

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 3 月 28 日      第 28 卷      第 6 期      (Volume 28 Number 6)



**6 / 2020**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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.

二零二零年三月二十八日

第二十八卷

第六期



### 述评

- 203 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点  
刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

### 基础研究

- 210 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响  
王亮, 张龙, 石伟
- 217 FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制  
薛珊, 邢颖, 宋华伟

### 临床研究

- 226 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效  
叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云
- 231 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究  
付旭堂, 邵华, 陈芑芑

### 临床实践

- 236 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值  
刘志红, 欧阳骏, 张荣

## 消 息

- 209 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
225 《世界华人消化杂志》栏目设置  
235 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
240 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

郭卉, 主任医师, 现任天津中医药大学第一附属医院肝胆科主任, 天津中医药大学硕士研究生导师. 主要从事脂肪性肝病及代谢综合征、病毒性肝炎、肝癌及重症肝病的临床诊疗. 为天津市卫健委中医肝病重点专科学术带头人, 担任中华中医药学会肝病专业委员会常委, 天津中西医结合肝病专业委员会副主任委员等职, 《世界华人消化杂志》编委. 承担及参与国家重大传染病专项课题2项、天津市局级课题2项, 获得科研成果2项, 发表学术论文30余篇.

## 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 吴云晓健; 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 2020-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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: +1-925-3991568

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

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《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(Abtract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》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.

## Contents

Volume 28 Number 6 March 28, 2020

### EDITORIAL

- 203 Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection  
*Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS*

### BASIC RESEARCH

- 210 Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells  
*Wang L, Zhang L, Shi W*
- 217 FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway  
*Xue S, Xing Y, Song HW*

### CLINICAL RESEARCH

- 226 Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones  
*Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y*
- 231 Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer  
*Fu XT, Shao H, Chen PP*

### CLINICAL PRACTICE

- 236 Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation  
*Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 6 March 28, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo Hui, Chief Physician, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 88, Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300380, 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: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** March 28, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**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

**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: +1-925-3991568

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

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

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

### 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.

## 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科  
陕西省西安市 710004

刘晨瑞, 主要研究方向为肝脏疾病基础与临床.

基金项目: 2018陕西省科技项目—一般社会发展领域, No. 2018SF-269.

作者贡献分布: 本文由刘晨瑞、李亚萍及冯丹丹完成; 党双锁审校.

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市新城区西五路  
157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. [dang212@126.com](mailto:dang212@126.com)

收稿日期: 2019-12-19

修回日期: 2020-03-09

接受日期: 2020-03-15

在线出版日期: 2020-03-28

### Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang,  
Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of  
Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: 2018 Shaanxi Science and Technology Project -  
General Social Development Field, No. 2018SF-269.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief  
Physician, Department of Infectious Disease, The Second Affiliated  
Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157, Xiwu Road, Xincheng  
District, Xi'an 710004, Shaanxi Province,  
China. [dang212@126.com](mailto:dang212@126.com)

Received: 2019-12-19

Revised: 2020-03-09

Accepted: 2020-03-15

Published online: 2020-03-28

### Abstract

Patients with end stage liver disease (ESLD) accompanied

by fungal infection are clinically common because of long-term hospitalization, imbalance of immune function regulation, common bacterial infections, and invasive operations. Because of its atypical manifestations, it is not easy to detect fungal infection early. Once ESLD is combined with fungal infection, it often induces or aggravates disease progression and increases mortality. This article reviews the progress in the research of epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and treatment methods for fungal infection in ESLD patients with an aim to provide reference for clinicians.

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

Key Words: End-stage liver disease; Fungal infection; Risk factors; Epidemiology

Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS. Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 203-209  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.203>

### 摘要

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)患者由于住院时间长、免疫功能调节失衡、多合并有细菌感染且常因行侵袭性操作等原因,在临床上合并真菌感染并不少见.由于其表现不典型不易早期发现,ESLD一旦合并真菌感染往往诱发或者加重疾病进展、病死率增加.因此,本文主要就近年来有关ESLD患者合并真菌感染的流行病学、危险因素、临床表现及处理方法等热点及难点问题的研究进展进行阐述,以供临床医生参考.

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

**关键词:** 终末期肝病; 真菌感染; 危险因素; 流行病学

**核心提要:** 终末期肝病患者发生真菌感染后不容易与细菌感染鉴别, 使得抗真菌治疗可能延迟。然而有研究表明, 预防性使用抗真菌药物并不能明显改善患者的预后, 观点存在较大争议。即使使用抗真菌药物, 也需要格外注意其肝毒性和基础肝病之间的矛盾。

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁. 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 203-209

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.203>

## 0 引言

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)一般指各种慢性肝脏损害所致的肝病晚期阶段, 肝脏功能不能满足人体的生理需求, 包括慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、肝硬化急性失代偿、慢性肝衰竭和晚期肝细胞癌<sup>[1]</sup>。ESLD患者常合并多种并发症, 其中以感染最为常见, 临床多见细菌感染, 部分患者因免疫功能低下、有创检查和治疗以及抗细菌感染治疗等过程中也会出现真菌感染。然而, ESLD患者合并真菌感染时由于其临床表现不典型或者不特异, 在临床诊疗中往往容易被忽视<sup>[2]</sup>, 从而诱发或加重ESLD, 造成疾病进展或预后不良。关于ESLD合并真菌感染的问题早已引起学者关注和研究, 近年来在有关流行病学特征、诊断以及治疗等方面有诸多进展。本文进行了较全面分析总结, 报道如下。

## 1 真菌、真菌感染与ESLD

自1665年列文·虎克发明显微镜以来, 人类发现的真菌总数已经超过七万种。真菌, 是一类具有细胞壁的真核生物。关于真菌分类的方法目前尚不统一, 但大多数学者同意将真菌独立分界<sup>[3]</sup>。真菌具有独特的细胞壁结构, 但其与植物的不同点在于它不具有叶绿素, 这就意味着真菌的生存和繁殖必须依靠现成的有机物, 必须行寄生或腐生生活。人体也寄生着许多真菌, 这些真菌广泛分布于皮肤、口腔、消化道、毛发等处, 其中绝大部分真菌并不会导致疾病, 仅300余种真菌会致病<sup>[2]</sup>。真菌大多以孢子的形式存于人体与外界相通的部位, 且不会损伤正常组织或出现症状, 这称之为真菌定植, 然而这种和谐的关系并不是一成不变的, 当机体免疫力下降或定植的真菌数量过多等一系列宿主与真菌本身的因素发生, 真菌的定植可能转变为真菌感染, 即真菌在人体内部或体表生长繁殖引起机体损害<sup>[4]</sup>。

真菌定植在健康人中也普遍存在, 在ESLD患者中

更加常见, 也更容易进展成真菌感染。ESLD一方面由于患者住院时间较长, 常使用抗菌药物预防控制感染, 或进行有创操作、肝移植治疗等原因, 引起菌群失调或者真菌定植移位容易发生, 导致真菌感染出现; 另一方面由于合并门脉高压, 肠道淤血、缺氧, 且患者本身处于免疫抑制状态, 营养不良, 肠道屏障通透性大大增加, 使得体积远大于细菌的真菌也能易位, 从而导致自发性真菌性腹膜炎(spontaneous fungal peritonitis, SFP)的发生<sup>[5,6]</sup>。

早在上世纪60年代, 就有关于肝移植患者合并真菌感染的报道<sup>[7]</sup>, 当时接受肝移植者应用免疫抑制剂后极易合并感染, 真菌感染和细菌感染往往重叠, 预后极差。由于当时ESLD并无其他好的治疗方法, 大多数病人因原发病死亡。然而, 随着医疗技术的进步, 通过按时住院调理肝功能, ESLD患者的生存年限已经大大延长, 伴随而来的, 是继发感染等其他原因导致的死亡。因此, ESLD患者合并感染, 尤其是真菌感染正在被越来越多的人重视。

## 2 ESLD合并真菌感染的现状

**2.1 ESLD患者合并院内真菌感染比例逐渐上升** ESLD患者合并院内真菌感染的感染率较高, 梁东<sup>[8]</sup>报道肝衰竭患者院内真菌感染率为10.1%, 与陈小革等<sup>[9]</sup>报道的14.2%相近。目前大多数观点认为ESLD合并真菌感染率约在15%左右, 且目前正处于增多趋势<sup>[10]</sup>。而国外ESLD合并真菌感染的发病率较低, 在英国一项纳入872例ICU内肝硬化、门脉高压合并真菌感染的研究中, 入院前3天真菌感染率约为1%, 而真菌定植率较高, 约为23.8%<sup>[11,12]</sup>。而另一项包含264例ESLD患者的研究<sup>[13]</sup>表明, 真菌感染发生率约为14.7%, 该结果与我国报导结果近似。分析国外报导部分真菌感染率较我国低的原因, 可能是国外抗菌药物使用指征把控更加严格和未进行特定真菌培养, 从而低估了真菌感染的发生率。此外, 国外常见的ESLD为酒精性肝硬化, 而我国常见的ESLD为乙型肝炎肝硬化, 乙肝病毒的作用, 可能也是导致我国ESLD患者更易合并真菌感染的原因<sup>[14]</sup>。

**2.2 ESLD患者最常见感染部位为肺部及口咽部** 多篇报道中<sup>[10,15,16]</sup>均提示ESLD最常合并真菌感染的部位是肺及口咽部, 其次为肠道, 腹腔及血液的真菌感染较少见但却治疗困难, 预后较差。肺和口腔最常见真菌感染是因为呼吸道和消化道最常与外界接触, 常会吸入或吞入真菌的孢子从而导致真菌的定植和感染<sup>[17]</sup>。以曲霉菌为例, 人每天都会吸入超过200个曲霉孢子<sup>[18]</sup>, 但并不是每个人都会发生肺部曲霉感染, 这也与这些患者呼吸道黏膜防御系统受损有关。因此, 在临床中若怀疑ESLD患



者合并真菌感染, 尤其是曲霉菌感染时, 咽拭子培养和痰培养具有很高的辅助诊断价值, 胸部CT对肺部侵袭性曲霉感染也具有相对特异的诊断价值, 肺泡灌洗液培养、半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)实验的结果可成为诊断真菌感染的标准之一。

2.3 ESLD患者合并念珠菌最为常见, 合并曲霉菌预后较差。在ESLD患者感染的真菌中最常见的是白色念珠菌, 其次是曲霉菌属<sup>[19-24]</sup>。ESLD患者免疫力低下, 感染侵袭性真菌通常是致命性的<sup>[25]</sup>。一项研究<sup>[16]</sup>对比了ESLD患者感染不同真菌的预后, 发现感染毛霉和曲霉菌死亡率最高, 而感染念珠菌者死亡率较低。临床数据均提示<sup>[26,27]</sup>, 浅部念珠菌感染对ESLD患者机体损害相对较小, 且存活率显著高于曲霉菌组。但念珠菌入血后导致的念珠菌血症预后不良, 病死率可达40%-75%<sup>[28]</sup>, 且30%-50%播散性念珠菌病的血培养结果呈阴性<sup>[29,30]</sup>。国内一项研究<sup>[16]</sup>提示, 肝衰竭患者合并真菌感染死亡率由高到低分别为毛霉菌属、曲霉菌属、青霉菌属、酵母菌属。曲霉菌在ESLD的患者致病机制主要是产生霉菌毒素和各种细胞酶, 备受人们关注的毒素是胶毒素, 该毒素可产生强大的免疫抑制和细胞毒性, 而各种细胞外基质水解酶也有利于曲霉在宿主体内繁殖和播散<sup>[31]</sup>。

当怀疑曲霉菌感染有必要行GM实验, 该实验对曲霉菌检测的灵敏度和特异度都较满意, GM实验结果阳性时, 可先行经验性抗真菌治疗, 同时配合影像学检查、组织病理学方法确定曲霉感染部位, 后期可依据真菌培养和药敏试验, 结合患者肝功能评分调整抗真菌药物。

### 3 ESLD合并真菌感染病因分析

3.1 肠道菌群紊乱是导致真菌感染的原因之一。一项研究表明, 肝衰竭真菌感染者发生细菌感染的可能性高达80%<sup>[32]</sup>, 在某医院<sup>[10]</sup>所有真菌感染病例中, 真菌感染前有88.3%的病例都有抗菌药物使用史。一项研究<sup>[12]</sup>表明, 使用抗菌药物预防自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)与真菌感染独立相关。长期使用抗菌药物很容易导致人体正常菌群失调, 菌群失调尤其是肠道菌群失调后会导致肠道正常细菌对真菌的抑制作用减弱, 肠道真菌过量繁殖<sup>[33-35]</sup>, 从而通过通透性增加的肠壁进入腹腔, 导致自发性真菌性腹膜炎, 预后远差于自发性细菌性腹膜炎<sup>[36,37]</sup>, 因为SFP的表现与SBP相似, 当患者出现腹膜炎症状时, 往往会使用抗菌药物预防SBP, 延迟SFP的治疗。此外, 真菌体积比细菌大数倍到数十倍, 一旦真菌透过肠壁进入腹腔, 说明肠屏障的破坏十分严重, 往往发生在ESLD晚期。通过上述SFP发生的机制, 不难发现大量使用抗菌药物导致

的肠道菌群失调可能是ESLD合并真菌感染的始动因素之一。

3.2 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存争议。糖皮质激素在治疗肝衰竭, 尤其是乙肝相关的肝衰竭中尚存不同意见<sup>[38]</sup>, 多有研究报道给予肝衰竭倾向而尚未发生肝衰竭的患者应用糖皮质激素对患者的生存有益<sup>[39-41]</sup>, 但是在指南中仍然作为三类推荐。在肝衰竭晚期, 不宜应用激素, 尤其是处于终末期, 用则弊大于利<sup>[42]</sup>。糖皮质激素抑制免疫, ESLD患者使用后会使得机体感染风险大大增加, 有研究显示<sup>[43,44]</sup>, 在肝硬化失代偿和急性肝功能衰竭的患者使用激素治疗过程中, 感染侵袭性曲霉的可能性会增加, 而侵袭性曲霉感染的预后不良, 是导致这些患者死亡的原因之一。有研究表明<sup>[18]</sup>, 在使用糖皮质激素后, 会对吞噬细胞产生显著的抑制作用, 也会抑制吞噬细胞杀灭曲霉菌丝和其分生孢子的能力<sup>[45-47]</sup>。尽管如此, 在那些中性粒细胞减少不明显的患者中, 中性粒细胞还是会被募集至肺中, 吞噬和杀灭这些菌丝和孢子, 从而抵御真菌的侵入, 其真菌的生长往往较为局限。然而, 这种吞噬过程会产生一种炎症环境, 这种环境会损伤宿主的组织, 是最终导致宿主死亡的主要原因之一。相反, 在ESLD的患者中, 中性粒细胞数量往往会因脾亢而下降, 由于缺乏吞噬曲霉菌的免疫细胞, 曲霉的生长迅速且广泛, 极易播散, 最终产生血栓和出血, 预后亦不良<sup>[48,49]</sup>。ESLD患者中性粒细胞下降如再使用激素, 白细胞下降会更加明显, 预后极差, 因此不建议在粒细胞下降时使用糖皮质激素。

3.3 乙肝病毒载量是继发真菌感染的独立危险因素。中国是乙肝大国, 目前大部分ESLD患者还是由于乙肝病毒感染导致<sup>[50]</sup>, 一项研究表明<sup>[14]</sup>在乙型肝炎病毒ACLF继发的真菌感染中, 乙肝病毒DNA水平是其继发真菌感染的重要独立危险因素。当HBV DNA $>10^3$ 拷贝/mL时, ACLF患者继发真菌感染的可能性显著增加, 高载量的HBV DNA可导致机体免疫功能下降, 还会导致白细胞数量下降, 容易并发细菌、真菌等各种病原体感染, 且与丙肝病毒相关的肝衰竭相比, 乙肝病毒相关肝衰竭患者更容易合并真菌感染。可见, 目前对乙肝患者行抗病毒治疗不仅可以减少发生肝硬化和肝癌的风险, 对降低真菌感染亦有重要意义。当患者HBV DNA $>10^3$ 拷贝/mL时, 如出现疑似感染的表现, 要特别注意真菌感染。目前针对抗乙肝病毒对降低真菌感染风险的前瞻性研究还在进行中。

3.4 住院时长和侵入性操作是继发真菌感染的原因。ESLD患者常因治疗需要而长期住院行侵入性操作, 如腹腔穿刺、留置导尿管、深静脉置管、人工肝等。有研究表明<sup>[15]</sup>, 导管留置时间 $<7$  d的感染率为5.1%, 而 $>27$  d



