胚抗原、糖类抗原199及TNM分期, PTR对患者生存存在影响(P<0.01), 但多因素分析仅显示术前癌胚抗原、N及M分期是独立预测因子.

结论

PTR对CRC患者3年PFS预测存在一定价值, 其中PTR较高的患者生存相对较好, 但PTR不是患者预后的独立预测因子.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 血小板计数; 肿瘤最大径; 无进展生存期; 比值; 预后

核心提要: 术前血小板计数和肿瘤最大径比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)对结直肠癌患者无进展生存期预测存在一定价值, PTR较高的患者预后较好. 虽然单因素分析显示PTR对患者生存存在影响, 但多因素分析未提示其为独立预后因子.

孟宪泽, 颜兵. 术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 26-32
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/26.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.26

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重威胁我国人民生命健康的恶性肿瘤之一, 具有很高的发病率和死亡率[1]. 遗憾的是目前对于中晚期患者仍缺乏治愈手段, 如何准确判断这部分患者预后, 进而为其治疗决策提供必要参考是研究的热点之一.

血小板是人体止血和血栓形成等生理病理过程重要参与者之一, 同时在促进肿瘤转移和新生血管形成等方面也具有重要作用[2]. 近年来研究发现血小板计数对肺癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤预后判断存在一定价值[3-7]. 在CRC研究中, 血小板计数也被证实和患者血清血管内皮生长因子(肿瘤新生血管重要调控因子[8])浓度成正相关[9], 同样也是患者预后的指标之一[10-12], 但也存在敏感性和特异性较低、截点不一等问题[12]; 除此之外, 近年来报道肿瘤最大径也是影响患者预后的重要因素之一[13,14].

截止至目前, 联合术前血小板计数和肿瘤最大径两项参数能否判断CRC患者预后目前尚未见报道. 在前期研究中, 本课题组发现术前血小板计数和肿瘤最大径之比(platelet count to maximum tumor diameter ratio, PTR)对非转移性胃癌患者的预后预测价值[15], 本研究旨在分析PTR对CRC患者3年无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集解放军总医院海南医院自2012-12/2019-06经手术病理证实的结直肠腺癌病例, 排除术前接受任何方式新辅助治疗的患者; 排除术后病理证实为原位癌、复发癌、多处癌或既往合并恶性疾病的患者; 排除

术前合并明显影响血小板计数疾患, 包括各类血液系统疾病、心肝肺等脏器病变长期服用药物(如阿司匹林、氯吡格雷等)、活动性感染、自身免疫性疾病长期服用激素等患者. 本研究获得解放军总医院海南医院伦理委员会批准(批准号: 301HNFYLL15).

1.2 方法

1.2.1 术前血常规、生化指标和临床病理资料收集: 采用清晨空腹采血的方法收集术前2-4 wk内血常规中血小板计数(参考范围: 100×10^9/L-300×10^9/L), 若患者术前存在2个以上血小板计数结果, 则选取最临近手术日数值. 根据住院病历收集患者性别、年龄、术前肿瘤标记物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等数据. 根据患者术后病理报告记录TNM分期(根据AJCC第七版)和肿瘤最大径(cm), 并据此计算PTR[15].

1.2.2 患者随访及PFS: 术后对患者常规进行随访, 间期为术后1-2年每3-6 mo随访1次, 术后2年以上每半年随访1次. PFS定义为患者术后至出现任何位置的疾病复发、转移(经影像学资料证实)或死亡, 最终随访时间为2019-11.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 19.0进行分析, 所有数据均由两位独立医师录入. PTR对患者预后价值采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析; 其在临床病理参数中的差异采用χ^2检验(或Fisher'确切概率法)和*t*检验. 不同PTR对PFS影响采用Kaplan-Meier分析, 组间不同采用Log-rank分析. 双侧$P<0.05$认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况及缺失数据分析 经筛选后共收集患者127例, 其中男性例81例, 女性46例, 男女比1.76:1.00. 患者平均年龄58.76岁(范围24-85岁), 其中Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期患者分别为21例、50例、42例和14例.

2.2 PTR对患者3年PFS的预测分析 根据ROC曲线计算, PTR对患者3年PFS预测存在意义(AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, $P<0.01$)(图1), 当其取值为57.27时, 其对3年PFS预测的敏感性73.30%, 特异性为56.10%.

2.3 PTR在不同临床病理参数中的差异 根据ROC曲线约登指数, 以57.27为界, 将PTR分为低于界值和高于界值两组, 进一步分析其在不同临床病理参数中的差异, 结果显示PTR在不同的CEA、T分期等存在差异(表1).

2.4 PTR对患者预后的影响及临床病理参数的多因素和单因素分析 通过Kaplan-Meier生存分析可以看出, PTR较高的患者预后优于较低的患者(Log-rank = 9.70, $P<0.01$), 较高PTR组患者PFS时间长于较低的患者(50.02 mo±22.33 mo *vs* 38.46 mo±24.39 mo, $t = -2.76$, $P<0.01$)(图2). 单因素分析显示术前CEA、CA199及T、N、M和TNM分期, PTR对患者生存存在影响($P<0.01$), 但多因素分析仅显示术前CEA、N及M分期是独立预测因子(表2).

3 讨论

本研究发现对于CRC患者而言, 较高PTR在CEA升高和较高的T分期患者中比率较低, 总体上PTR较高的患者3年PFS优于较低的患者, 研究结果提示PTR辅助判断CRC患者预后具有一定价值.

血小板在调控止血和血栓形成等生理病理过程具有重要作用, 同时也被发现能促进肿瘤转移和新生血管形成[2]. 在胃肠道恶性肿瘤中, Heras等[4]纳入250例经手术治疗的胃癌患者进行回顾性分析, 发现术前血小板计数随肿瘤分期增加和淋巴结转移正相关, 血小板计数正常的患者1年死亡率为25.2%, 而存在血栓的患者则为52.1%; Oh等[16]通过对4643例行胃癌根治术后患者进行回顾性分析, 发现术前血小板计数升高和术后1年血小板计数较术前升高≥10%的患者总生存较差. 在CRC研究中, Wan等[11]通过收集1513例经手术治疗的不同分期患者, 发现术前血小板计数升高的患者局部复发率高、远期生存时间短, 有意思的是该研究还发现在术后长期生存和没有局部复发的患者中随访血小板计数会下降; 国内学者Lin等[10]通过收集150例经手术治疗的不同分期的CRC患者, 发现血小板计数和淋巴脉管侵犯、远处转移相关, 术前血小板计数升高的患者5年生存率低于正常的患者(13.30% *vs* 56.30%). 值得注意的是, 单独血小板计数在预测预后方面仍存在敏感性和特异性欠佳等缺陷, 因而目前大部分的临床研究均倾向于联合其他参数, 包括如淋巴细胞计数[17]、C反应蛋白[18]、红细胞分布宽度[19]进一步准确判断患者预后.