表 1 几种抗真菌药物在正常人和肝损害患者的剂量调整

抗真菌药物	正常肝功能用量	不同Child-Pugh评分的药物用量		
		A级	B级	C级
两性霉素B	初治1-5 mg给药, 每日或隔日增加5 mg, 当增至1次0.6-0.7 mg/kg时即可暂停增加剂量	不推荐	不推荐	不推荐
氟康唑	400 mg, qd	400 mg, qd	400 mg, qd	200-400 mg, qd
伊曲康唑	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)
伏立康唑	6 mg/kg, q12 h (第1天4 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	不推荐
卡泊芬净	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天35 mg, qd)	不推荐
米卡芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d
阿尼芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d

A级: 轻度肝损害, 评分5-6分; B级: 中度肝损害, 评分7-9分; C级: 重度肝损害≥10分。

的感染率达31.3%, 国外的相关报道提示<sup>[51-55]</sup>, 65%-90%的播散性念珠菌病患者有中央静脉置管。导管留置的时间越长, 患者被感染的概率就越大。一项研究<sup>[56]</sup>表明, 住院天数>30 d是慢性重型肝炎并发肠道真菌感染的相关因素。另一项研究<sup>[8]</sup>表明: 某医院肝衰竭患者住院天数<40 d者真菌感染率为6.9%, 而>40 d者真菌感染率则骤升至17%, 且多为医院内感染住院时间越长, 继发真菌感染的可能越大。

通过综合分析上述危险因素, 或许可以给我们一些关于预防ESLD患者感染真菌的思路: ESLD患者如需使用抗细菌药物, 一定要考虑到真菌感染问题, 如果患者的症状在抗细菌药物控制下没有改善, 应该立即行真菌感染相关检查。如果ESLD患者是由于乙肝病毒导致, 抗乙肝病毒也应该作为预防真菌感染的一部分。如果患者不得不进行有创性操作, 要严格注意无菌观念, 定期更换体内置管并将体内置管做真菌学检查, 一旦发现真菌, 应立即开始抗真菌治疗, 以缩短患者住院时间。

#### 4 ESLD合并真菌感染后诊治面临巨大挑战

4.1 ESLD合并真菌感染症状不典型, 容易延误诊断  
ESLD最常见的真菌感染部位是肺部和口咽部。肺部感染常表现为寒战、发热、咳嗽、咳痰、痰液粘稠、气促, 严重者可出现呼吸困难、精神症状; 口腔感染可出现口腔粘膜白斑或假膜形成, 体温可正常; 消化道症状常表现为顽固性腹泻, 大便可呈泡沫样、豆渣样或黏液样; 泌尿道感染可有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征, 还可伴有尿道瘙痒, 然而大多数人主要表现为尿培养阳性而症状不明显; 血流感染的患者主要表现为感染后1-2 d内高热不退、黄疸加深、凝血酶原时间延长<sup>[15,25]</sup>。此外还可能表现为不明原因的腹胀, 腹水消退不满意,

利尿效果不好, 肝功能无改善甚至恶化<sup>[57]</sup>。而这众多的临床表现中并没有较为特异性的, 往往易与细菌感染混淆, 一旦误诊为细菌感染, 紧随其后的必将是抗细菌药物的加量或升级, 这将进一步加重菌群失调, 而被忽视的真菌感染将会更加猖獗。国外一项纳入185例肝硬化合并感染者(包括细菌和真菌感染)的研究<sup>[58]</sup>发现真菌感染和细菌感染者腹水蛋白、中性粒细胞和白细胞计数无差异, 这也是真菌感染与细菌感染不好鉴别的原因之一。这种情况临床并不少见, 患者往往因此延误治疗而导致严重后果。

真菌感染好似隐形杀手, 在发现上述临床表现时, 如果考虑到细菌感染, 一定也要积极检测真菌感染的相关指标, 不要放过躲在细菌感染背后的真菌感染。在抗细菌治疗过程中, 效果不佳或反而恶化, 更应该想到可能隐匿其中的真菌感染。

4.2 ESLD合并真菌感染抗真菌药物使用存在两个矛盾  
ESLD合并真菌感染仍然以抗真菌药物治疗为主。存在的第一个矛盾就是抗真菌药物的肝毒性和ESLD患者基础肝病之间的矛盾, 这使得ESLD合并真菌感染后选药更加困难, 供选择的药物也相对较少。就目前的抗真菌药物来说, 棘白菌素和部分三唑类药物, 如氟康唑、伊曲康唑的肝毒性相对较小, 可以用于ESLD患者的抗真菌治疗<sup>[11,13,59,60]</sup>, 治疗中需要密切关注患者的肝功能变化情况, 肝病患者抗真菌药物的剂量调整见表1<sup>[28]</sup>。第二个矛盾是预防性使用抗真菌药物和患者预后之间矛盾: 目前预防性使用抗真菌药物仍然有较大争议<sup>[61]</sup>。有观点认为三唑类和棘白菌素类的安全性较好, 可考虑使用该类药物预防真菌感染<sup>[1]</sup>。但也有人指出<sup>[62]</sup>, SFP的发生率较低, 且ESLD患者对抗真菌药物的耐受性较差, 不推荐预防性抗真菌治疗。然而一旦发现腹水真菌培养阳性, 应

立即开始抗真菌治疗. 国外也有研究<sup>[11]</sup>指出, 对于真菌定植的患者, 使用系统性抗真菌药物预防真菌感染对患者无任何益处, 指南中也不推荐对真菌定植者行抗真菌治疗.

## 5 结论

ESLD患者由于其疾病特点, 合并真菌感染并不少见, 尤其是那些长期使用抗细菌药物对抗细菌感染、使用糖皮质激素和长期住院并行侵袭性操作的患者. 合并真菌感染的患者症状往往不典型, 有可能与细菌感染混淆, 因此需要临床医生明确ESLD患者合并的感染是单纯真菌感染, 单纯细菌感染, 还是细菌、真菌混合感染, 根据不同的感染类型选择适当的治疗方式. 真菌感染的早期发现和合适的抗真菌药物选择是改善ESLD患者预后的关键点. 糖皮质激素在肝衰竭的治疗中是一把双刃剑, 在肝衰竭早期试用可能改善预后, 但肝衰竭中晚期使用可能增加患者感染真菌的风险, 因此临床中ESLD患者应用糖皮质激素应谨慎, 还需要询问患者最近糖皮质激素使用史, 长期使用糖皮质激素很可能导致细菌、真菌感染. ESLD患者如遇感染征象, 应该同时考虑细菌与真菌感染, 血培养、组织病理学和血清病原学检测手段并行, 尽早明确感染类型. 然而目前临床中确诊真菌感染的方法依然停留在真菌培养和组织病理检查, 存在取材困难、灵敏度低、确诊耗时长等问题. 如何第一时间发现ESLD患者的真菌感染仍然是一个亟待解决的问题.

## 6 参考文献

- 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1862-1872 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.008]
- Lass-Flörl C. Current Challenges in the Diagnosis of Fungal Infections. *Methods Mol Biol* 2017; 1508: 3-15 [PMID: 27837496 DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1\_1]
- 吴绍熙. 我国医学真菌学研究主要进展. 中国真菌学杂志 2006; 1: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2006.01.002]
- 吴文娟, 张友祥, 卢洪洲. 真菌定植与感染的认识. 诊断学理论与实践 2009; 8: 481-483 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2009.05.009]
- Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol* 2018; 10: 254-266 [PMID: 29527261 DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.254]
- 曹凯琪. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎与自发性真菌性腹膜炎的研究. 中国疗养医学 2018; 27: 1033-1035 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.10.009]
- Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, Herbertson PM, Joysey V, Keates GH, Knill-Jones RP, Mason SA, Millard PR, Pena JR, Pentlow BD, Salaman JR, Sells RA, Cullum PA. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968; 4: 541-546 [PMID: 4881064]
- 梁东. 肝衰竭并发医院内真菌感染36例临床分析. 中国热带医学 2015; 15: 1510-1512 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2015.12.27]
- 陈小草, 陈学福. 重型肝炎患者医院内真菌感染——附31例报告. 新医学 2004; 09: 543-545 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2004.09.018]
- 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 许海苗, 赵鸿, 李雷, 闫涛, 牟劲松, 李晨. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析. 中华医院感染学杂志 2009; 19: 1664-1667 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-4529.2009.13.018]
- Theocharidou E, Agarwal B, Jeffrey G, Jalan R, Harrison D, Burroughs AK, Kibbler CC. Early invasive fungal infections and colonization in patients with cirrhosis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 189.e1-189.e7 [PMID: 26551838 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.020]
- Hassan EA, Abd El-Rehim AS, Hassany SM, Ahmed AO, Elsherbiny NM, Mohammed MH. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion. *Int J Infect Dis* 2014; 23: 69-74 [PMID: 24726663 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.014]
- Verma N, Singh S, Taneja S, Duseja A, Singh V, Dhiman RK, Chakrabarti A, Chawla YK. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections. *Liver Int* 2019; 39: 503-513 [PMID: 30276951 DOI: 10.1111/liv.13981]
- Lin LN, Zhu Y, Che FB, Gu JL, Chen JH. Invasive fungal infections secondary to acute-on-chronic liver failure: a retrospective study. *Mycoses* 2013; 56: 429-433 [PMID: 23368965 DOI: 10.1111/myc.12044]
- 朱海洋, 高红伟, 孙会卿, 崔士兰, 韩仙芝, 张淑凤. 肝衰竭患者真菌感染临床特点与干预措施. 中华医院感染学杂志 2015; 23: 5404-5405,5420 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151743]
- 陆晖, 李孟英, 谭可平, 陈婵, 沈扬林, 甘琼萍. 不同真菌感染对肝衰竭患者病情及预后影响的研究. 肝脏 2017; 22: 332-334 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.04.015]
- Perloth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321-346 [PMID: 17510856 DOI: 10.1080/13693780701218689]
- Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 447-465 [PMID: 19597008 DOI: 10.1128/CMR.00055-08]
- Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002; 5: 26-34 [PMID: 11873380 DOI: 10.1046/j.1524-4733.2002.51108.x]
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530 [PMID: 7548503 DOI: 10.1093/clinids/20.6.1526]
- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 Suppl A: 19-24 [PMID: 1601752 DOI: 10.1093/jac/29.suppl\_a.19]
- Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, Derossi A, Costa R, Moraes JC, de Oliveira HP. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37: 397-406 [PMID: 8729749 DOI: 10.1590/s0036-46651995000500004]
- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1: S7-S10 [PMID: 15250014 DOI: 10.1086/383042]
- Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1138-1147 [PMID: 9827260]
- 王宇, 胡瑾华. 肝衰竭合并真菌感染发病特点及预后影响因素. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.041]
- 占伟丽, 吴贺文, 刘俊平, 张乾. 并发不同真菌感染的肝衰竭患者的临床特点及预后情况研究. 中国合理用药探索 2018; 15: 57-59 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2018.09.018]

- 27 Ushijima Y, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Okamoto D, Kotoh K, Honda H. Radiological catheter placement for transcatheter arterial steroid injection therapy to treat severe acute hepatic failure: technical feasibility and efficacy. *Acta Radiol* 2012; 53: 140-146 [PMID: 22184684 DOI: 10.1258/ar.2011.110373]
- 28 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007). *中华内科杂志* 2007; 46: 960-966 [DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031]
- 29 Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A, Kashima T, Kanda Y, Takaue Y, Sakamaki H, Hirai H, Yoneyama A, Mutou Y. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46 [PMID: 11918531 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03414.x]
- 30 Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 103-109 [PMID: 8243032 DOI: 10.1016/0732-8893(93)90020-8]
- 31 Boral H, Metin B, Döğen A, Seyedmousavi S, Ilkit M. Overview of selected virulence attributes in *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, and *Exophiala dermatitidis*. *Fungal Genet Biol* 2018; 111: 92-107 [PMID: 29102684 DOI: 10.1016/j.fgb.2017.10.008]
- 32 王慧芬, 杜宇, 李伟, 何卫平. 150例肝衰竭合并真菌感染患者的临床分析. *肝脏* 2001; S1: 88
- 33 Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, Tselentis Y, Kontoyiannis DP, Samonis G. The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by *Candida albicans*. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 477-478 [PMID: 11450873 DOI: 10.1080/00365540152030006]
- 34 Samonis G, Thomakos N, Liakakos T, Macheras A, Mandrekas D, Kanavaki S, Bafaloukos D, Maraki S. Effects of cefepime and meropenem on the gastrointestinal colonization of surgical patients by *Candida albicans*. *Chemotherapy* 2001; 47: 350-353 [PMID: 11561137 DOI: 10.1159/000048542]
- 35 Snelling CE, Ronald AR, Waters WR, Yaworski DS, Drulak K, Sunderland M. Comparison of silver sulfadiazine and gentamicin for topical prophylaxis against burn wound sepsis. *Can Med Assoc J* 1978; 119: 466-470 [PMID: 99223]
- 36 Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, Yoon JH, Kim EC, Lee HS. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 259-264 [PMID: 23996048 DOI: 10.1007/s10096-013-1953-2]
- 37 Bremmer DN, Garavaglia JM, Shields RK. Spontaneous fungal peritonitis: a devastating complication of cirrhosis. *Mycoses* 2015; 58: 387-393 [PMID: 25851525 DOI: 10.1111/myc.12321]
- 38 Bockmann JH, Dandri M, Lüth S, Pannicke N, Lohse AW. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2214-2219 [PMID: 25717260 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2214]
- 39 He B, Zhang Y, Lü MH, Cao YL, Fan YH, Deng JQ, Yang SM. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 926-934 [PMID: 23542450 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f4cbd]
- 40 Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2008; 43: 711-719 [PMID: 18807133 DOI: 10.1007/s00535-008-2222-5]
- 41 Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015; 22: 94-102 [PMID: 24750410 DOI: 10.1111/jvh.12258]
- 42 刘娜, 东冰, 李春霞, 高红艳, 白萧萧, 徐光华, 何英利, 赵英仁. 糖皮质激素治疗肝衰竭应用现状的新认识. *肝脏* 2019; 24: 196-199 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.02.030]
- 43 Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, Detry A, Derenne JP, Poynard T, Similowski T. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 2 [PMID: 17266747 DOI: 10.1186/1471-230X-7-2]
- 44 Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49: 406-413 [PMID: 21108575 DOI: 10.3109/13693786.2010.535030]
- 45 Kamberi M, Brummer E, Stevens DA. Regulation of bronchoalveolar macrophage proinflammatory cytokine production by dexamethasone and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after stimulation by *Aspergillus* conidia or lipopolysaccharide. *Cytokine* 2002; 19: 14-20 [PMID: 12200108 DOI: 10.1006/cyto.2002.1049]
- 46 Brummer E, Maqbool A, Stevens DA. In vivo GM-CSF prevents dexamethasone suppression of killing of *Aspergillus fumigatus* conidia by bronchoalveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 868-872 [PMID: 11739548]
- 47 Meier-Osuskay I, Schoedon G, Bläuer F, Schneemann M, Schaffner A. Comparison of the antimicrobial activity of deactivated human macrophages challenged with *Aspergillus fumigatus* and *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis* 1996; 174: 651-654 [PMID: 8769631 DOI: 10.1093/infdis/174.3.651]
- 48 Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, Kleiner DE, Schaefele R, Roden M, Harrington S, Dad L, Segal B, Walsh TJ. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 349-355 [PMID: 17276936 DOI: 10.1309/UJRV9DLC11RM3G8R]
- 49 Chiang LY, Sheppard DC, Gravelat FN, Patterson TF, Filler SG. *Aspergillus fumigatus* stimulates leukocyte adhesion molecules and cytokine production by endothelial cells in vitro and during invasive pulmonary disease. *Infect Immun* 2008; 76: 3429-3438 [PMID: 18490455 DOI: 10.1128/IAI.01510-07]
- 50 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shih G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- 51 McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-8; discussion 1409 [PMID: 11735868 DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1401]
- 52 Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-607 [PMID: 11014622 DOI: 10.1007/s100960000325]



- 53 Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-1527 [PMID: 15070998 DOI: 10.1128/jcm.42.4.1519-1527.2004]
- 54 Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23-30 [PMID: 15619060 DOI: 10.1007/s10096-004-1267-5]
- 55 Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, Milesi N, Aho LS, Portier H, Blettery B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-2169 [PMID: 13680110 DOI: 10.1007/s00134-003-2002-x]
- 56 黄津. 慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床分析42例. *世界华人消化杂志* 2015 23: 3775-3780 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i23.3775]
- 57 黄伟, 李哲, 雷宇, 凌宁, 付潇, 周智. 102例终末期肝病患者并发侵袭性真菌感染的诊断、治疗研究. *重庆医科大学学报* 2017; 42: 808-812 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001326]
- 58 Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 63: 1043-1045 [PMID: 26095180 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.032]
- 59 范春蕾, 张飞飞, 李磊, 陈阳琴, 张鑫, 董培玲, 丁惠国. 氟康唑治疗终末期肝病继发真菌感染患者的安全性评价. *北京医学* 2014; 36: 1035-1039 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2014.12.014]
- 60 Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409-2419 [PMID: 20308378 DOI: 10.1128/AAC.01657-09]
- 61 陈广, 陈韬, 宁琴. 肝衰竭合并感染热点难点问题探析. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1842-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.005]
- 62 张黎, 刘正印. 终末期肝病与侵袭性真菌感染. *中华肝脏病杂志* 2018; 26: 13-16 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.005]

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》参考文献要求

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



# 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响

王亮, 张龙, 石伟

王亮, 天津市第五中心医院药剂科 天津市 300450

张龙, 石伟, 河北医科大学药理组 河北省石家庄市 050017

王亮, 主管药师, 研究方向为临床药物研究.

**作者贡献分布:** 此课题由王亮、张龙及石伟设计; 研究过程由王亮、张龙及石伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张龙与石伟提供; 数据分析由张龙与石伟完成; 本论文写作由王亮完成.

**通讯作者:** 王亮, 主管药师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院药剂科. [odxf48@163.com](mailto:odxf48@163.com)

收稿日期: 2020-01-07

修回日期: 2020-03-11

接受日期: 2020-03-15

在线出版日期: 2020-03-28

## Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells

Liang Wang, Long Zhang, Wei Shi

Liang Wang, Department of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Long Zhang, Wei Shi, Pharmacology Group, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

**Corresponding author:** Liang Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, No. 41, Zhejiang Road, Tanggu, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. [odxf48@163.com](mailto:odxf48@163.com)

Received: 2020-01-07

Revised: 2020-03-11

Accepted: 2020-03-15

Published online: 2020-03-28

## Abstract

### BACKGROUND

Gastric cancer (GC) had become one of the malignant tumors that threaten the safety of human life. At present, the molecular mechanism of the occurrence and development of GC has not been fully elucidated. The regulatory role of long-chain noncoding RNAs in these processes has not yet been elucidated.

### AIM

To investigate the effect of KCNQ1 overlapping transcript 1 (KCNQ1OT1) on the proliferation, invasion, migration, and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells.

### METHODS

HGC-27 cells transfected with KCNQ1OT1-siRNA were used as a KCNQ1OT1-siRNA group, HGC-27 cells transfected with negative control siRNA were used as an NC-siRNA group, and normally cultured cells were used as a control group. After treatment of cells in the KCNQ1OT1-siRNA group and NC-siRNA group with cisplatin, cell viability was measured by Cell Counting Kit-8 assay, and the half-maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) was calculated. Real-time quantitative polymerase chain reaction, Transwell assay, flow cytometry, and Western blot were used to detect KCNQ1OT1 expression level, cell proliferation, invasion, and migration, cycle distribution, and the expression of E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, P-glycoprotein (P-gp), and multidrug resistance associated protein 1 (MRP1), respectively.

### RESULTS

Compared with the control group, there was no significant change in the indexes in the NC-siRNA group

( $P > 0.05$ ). Compared with the control group or NC-siRNA group, the expression level of KCNQ1OT1, the percentages of cells in S phase and G2/M phase, the ability of cell proliferation, invasion, and migration, and the expression levels of N-cadherin and Vimentin in cells of the KCNQ1OT1-siRNA group were significantly reduced, while the percentage of cells in G0/G1 phase was significantly reduced ( $P > 0.05$ ). Compared with the NC-siRNA group, the protein levels of P-gp and MRP1 in the KCNQ1OT1-siRNA group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and the IC50 was significantly reduced ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

KCNQ1OT1 knockdown can inhibit the proliferation, invasion, and migration of HGC-27 cells and enhance their sensitivity to cisplatin.

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

Key Words: Gastric cancer; Long-chain noncoding RNA; KCNQ1 overlapping transcript 1; Cell proliferation; Cisplatin; Apoptosis

Wang L, Zhang L, Shi W. Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 210-216

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/210.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.210>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC)已成为威胁人类生命安全的恶性肿瘤之一, 目前GC发生及发展的分子机制尚未完全阐明, 长链非编码RNA(long-chain noncoding RNA, lncRNA)在肿瘤中异常表达并可能参与肿瘤发生及发展过程, 但仍有部分lncRNA在GC发生及转移过程中的调控作用尚未阐明。

### 目的

探讨lncRNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ1OT1)对HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移和顺铂敏感性的影响。

### 方法

将转染KCNQ1OT1-siRNA的HGC-27细胞作为KCNQ1OT1-siRNA组, 转染阴性对照的HGC-27细胞作为NC-siRNA组, 正常培养的细胞作为对照组。顺铂处理KCNQ1OT1-siRNA组、NC-siRNA组细胞后, 采用细胞计数试剂盒法检测细胞活力并计算细胞的半数抑制浓度(half-maximal inhibitory concentration, IC50)值。采用实时荧光定量聚合酶链

式反应、Transwell小室、流式细胞仪和免疫印迹法分别检测KCNQ1OT1表达水平、细胞增殖活力、侵袭与迁移、周期分布和细胞中上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药关联蛋白1(multidrug resistance associated protein 1, MRP1)表达情况。

## 结果

与对照组比较, NC-siRNA组中各指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平、细胞在S期与G2/M期所占百分比和细胞增殖、侵袭、迁移能力以及细胞中N-cadherin、Vimentin蛋白表达水平均明显降低, 而细胞在G0/G1期所占百分比和E-cadherin蛋白表达水平明显升高( $P < 0.05$ ); 与NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组P-gp蛋白水平显著降低( $P < 0.05$ ), MRP1蛋白水平显著升高( $P < 0.05$ ), IC50值明显降低( $P < 0.05$ )。

## 结论

下调KCNQ1OT1表达可抑制HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性。

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

关键词: 胃癌; 长链非编码RNA; KCNQ1重叠转录物1; 细胞增殖; 顺铂; 细胞凋亡

**核心提要:** 本研究首次证实KCNQ1OT1在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中呈高表达, 抑制KCNQ1OT1表达可抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭, 还可增强顺铂敏感性。

王亮, 张龙, 石伟. 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 210-216

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/210.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.210>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种临床常见的消化系统肿瘤, 在全世界仍然是一个相当大的健康负担<sup>[1]</sup>. 尽管, 我国GC的发病率已趋于平稳, 但总发病人数还在不断增加<sup>[2]</sup>. 目前, 以铂类药物为基础的化疗仍是GC中晚期患者常用的治疗手段, 但化疗药物的长期或不规范使用会产生耐药抵抗, 导致治疗效果不太理想<sup>[3]</sup>. 因此, 深入探讨GC发生发展的分子机制, 寻找有效提高肿瘤细胞对铂类化疗药物敏感性的方法具有重要意义. 越来越多

的研究<sup>[4-6]</sup>显示, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可通过调控基因表达在GC发生发展和耐药形成过程中发挥着重要作用. lncRNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1)定位于人11p15.5染色体上, 是KCNQ1的反义链转录物, 据报道与结直肠癌和卵巢癌等肿瘤恶性进展和顺铂耐药密切相关<sup>[7,8]</sup>. 有学者<sup>[9,10]</sup>指出, 在GC组织和细胞中KCNQ1OT1表达上调, 且高表达KCNQ1OT1与患者淋巴结转移和不良预后有关, 但其在GC中的作用并不清楚. 本研究通过观察下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移和顺铂敏感性的影响, 旨在揭示KCNQ1OT1在GC发生发展中的作用, 以期对GC的治疗提供新线索.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** HGC-27细胞(美国ATCC), 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)(北京百奥生物), RPMI-1640培养基(美国HyClone), 胎牛血清(杭州四季青), 细胞周期检测试剂盒和细胞凋亡检测试剂盒(江苏南京凯基), 顺铂(美国Sigma), 逆转录试剂盒、ECL发光液、BCA蛋白浓度测定试剂盒和SDS-PAGE配胶试剂盒(上海碧云天), 上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体和山羊抗兔或鼠HRP标记的IgG二抗(美国Santa Cruz), Trizol试剂和Lipofectamine 2000(美国Invitrogen), 靶向KCNQ1OT1的小干扰RNA KCNQ1OT1-siRNA(UGAGCGUAGCAUCGAGAGCGUACGUCGAUCGAC)及其阴性对照NC-siRNA(上海吉玛), Matrigel和FACSCalibur流式细胞仪(美国BD), Varioskan LUX多功能酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific), Transwell小室(美国Corning), BB15二氧化碳细胞培养箱(美国Thermo), ProFlex™聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(美国ABI), ChemiDoc MP凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad).

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养与处理:** HGC-27细胞采用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基在37℃、5%二氧化碳细胞培养箱中常规培养. 将对数生长期的HGC-27细胞以每孔 $2 \times 10^5$ 个接种至6孔细胞板上后, 常规培养约至70%融合度时, 参照Lipofectamine 2000说明书步骤进行瞬时转染. 将转染KCNQ1OT1-siRNA的细胞作为KCNQ1OT1-siRNA组, 转染NC-siRNA的细胞作为NC-siRNA组, 以正常培养的细胞作为对照组. 转染5 h后更换新鲜培养基, 继续培养48 h后收集对照组、NC-siRNA组和KCNQ1OT1-siRNA组细胞并采用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测各组细胞中

KCNQ1OT1的表达水平以评价转染效果. 另外, 将转染KCNQ1OT1-siRNA后给予顺铂处理48 h的细胞, 通过CCK-8法检测细胞活力, 并计算细胞的半数抑制浓度(half-maximal inhibitory concentration, IC50)值<sup>[11]</sup>.

**1.2.2 qRT-PCR检测KCNQ1OT1表达:** 采用Trizol法提取HGC-27细胞总RNA后, 参照逆转录试剂盒说明书步骤将RNA反转录合成cDNA. 以cDNA为模板, 在20 μL反应体系下根据设定的PCR反应条件(94℃预变性3 min, 94℃变性30 s、58℃退火30 s、72℃延伸30 s, 循环40次)上PCR仪进行扩增. 以GAPDH为管家基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算HGC-27细胞中KCNQ1OT1的表达水平. 其中, 由上海生工生物工程合成的PCR引物序列如下: KCNQ1OT1上游: 5'-CCTCCCTCACTGAGCTTTGG-3', 下游: 5'-GTGCGGACCCTATACGGAAG-3'; GAPDH上游: 5'-GCTGCTGAGTATGTCGTGGAGT-3', 下游: 5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'.

**1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖:** 收集转染48 h后的NC-siRNA组、KCNQ1OT1-siRNA组和对照组HGC-27细胞, 按照每孔 $10^5$ 个接种至96孔细胞板上, 其中每组设置3个复孔; 置于细胞培养箱中常规培养24 h、48 h、72 h和96 h后, 弃培养液, 每孔加入10 μL CCK-8试剂孵育2 h. 采用酶标仪检测HGC-27细胞在450 nm处的吸光度(optical density, OD)值, 实验重复3次.

**1.2.4 Transwell小室实验检测细胞侵袭和迁移:** (1)侵袭实验: 将50 μL Matrigel均匀地铺在(浓度为500 ng/μL)Transwell小室内面上, 置于细胞培养箱内孵育4 h使其凝固. 向24孔细胞板中每孔加入含血清培养基600 μL, 将Transwell小室放入24孔细胞板中, 并在小室上室中每孔加入200 μL细胞悬液(浓度为 $10^5$ 个/mL); 放入培养箱内常规培养24 h后, 将小室取出. 以棉签小心拭去上室面残留的细胞后, 将小室放入4%多聚甲醛固定液中固定30 min; 再以0.1%结晶紫染色15 min后, 采用显微镜观察统计各组细胞的穿膜细胞数, 结果以随机选取的3个视野内细胞数的均值表示. 实验重复3次; (2)迁移实验: Transwell小室不需药使用Matrigel铺盖, 其余不同与侵袭实验相同.

**1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期:** 收集转染48 h后的NC-siRNA组、KCNQ1OT1-siRNA组和对照组HGC-27细胞, 加入预冷的70%乙醇溶液在-20℃下孵育24 h. 弃上清后, 加入0.1 mL RNase(浓度5 μg/mL)和0.5 mL 碘化丙啶(propidium iodide, PI)(浓度50 μg/mL)于37℃下避光反应30 min. 采用流式细胞仪检测各组细胞周期分布情况.

**1.2.6 免疫印迹法检测细胞中E-cadherin、N-cadherin、**



Vimentin、P-糖蛋白、多药耐药关联蛋白1蛋白表达: 将HGC-27细胞中加入细胞裂解液提取总蛋白后, 采用BCA法检测总蛋白的浓度与纯度. 将变性后的蛋白样品上样至SDS-PAGE凝胶中行电泳分离. 电泳结束后, 转PVDF膜. 以5%脱脂奶粉封膜2 h后, 加入E-cadherin(1:800)、N-cadherin(1:800)、Vimentin(1:1000)、P-gp(1:1000)、MRP1(1:1000)和GAPDH(1:1000)抗体于4℃下孵育24 h. 再以HRP标记的IgG二抗(1:5000)室温孵育2 h后, 加入ECL显影曝光. 以GAPDH为内参, 采用凝胶成像分析系统扫描分析HGC-27细胞中E-cadherin、N-cadherin和Vimentin蛋白的表达水平. 实验重复3次.

**统计学处理** 实验所得数据以mean±SD形式表示, 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, 多组间比较使用单因素方差分析, 组间多重比较采用SNK-*q*, 两组间比较采用独立样本*t*检验.  $P<0.05$ 代表差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 转染后HGC-27细胞中KCNQ1OT1表达** 与对照组比较, NC-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 与NC-siRNA组或对照组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平明显降低( $P<0.05$ )(图1).

**2.2 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞增殖的影响** 与对照组比较, NC-siRNA组细胞在转染后继续培养不同时间后增殖活力差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞在转染后继续培养48 h、72 h和96 h后增殖活力明显降低( $P<0.05$ )(图2).

**2.3 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞周期的影响** 与对照组比较, NC-siRNA组细胞在G0/G1期、S期和G2/M期所占百分比差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞在G0/G1期所占百分比明显升高, 而在S期和G2/M期所占百分比明显降低( $P<0.05$ )(图3).

**2.4 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞侵袭和迁移的影响** 与对照组比较, NC-siRNA组细胞侵袭数目和迁移数目差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞侵袭数目和迁移数目均明显减少( $P<0.05$ )(图4).

**2.5 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞上皮间质转化的影响** 与对照组比较, NC-siRNA组细胞中上皮标志物E-cadherin和间质标志物N-cadherin、Vimentin蛋白的表达水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞

中E-cadherin蛋白表达水平明显升高, 而N-cadherin、Vimentin蛋白表达水平明显降低( $P<0.05$ )(图5).

**2.6 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞顺铂耐药性的影响** 与NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组P-gp蛋白水平显著降低( $P<0.05$ ), MRP1蛋白水平显著升高( $P<0.05$ ), IC50值明显降低( $P<0.05$ )(图6).

## 3 讨论

lncRNA是一类可在表观遗传水平、转录和转录后水平调控基因表达的长链非编码RNA, 不具备编码蛋白的功能, 在维持基因稳定性和促进DNA修复等过程中发挥着重要作用<sup>[12]</sup>. 研究<sup>[13-15]</sup>显示, 在GC组织或细胞中存在异常表达的lncRNA, 并且这些lncRNA可通过调控细胞增殖、侵袭和凋亡等生物学行为参与GC的发生发展和耐药形成.

KCNQ1OT1是lncRNA成员, 其在肿瘤发生发展中的作用逐渐引起关注. KCNQ1OT1在结肠癌组织中表达上调, 且其表达水平与患者总生存期和无复发生存率缩短有关, 被认为是结肠癌独立预后指标<sup>[16]</sup>. 在膀胱癌中KCNQ1OT1发挥着原癌基因的作用, 敲低KCNQ1OT1表达可通过调控miR-145-5p/PCBP2轴抑制肿瘤细胞增殖、迁移并促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>. 此外, KCNQ1OT1高表达还与肿瘤化疗耐药有关. 在抗奥沙利铂肝癌细胞KCNQ1OT1表达上调, 敲低KCNQ1OT1除了可通过调控miR-7-5p/ABCC1表达抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移外, 还可通过降低耐药基因MRP5、MDR1和LRP1表达降低肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药抵抗<sup>[18]</sup>; KCNQ1OT1可通过靶向调控miR-211-5p表达促进舌鳞状细胞癌细胞增殖并抑制顺铂诱导的细胞凋亡, 而敲低其表达可挽救肿瘤细胞的顺铂抵抗, 被认为是舌鳞状细胞癌治疗的新靶点<sup>[19]</sup>.