除此之外, 肿瘤最大径近年来也被发现和CRC患者预后相关, 例如Li等[20]通过分析68例经手术切除的样本, 发现肿瘤大小(21.5 mm±1.2 mm)和淋巴结转移正相关; 另一项来自国内学者的研究分析了3971例样本, 发现肿瘤最大径小于4 cm是Ⅰ-Ⅲ期患者独立预后因子[21], 然而单独肿瘤最大径判断患者预后同样存在界值不一等问题[13,14]. 联合分析术前血小板计数和肿瘤最大径是否能进一步判断肿瘤患者预后目前仍缺乏关注, 本课题组前期在分析了该指标在胃癌中的价值, 发现其对预测根治术后患者无疾病进展生存期的敏感性(70.20%)和特异性(64.30%)均较佳, 术前PTR较高的患者的患者预后

表 1　不同血小板计数和肿瘤最大径比分组在临床病理参数中的差异

参数	*n*	PTR		χ^2/t	*P*值
		低组	高组		
性别				<0.01	1.00
男	81	44	37		
女	46	25	21		
年龄				2.18	0.14
≥60岁	66	40	26		
<60岁	61	29	32		
肿瘤位置				3.08	0.08
右半	36	24	12		
左半	91	45	46		
病理分化程度				1.61	0.45
低分化	26	17	9		
中分化	97	50	47		
高分化	4	2	2		
CEA状态				10.57	<0.01[a]
正常	84	37	47		
升高	43	32	11		
CA199状态				1.82	0.18
正常	103	53	50		
升高	24	16	8		
T分期				12.87	<0.01[a]
Ⅰ+Ⅱ	26	6	20		
Ⅲ+Ⅳ	101	63	38		
N分期				0.58	0.45
0	72	37	35		
1+2	55	32	23		
M分期				0.81	0.37
0	115	61	54		
1	12	8	4		
TNM分期				0.32	0.57
Ⅰ+Ⅱ	71	37	34		
Ⅲ+Ⅳ	56	32	24		
术后治疗				4.30	0.04[a]
有	76	47	29		
无	51	22	29		

[a]*P*具有明显统计学差异. PTR: 血小板计数和肿瘤最大径比; CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199.

较好[15]. 在本研究中我们同样发现PTR对CRC患者术后3年PFS预测具有较好的敏感性和特异性, 术前PTR较高的患者预后优于较低的患者, 这和本课题组在胃癌中的研究结论基本一致.

对本研究结果的笔者认为可从以下两方面进行理解, 首先对于术前血小板计数基本相同的患者, 术后肿瘤最大径偏大则PTR低, 患者预后较差, 这和既往肿瘤最大径和患者预后研究结论基本一致[21,22]; 另一方面对于术后肿瘤最大径基本一致的患者, 术前血小板计数高则PTR高, 患者预后较好, 这和既往术前血小板计数和患者预后研究结论有所不同. 笔者认为既往此类研究对血小板计数的截值多大于400×10^9/L[12], 已超过临床参考范围上限, 而本研究中大于该界值的患者数量仅7例, 在样本选择上有所差异.

本研究尚存在以下不足, 第一、研究样本量较小不能尽可能的排除其他混杂因素, 造成研究结果的偏倚; 第二、从Oh等[16]研究可以看出, 血小板计数是一个动态变化的指标, 在术后一定时间内可能产生波动, 综合分析不同时段的PTR是否能更加准确判断患者预后目前仍无相关研究; 第三、应进一步延长随访时间, 从而

表 2　单因素和多因素分析不同参数对患者生存的影响

	单因素			多因素		
	*P*值	HR	95%CI	*P*值	HR	95%CI
性别	0.25	1.41	0.78–2.55			
年龄分层	0.23	1.44	0.79–2.62			
肿瘤位置	0.40	1.36	0.67–2.74			
肿瘤细胞分化程度	0.31	0.72	0.38–1.36			
CEA状态	<0.01[1]	3.68	2.03–6.68	<0.01[1]	2.79	1.51–5.16
CA199状态	<0.01[1]	4.16	2.27–7.66			
T分期合并	<0.01[1]	6.58	1.59–27.16			
N分期合并	<0.01[1]	3.57	1.92–6.66	<0.01[1]	2.83	1.50–5.34
M分期	<0.01[1]	9.25	4.52–18.95	<0.01[1]	5.51	2.61–11.61
TNM分期合并	<0.01[1]	3.78	2.01–7.13			
辅助治疗	0.05	0.53	0.28–1.01			
PTR	<0.01[1]	0.98	0.97–1.00			

[1]具有明显统计学差异. PTR: 血小板计数和肿瘤最大径比; CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199.

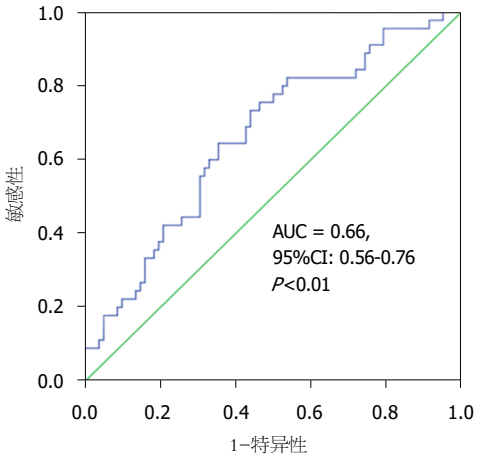


图 1　受试者工作特征曲线显示血小板计数和肿瘤最大径比对患者预后判断价值.

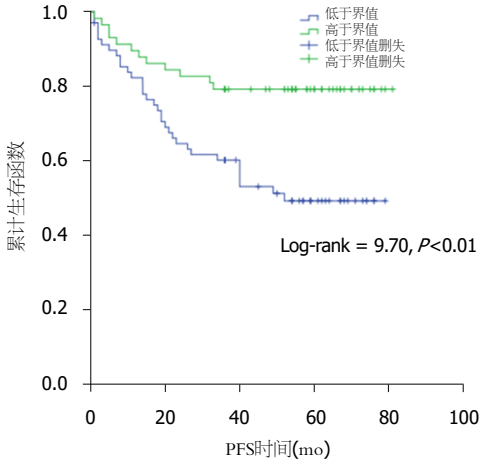


图 2　Kaplan–Meier生存分析不同血小板计数和肿瘤最大径比对无进展生存期的影响. PFS: 无进展生存期.

可分析PTR对患者长期生存的判断价值.

总之, 本研究发现术前PTR对CRC患者预后判断存在一定价值, 术前PTR较高的患者预后优于较低的患者, 但PTR并不是患者预后的独立预测因子.

文章亮点

实验背景

预后判断对肿瘤患者而言至关重要. 既往研究表明术前血常规中某些成分和恶性肿瘤患者体内系统炎症反应密切相关, 可为患者预后判断提供一定价值; 除此之外, 恶性肿瘤本身的某些特征, 如肿瘤最大径也被证实可辅助判断患者预后. 值得注意的是, 系统性炎症反应和肿瘤本身某些特征存在密切联系, 目前对于联合两者中的某些参数是否可判断患者预后报道较少.

实验动机

本研究在既往研究基础上, 选取结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者术前血常规中的血小板计数和术后病理中肿瘤最大径两个参数, 旨在分析两者之比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)对判断患者预后是否存在价值, 研究结果可为临床进一步简单、方便判断患者预后提供参考.