KCNQ1OT1在GC组织和细胞中呈现异常高表达, 且其表达水平的改变与患者不良预后密切相关, 但其在GC细胞生长和顺铂耐药抵抗中的作用并不清楚. GC的发生与发展是一个多因素、多阶段和多基因调控的复杂过程, 其中细胞周期失调导致的恶性增殖是GC发生发展的重要机制<sup>[20]</sup>. 本研究下调KCNQ1OT1表达后发现, HGC-27细胞增殖能力明显减弱; 同时, HGC-27细胞在G0/G1期所占百分比明显升高, 在S期和G2/M期所占百分比明显减少. 结果表明, 下调KCNQ1OT1表达可通过诱导细胞周期阻滞于G0/G1期抑制GC细胞增殖. 此外, 侵袭转移是肿瘤发生发展的重要特征<sup>[21]</sup>, 而上皮间质转化是上皮来源肿瘤细胞获得侵袭能力的重要环节, 与GC细胞浸润和转移密切相关<sup>[22-23]</sup>. 本研究发现, 下调KCNQ1OT1表达还可使HGC-27细胞中上皮标志



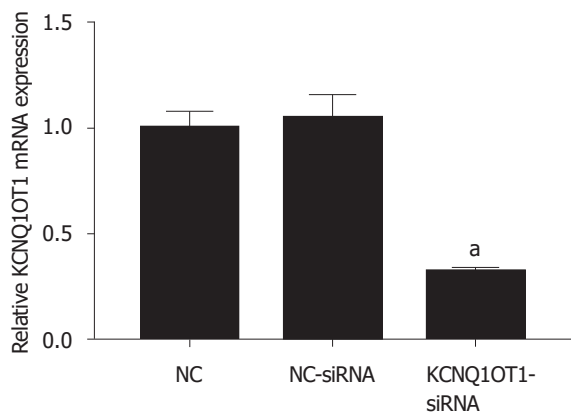


图 1 各组细胞中长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达水平的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较,  $^aP<0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1.

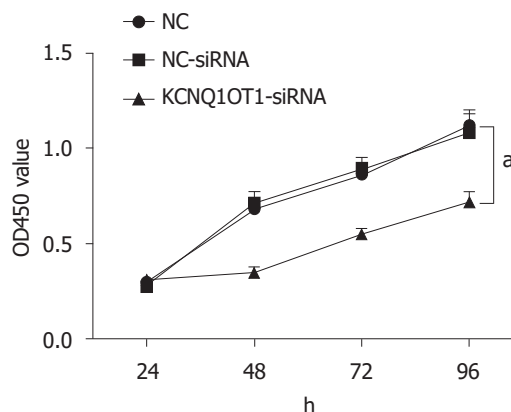


图 2 各组细胞增殖活力的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较,  $^aP<0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; OD: 吸光度.

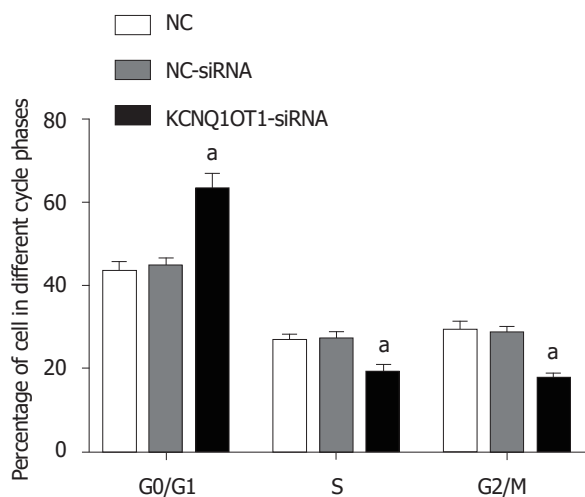


图 3 各组细胞周期分布比较. 与对照组或NC-siRNA组比较,  $^aP<0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1.

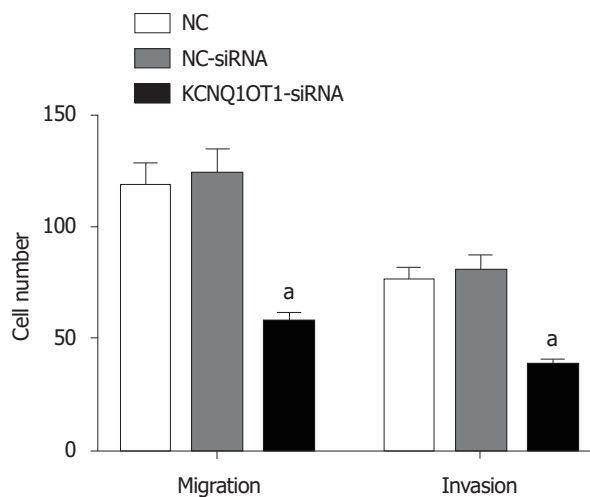


图 4 各组中侵袭数目和迁移数目的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较,  $^aP<0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; Migration: 细胞迁移数量; Invasion: 细胞侵袭数量.

物E-cadherin蛋白表达升高, 而间质标志物N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低, HGC-27细胞侵袭和迁移能力减弱. 结果表明, 下调KCNQ1OT1表达可通过抑制GC细胞上皮间质转化抑制癌细胞侵袭和迁移. 提示, KCNQ1OT1可通过调控细胞增殖、侵袭和迁移在GC发生发展过程中发挥着重要的促癌作用. 顺铂是GC化疗是常用药物之一, 但化疗过程中易产生耐药; 而靶向调控基因表达可增强顺铂对细胞的敏感性, 降低其耐药抵抗, 有望成为GC化疗的增敏剂<sup>[24-25]</sup>. 本研究以靶向干扰KCNQ1OT1表达后发现, 顺铂IC<sub>50</sub>值显著降低, P-gp蛋白水平降低, MRP1蛋白水平升高, 说明下调KCNQ1OT1表达可提高顺铂对GC细胞的敏感性. 提示, KCNQ1OT1在GC化疗耐药过程中发挥着重要作用, 而靶向干扰KCNQ1OT1表达可能是改善GC化疗耐药的重要策略.

综上所述, 下调KCNQ1OT1表达可抑制HGC-27细

胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性. 本研究初步揭示了KCNQ1OT1在GC中的作用, 其具体的作用机制还需进一步深入探讨.

## 文章亮点

### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率与死亡率逐年上升, 目前关于GC发生及转移的分子机制尚未阐明, 因而探寻转移相关基因对揭示GC发生及发展的分子机制具有重要意义.

### 实验动机

临床主要采用手术结合放化疗的方式进行治疗, 但患者极易产生耐药性, 因而探究GC细胞耐药性机制有助于提高治疗效果及改善患者预后.

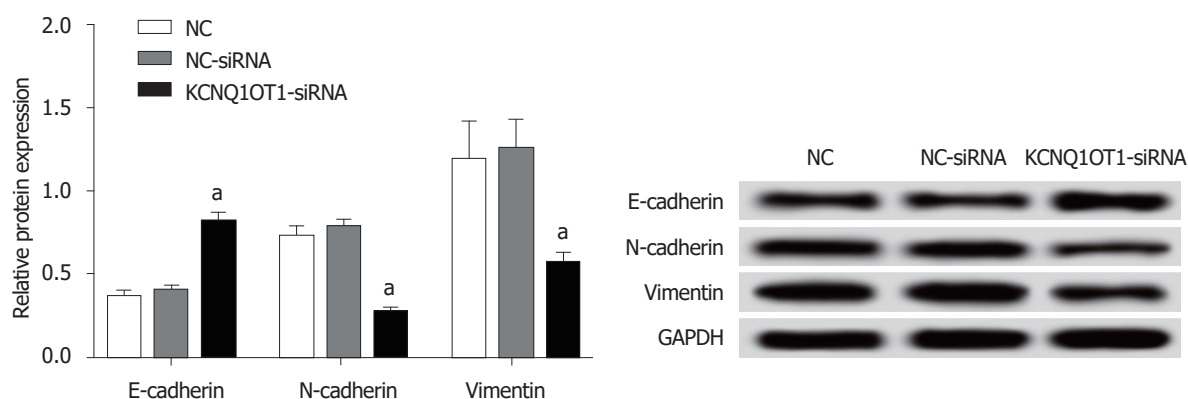


图 5 免疫印迹法检测上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白和波形蛋白表达. 与对照组或NC-siRNA组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

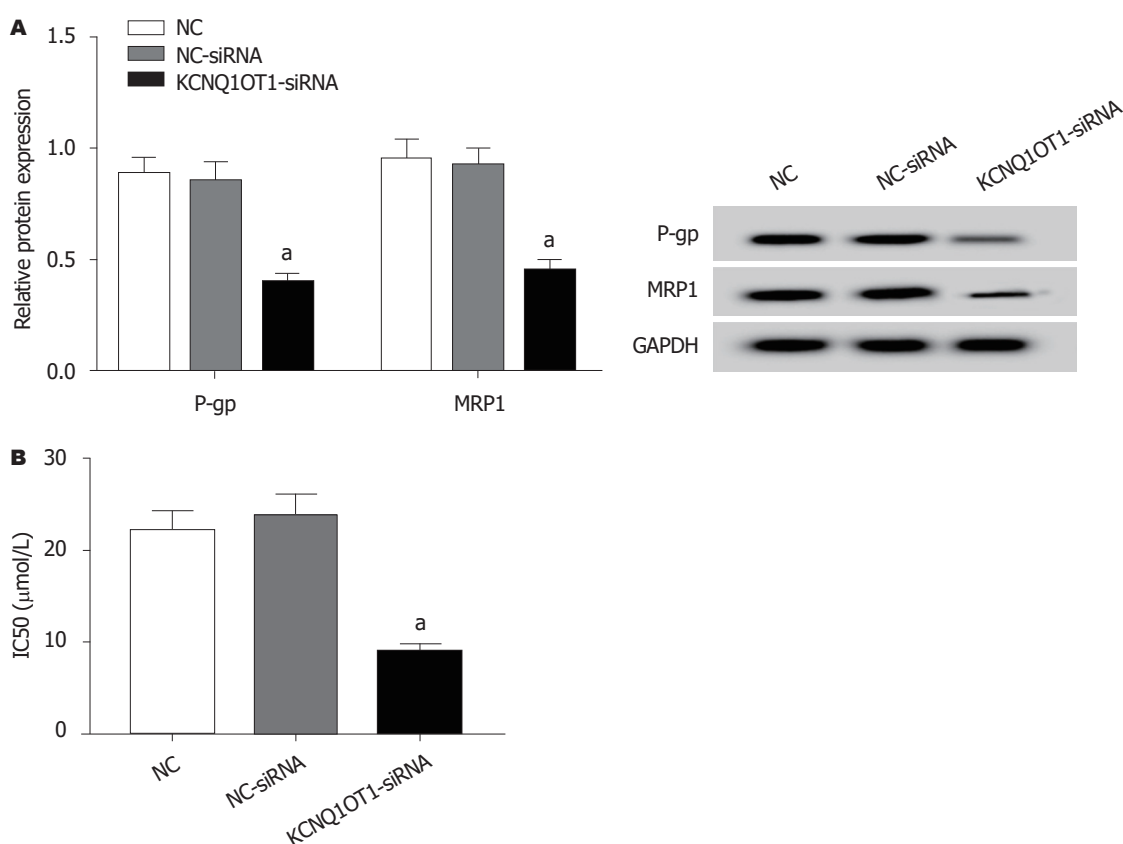


图 6 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞顺铂耐药性的影响. A: Western Blot检测P-糖蛋白、多药耐药关联蛋白1的表达; B: 各组细胞的半数抑制浓度比较. 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; P-gp: P-糖蛋白; MRP1: 多药耐药关联蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; IC50: 半数抑制浓度.

## 实验目标

探讨下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ1OT1)表达对GC细胞增殖、迁移及侵袭的影响及分子机制, 并探讨细胞对顺铂的敏感性.

## 实验方法

采用实时荧光定量聚合酶链式反应方法检测GC细胞

中KCNQ1OT1的表达, MTT检测细胞增殖, Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭, Western blot法检测细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达. 检测IC50值及耐药相关蛋白表达从而探究KCNQ1OT1对细胞耐药性的影响及其作用机制.

## 实验结果

KCNQ1OT1在GC细胞中呈高表达, 抑制KCNQ1OT1表

达可显著抑制细胞增殖、迁移及侵袭, 还可诱导细胞周期阻滞, 同时抑制KCNQ1OT1表达可增强细胞敏感性。

## 实验结论

抑制KCNQ1OT1表达可抑制GC细胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性。

## 展望前景

KCNQ1OT1可能作为GC诊断及治疗的潜在靶点, 还可能为GC敏感性药物研发奠定理论基础。

## 4 参考文献

- Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, Elimova E, Ajani JA, Psyrri A. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7: 123-133 [PMID: 29239137 DOI: 10.1002/cam4.1274]
- 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈万青. 中国胃癌发病趋势及预测. *中国肿瘤* 2019; 28: 321-326 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001]
- 关露露, 赵青芳, 陈小兵. 胃癌多药耐药研究进展. *肿瘤研究与临床* 2017; 29: 422-425 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.06.018]
- Peng W, Wu J, Fan H, Lu J, Feng J. LncRNA EGOT Promotes Tumorigenesis Via Hedgehog Pathway in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 883-887 [PMID: 29209988 DOI: 10.1007/s12253-017-0367-3]
- Wang CJ, Zhu CC, Xu J, Wang M, Zhao WY, Liu Q, Zhao G, Zhang ZZ. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs. *Mol Cancer* 2019; 18: 115 [PMID: 31272462 DOI: 10.1186/s12943-019-1032-0]
- Xu YD, Shang J, Li M, Zhang YY. LncRNA DANCR accelerates the development of multidrug resistance of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 2794-2802 [PMID: 31002130 DOI: 10.26355/eurrev\_201904\_17554]
- Xian D, Zhao Y. LncRNA KCNQ1OT1 enhanced the methotrexate resistance of colorectal cancer cells by regulating miR-760/PPP1R1B via the cAMP signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 3808-3823 [PMID: 30997746 DOI: 10.1111/jcmm.14071]
- 刘正泰, 肖方祥, 王俊杰, 杨超, 盖李乐, 屈家源, 袁成福. LncRNA KCNQ1OT1在卵巢癌组织中的表达及对卵巢癌细胞顺铂耐药的作用. *肿瘤* 2019; 39: 57-66
- Feng L, Li H, Li F, Bei S, Zhang X. LncRNA KCNQ1OT1 regulates microRNA-9-LMX1A expression and inhibits gastric cancer cell progression. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 707-717 [PMID: 31915311 DOI: 10.18632/aging.102651]
- Sun X, Xin Y, Wang M, Li S, Miao S, Xuan Y, Wang Y, Lu T, Liu J, Jiao W. Overexpression of long non-coding RNA KCNQ1OT1 is related to good prognosis via inhibiting cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2018; 9: 523-531 [PMID: 29504267 DOI: 10.1111/1759-7714.12599]
- 程丽霞, 张本宏. 蛇床子素联合顺铂对人肺癌细胞的杀伤效应及机制. *检验医学* 2015; 30: 631-634 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1673-8640.2015.06.021]
- 欧阳灿, 黄慧, 唐芳, 周征. 参与DNA损伤应答的长链非编码RNA. *生命科学研究* 2018; 22: 66-71 [DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2018.05.010]
- Chen M, Wu X, Ma W, Zhou Q, Wang X, Zhang R, Wang J, Yang X. Decreased expression of lncRNA VPS9D1-AS1 in gastric cancer and its clinical significance. *Cancer Biomark* 2017; 21: 23-28 [PMID: 29036784 DOI: 10.3233/CBM-170172]
- Zhang H, Lu W. LncRNA SNHG12 regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-320. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2743-2749 [PMID: 29207106 DOI: 10.3892/mmr.2017.8143]
- Ding HX, Sun JF, Li RX, Wang GJ. Long non-coding RNA GACAT1 alleviates doxorubicin and vincristine resistance through a PTEN/AKT/mTOR/S6K1 regulatory pathway in gastric cancer. *RSC advances* 2019; 9: 8048-8055 [DOI: 10.1039/C8RA10030F]
- Zhang K, Yan J, Yi B, Rui Y, Hu H. High KCNQ1OT1 expression might independently predict shorter survival of colon adenocarcinoma. *Future Oncol* 2019; 15: 1085-1095 [PMID: 30932685 DOI: 10.2217/fon-2018-0499]
- Wang J, Zhang H, Situ J, Li M, Sun H. KCNQ1OT1 aggravates cell proliferation and migration in bladder cancer through modulating miR-145-5p/PCBP2 axis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 325 [PMID: 31827399 DOI: 10.1186/s12935-019-1039-z]
- Hu H, Yang L, Li L, Zeng C. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 modulates oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma through miR-7-5p/ ABCC1 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 2400-2406 [PMID: 29966655 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.168]
- Zhang S, Ma H, Zhang D, Xie S, Wang W, Li Q, Lin Z, Wang Y. LncRNA KCNQ1OT1 regulates proliferation and cisplatin resistance in tongue cancer via miR-211-5p mediated Ezrin/Fak/Src signaling. *Cell Death Dis* 2018; 9: 742 [PMID: 29970910 DOI: 10.1038/s41419-018-0793-5]
- 尹华丽, 张杨, 甘润良. EB病毒驱动细胞周期及促进肿瘤发生的分子机制研究进展. *中华病理学杂志* 2017; 46: 659-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.09.018]
- 郑建洲, 何流漾, 夏蕾, 王勇, 杨明夏. 循环肿瘤细胞在肿瘤侵袭转移机制中的研究进展及应用前景. *国际遗传学杂志* 2017; 40: 384-388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2017.06.010]
- Kong F, Sun T, Kong X, Xie D, Li Z, Xie K. Krüppel-like Factor 4 Suppresses Serine/Threonine Kinase 33 Activation and Metastasis of Gastric Cancer through Reversing Epithelial-Mesenchymal Transition. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2440-2451 [PMID: 29367428 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3346]
- Zhou LH, Yang YC, Zhang RY, Wang P, Pang MH, Liang LQ. CircRNA\_0023642 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating EMT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 2297-2303 [PMID: 29762831 DOI: 10.26355/eurrev\_201804\_14818]
- Li M, Zhang YY, Shang J, Xu YD. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4185-4191 [PMID: 31173289 DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17921]
- Peng Y, Wang L, Wu L, Zhang L, Nie G, Guo M. Methylation of SLFN11 promotes gastric cancer growth and increases gastric cancer cell resistance to cisplatin. *J Cancer* 2019; 10: 6124-6134 [PMID: 31762822 DOI: 10.7150/jca.32511]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制

薛珊, 邢颖, 宋华伟

薛珊, 邢颖, 陆军第七十二集团军医院消化内科 浙江省湖州市 313000

宋华伟, 陆军第七十二集团军医院特诊科 浙江省湖州市 313000

薛珊, 主治医师, 研究方向为消化系统常见病或肿瘤.

基金项目: 湖州市科学技术局资助项目, No. 2016YZB01.

作者贡献分布: 薛珊、邢颖和宋华伟对此文所作贡献两均等; 此课题由薛珊、邢颖及宋华伟设计; 研究过程由薛珊、邢颖和宋华伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由邢颖提供; 数据分析由薛珊、邢颖和宋华伟完成; 本论文写作由薛珊、邢颖和宋华伟完成.

通讯作者: 邢颖, 博士, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区车站路9号, 陆军第七十二集团军医院消化内科. qhfzg57@163.com

收稿日期: 2020-02-06

修回日期: 2020-03-19

接受日期: 2020-03-23

在线出版日期: 2020-03-28

## FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway

Shan Xue, Ying Xing, Hua-Wei Song

Shan Xue, Ying Xing, Department of Gastroenterology, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Hua-Wei Song, Department of Special Diagnosis, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Huzhou Science and Technology Bureau, No. 2016YZB01.

Corresponding author: Ying Xing, PhD, Attending Physician, 313000, Department of Gastroenterology, No. 9, Chezhan Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. qhfzg57@163.com

Received: 2020-02-06

Revised: 2020-03-19

Accepted: 2020-03-23

Published online: 2020-03-28

## Abstract BACKGROUND

Colon cancer ranks 5th in both incidence and mortality among malignant tumors in China. Chemotherapy is the main treatment method. Studies have shown that immunosuppressive agent FTY720 has a certain inhibitory effect on cancer cell proliferation. Inhibitors combined with chemotherapy drugs can improve the therapeutic effect of cancer. In this study, immunosuppressive agent FTY720 and gemcitabine were used together to treat colon cancer cells, and the role of miR-494/mammalian Ste20-like kinase 1 (MST1) in the proliferation and apoptosis of colon cancer cells was explored, with an aim to provide a new treatment for colon cancer.

## AIM

To investigate the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis of colon cancer cells and the potential molecular mechanisms involved.

## METHODS

Colon cancer SW1116 cells were treated with gemcitabine at concentrations of 0.0001  $\mu\text{g/mL}$ , 0.001  $\mu\text{g/mL}$ , 0.01  $\mu\text{g/mL}$ , 0.1  $\mu\text{g/mL}$ , and 1  $\mu\text{g/mL}$  and FTY720 at concentrations of 2.5  $\mu\text{mol/L}$ , 5  $\mu\text{mol/L}$ , 7.5  $\mu\text{mol/L}$ , 10  $\mu\text{mol/L}$ , and 12.5  $\mu\text{mol/L}$ . CCK8 assay and flow cytometry were applied to detect the survival rate and apoptosis rate of SW1116 cells. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure the levels of miR-494 and MST1 mRNA. Western blot was carried out to detect the expression levels of MST1, p21, and Caspase-3 proteins. Dual-luciferase reporter assay



was performed to verify the relationship between miR-494 and MST1.

## RESULTS

Gemcitabine and FTY720 reduced the survival rate of colon carcinoma SW1116 cells in a concentration dependent manner. According to the results, 0.1  $\mu\text{g/mL}$  gemcitabine and 10  $\mu\text{mol/L}$  FTY720 with an inhibition rate of about 50% were selected for subsequent experiments. Gemcitabine and FTY720 both inhibited cell survival and promoted cell apoptosis, and their combined use was better than the single use. Overexpression of miR-494 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on survival and apoptosis in SW1116 cells. MiR-494 targeted and regulated MST1. Inhibition of MST1 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis in SW1116 cells.

## CONCLUSION

FTY720 and gemcitabine inhibit SW1116 cell survival and promote apoptosis through the miR-494/MST1 pathway. The combination of FTY720 and gemcitabine has more significantly inhibitory effects on the survival and apoptosis of SW1116 cells.

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

Key Words: Colon cancer; FTY720; Gemcitabine; MiR-494; MST1; Survival rate; Apoptosis rate

Xue S, Xing Y, Song HW. FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 217-225  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.217>

## 摘要

### 背景

结肠癌在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位, 化疗是其主要治疗方式, 有研究表明免疫抑制剂FTY720对癌症细胞增殖起一定的抑制作用, 抑制剂联合化疗药物可提高癌症治疗效果. 本研究使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 并探索miR-494/哺乳动物Ste20样激酶1(mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)对在此过程中对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响, 以期对结肠癌的治疗提供新的思路.

### 目的

研究FTY720和吉西他滨对结肠癌细胞存活率和凋亡的影响和潜在的分子机制.

### 方法

用0.0001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.01  $\mu\text{g/mL}$ 、0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、1  $\mu\text{g/mL}$ 的吉西他滨和2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、5  $\mu\text{mol/L}$ 、7.5  $\mu\text{mol/L}$ 、10  $\mu\text{mol/L}$ 、12.5  $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720处理结肠癌SW1116细胞, CCK8法和流式细胞术检测SW1116细胞存活率和凋亡率, 实时定量聚合酶链式反应检测miR-494和MST1 mRNA的含量, Western blot检测MST1、p21和Caspase-3蛋白表达水平, 双荧光素酶报告系统验证miR-494与MST1的调控关系.

吉西他滨(0.0001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.01  $\mu\text{g/mL}$ 、0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、1  $\mu\text{g/mL}$ )和FTY720 (2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、5  $\mu\text{mol/L}$ 、7.5  $\mu\text{mol/L}$ 、10  $\mu\text{mol/L}$ 、12.5  $\mu\text{mol/L}$ )均可降低结肠癌SW1116细胞的存活率, 且具有浓度依赖性, 根据结果选取抑制率约为50%的0.1  $\mu\text{g/mL}$ 吉西他滨和10  $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720进行后续实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

## 结果

吉西他滨(0.0001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.01  $\mu\text{g/mL}$ 、0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、1  $\mu\text{g/mL}$ )和FTY720 (2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、5  $\mu\text{mol/L}$ 、7.5  $\mu\text{mol/L}$ 、10  $\mu\text{mol/L}$ 、12.5  $\mu\text{mol/L}$ )均可降低结肠癌SW1116细胞的存活率, 且具有浓度依赖性, 根据结果选取抑制率约为50%的0.1  $\mu\text{g/mL}$ 吉西他滨和10  $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720进行后续实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

## 结论

FTY720和吉西他滨通过miR-494/MST1抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡. FTY720和吉西他滨对结肠癌SW1116具有抑制作用, 且联合使用效果更佳.

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

关键词: 结肠癌; FTY720; 吉西他滨; miR-494; MST1; 存活率; 凋亡率

**核心提要:** 化疗是结肠癌的主要治疗方式, 免疫抑制剂对癌症患者起一定的作用. 本研究中使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 对结肠癌的治疗可能起到一定的积极作用.

薛珊, 邢颖, 宋华伟. FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 217-225  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.217>

## 0 引言

我国结肠癌患病率和死亡率均在上升, 2015年新发37.6万例, 死亡19.1万例, 在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位<sup>[1]</sup>. 化疗是大多结直肠癌患者的标准治疗方法, 化疗中加入生物制剂可延长患者总生存期的中位数<sup>[2]</sup>.

FTY720又称芬戈莫德, 是在器官移植和多发性

硬化症中广泛使用的免疫调节剂。研究表明, FTY720对结肠癌细胞具有明显的抑制作用<sup>[3]</sup>。吉西他滨是一种抗肿瘤药物, 被应用于包括结直肠癌在内的多种癌症治疗, 吉西他滨可通过激活哺乳动物Ste20样激酶1 (mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)诱导结肠癌细胞凋亡<sup>[4]</sup>。但FTY720对吉西他滨作用的结肠癌细胞的敏感性有怎样的影响目前还不清楚。本研究发现, miR-494与MST1存在结合位点。miR-494在结直肠癌中表达上调, 并可促进癌细胞增殖、迁移、侵袭等行为<sup>[5,6]</sup>。本研究假设, FTY720可通过miR-494调控MST1增加结肠癌细胞对吉西他滨的敏感性。

本课题以人结肠癌细胞系SW1116为研究对象, 检测FTY720和吉西他滨联合使用对结肠癌细胞存活和凋亡的影响, 以及miR-494和MST1在此机制中的作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人结肠癌细胞株SW1116购自美国模式菌种收集中心(american type culture collection, ATCC); FTY720、吉西他滨和胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司; DMEM高糖培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司; 双荧光素酶报告系统(Dual-Luciferase Reporter Assay System)购自美国Promega公司; Lipofectamine 2000转染试剂、RNA提取试剂Trizol、实时定量聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒、反转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; CCK8试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 双染色流式法细胞凋亡检测试剂盒购自美国BD公司; miR-494 mimics(miR-494)、miR-494抑制物(anti-miR-494)、MST1抑制剂(si-MST1)和阴性对照(miR-NC、anti-miR-NC和si-NC)、MST1双荧光素酶报告载体购自上海吉玛制药有限公司; MST1抗体、p21抗体、Caspase-3抗体和GAPDH抗体购自美国Santa-cruz公司; Real-time PCR仪购自美国Bio-Rad公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; BCA蛋白检测试剂盒购自美国Thermo。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养、药物处理:** SW1116细胞培养于含10% FBS、1% 青-链霉素的DMEM高糖培养基中, 置于37 °C 5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养, 湿度保持95%。将细胞培养至对数生长期, 消化传代。将细胞培养至贴壁后, 在培养液中加入终浓度为0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL的吉西他滨和/或2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L的FTY720, 继续培养24 h, 收集细胞进行实验。

**1.2.2 细胞转染:** 将对数生长期的SW1116细胞用培养液

稀释至 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ 个/mL, 以200 μL细胞/孔的密度接种于6孔板中, 融合度为80%-90%时进行转染。先用无血清培养液稀释脂质体、miR-NC、miR-494、anti-miR-NC、anti-miR-494、si-NC、si-MST1等载体, 将脂质体和各组载体分别以体积混合, 室温孵育20 min, 加入到培养好的细胞中, 混匀, 培养6 h, 换完全培养基, 转染48 h, 收集细胞进行实验或药物处理。分组: miR-NC组、miR-494组、anti-miR-NC组、anti-miR-494组、si-NC组、si-MST1组。

**1.2.3 qRT-PCR检测mRNA的表达:** 收集各组SW1116细胞, Trizol试剂提取细胞总RNA, 反转录合成cDNA, 再以cDNA为模板按照Real-time PCR的说明书进行反应合成miR-494和MST1 mRNA。引物如下: miR-494上游: 5'-TGAAACATACACGGGAAACCTC-3', 下游采用通用引物5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'; MST1上游: 5'-GGGTCCCAGTAGCCAAGAT-3', 下游: 5'-GAGGCACCACATACCATTCA-3'; 内参U6上游引物: 5'-CGCTTCGGCAGCACATATACTA-3', 下游采用通用引物。运用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行数据分析。

**1.2.4 CCK8实验检测细胞存活率和半数抑制浓度:** 收集FTY720和/或吉西他滨处理24 h后的SW1116细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 培养液稀释细胞以 $2 \times 10^3$ 个/孔(100 μL细胞)接种于96微孔板中, 加入10 μL CCK8溶液, 培养2 h, 酶标仪测定450 nm吸光度(Absorbance value, A)值。细胞存活率 = 实验组A值/对照组A值 × 100%。抑制率% = (对照组A值-实验组A值)/对照组A值 × 100%。以药物浓度和抑制率分别为横轴和纵轴, 绘制浓度效应曲线, 计算半数抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC50)。

**1.2.5 流式细胞术测定细胞凋亡率:** 将SW1116细胞以 $2 \times 10^5$ 个/孔接种于6孔板中, 培养24 h (细胞贴壁), 然后用FTY720和/或吉西他滨处理24 h, 消化收集细胞, 按照凋亡试剂盒说明书进行操作, 加入5 μL膜联蛋白标记的V-FITC和5 μL碘化丙啶, 混匀后室温避光20 min, 流式细胞仪检测凋亡率。

**1.2.6 双荧光素酶报告实验:** SW1116细胞转染48 h, 收集细胞, Trypsin消化, 计数, 以 $1 \times 10^4$ 个细胞/孔接种于24孔板中, 培养24 h, 观察若细胞融合度达到80%-90%, 进行转染, 分别构建MST1的野生型(WT-MST1)和突变型(MUT-MST1)双荧光素酶报告载体, 将报告载体分别与miR-NC或miR-494共转染SW1116细胞, 转染后培养48 h, 裂解细胞, 根据试剂盒检测荧光素酶活性。以海肾荧光素酶活性为内参照, 计算相对萤火虫荧光素酶活性。

**1.2.7 Western blot实验:** 将转染48 h后的各组SW1116细胞用RIPA裂解液裂解, 超声破碎细胞, 收集蛋白。将蛋

白样本进行SDS-PAGE, 转膜, 封闭1 h, 加入一抗(MST1: 1:1000, p21: 1:2000, Caspase-3: 1:2000), 4 °C孵育过夜. 洗膜2次, 然后加入的二抗(1:1000), 室温孵育1 h. 以GAPDH为内参照, 分析蛋白水平.

**统计学处理** 结果均以mean±SD表示, 数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析, 采用独立样本 $t$ 检验和单因素方差进行分析. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 FTY720和吉西他滨对人结肠癌SW1116细胞存活率的影响** 与0  $\mu\text{g/mL}$ 浓度的吉西他滨( $100.11\% \pm 10.02\%$ )相比, 0.0001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.001  $\mu\text{g/mL}$ 、0.01  $\mu\text{g/mL}$ 、0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、1  $\mu\text{g/mL}$ 的吉西他滨处理的结肠癌SW1116细胞的存活率( $95.14\% \pm 9.26\%$ 、 $86.84\% \pm 8.73\%$ 、 $0.16\% \pm 7.14\%$ 、 $54.18\% \pm 5.27\%$ 、 $37.68\% \pm 3.59\%$ )逐渐降低, 具有剂量依赖性, 计算得 $\text{IC}_{50} = 0.1024 \mu\text{g/mL}$ , 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 与0  $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720 ( $100.01\% \pm 10.01\%$ )相比, 2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、5  $\mu\text{mol/L}$ 、7.5  $\mu\text{mol/L}$ 、10  $\mu\text{mol/L}$ 、12.5  $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720处理的结肠癌SW1116细胞的存活率( $87.67\% \pm 8.37\%$ 、 $71.34\% \pm 7.25\%$ 、 $64.30\% \pm 6.51\%$ 、 $48.28\% \pm 4.56\%$ 、 $39.97\% \pm 4.03\%$ )逐渐降低, 具有剂量依赖趋势, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ), 计算得 $\text{IC}_{50} = 8.625 \mu\text{g/mL}$  (表1、表2). 根据结果, 后期实验选用存活率约为50%的吉西他滨浓度0.1  $\mu\text{g/mL}$ , FTY720浓度10  $\mu\text{mol/L}$ .