实验目标

本研究通过收集临床数据后计算PTR, 分析了该值在患者不同临床病理参数中的差异, 并进一步分析其对患者预后判断的价值, 对该指标在CRC中的研究尚属首次.

实验方法

通过纳入排除标准回顾性收集了127例不同分期结直肠患者临床数据, 计算PTR后通过卡方检验、Kaplan-Meier分析和COX比例风险模型等统计方法, 确认了PTR对CRC患者预后的价值.

实验结果

本研究研究发现PTR对CRC患者3年无进展生存期判断存在一定价值且具有敏感性和特异性均较高等特点. 分析还发现PTR在不同癌胚抗原水平和T分期中分布存在差异, 总体上PTR较高的患者预后优于较低的患者. 然而, 尽管在单因素分析中显示PTR对生存存在影响, 但多因素分析未能进一步确认其为独立预测因子.

实验结论

本研究发现首次发现PTR在CRC患者中的预后价值, PTR较高的患者预后较好.

展望前景

本研究尚存在样本量较小、纳入分析参数较少等不足, 未来需进一步扩大样本量并通过长期随访进一步证实PTR对CRC患者长期生存的价值.

4 参考文献

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

2 Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237-249 [PMID: 21040448 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x]

3 Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1351-1354 [PMID: 23737877 DOI: 10.3892/etm.2013.1003]

4 Heras P, Hatzopoulos A, Kritikos N, Kritikos K. Platelet count and tumor progression in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1005-1006 [PMID: 20377467 DOI: 10.3109/00365521003797221]

5 Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 2005; 189: 278-282 [PMID: 15792750 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.014]

6 Gu ML, Yuan CJ, Liu XM, Zhou YC, Di SH, Sun FF, Qu QY. Pre-treatment Elevated Platelet Count Associates with HER2 Overexpression and Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5537-5540 [PMID: 26225707 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.13.5537]

7 Eggemann H, Ehricke J, Ignatov T, Fettke F, Semczuk A, Costa SD, Ignatov A. Platelet Count After Chemotherapy is a Predictor for Outcome for Ovarian Cancer Patients. *Cancer Invest* 2015; 33: 193-196 [PMID: 25831456 DOI: 10.3109/07357907.2015.1020384]

8 Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 507-518 [PMID: 19636328 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.110]

9 George ML, Eccles SA, Tutton MG, Abulafi AM, Swift RI. Correlation of plasma and serum vascular endothelial growth factor levels with platelet count in colorectal cancer: clinical evidence of platelet scavenging? *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3147-3152 [PMID: 10955796]

10 Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen HZ. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1687-1690 [PMID: 22591645 DOI: 10.5754/hge12277]

11 Wan S, Lai Y, Myers RE, Li B, Hyslop T, London J, Chatterjee D, Palazzo JP, Burkart AL, Zhang K, Xing J, Yang H. Preoperative platelet count associates with survival and distant metastasis in surgically resected colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer* 2013; 44: 293-304 [PMID: 23549858 DOI: 10.1007/s12029-013-9491-9]

12 Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 81849-81861 [PMID: 27833087 DOI: 10.18632/oncotarget.13248]

13 Yan Q, Zhang K, Guo K, Liu S, Wasan HS, Jin H, Yuan L, Feng G, Shen F, Shen M, Ma S, Ruan S. Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study. *Future Oncol* 2019; 15: 1745-1758 [PMID: 31038364 DOI: 10.2217/fon-2018-0785]

14 Santullo F, Biondi A, Cananzi FCM, Fico V, Tirelli F, Ricci R, Rizzo G, Coco C, Mattana C, D'Ugo D, Persiani R. Tumor size as a prognostic factor in patients with stage IIa colon cancer. *Am J Surg* 2018; 215: 71-77 [PMID: 28410630 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.038]

15 游俊浩, 崔美琦, 颜兵. 术前血小板计数和肿瘤最大径比对非转移性胃癌患者的预后作用. 消化肿瘤杂志(电子版) 2019; 11: 118-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2019.02.011]

16 Oh SE, Seo JE, An JY, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Choi MG. Prognostic Impact of Increased Perioperative Platelet Count in Gastric Cancer Patients. *J Surg Res* 2019; 242: 296-303 [PMID: 31125843 DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.052]

17 Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, Bagante F, Luca Salvagno G, Surci N, Campagnaro T, Ruzzenente A, Danese E, Lippi G, Guglielmi A. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 1494 [PMID: 28473700 DOI: 10.1038/s41598-017-01652-0]

18 Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic Significance of Platelet-Based Inflammatory Indicators in Patients with Gastric Cancer. *World J Surg* 2018; 42: 2542-2550 [PMID: 29464343 DOI: 10.1007/s00268-018-4527-8]

19 Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, Yaman S, Yalçin A, Kiliç M, Yalçin B. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. *J Cancer Res Ther* 2019; 15: 54-60 [PMID: 30880755 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_624_17]

20 Li H, Huang D, Jiang L, Yao J, He H, Yao P, Liao X. Tumor budding and size as risk factors of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 11907-11912

21 Li X, An B, Ma J, He B, Qi J, Wang W, Qin C, Zhao Q. Prognostic Value of the Tumor Size in Resectable Colorectal Cancer with Different Primary Locations: A Retrospective Study with the Propensity Score Matching. *J Cancer* 2019; 10:

313-322 [PMID: 30719125 DOI: 10.7150/jca.26882]
22 Palmieri LJ, Fihri A, Doat S, Dubreuil O, Manceau G, Karoui M, Wagner M, Lucidarme O, Bachet JB. Tumor-size responses to first-line is a predictor of overall survival in metastatic colorectal cancer. *Eur Radiol* 2019; 29: 3871-3880 [PMID: 30706121 DOI: 10.1007/s00330-018-5967-0]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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)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*)》.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 33-38

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.33

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应

何碧霞, 李跃文, 洪月芬

何碧霞, 李跃文, 洪月芬, 浙江中医药大学附属金华中医院 浙江省金华市 322000

何碧霞, 主管护师, 从事临床消化内科疾病护理.

作者贡献分布: 本文由何碧霞设计; 研究过程和分析数据由何碧霞、李跃文及洪月芬完成; 本论文写作由何碧霞完成.

通讯作者: 何碧霞, 主管护师, 322000, 浙江省金华市婺城区双溪西路439号, 浙江中医药大学附属金华中医院. bixiahe01@126.com

收稿日期: 2019-11-27
修回日期: 2019-12-16
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support

Bi-Xia He, Yue-Wen Li, Yue-Fen Hong

Bi-Xia He, Yue-Wen Li, Yue-Fen Hong, Jinhua hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Xia He, Chief nurse, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 439, Shuangxi West Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. bixiahe01@126.com

Received: 2019-11-27
Revised: 2019-12-16
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

The fear of cancer recurrence after radical gastrectomy seriously affects the quality of life. Mental resilience can keep patients in a good psychological state to face adversity, which may reduce the impact on fear of cancer recurrence (FCR). However, good social support plays an important role in one's mental health, and a positive understanding of social support can alleviate negative emotions by enhancing mental resilience.

AIM

To investigate the effect of psychological resilience on the FCR in patients with radical gastrectomy and to comprehend the regulatory effect of social support on both.

METHODS

One hundred and twenty patients with radical gastrectomy who were hospitalized at our hospital from February 2018 to August 2019 were selected as the study subjects. The simplified scale of fear of disease progression, psychological resilience scale, and comprehensiveness social support scale of Chinese version of cancer patients were used for investigations.

RESULTS

FCR score for the overall population was 42.3 ± 7.6. FCR score of active patients (41.8 ± 7.2) was significantly higher than that of non-active patients (39.1 ± 6.9) (P < 0.05). FCR scores of patients with heavy medical burden and patients with certain medical burden were (42.9 ± 8.2) and (42.1 ± 6.9), respectively, which were significantly higher than those of patients with no medical burden (38.9 ± 7.1) (P < 0.05). However, FCR scores of patients undergoing radical gastrectomy showed no statistically significant difference with regard to other aspects of the general data (P > 0.05). FCR score in patients with radical gastrectomy showed a negative correlation with the total

score of perceived social support and mental resilience (r = -0.144, -0.271, P < 0.05), while the total score of perceived social support and scores of all subscales were positively correlated with mental resilience (r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P < 0.05). Stratified multiple linear regression analysis showed that FCR was a negative predictor (β = -0.236, P < 0.01), and that perceived social support mediated the relationship between resilience and FCR (β = -0.182, P < 0.01). Family support (β = -0.164, P = 0.003, $\triangle R^2$ = 0.025), friend support (β = -0.175, P = 0.001, $\triangle R^2$ = 0.027), and other support (β = -0.141, P = 0.008, $\triangle R^2$ = 0.025) all had a moderating effect on mental resilience and FCR.

CONCLUSION

Mental resilience has a direct effect on the FCR in patients with radical gastrectomy. Understanding that increased levels of social support increase the impact of resilience on the FCR can further reduce the FCR.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mental resilience; Patients with radical gastrectomy; Fear of cancer recurrence; Understanding social support; Adjust the effect

He BX, Li YW, Hong YF. Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 33-38
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/33.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.33

摘要

背景

胃癌根治术后患者对癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)心理将严重影响生活质量. 心理弹性能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻FCR的影响作用. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪.

目的

探讨心理弹性对胃癌根治术患者FCR的作用以及领悟社会支持在二者间的调节效应.

方法

选择2018-02/2019-08在我院住院的120例胃癌根治术患者为研究对象, 采用汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表, 心理弹性量表以及领悟社会支持量表进行调查, 然后统计分析.

结果

胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分41.8分±7.2分, 高于非在职患者FCR得分39.1分±6.9分(P<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分分别为42.9分±8.2分、42.1分±6.9分, 均高于基本无负担患者FCR得分38.9分±7.1分(P<0.05). 而胃癌根治术患者一般资料中的其他方面FCR得分(P>0.05). 胃癌根治术患者的FCR分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, -0.271, P<0.05), 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理 弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P<0.05). 采用分层多元线性回归分析, 结果表明对FCR具有负向预测作用(β = -0.236, P<0.01), 且领悟社会支持在心理弹性和FCR两者间起到了调节作用(β = -0.182, P<0.01). 其中家庭支持(β = -0.164, P = 0.003, $\triangle R^2$ = 0.025), 朋友支持(β = -0.175, P = 0.001, $\triangle R^2$ = 0.027), 其他支持(β = -0.141, P = 0.008, $\triangle R^2$ = 0.025)均能在心理弹性和FCR间起到调节作用.

结论

心理弹性对胃癌根治术患者的FCR有直接影响作用; 领悟社会支持水平的升高会增强心理弹性对FCR的影响, 从而进一步降低FCR水平.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 心理弹性; 胃癌根治术; 癌症复发恐惧; 领悟社会支持; 调节效应

核心提要: 通过对心理弹性和社会支持水平探讨二者胃癌根治术患者恐惧心理的影响作用, 以为临床干预提供客观依据.

何碧霞, 李跃文, 洪月芬. 心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 33-38
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/33.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.33

0 引言

胃癌根治术患者不仅承受手术后的病痛, 还要承受巨大的心理负担. 有研究表明[1], 癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)是癌症患者最为常见的心理负担之一, 长期的FCR会增加患者负面情绪, 导致睡眠障碍和治疗依从性下降等, 严重影响生活质量. 心理弹性是一种积极的心理品质, 能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻对FCR的影响[2]. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪[3]. 因此, 本研究探讨心理弹性对患者FCR的作用以及领悟社会支持是否在二者间起到调节效应.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-02/2019-08在我院住院的120例胃癌根治术患者为研究对象. 其中男性68例, 女性52例; 年龄56-75岁, 平均65.7岁±9.2岁; 病程0.5-2年, 平均1.3年±0.4年; BMI为21.6-28.3 kg/m^2, 平均25.6 kg/m^2±2.8 kg/m^2; 文化程度: 高中以下18例, 高中20例, 大专及本科70例, 研究生12例; 家庭人均月收入: >5000元70例, <5000元50例; 职业: 在职70例, 非在职50例; 医疗负担: 基本无负担42例, 有一定负担56例, 负担很重22例. 纳入标准: (1)诊断均为原发性胃癌, 并行手术治疗者; (2)意识清晰, 能正常交流者; (3)均经过患者及家属知情同意; (4)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)继发性胃癌者; 或诊断为原发性胃癌, 但未行手术治疗者; (2)有转移病灶者; (3)有严重心肝肾疾病及免疫系统等慢性病史者; (4)有精神系统疾病, 或意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)依从性差者.

1.2 方法 发放量表, 在调查问卷前认真向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 当场回收问卷. (1)汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表[4]: 该量表共12个条目, 采用1(从不)-5(总是)5级评分法, 总分为60分. 分数越高FCR水平越高. 该量表Cronbach α系数 = 0.856; 折半信度为0.866; 重测信度为0.833; (2)心理弹性量表[5]: 该量表由10个条目组成, 采用0-4分评分, 弹性得分为每条目得分之和, 总分40分, 分数越高心理弹性越高, 该量表Cronbach α系数 = 0.930; (3)领悟社会支持量表[6]: 该量表由家庭支持, 朋友支持和其他支持3个分量表组成, 每个分量表均包含4个条目, 采用1(极不同意)-7(极同意)评分, 总分84分, 得分越高患者领悟社会支持状况越好, 该量表的Cronbach α系数 = 0.940.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以(Mean±SD)表示, 采用*t*检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验; 采用Pearson和多元线性逐步回归分析各变量相关性. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷120份, 回收有效问卷120份, 问卷有效回收率100.0%.

2.2 胃癌根治术患者的FCR得分情况及其在一般资料上的差异 胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分41.8分±7.2分, 高于非在职患者FCR得分39.1分±6.9分(*P*<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分分别为42.9分±8.2分、42.1分±6.9分, 均高于基本无负担患者FCR得分38.9分±7.1分(*P*<0.05). 而胃癌根治术患者一般资料中的其他方面FCR得分(*P*>0.05).

2.3 心理弹性, 领悟社会支持与FCR的Pearson相关分析 胃癌根治术患者的FCR评分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, -0.271, *P*<0.05), 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, *P*<0.05)(表1).