**2.2 FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响** 与对照组相比, 吉西他滨组和FTY720组的SW1116细胞中miR-494的含量均降低( $P<0.05$ ), MST1、p21和Caspase-3蛋白表达量均升高, 细胞存活率均降低( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率均上升( $P<0.05$ ); 吉西他滨+FTY720组结果与吉西他滨组和FTY720组结果趋势一致, 且效果更显著(图1、表3). 说明两者联合使用可抑制SW1116细胞存活并促进细胞凋亡, 且比单独使用效果更好.

**2.3 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响** 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+miR-494组SW1116细胞的miR-494含量升高( $P<0.05$ ), p21和Caspase-3表达显著降低( $P<0.05$ ), 细胞存活率升高( $P<0.05$ ), 凋亡率下降( $P<0.05$ )(图2、表4、表5). 说明过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用.

**2.4 miR-494靶向调控MST1** Targetscan预测结果显示, MST1的3'-UTR序列中含有与miR-494互补的位点(图3A). 双荧光素酶报告系统结果如表6所示, 与miR-NC组

相比, miR-494组野生型WT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性显著下降( $P<0.05$ ); 而突变型MUT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性无明显变化. Western blot结果发现, 过表达miR-494组的MST1 mRNA和蛋白表达量显著下降( $P<0.05$ ); miR-494抑制组的MST1 mRNA和蛋白表达量均显著上升( $P<0.05$ )(图3B、表7).

**2.5 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116的细胞存活率及凋亡的影响** 与吉西他滨+FTY720组和吉西他滨+FTY720+si-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+si-MST1组的SW1116细胞中MST1 mRNA含量降低( $P<0.05$ ), p21和Caspase-3表达显著降低( $P<0.05$ ), 细胞存活率升高( $P<0.05$ ), 凋亡率下降( $P<0.05$ )(图4、表8). 说明抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

## 3 讨论

FTY720是临床批准的多发性硬化症免疫调节剂, 通过鞘氨醇-1-磷酸1受体的功能拮抗作用将T细胞隔离于淋巴结, 有研究表明<sup>[7]</sup>其在肿瘤的化疗中也可发挥作用. FTY720可增强卡铂和它莫西芬在卵巢癌患者来源的异种移植模型中的抗肿瘤活性<sup>[8]</sup>; FTY720可抑制基底样乳腺癌生长<sup>[9]</sup>并增强胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感性<sup>[10]</sup>. 有研究表明<sup>[11]</sup>, FTY720对结直肠癌细胞也有毒性作用. 吉西他滨用于治疗结肠癌、肺癌、卵巢癌、肝胆系统肿瘤等肿瘤, 且效果良好<sup>[12,13]</sup>. FTY720在吉西他滨对结肠癌的治疗中是否有辅助作用, 目前尚不完全清楚.

本研究通过用不同浓度的FTY720和吉西他滨分别或联合处理结肠癌SW1116细胞发现, FTY720和吉西他滨均可抑制结肠癌细胞SW1116的存活并促进细胞凋亡, 细胞存活率约为50%时吉西他滨浓度为0.1  $\mu\text{g/mL}$ , FTY720浓度为10  $\mu\text{mol/L}$ , 且两者联合使用对SW1116细胞的抑制作用更强. 说明FTY720对吉西他滨抗结肠癌治疗具有促进作用, 但具体机制尚不清楚.

有研究表明<sup>[4]</sup>, 吉西他滨可通过激活MST1并与亲环素D形成线粒体复合物促进结肠癌细胞的死亡. 而本研究通过生物信息学预测发现, miR-494与MST1的3'UTR区存在互补序列, 推测MST1可能是miR-494的靶基因. 因此, 本研究假设, FTY720可能通过miR-494靶向MST1促进吉西他滨对SW1116细胞的抑制作用.

MST1是一种促凋亡激酶, 是凋亡信号传导和细胞功能障碍的关键介质, 其过表达可引起细胞的持续凋亡, 其缺失可导致严重的免疫缺陷, MST1在脑及心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、器官大小控制及肿瘤抑制中起着重要作用<sup>[14-17]</sup>. Hippo通路在癌症中发挥其独特的



表 1 吉西他滨对结肠癌SW1116细胞存活率的影响(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

吉西他滨浓度( $\mu$ g/mL)	细胞存活率(%)
0	100.11 $\pm$ 10.02
0.0001	95.14 $\pm$ 9.26
0.001	86.84 $\pm$ 8.73 <sup>ab</sup>
0.01	70.16 $\pm$ 7.14 <sup>abc</sup>
0.1	54.18 $\pm$ 5.27 <sup>abcd</sup>
1	37.68 $\pm$ 3.59 <sup>abcde</sup>
<i>F</i> 值	92.142
<i>P</i> 值	<0.001

与0组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与0.0001组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与0.001组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05; 与0.01组比较, <sup>d</sup>*P*<0.05; 与0.1组比较, <sup>e</sup>*P*<0.05.

表 2 FTY720对SW1116细胞存活率的影响(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

FTY720浓度	细胞存活率(%)
0	100.01 $\pm$ 10.01
2.5	87.67 $\pm$ 8.37 <sup>a</sup>
5	71.34 $\pm$ 7.25 <sup>ab</sup>
7.5	64.30 $\pm$ 6.51 <sup>abc</sup>
10	48.28 $\pm$ 4.56 <sup>abcd</sup>
12.5	39.97 $\pm$ 4.03 <sup>abcde</sup>
<i>F</i> 值	93.224
<i>P</i> 值	<0.001

与0组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与2.5组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与5组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05; 与7.5组比较, <sup>d</sup>*P*<0.05; 与10组比较, <sup>e</sup>*P*<0.05.

表 3 FTY720能增强吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

分组	miR-494	MST1蛋白	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
Control	1.01 $\pm$ 0.10	0.31 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01	100.00 $\pm$ 10.01	8.81 $\pm$ 0.92
吉西他滨	0.38 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.68 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.52 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.44 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	54.16 $\pm$ 5.27 <sup>a</sup>	20.15 $\pm$ 2.06 <sup>a</sup>
FTY720	0.35 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.75 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.59 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.48 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	51.01 $\pm$ 5.11 <sup>a</sup>	22.37 $\pm$ 2.48 <sup>a</sup>
吉西他滨+FTY720	0.12 $\pm$ 0.01 <sup>abc</sup>	1.61 $\pm$ 0.12 <sup>abc</sup>	1.13 $\pm$ 0.09 <sup>abc</sup>	0.96 $\pm$ 0.09 <sup>abc</sup>	33.64 $\pm$ 3.35 <sup>abc</sup>	45.67 $\pm$ 3.62 <sup>abc</sup>
<i>F</i> 值	415.714	144.618	134.545	119.569	174.905	43.759
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与control组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与吉西他滨组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与FTY720组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05.

表 4 过表达miR-494(mean  $\pm$  SD,  $n = 3$ )

分组	miR-494
miR-NC	1.00 $\pm$ 0.09
miR-494	2.71 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	34.200
<i>P</i> 值	0.000

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05.



表 5 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	0.90 ± 0.09	0.85 ± 0.08	33.10 ± 3.05	38.18 ± 3.58
吉西他滨+FTY720+miR-NC	0.89 ± 0.09	0.87 ± 0.08	33.21 ± 3.24	38.42 ± 3.67
吉西他滨+FTY720+miR-494	0.41 ± 0.04 <sup>ab</sup>	0.30 ± 0.03 <sup>ab</sup>	69.18 ± 7.03 <sup>ab</sup>	15.96 ± 1.62 <sup>ab</sup>
F值	377.663	481.139	415.192	434.467
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与吉西他滨+FTY720组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组比较, <sup>b</sup>P<0.05.

表 6 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-MST1	MUT-MST1
miR-NC	1.00 ± 0.10	0.96 ± 0.10
miR-494	0.21 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.99 ± 0.10
t值	23.240	0.636
P值	<0.001	0.534

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05.

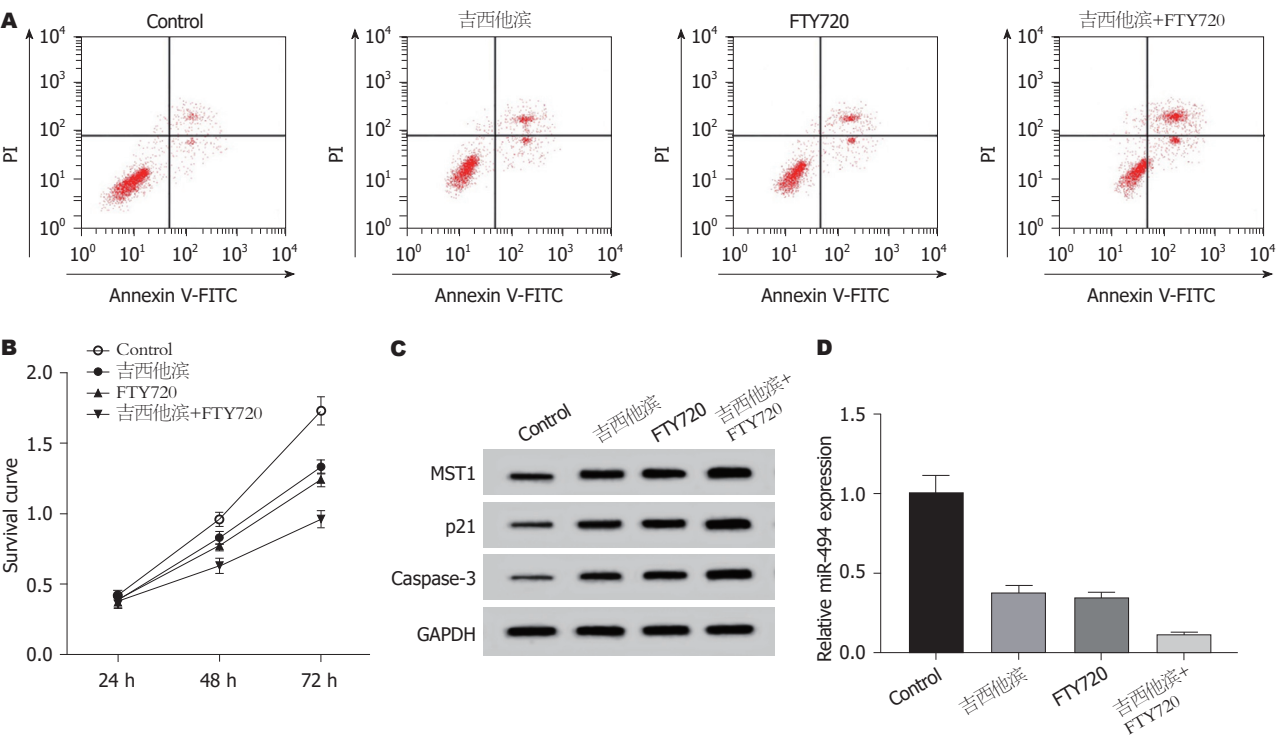


图 1 FTY720、吉西他滨对SW1116细胞增殖凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞增殖的影响; C: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达; D: miR-494的表达. PI: 碘化丙啶.

致癌能力, 而MST1是Hippo通路的核心成分(MST1/2、LATS1/2、YAP和TAZ)之一, 因此MST1通过Hippo通路参与对肿瘤的调控过程, 其过表达可抑制肿瘤细胞增殖和存活<sup>[18]</sup>. MST1在胰腺导管癌(PDAC)和非小细胞肺

癌A549细胞中均表达下调, 其过表达可降低细胞活力并促进细胞死亡, MST1过表达与线粒体呼吸功能受损和细胞能量代谢受抑制密切相关<sup>[19,20]</sup>. MST1在结直肠癌中也表达下调, 其过表达可诱导癌细胞凋亡并抑制细

表 7 miR-494调控MST1的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	MST1蛋白
miR-NC	1.01 ± 0.10	0.30 ± 0.03
miR-494	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.08 ± 0.01 <sup>a</sup>
anti-miR-NC	0.96 ± 0.10	0.32 ± 0.03
anti-miR-494	2.67 ± 0.26 <sup>c</sup>	0.71 ± 0.07 <sup>c</sup>
F值	425.182	363.309
P值	<0.001	<0.001

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与anti-miR-NC组比较, <sup>c</sup>P<0.05。

表 8 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的SW1116的细胞存活率及凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	1.17 ± 0.12	0.91 ± 0.09	0.86 ± 0.08	33.41 ± 3.28	38.40 ± 3.57
吉西他滨+FTY720+si-NC	1.18 ± 0.12	0.92 ± 0.09	0.84 ± 0.08	33.37 ± 3.30	38.27 ± 3.56
吉西他滨+FTY720+si-MST1	0.51 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.56 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.38 ± 0.04 <sup>bc</sup>	62.68 ± 5.98 <sup>bc</sup>	18.14 ± 1.66 <sup>bc</sup>
F值	374.377	359.406	423.333	411.490	434.858
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

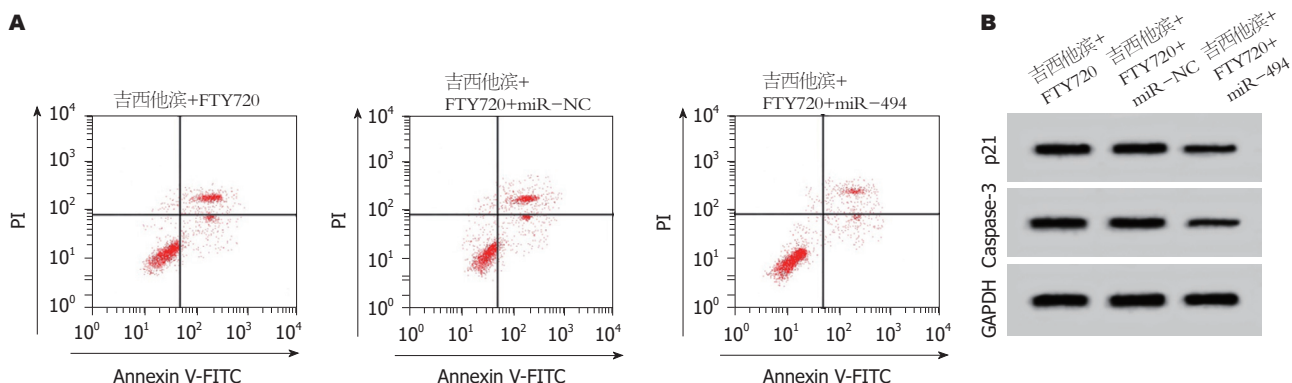
与吉西他滨+FTY720组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与吉西他滨+FTY720+si-NC组比较, <sup>c</sup>P<0.05。

图 2 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响。A: 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达。PI: 碘化丙啶。

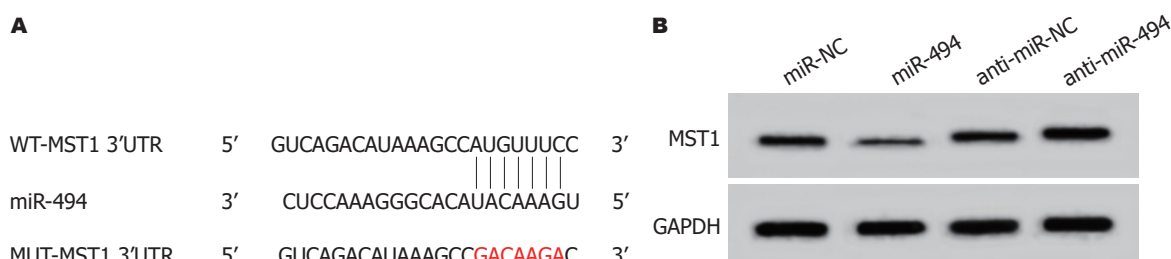


图 3 miR-494靶向、调控MST1。A: MST1的3'UTR含有miR-494的互补序列; B: MST1蛋白的表达。

胞增殖和迁移<sup>[21]</sup>。本研究结果发现, FTY720和吉西他滨均可促进MST1 mRNA和蛋白的表达, 抑制细胞存活并

促进细胞凋亡, 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活和凋亡的作用, 说明FTY720通过促进

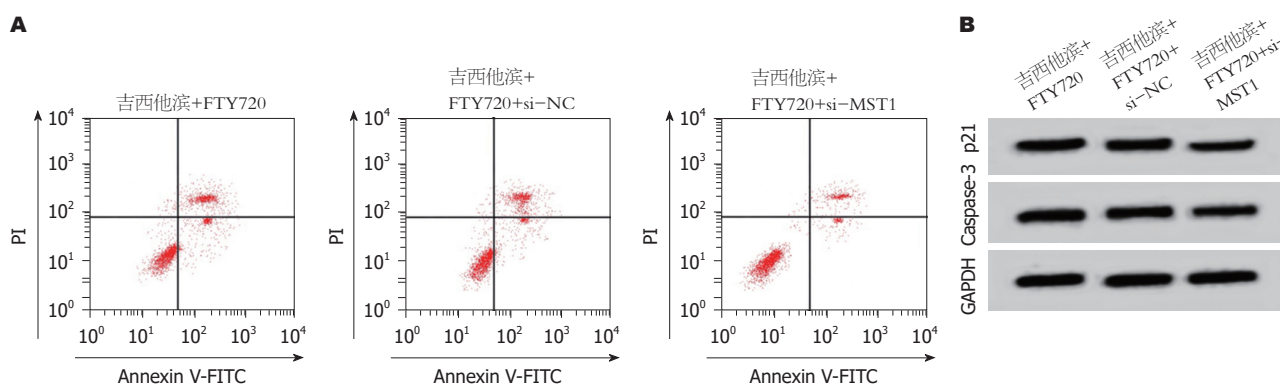


图4 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: 抑制MST1可逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达. PI: 碘化丙啶.