2.4 领悟社会支持在心理弹性与FCR间的调节作用检验 采用分层多元线性回归分析, 第一层纳入职业, 医疗负担, 第二层纳入标化后的心理弹性评分, 领悟社会支持总分, 将二者的乘积项纳入第三层, 结果表明对FCR具有负向预测作用(β = -0.236, *P*<0.01), 且领悟社会支持在心理弹性和FCR两者间起到了调节作用(β = -0.182, *P*<0.01)(表2).

采用同样的方法将领悟社会支持中的3个维度分别纳入分层多元线性回归分析, 发现家庭支持(β = -0.164, *P* = 0.003, △R^2 = 0.025), 朋友支持(β = -0.175, *P* = 0.001, △R^2 = 0.027), 其他支持(β = -0.141, *P* = 0.008, △R^2 = 0.025)均能在心理弹性和FCR间起到调节作用(表3).

3 讨论

心理弹性最早是由美国心理学家Anthony提出, 经过40余年的发展已成为国际心理学界研究的重要热点问题[7], 近年来, 在我国多种疾病中也逐渐应用. 心理弹性指个体遭受重大应激和创伤后恢复至原始状态的能力, 良好的心理弹性可帮助患者树立战胜疾病的信心. 由于胃癌根治术患者术后承受精神压力较大, 对癌症复发产生恐惧作用, 不利于身体恢复[8]. 因此本研究采用心理弹性对胃癌根治术患者FCR进行研究, 结果表明, 胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分, 处于中高水平. 其中, 在职患者FCR高于非在职患者FCR得分(*P*<0.05); 这可能与在职患者可能承受更多的家庭角色和社会角色, 更容易产生高的FCR. 除此, 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分均高于基本无负担患者FCR得分(*P*<0.05), 这可能与患者家庭人均收入有很大关系.

有研究表明[9,10], 恐惧条件反射主要是由杏仁核皮层介导的, 心理弹性高能有效抑制杏仁核内侧前额叶皮质的活动; 除此, 胃癌根治术患者会有一定的心理应激, 导致下丘脑-垂体-肾上腺轴的活化, 分泌神经肽Y等因子以拮抗应激反应, 继而减轻恐惧心理[11]. 本研究通过心理弹性对胃癌根治术患者FCR进行预测. 结果表明, 胃癌根治术患者的心理弹性每增加1个单位, FCR得分会降低1.852个单位, 心理弹性是FCR的显著负向预测因素. 胃癌根治术患者的FCR评分与心理弹性得分均呈负相关(r = -0.271, *P*<0.05). 由此可见, 心理弹性与FCR呈负相关, 即心理弹性愈大, 表明个体对FCR愈小. 心理弹性运用于胃癌根治术患者, 以期降低患者FCR, 帮助患

表 1　心理弹性、领悟社会支持与癌症复发恐惧的Pearson相关性分析(分)

项目	得分(mean ± SD)	癌症复发恐惧	领悟社会支持	家庭支持	朋友支持	其他支持	心理弹性
癌症复发恐惧	42.3 ± 7.6	–	–	–	–	–	–
领悟社会支持	65.8 ± 9.2	−0.144[a]	–	–	–	–	–
家庭支持	23.6 ± 3.2	−0.068	−0.836[a]	–	–	–	–
朋友支持	21.2 ± 4.1	−0.184[a]	0.823[a]	0.568[a]	–	–	–
其他支持	22.3 ± 3.5	−0.125[c]	0.875[a]	0.673[a]	0.668[a]	–	–
心理弹性	26.4 ± 6.1	−0.271[a]	0.365[a]	0.348[a]	0.323[a]	0.373[a]	–

[a]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, 与对照组相比.

表 2　领悟社会支持在心理弹性与癌症复发恐惧间的调节作用检验

项目	第一层		第二层		第三层	
	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值
常量	35.724	<0.01	36.382	<0.01	36.657	<0.01
职业	1.638(0.105)	0.054	1.856(0.113)	0.035	1.625(0.085)	0.053
医疗负担	1.652(0.146)	0.005	1.163(0.106)	0.027	1.373(0.134)	0.016
心理弹性	–	–	−0.284(−0.236)	<0.01	−0.251(−0.213)	<0.01
领悟社会支持	–	–	−0.025(−0.019)	0.641	−0.023(−0.034)	0.642
心理弹性×领悟社会支持	–	–	–	–	−0.028(−0.182)	<0.01
*F*值	6.541[a]		9.562[a]		10.346[a]	
调整R^2值	0.037(0.031)		0.093(0.082)		0.134(0.126)	
△R^2值			0.065[a]		0.028[a]	

[a]*P*<0.01, 与对照组相比.

表 3　胃癌根治术患者癌症复发恐惧的分层多元线性回归分析

	家庭支持		朋友支持		其他支持	
	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值
常量	35.287	<0.01	36.874	<0.01	35.295	<0.01
职业	1.823(0.122)	0.042	1.654(0.085)	0.053	1.736(0.113)	0.046
医疗负担	1.563(0.142)	0.009	1.147(0.112)	0.042	1.384(0.126)	0.013
心理弹性	−0.284(−0.232)	<0.01	−0.254(−0.213)	<0.01	−0.263(−0.225)	<0.01
家庭支持	0.044(0.021)	0.756	−0.114(−0.064)	0.302	−0.032(−0.021)	0.758
心理弹性×家庭支持	−0.057(−0.164)	0.003	−0.0447(−0.175)	0.001	−0.048(−0.141)	0.008
*F*值	9.865	<0.01	10.453	<0.01	9.157	<0.01
调整R^2值	0.112	–	0.122	–	0.123	–
△R^2值	0.025	0.001	0.027	0.001	0.025	0.008

者尽早恢复身体健康, 提高生活质量[12]. 所以在临床工作中, 通过心理弹性评分可针对性对患者采取合理的干预, 以为FCR的干预提供新的诊疗思路.

有研究表明[13,14], 领悟社会支持在胃癌根治术患者心理弹性和FCR中具有重要的调节作用. 本研究中胃癌根治术患者领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, P<0.05), 且领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P<0.05). 可见, 积极的社会支持能够帮助患者树立内心的积极性. 领悟社会支持被认为是更能预测患者负面心理情绪, 有助于促进个体行为和发展的重要变量[15]. 本研究通过多元回归分析得出, 领悟社会支持在心理弹性和FCR间起到了调节作用(β = -0.182, P<0.01), 且家庭支持、朋友支持、其他支持3个维度均能在心理弹性和

FCR间起到调节作用. 所以, 领悟社会支持能够增强患者提高心理弹性, 降低FCR水平, 从而提高临床疗效和生活质量.

综上所述, 心理弹性对胃癌根治术患者的FCR有直接影响作用; 领悟社会支持水平的升高会增强心理弹性对FCR的影响, 从而进一步降低FCR水平.

文章亮点

实验背景

癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)是癌症患者最为常见的心理负担之一, 长期的恐惧会增加患者负面情绪, 导致睡眠障碍和治疗依从性下降, 严重影响生活质量. 心理弹性是一种积极的心理品质, 能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻对FCR的影响作用. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪.

实验动机

探讨心理弹性对患者FCR的作用以及领悟社会支持是否在二者间起到调节效应.

实验目标

探讨心理弹性对胃癌根治术患者FCR的作用以及领悟社会支持在二者间的调节效应.

实验方法

对120例胃癌根治术患者采用汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表, 心理弹性量表以及领悟社会支持量表进行调查, 然后统计分析.

实验结果

乳胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分高于非在职患者(P<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分均高于基本无负担患者(P<0.05). 胃癌根治术患者的FCR评分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关, 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理 弹性均呈正相关.

实验结论

心理弹性和领悟社会支持水平与FCR有一定影响作用.

展望前景

从心理弹性和领悟社会支持水平出发探讨与FCR的关系具有重要意义, 为降低FCR水平提供客观依据, 可推广于其他类型的癌症患者中.

4 参考文献

1 Galvin A, Delva F, Helmer C, Rainfray M, Bellera C, Rondeau V, Soubeyran P, Coureau G, Mathoulin-Pélissier S. Sociodemographic, socioeconomic, and clinical determinants of survival in patients with cancer: A systematic review of the literature focused on the elderly. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 6-14 [PMID: 29030150 DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.007]

2 Chabowski M, Polański J, Mazur G, Janczak D, Rosińczuk J. Sociodemographic and Clinical Determinants of Quality of Life of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1022: 1-10 [PMID: 28573441 DOI: 10.1007/5584_2017_36]

3 Jain A, Ganesh B, Bobdey SC, Sathwara JA, Saoba S. Sociodemographic and Clinical Profile of Cervical Cancer Patients Visiting in a Tertiary Care Hospital in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017; 38: 291-295 [PMID: 29200676 DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_20_16]

4 Akıncı E, Öncü F, Ger C, Sabuncuoğlu M, Kırmızı A, Eradamlar N. [Clinical and Sociodemographic Characteristics That Affect the Recommendation for Assignment of A Legal Representative in Patients With Bipolar Disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2017; 28: 144-155 [PMID: 28936813 DOI: 10.5080/u13514]

5 Visser E, Gosens T, Den Oudsten B, De Vries J. Physical Trauma Patients with Symptoms of an Acute and Posttraumatic Stress Disorder: Protocol for an Observational Prospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc* 2018; 7: e88 [PMID: 29599104 DOI: 10.2196/resprot.9006]

6 Meng F, Zhang Z, Hou X, Qian Z, Wang Y, Chen Y, Wang Y, Zhou Y, Chen Z, Zhang X, Yang J, Zhang J, Guo J, Li K, Chen L, Zhuang R, Jiang H, Zhou W, Tang S, Wei Y, Zou J. Machine learning for prediction of sudden cardiac death in heart failure patients with low left ventricular ejection fraction: study protocol for a retroprospective multicentre registry in China. *BMJ Open* 2019; 9: e023724 [PMID: 31101692 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023724]

7 Zhang L, Wang J, Zhang Q, Fu T, Yin R, Wang Z, Li L, Wu X, Gu Z. Factors associated with hand joint destruction in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 211 [PMID: 28532395 DOI: 10.1186/s12891-017-1548-7]

8 Kamen C, Jabson JM, Mustian KM, Boehmer U. Minority stress, psychosocial resources, and psychological distress among sexual minority breast cancer survivors. *Health Psychol* 2017; 36: 529-537 [PMID: 28165265 DOI: 10.1037/hea0000465]

9 Egger S, Hughes S, Smith DP, Chambers S, Kahn C, Moxey A, O'Connell DL. Factors associated with the use of complementary and alternative medicines for prostate cancer by long-term survivors. *PLoS One* 2018; 13: e0193686 [PMID: 29513724 DOI: 10.1371/journal.pone.0193686]

10 Marijanović I, Pavleković G, Buhovac T, Martinac M. The relationship between health locus of control, depression, and sociodemographic factors and amount of time breast cancer patients wait before seeking diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 330-344 [PMID: 28949314 DOI: 10.24869/psyd.2017.330]

11 Bahrami M, Mohamadirizi M, Mohamadirizi S, Hosseini SA. Evaluation of body image in cancer patients and its association with clinical variables. *J Educ Health Promot* 2017; 6: 81 [PMID: 29114549 DOI: 10.4103/jehp.jehp_4_15]

12 Akel R, El Darsa H, Anouti B, Mukherji D, Temraz S, Raslan R, Tfayli A, Assi H. Anxiety, Depression and Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Levant *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 2809-2816 [PMID: 29072421 DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2809]

13 Ferrari M, Ripamonti CI, Hulbert-Williams NJ, Miccinesi G.

Relationships among unmet needs, depression, and anxiety in non-advanced cancer patients. *Tumori* 2019; 105: 144-150 [PMID: 29714666 DOI: 10.1177/0300891618765546]
14 Mijderwijk H, Stolker RJ, Duivenvoorden HJ, Klimek M, Steyerberg EW. Prognostic model for psychological outcomes in ambulatory surgery patients: A prospective study using a structural equation modeling framework. *PLoS One* 2018; 13: e0193441 [PMID: 29641522 DOI: 10.1371/journal.pone.0193441]
15 Inhestern L, Bultmann JC, Beierlein V, Möller B, Romer G, Koch U, Bergelt C. [Parenting Concerns and Psychological Burden in Cancer Patients with Minor and Young Adult Children]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2017; 67: 279-287 [PMID: 28719920 DOI: 10.1055/s-0043-110139]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 39-42

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.39

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

病例报告 CASE REPORT

经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例

李 晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘 丹

李晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘丹, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省 郑州市 450000

李晴, 主要从事消化内科相关疾病的研究.

作者贡献分布: 病例收集由李晴与郑庆芬共同完成; 论文写作由李晴完成; 刘冰熔与刘丹负责论文指导及审校.

通讯作者: 刘丹, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. wilmawell@163.com

收稿日期: 2019-12-06
修回日期: 2019-12-24
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula

Qing Li, Qing-Fen Zheng, Bing-Rong Liu, Dan Liu

Qing Li, Qing-Fen Zheng, Bing-Rong Liu, Dan Liu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Dan Liu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1, Jianshe East Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. wilmawell@163.com

Received: 2019-12-06
Revised: 2019-12-24
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Alimentary tract fistula is one of refractory complications after surgery. Endoscopic therapy for alimentary tract fistula appears to be promising with the improvement of endoscopic technology. Compared with surgery, endoscopic therapy has the advantages of safety, accuracy, minimal invasiveness, and low cost.

CASE SUMMARY

A 66-year-old woman with complaints of abdominal pain and recurrent diarrhea was admitted to our hospital. Endoscopy revealed a colonic fistula covered with much white pus at the recto-sigmoid junction. We treated this fistula successfully by persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube that was placed through the anal sinus cavity under colonoscopy.

CONCLUSION

Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity is a minimally invasive and economically feasible and effective approach to treat colonic fistula. To fix double-cavity gastric tube with metal clip might ensure good curative effects.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alimentary tract fistula; Double gastric tube; Persistent lavage

Li Q, Zheng QF, Liu BR, Liu D. Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 39-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/39.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.39

摘要

背景

消化道瘘是外科手术的难治性并发症之一. 随着内镜技术的进步, 内镜下治疗消化道瘘也逐步发展, 与外科手术相比, 具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势.