MST1抑制结肠癌.

miR-494在结肠癌5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药细胞系中表达下调, 通过调节DPYD表达增强结肠癌细胞对5-Fu的敏感性<sup>[22]</sup>. 本研究证实了, FTY720和吉西他滨均可抑制SW1116细胞中miR-494的表达, 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用. 通过双荧光素酶报告系统和Western blot结果发现, miR-494靶向负调控MST1的表达, 间接证实两者的调控关系.

综上所述, 本研究阐述了, 在结直肠癌SW1116细胞中, FTY720和吉西他滨通过下调miR-494靶向促进MST1的表达, 进而抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡, 从而达到治疗结直肠癌的目的. FTY720具有增强结直肠癌对吉西他滨敏感性的作用.

## 文章亮点

### 实验背景

结肠癌患者确诊时多为中晚期, 化疗是其主要治疗方式. FTY720是一种作用机制独特的免疫抑制剂, 可用于器官移植、自体免疫疾病、肿瘤和炎症等疾病的治疗. 研究表明, FTY720联合化疗药物在癌症中起到积极作用, 本研究采用FTY720联合吉西他滨处理结肠癌细胞, 并探讨两者对结肠癌细胞的抑制作用和机制.

### 实验动机

本研究中使用到的是吉西他滨, 它是目前治疗结肠癌的有效药物之一; FTY720对结肠癌细胞也具有一定的毒性作用, 两者联合使用可能对患者的健康有一定的积极意义.

### 实验目标

提高吉西他滨对结肠癌细胞的抑制作用, 探讨其对结

肠癌的抑制机制.

### 实验方法

本篇论文为了达到目标采用了细胞转染、实时定量聚合酶链式反应、CCK8法、流式细胞术、Western blot和双荧光素酶报告实验的方法, 同时进行数据比较时选择独立样本 $t$ 检验进行两组间比较, 单因素方差进行多组间比较.

### 实验结果

选取抑制率约为50%的0.1  $\mu\text{g/mL}$  吉西他滨和10  $\mu\text{mol/L}$  的FTY720进行实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

### 实验结论

根据实验结果, 得出吉西他滨和FTY720可能通过调控miR-494/MST1途径抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 达到抑制结肠癌的目的.

### 展望前景

吉西他滨和FTY720的联合使用在结肠癌的临床治疗中具有潜在的应用价值.

## 4 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
- 2 Geng F, Wang Z, Yin H, Yu J, Cao B. Molecular Targeted Drugs and Treatment of Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Perspectives. *Cancer Biother Radiopharm* 2017; 32: 149-160 [PMID: 28622036 DOI: 10.1089/cbr.2017.2210]



- 3 李娟. FTY720在结肠癌细胞中对自噬的影响及相关机制的探索. 江苏: 南京医科大学 2016
- 4 李向阳, 张力, 卢翔. 吉西他滨诱导的结肠癌细胞凋亡与MST1、CypD线粒体复合物的关系. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 24: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.07.007]
- 5 Zhang Y, Guo L, Li Y, Feng GH, Teng F, Li W, Zhou Q. MicroRNA-494 promotes cancer progression and targets adenomatous polyposis coli in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 1 [PMID: 29304823 DOI: 10.1186/s12943-017-0753-1]
- 6 Sun HB, Chen X, Ji H, Wu T, Lu HW, Zhang Y, Li H, Li YM. miR-494 is an independent prognostic factor and promotes cell migration and invasion in colorectal cancer by directly targeting PTEN. *Int J Oncol* 2014; 45: 2486-2494 [PMID: 25270723 DOI: 10.3892/ijo.2014.2665]
- 7 White C, Alshaker H, Cooper C, Winkler M, Pchejetski D. The emerging role of FTY720 (Fingolimod) in cancer treatment. *Oncotarget* 2016; 7: 23106-23127 [PMID: 27036015 DOI: 10.18632/oncotarget.7145]
- 8 Kreitzburg KM, Fehling SC, Landen CN, Gamblin TL, Vance RB, Arend RC, Katre AA, Oliver PG, van Waardenburg RCAM, Alvarez RD, Yoon KJ. FTY720 enhances the anti-tumor activity of carboplatin and tamoxifen in a patient-derived xenograft model of ovarian cancer. *Cancer Lett* 2018; 436: 75-86 [PMID: 30120964 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.015]
- 9 Martin JL, Julovi SM, Lin MZ, de Silva HC, Boyle FM, Baxter RC. Inhibition of basal-like breast cancer growth by FTY720 in combination with epidermal growth factor receptor kinase blockade. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 90 [PMID: 28778177 DOI: 10.1186/s13058-017-0882-x]
- 10 Zhang L, Wang H. FTY720 inhibits the Nrf2/ARE pathway in human glioblastoma cell lines and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Pharmacol Rep* 2017; 69: 1186-1193 [PMID: 29128799 DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.003]
- 11 Li J, Wang SW, Zhang DS, Sun Y, Zhu CY, Fei Q, Hu J, Zhang C, Sun YM. FTY720-induced enhancement of autophagy protects cells from FTY720 cytotoxicity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2833-2842 [PMID: 26985637 DOI: 10.3892/or.2016.4668]
- 12 王晓稼. 抗肿瘤新药吉西他滨临床研究进展. 肿瘤学杂志 2005; 11: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-170X.2005.01.025]
- 13 尚淑平, 党勇. 吉西他滨联合XELOX化疗对结直肠癌患者术后的疗效. 西南国防医药 2016; 26: 381-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.04.012]
- 14 Galan JA, Avruch J. MST1/MST2 Protein Kinases: Regulation and Physiologic Roles. *Biochemistry* 2016; 55: 5507-5519 [PMID: 27618557 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00763]
- 15 Li D, Ni H, Rui Q, Gao R, Chen G. Mst1: Function and Mechanism in Brain and Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 1358-1364 [PMID: 29766810 DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949]
- 16 Ardestani A, Maedler K. MST1: a promising therapeutic target to restore functional beta cell mass in diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1843-1849 [PMID: 27053234 DOI: 10.1007/s00125-016-3892-9]
- 17 Song H, Mak KK, Topol L, Yun K, Hu J, Garrett L, Chen Y, Park O, Chang J, Simpson RM, Wang CY, Gao B, Jiang J, Yang Y. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1431-1436 [PMID: 20080598 DOI: 10.1073/pnas.0911409107]
- 18 Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer. *J Transl Med* 2019; 17: 116 [PMID: 30961610 DOI: 10.1186/s12967-019-1869-4]
- 19 Cui J, Zhou Z, Yang H, Jiao F, Li N, Gao Y, Wang L, Chen J, Quan M. MST1 Suppresses Pancreatic Cancer Progression via ROS-Induced Pyroptosis. *Mol Cancer Res* 2019; 17: 1316-1325 [PMID: 30796177 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0910]
- 20 Zhang W, Liu K, Pei Y, Ma J, Tan J, Zhao J. Mst1 regulates non-small cell lung cancer A549 cell apoptosis by inducing mitochondrial damage via ROCK1/F-actin pathways. *Int J Oncol* 2018; 53: 2409-2422 [PMID: 30320378 DOI: 10.3892/ijo.2018.4586]
- 21 Li Q, Qi F, Meng X, Zhu C, Gao Y. Mst1 regulates colorectal cancer stress response via inhibiting Bnip3-related mitophagy by activation of JNK/p53 pathway. *Cell Biol Toxicol* 2018; 34: 263-277 [PMID: 29063978 DOI: 10.1007/s10565-017-9417-6]
- 22 Chai J, Dong W, Xie C, Wang L, Han DL, Wang S, Guo HL, Zhang ZL. MicroRNA-494 sensitizes colon cancer cells to fluorouracil through regulation of DPYD. *IUBMB Life* 2015; 67: 191-201 [PMID: 25873402 DOI: 10.1002/iub.1361]

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》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.

# 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和长期疗效

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 从事消化内镜及消化道肿瘤研究.

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目, No. GJJ180813; 赣州市指导性科技计划项目, No. GZ2018ZSF024.

作者贡献分布: 主要病历收集、数据分析和文章起草由叶艳清完成; 病例选择、临床资料整理由曾斌与谢云完成; 课题设计、文章修改和审阅由廖跃光完成.

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. [gnmu2002@126.com](mailto:gnmu2002@126.com)

收稿日期: 2020-01-03

修回日期: 2020-02-26

接受日期: 2020-03-11

在线出版日期: 2020-03-28

## Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones

Yan-Qing Ye, Yue-Guang Liao, Bin Zeng, Yun Xie

Yan-Qing Ye, Yue-Guang Liao, Bin Zeng, Yun Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Department of Education, No. 180813; The Technology Guidance Program of Ganzhou, No. GZ2018ZSF024.

Corresponding author: Yan-Qing Ye, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, No. 23, Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. [gnmu2002@126.com](mailto:gnmu2002@126.com)

Received: 2020-01-03

Revised: 2020-02-26

Accepted: 2020-03-11

Published online: 2020-03-28

## Abstract

### BACKGROUND

Endoscopic papillary balloon dilation (EPBD) is an effective treatment for common bile duct stones (CBDs), but there have been few evaluations on its safety and long-term outcomes.

### AIM

To assess the safety and long-term outcomes of EPBD in the treatment of CBDs.

### METHODS

The clinical data of patients who underwent CBDs removal by EPBD from January 2014 to December 2015 at our hospital were reviewed. The main outcomes were stone clearance, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related complications, and stone recurrence.

### RESULTS

A total of 42 patients with CBDs who underwent EPBD at our hospital were reviewed. The overall successful CBDs clearance was 100%. ERCP-related complications occurred in four ERCP procedures, all of which were pancreatitis. There was no perforation, bleeding, or cholangitis. Ten (23.8%) of forty-two patients had CBDs recurrence after a mean period of 51.8 mo (18-66 mo) from the end of EPBD. Female gender (odds ratio = 22.891, 95% confidence interval: 1.544-339.362,  $P = 0.023$ ) was significantly related to stone recurrence.

### CONCLUSION

EPBD is safe and effective in the removal of CBDs. Female gender may be a risk factor for stone recurrence in a long term.

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

**Key Words:** Common bile duct stones; Endoscopic papillary balloon dilation; Safety; Long-term outcome

Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y. Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 226-230  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/226.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.226>

## 摘要 背景

内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)是治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSSs)一种有效方法, 但其安全性及长期疗效却缺乏评价。本研究拟分析EPBD治疗CBDSSs的安全性和长期疗效。

## 目的

评估EPBD治疗CBDSSs的安全性和长期疗效。

## 方法

分析我院2014-01/2015-12期间收治的CBDSSs患者行EPBD的资料。主要观察指标为CBDSSs清除率、内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相关并发症和CBDSSs复发率。

## 结果

42例CBDSSs患者进行了EPBD, 全部患者均完成了结石清除(100%)。ERCP相关并发症发生4例(4/45, 8.8%), 均为术后胰腺炎, 没有穿孔、出血及胆管炎的发生。在随后进行平均时间为51.8 mo(18-66 mo)随访中, 10例(10/42, 23.8%)患者CBDSSs复发。单因素分析提示女性(比值比 = 22.891, 95%可信区间: 1.544-339.362,  $P = 0.023$ )是结石复发的危险因素。

## 结论

EPBD治疗CBDSSs是安全和有效的。长期随访发现, 女性可能是结石复发的危险因素。

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

**关键词:** 胆总管结石; 内镜下乳头球囊扩张术; 安全性; 长期疗效

**核心提要:** 内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)已成为治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSSs)的一种常用方法, 但其远期疗效却少有报道。本研究通过长期随访发现, EPBD治疗CBDSSs疗效肯定, 女性是CBDSSs复发的危险因素。

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云. 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 226-230

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/226.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.226>

## 0 引言

内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)是内镜下治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSSs)的标准方法<sup>[1]</sup>。尽管EST有效, 但由于EST永久破坏了乳头括约肌的功能, 后续的十二指肠-胆道反流导致胆道系统发生反复感染和慢性炎症, 成为一个长期的问题<sup>[2]</sup>。内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)第一次报道于1982年, 与EST相比, 可减少EST相关并发症和保护乳头括约肌功能的优势<sup>[3]</sup>。但直到现在, 关于EPBD治疗CBDSSs长期疗效却少见报道。本研究的目的是为了评价EPBD治疗CBDSSs的安全性和长期疗效, 并对CBDSSs复发的危险因素进行分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 分析2014-01/2015-12在我院进行EPBD取石术患者42例, 其中男22例, 女20例。年龄15-81岁。纳入标准: (1)经症状、体征及生化、影像学确诊为CBDSSs; (2)术前签订知情同意书; (3)术前无消化道出血、无贫血、胆管炎及急性胰腺炎等临床表现; (4)患者无胃、胆道及胆囊切除手术史; 无胆道蛔虫症病史。排除标准: (1)患者心肺功能差, 无法耐受内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)者; (2)患者曾行EST术者; (3)肝胆道肿瘤、壶腹部肿瘤; (4)胆管插管失败者; (5)合并肝内胆管结石和胆囊结石者; (6)内镜未到达乳头者。对患者的临床信息包括人口特征、相关病史、实验室检查及影像学结果、ERCP过程和相关并发症进行分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术过程:** 所有ERCP手术均用十二指肠镜(JF-260, 奥林巴斯, 日本)完成。选择性胆管插管成功后, 胆道减压后造影, 明确结石大小及个数。随后, 扩张球囊(CRE扩张逐级球囊, 波士顿科学公司, 美国)经导丝置入到达乳头开口处, 扩张球囊在透视下缓慢扩张, 待腰线消失后维持1 min后释放并退出扩张球囊, 扩张直径依据胆管宽度、最大结石大小决定。后再用取石网篮或取石球囊取出结石, 必要的时可先碎石再取石。所有患者术后均常规留置鼻胆管。术后至少48 h后进行鼻胆管造影明确有无结石残留, 如无残留且无胰腺炎、胆管炎发生, 则直接拔出鼻胆管, 有残留则再次行内镜下取石术。所有手术均由我科二位副主任完成。



1.2.2 临床和内镜资料评价: 胆总管直径、CBDSs大小和数量通过造影与内镜镜身进行初步估计并结合影像学结果判定. CBDSs完全清除率和ERCP相关并发症通过回顾病历记录和相关影像学资料进行评价. CBDSs完全清除: 术后鼻胆管造影未见充盈缺损. ERCP术后出血: 指ERCP术后出现明显呕血、黑便或经再次内镜证实乳头附近出血且伴色素的下降超过3 g/dl, 且排除其他原因. ERCP术后胰腺炎: 术后血淀粉酶升高3倍以上且伴有腹痛等症状或行上腹部CT检查提示急性胰腺炎. ERCP术后胆管炎: 指ERCP术后出血右上腹痛且伴发热超过38.5℃, 且腹部影像学排除消化道穿孔. ERCP术后穿孔: 结合腹部CT和患者腹痛等临床表现诊断.

1.2.3 随访: CBDSs完全清除后, 患者出院后开始持续随访, 每6 mo进行随访一次(部分为电话随访). 最后一次随访时间为2019-06-30. 结石复发定义为有腹痛、肝功能异常和影像学证实为CBDSs. 结石复发时间定义为EPBD取石术日期到明确诊断为CBDSs复发日期.

**统计学处理** 患者的基线资料和结局情况为计量资料用均数和范围表示, 计数资料用频率或百分比表示. CBDSs复发危险因素则用Logistic回归模型来预测.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. Kaplan-Meier法用于时间事件分析. 数据分析用SPSS 22.0统计学软件.

## 2 结果

2.1 患者人口统计学特征 有42例患者入组本研究(表1), 其中男性22 (52.3%)例, 女性20例(47.7%). 31例(73.8%)患者CBDSs个数为单个, 11例(26.2%)患者CBDSs个数大于或等于2个. CBDSs最大直径平均值为8.6 mm (2-26 mm). 胆总管直径平均值为11.5 mm (6-25 mm).