病例简介

我院收入了一例以腹痛及反复腹泻为主要症状的66岁的女性患者. 内镜下发现一处位于直肠与乙状结肠交界处的结肠瘘, 瘘腔内可见大量白色脓性物. 应用结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗成功治愈.

结论

经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗是一种微创、简单、经济且有效的治疗结肠瘘的方法, 金属夹固定双腔胃管可保证冲洗效果.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道瘘; 双腔胃管; 持续冲洗

核心提要: 消化道瘘的治疗至今仍是临床上的一大挑战. 随着内镜技术的进步, 内镜下微创治疗消化道瘘亦逐步发展, 与外科手术难度高、创伤大、花费多相比, 采用经肛窦道腔内双腔胃管置入, 并以金属夹固定进行持续冲洗是一种微创、简便、经济且有效的治疗结直肠瘘的方法.

李晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘丹. 经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 39-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/39.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.39

0 引言

消化道瘘的治疗至今仍是临床上的一大挑战. 随着内镜技术的进步, 内镜下微创治疗消化道瘘亦逐步发展, 与外科手术难度高、创伤大、花费多相比, 内镜下治疗具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势. 本文报道了一例乙状结肠瘘的病例, 应用结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗成功治愈.

1 病例简介

患者女, 66岁, 2 mo前因子宫内膜癌于当地医院行根治性子宫切除术, 术后接受2个疗程的全身化疗, 初始化疗方案: 多西他赛120 mg+奈达铂150 mg, 后续化疗方案: 多西他赛120 mg+洛铂50 mg. 4 d前无明显诱因出现腹泻, 为黄色稀水样便, 5-6次/d, 便中混有黏液、无脓血, 伴下腹部胀痛及腹鸣, 里急后重、排便不尽及肛门坠胀感, 无发热. 于当地医院对症治疗, 效果差. 1 d前排便次数明显增多, 约间隔半小时1次, 伴乏力. 遂收入我院消化内科. 入院查体: 腹部平坦, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肠鸣音16次/min. 辅助检查: 便常规: 大便红细胞数5个/HPF, 大便隐血阳性; 电解质: 钾1.49 mmol/L, 钠117 mmol/L; 白蛋白26.3 g/L; C-反应蛋白45.47 mg/L; 降钙素原0.34 ng/L; 血常规、肝功能、肾功能、大便细菌培养未见异常. 入院后给予纠正电解质紊乱、调节肠道菌群、修复肠黏膜等治疗后, 复查电解质: 钾3.69 mmol/L, 钠136 mmol/L, 但腹泻症状无缓解. 结肠镜检查示(图1A, B): (1)乙状结肠多发溃疡; (2)乙状结肠瘘.

2 最终诊断

乙状结肠瘘.

3 治疗

结肠镜下行经肛窦道腔内双腔胃管置入及金属夹固定术: (1)胃管改良(图2): 裁剪双腔胃管(浙江善仁医疗设备制造有限公司生产)使其前端仅剩余2个侧孔, 置入后所有侧孔均位于窦道腔内; 外科手术缝线结扎于胃管侧孔肠腔段, 供固定用; (2)胃管留置: 内镜直视下将胃管头端置入于窦道腔内; (3)胃管固定(图1C): 应用金属夹(南京微创医学科技股份有限公司)钳夹外科手术缝线及瘘口旁黏膜从而使胃管固定, 防止其脱出; (4)胃管体外固定: 使用导管固定器固定双腔胃管于患者肛周皮肤上. 术后经双腔胃管辅助管注入碘海醇注射液与生理盐水的混合液(1:2), 盆腔CT检查可见造影剂局限盆腔窦道腔内, 无外溢(图3). 术后患者无渣饮食, 接受肠内营养支持治疗, 即口服肠内营养补充剂. 双腔胃管辅助管连接0.9%氯化钠溶液对窦道腔进行持续冲洗, 主管连接负压吸引器持续引流. 冲洗期间患者穿着紧身内裤, 将负压吸引器固定于外衣上, 无活动受限.

4 结果和随访

冲洗期间患者腹痛与腹泻症状明显改善, 大便1次/d. 术后9 d复查结肠镜示窦道腔明显缩小, 未见坏死及脓性物, 因原金属夹松动脱落, 再次给予金属夹固定. 术后13 d胃管自行从肛门脱出, 患者未再出现腹泻. 术后1 mo余复查结肠镜示窦道腔已基本闭合(图1D). 术后随访半年, 患者无腹痛、腹泻等症状.

5 讨论

消化道瘘的治疗对于内外科都是一大挑战, 外科手术治疗为切除瘘周围组织行消化道重建, 但手术创伤大、难度高、并发症多且术后需在腹壁放置多个引流管, 因此接受此类手术的患者通常住院时程长、术后恢复慢、生活质量低, 内科治疗包括内镜下金属夹闭合术、支架封堵术、组织胶封堵术等, 相比之下, 具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势[1-3].

本例患者近期曾行过化疗, 腹泻为化疗药物引起的不良反应之一[4], 尝试药物止泻治疗, 但效果差, 为进

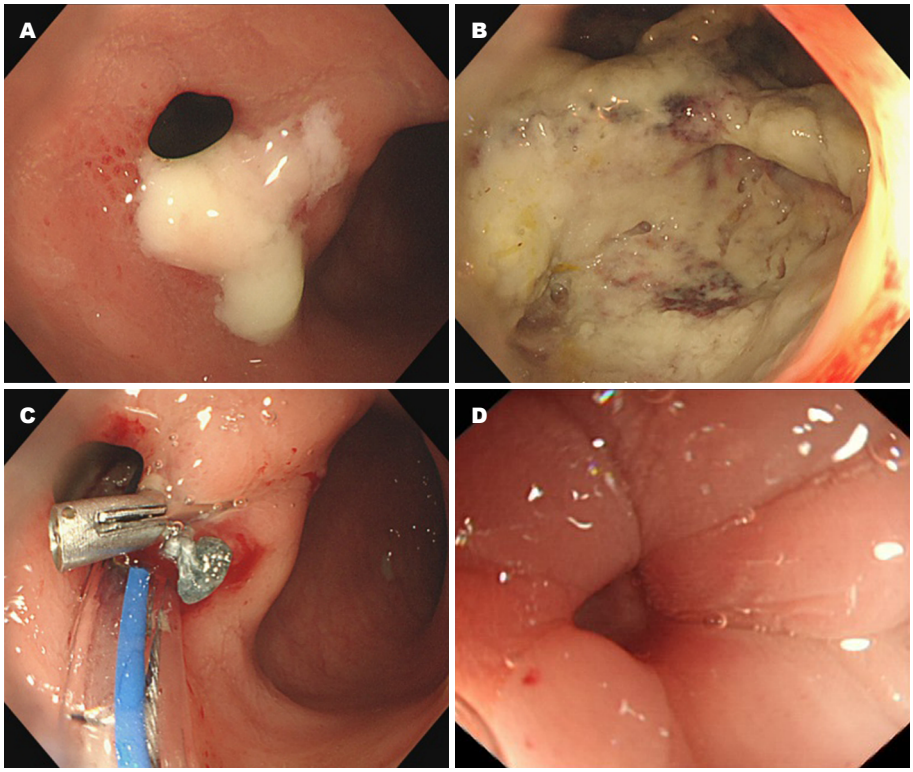


图 1　结肠镜检查. A: 直乙交界处圆形瘘口; B: 腔内见大量白色脓性物; C: 固定胃管; D: 直乙交界处瘘口已愈合.

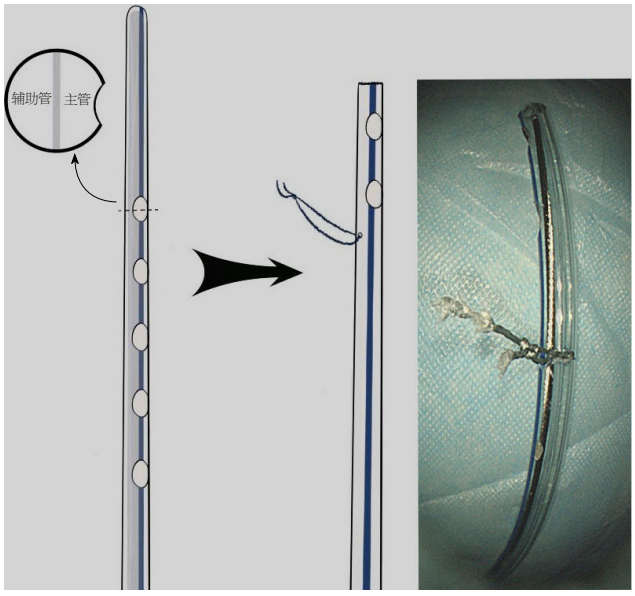


图 2　胃管改良示意图及实物图.

一步排除器质性疾病所致腹泻, 患者接受了结肠镜检查, 提示: 乙状结肠瘘. 此结肠瘘为一处贯穿肠壁且引起盆腔脓肿的肠壁瘘, 考虑可能与根治性子宫切除术有关, 据文献报道全子宫切除术后消化道损伤的发生率为0.09%[5]. 持续冲洗、通畅引流、营养支持对于促进消化道瘘的愈合是至关重要的[6-8], 考虑到低位结肠瘘置管易脱落及临床上冲洗管难以长时间固定使得冲洗效果大打折扣的现实问题, 因此我们选择了结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗引流的治疗方式以期延长固定时间从而保证冲洗效果, 使患者能够从中受益.

我们总结了本病例采用经肛金属夹固定双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘的优势: (1)简便易操作: 根据窦道腔的深度合理选择引流管的位置及侧孔数量, 保证冲洗

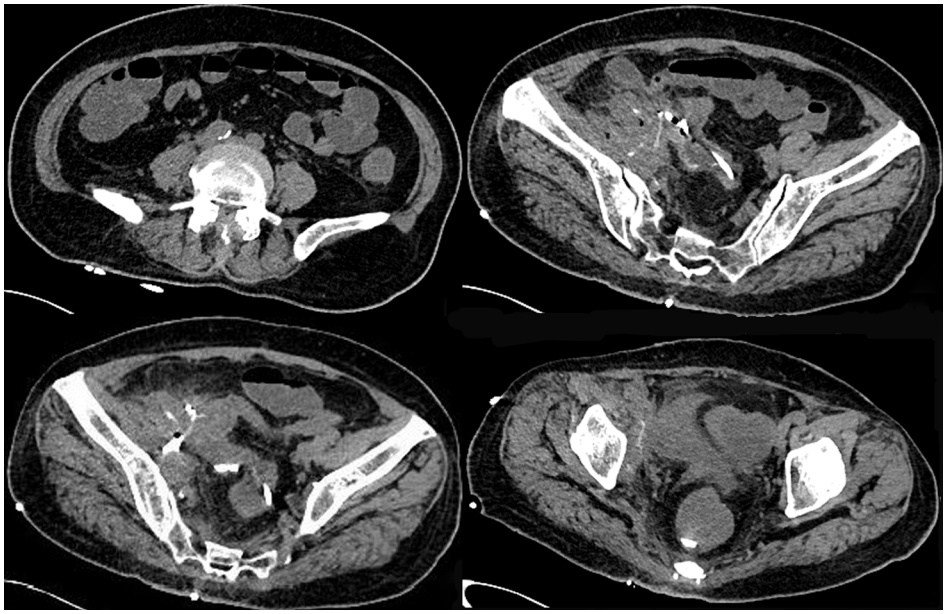


图 3　CT显示造影剂局限无外溢.

效果; (2)患者耐受性好: 普通引流管在冲洗时采用单管进出的形式, 直肠腔内易积存过多冲洗液, 导致患者无法耐受. 双腔胃管采用了辅助管冲洗, 主管引流的形式, 大大提高了远端大肠冲洗的耐受性; (3)有效性: 使用金属夹有效固定胃管防止其脱落, 保证了冲洗引流的有效实施.

6 结论

采用经肛窦道腔内双腔胃管置入, 并以金属夹固定进行持续冲洗是一种微创、简便、经济且有效的治疗结直肠瘘的方法.

7 参考文献

1 Mori H, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Kobayashi M, Masaki T, Izuishi K, Suzuki Y. Rectal perforations and fistulae secondary to a glycerin enema: closure by over-the-scope-clip. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3177-3180 [PMID: 22791955 DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3177]

2 Kotze PG, Spinelli A, Warusavitarne J, Di Candido F, Sahnan K, Adegbola SO, Danese S. Darvadstrocel for the treatment of patients with perianal fistulas in Crohn's disease. *Drugs Today (Barc)* 2019; 55: 95-105 [PMID: 30816884 DOI: 10.1358/dot.2019.55.2.2914336]

3 张幸, 周书成, 史冬涛, 张德庆, 李锐, 陈卫昌. 消化道瘘内镜处理的临床研究. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 98-102 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.02.004]

4 尹艳林, 何虹霄, 李现文. 2009—2018年国内化疗相关性腹泻的文献计量分析. 中国肿瘤外科杂志 2019; 3: 226-229

5 Liang C, Liu P, Cui Z, Liang Z, Bin X, Lang J, Chen C. Effect of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy on major surgical complications in women with stage IA-IIB cervical cancer in China, 2004-2015. *Gynecol Oncol* 2019 [PMID: 31806399 DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.032]

6 王建坤, 赵黎黎, 范志宁. 钛夹联合尼龙圈技术在内镜治疗中的研究进展. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 223-225 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.023]

7 张红卫, 黎洪浩, 王捷. 持续腹腔冲洗引流治疗消化道瘘. 中国实用外科杂志 2007; 27: 237-238 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2007.03.023]

8 李铁良, 刘敏, 胡和平, 李凯军. 腹腔持续冲洗引流加营养支持治疗术后消化道瘘. 临床医学 2011; 31: 58-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-3548.2011.06.034]

编辑: 王禹乔　电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): I-V

www.wjgnet.com

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-223-8242

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.