2.2 ERCP手术过程情况及结果 EPBD治疗CBDSs过程情况和结果资料见表2. 有39例(39/42, 92.8%)患者第一次ERCP取石完全清除CBDSs, 有3例(3/3, 100%)患者术后48小时行鼻胆管造影发现有结石残留, 故再次行ERCP把结石清除. 全部患者术后均留置鼻胆管引流. 有4例患者因结石过大, 采用了机械碎石器碎石后取石. 其余患者分别用取石网篮、取石球囊和取石网篮联合取石球囊将CBDSs取出(表2).

2.3 ERCP相关并发症 本研究中, ERCP相关并发症总发生率为8.8% (4/45)(表3). 全部为ERCP术后胰腺炎, 其中1例为中度重症胰腺炎, 3例为轻症胰腺炎. 全部术后胰腺炎患者经内科保守治疗后痊愈. 本研究中没有发生严重并发症如穿孔、出血及重症胰腺炎, 也没有发生胆管炎.

2.4 随访结局 最后一次随访时间为2019-06-30, 从结石完全清除后至随访结束, 平均随访时间为51.8 mo (18-66

mo). 随访发现, 有9例(9/42, 21.4%)患者CBDSs复发, 平均复发时间为28.7 mo (18-36 mo)(图1). CBDSs复发的患者中, 有7例再次通过ERCP术取石, 2例在当地医院行外科手术取石.

2.5 CBDSs复发的危险因素 CBDSs复发的预测因素见表4. 单因素分析发现, 只有女性(比值比 = 22.891, 95%可信区间: 1.544-339.362,  $P = 0.023$ )是CBDSs复发的危险因素. 20例女性患者中, 有8例出现了复发, 而22例男性患者中, 只有1例复发.

## 3 讨论

随着生活水平的提高, CBDSs已成为临床常见病、多发病<sup>[4]</sup>. 目前ERCP取石因创伤小、费用低, 已成为治疗CBDSs的首选方法<sup>[5]</sup>. 然而随着ERCP的不断推广, 术后并发症如出血、穿孔、胰腺炎等也引起了人们的关注<sup>[6]</sup>. 同时不少EST术后的病人因乳头括约肌被永久性损伤或破坏, 患者可能发生反复胆道感染等长期并发症<sup>[7]</sup>. EPBD作为替代内镜下乳头括约肌切开术治疗CBDSs的方法, 特别适用于无法行内镜下乳头括约肌大切术患者<sup>[8]</sup>, 但其长期疗效却不清楚. 故本研究拟通过长期随访我院进行内镜下球囊扩张术治疗CBDSs的患者资料, 探讨内镜下球囊扩张术治疗CBDSs的安全性和长期疗效.

早期研究发现, EPBD取石术和EST取石术对CBDSs的清除率并没有明显统计学差异<sup>[9]</sup>; 但也有研究得到相反的结果, 提示EST取石成功率较高. 2013年的一篇Meta分析<sup>[10]</sup>结果提示, EPBD取石和EST取石在结石清除率并没有明显的差别. 本研究结果证实, EPBD第一次取石成功率高达92%, 略高于EST取石成功率<sup>[11]</sup>. 这可能与本研究选取的病例比较简单有关, 一些有如憩室内乳头、手术史及其它相对复杂病史的患者未纳入本研究有关.

ERCP相关并发症是影响该类手术结局及预后的重要因素<sup>[12]</sup>. 早期研究认为EPBD增加术后胰腺炎风险, 但新近研究提示EPBD与术后胰腺炎无关, 但与扩张时间及扩张直径有关<sup>[13]</sup>. 本研究中发生了4例并发症, 均为轻中度胰腺炎, 且无严重并发症如重症胰腺炎、出血、穿孔等发生, 并发症发生率与既往EST取石术发生率大致相当.

目前, 关于EPBD取石术后的长期随访较少报道. 本研究在术后进行了长时间的随访, 结果发现, EPBD取石术后CBDSs复发率为21%左右, 这较部分研究结果高<sup>[14]</sup>, 估计与随访时间较长有关. 理论上, 随访时间越长, CBDSs复发率就越高. 同时, 本研究还进一步对CBDSs复发的危险因素进行了单因素分析, 结果提示女

表 1 患者的基线资料,  $n = 42$ 

类别	值
年龄, 岁 (范围)	50.9 (15–81)
性别 (%)	
男	22 (52.3)
女	20 (47.7)
胆总管结石个数 (%)	
单个	31 (73.8)
大于等于2个	11 (26.2)
胆总管最大结石直径, mm (范围)	8.6 (2–26)
胆总管直径, mm (范围)	11.5 (6–25)
随访时间, mo (范围)	51.8 (18–66)

表 2 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石过程和结局资料

变量	值
胆总管结石取出方法, $n = 42$ (%)	
取石网篮	25 (59.6)
取石球囊	5 (11.9)
取石网篮+取石球囊	8 (19.0)
机械碎石网篮	4 (9.5)
ENBD置入	42 (100)
ERCP次数完全取石成功率, $n$ (%)	
第一次	39/42 (92.8)
第二次	3/3 (100)
总体结石清除率	42/42 (100)
住院时间, d (范围)	7 (4–13)

ENBD: 内镜下鼻胆管引流术; ERCP: 内镜下逆行性胰胆管造影术。

表 3 内镜下逆行性胰胆管造影术取石相关的并发症

并发症	发生率
轻症胰腺炎	3/45 (6.7%)
中度重症胰腺炎	1/45 (2.1%)
重症胰腺炎	0
出血	0
穿孔	0
胆管炎	0
全部并发症	4/45 (8.8%)

性为EPBD取石术后CBDSs复发的危险因素, 这与部分研究结果一致<sup>[15]</sup>。

本研究的不足之处在于选择病人入组时, 排除了ERCP手术难度大、风险高的患者入组, 导致研究结果如CBDSs清除率较高。其次, 本研究是单中心研究, 患者数量相对不足, 未来可能需要多中心、更多患者来进一

步证实本研究结论。

综上, 本研究的结论是EPBD取石术治疗CBDSs安全和有效; 长期随访发现女性是EPBD取石术后CBDSs复发的危险因素。

## 文章亮点

### 实验背景

胆总管结石(common bile duct stones, CBDSs)是临床常见病, 随着内镜技术的提高, 大部分CBDSs可以通过内镜方法治疗。但对于内镜下各种方法的长期疗效却鲜有报道。通过分析内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)的长期疗效为临床诊治和长期随访提供一定的参考。

### 实验动机

通过回顾性分析和长期随访行EPBD治疗CBDSs的患者, 分析EPBD对CBDSs的安全性和长期疗效, 为临床决策提供参考。

### 实验目标

通过分析EPBD治疗CBDSs患者的安全性和长期疗效, 发现EPBD治疗CBDSs是安全的, 长期随访发现女性是CBDSs复发的危险因素, 这为临床上对CBDSs患者进行手术时选择EPBD提供了依据。

### 实验方法

分析EPBD治疗CBDSs患者的相关资料, 并进行术后的长期随访, 这类相关报道较少, 有一定的创新。

### 实验结果

EPBD对全部CBDSs患者的CBDSs完成了清除。内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)相关并发症发生率与其它内镜下治疗方法相当。对术后进行随访发现, 部分患者CBDSs复发。单因素分析提示女性是结石复发的危险因素。

### 实验结论

EPBD治疗CBDSs有效且安全, 长期随访发现女性是CBDSs复发的危险因素。

### 展望前景

本研究纳入的病例相对比较简单, 未来研究可进行多中心研究, 且把有特殊病史的病例纳入, 再进行组比较, 了解EPBD治疗CBDSs短期疗效、安全性和长期疗效是否有不同。

表 4 胆总管结石复发相关危险因素的单因素回归分析

变量	胆总管结石复发		
	OR值	95%CI	P值
年龄≥60岁	3.036	0.287–32.145	0.356
女性	22.891	1.544–339.362	0.023
机械碎石	0.467	0.020–10.947	0.636
胆总管直径大于10 mm	1.027	0.118–8.959	0.981
胆总管最大结石直径大于10 mm	2.778	0.239–32.244	0.414
胆总管结石个数大于2	0.911	0.109–7.609	0.932

OR: 比值比; 95%CI: 95%可信区间。

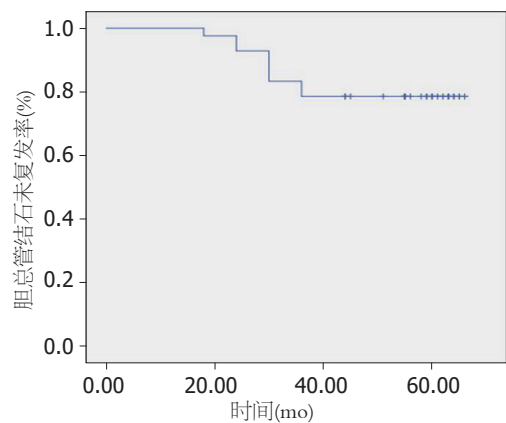


图 1 患者内镜下乳头球囊扩张术完全取石后胆总管结石复发统计图. 用Kaplan–Meier curve来分析胆总管结石复发。

4 参考文献

1 Gao YC, Chen J, Qin Q, Chen H, Wang W, Zhao J, Miao F, Shi X. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7925 [PMID: 28906372 DOI: 10.1097/MD.00000000000007925]

2 Bergman JJ, van Berkel AM, Groen AK, Schoeman MN, Offerhaus J, Tytgat GN, Huibregtse K. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 400-405 [PMID: 9165322 DOI: 10.1016/s0016-5107(97)70151-2]

3 Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. [Endoscopic papillary dilatation: an alternative to papillotomy? (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 895-897 [PMID: 7084054 DOI: 10.1055/s-2008-1070041]

4 Williams E, Beekingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut* 2017; 66: 765-782 [PMID: 28122906 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317]

5 ASGE Training Committee, Jorgensen J, Kubiliun N, Law JK, Al-Haddad MA, Bingener-Casey J, Christie JA, Davila RE, Kwon RS, Obstein KL, Qureshi WA, Sedlack RE, Wagh MS, Zanchetti D, Coyle WJ, Cohen J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 279-289 [PMID: 26708081 DOI: 10.1016/j.gie.2015.11.006]

6 Sevinç B, Karahan Ö. The Role Safety Steps in Success and Complication Rate of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 233-236 [PMID: 28614171 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000427]

7 Köksal AŞ, Eminler AT, Parlak E. Biliary endoscopic sphincterotomy: Techniques and complications. *World J Clin Cases* 2018; 6: 1073-1086 [PMID: 30613665 DOI: 10.12998/wjcc.v6.i16.1073]

8 Tsai TJ, Lai KH, Lin CK, Chan HH, Wang EM, Tsai WL, Cheng JS, Yu HC, Chen WC, Hsu PI. Role of endoscopic papillary balloon dilation in patients with recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 56-61 [PMID: 25241239 DOI: 10.1016/j.jcma.2014.08.004]

9 Guo Y, Lei S, Gong W, Gu H, Li M, Liu S, Zhi F. A Preliminary Comparison of Endoscopic Sphincterotomy, Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation, and Combination of the Two in Endoscopic Choledocholithiasis Treatment. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2607-2612 [PMID: 26334173 DOI: 10.12659/MSM.894158]

10 Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9453-9460 [PMID: 24409076 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9453]

11 Kedia P, Tarnasky PR. Endoscopic Management of Complex Biliary Stone Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 257-275 [PMID: 30846152 DOI: 10.1016/j.giec.2018.11.004]

12 Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1013-1022 [PMID: 28653082 DOI: 10.1007/s00535-017-1359-5]

13 Lai KH, Chan HH, Tsai TJ, Cheng JS, Hsu PI. Reappraisal of endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 77-86 [PMID: 25685263 DOI: 10.4253/wjge.v7.i2.77]

14 Park CH, Jung JH, Nam E, Kim EH, Kim MG, Kim JH, Park SW. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 43-57.e10 [PMID: 28756105 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.038]

15 Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1367-1373 [PMID: 25264985 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000218]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





# 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究

付旭堂, 邵华, 陈芃芃

付旭堂, 邵华, 陈芃芃, 磐安县人民医院外科微创中心 浙江省金华市 322399

付旭堂, 副主任医师, 微创外科方向.

**作者贡献分布:** 此课题由付旭堂, 邵华及陈芃芃设计; 研究过程由付旭堂, 邵华及陈芃芃操作完成; 数据分析由付旭堂完成; 本论文写作由付旭堂完成.

**通讯作者:** 付旭堂, 副主任医师, 322399, 浙江省金华市磐安县安文镇螺山路1号, 磐安县人民医院外科微创中心. quechen485260@163.com

收稿日期: 2020-01-16

修回日期: 2020-03-05

接受日期: 2020-03-11

在线出版日期: 2020-03-28

## Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer

Xu-Tang Fu, Hua Shao, Peng-Peng Chen

Xu-Tang Fu, Hua Shao, Peng-Peng Chen, Minimally Invasive Surgery Center, Pan'an County People's Hospital, Jinhua 322399, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Xu-Tang Fu, Associate Chief Physician, Minimally Invasive Surgery Center, Pan'an County People's Hospital, No. 1, Luoshan Road, Anwen Town, Panan County, Jinhua 322399, Zhejiang Province, China. quechen485260@163.com

Received: 2020-01-16

Revised: 2020-03-05

Accepted: 2020-03-11

Published online: 2020-03-28

## Abstract

### BACKGROUND

Anus-sparing surgery for low rectal cancer is becoming more and more common in clinical practice. Ileostomy is a common auxiliary technology for rectal cancer surgery. However, traditional ileostomy is traumatic. After the

intestinal function is restored, the stoma needs to be closed again. And the cost is high, so research on the new self-closing ileostomy is of great significance.

### AIM

To observe the clinical effects of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer.

### METHODS

A total of 120 patients who underwent anus-preserving surgery for low rectal cancer at our hospital were selected from July 2016 to July 2018. The patients were divided into either a control group or an observation group using a random number: table. The control group underwent conventional protective ileostomy during the operation, and the observation group underwent self-closing ileostomy. Surgical indicators, complications, and quality of life were compared between the two groups.

### RESULTS

Compared with the control group, the observation group had shorter duration of colostomy ( $26.59 \text{ d} \pm 3.81 \text{ d}$ ) and length of hospitalization ( $12.01 \text{ d} \pm 3.56 \text{ d}$ ), and fewer times of pocket replacement ( $1.09 \text{ times/wk} \pm 0.30 \text{ times/wk}$ ) ( $P < 0.05$ ). The rate of complications in the observation group (6.67%) was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of physical function ( $92.41 \text{ points} \pm 10.21 \text{ points}$ ), physical role physical ( $76.82 \text{ points} \pm 14.15 \text{ points}$ ), and bodily pain ( $90.11 \text{ points} \pm 10.63 \text{ points}$ ) in the observation group after operation were significantly better than those of the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

The application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer can protect the anastomotic site, reduce stoma complications, shorten the duration of ileostomy, and reduce the number of pocket

changes.

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

Key Words: Self-closing ileostomy; Low rectal cancer; Anus-preserving surgery

Fu XT, Shao H, Chen PP. Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 231-235  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/231.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.231>

## 摘要 背景

低位直肠癌保肛手术在临床上越来越常见, 人工造瘘术是直肠癌手术的常见辅助技术, 传统人工造瘘术手术创伤较大, 肠道功能恢复后需要再次手术封闭瘘口, 操作繁琐且成本较高, 遂对新式自闭式插管造瘘展开研究。

## 目的

观察低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的临床效果。

## 方法

选择2016-07/2018-07在我院消化外科行低位直肠癌保肛手术治疗的120例患者作为研究对象, 按随机数表法分两组, 每组60例, 均行直肠癌低位前切除术, 对照组在术中行常规回肠保护性造口技术, 观察组行自闭式插管造瘘技术, 比较两组手术指标、并发症及生活质量。

## 结果

观察组带管时间 $26.59 \pm 3.81$  d、住院时间 $12.01 \pm 3.56$  d相比对照组短, 且造口袋更换次数 $1.09$ 次/ $\text{wk} \pm 0.30$ 次/ $\text{wk}$ 比对照组少( $P < 0.05$ ); 观察组并发症 $6.67\%$ 相比对照组 $26.67\%$ 更低( $P < 0.05$ ); 观察组术后躯体功能( $92.41$ 分 $\pm 10.21$ 分)、生理职能( $76.82$ 分 $\pm 14.15$ 分)、机体疼痛( $90.11$ 分 $\pm 10.63$ 分)等评分相比对照组高( $P < 0.05$ )。

## 结论

低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘能保护吻合口, 减少造口并发症, 缩短造口期, 减少造口袋更换次数, 效果良好。

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

关键词: 自闭式插管造瘘; 低位直肠癌; 保肛手术

**核心提要:** 在传统造口手术效果欠佳的情况下, 提出自闭式插管造瘘, 能保护吻合口, 减少造口并发症, 缩短造口期, 减少造口袋更换次数, 为患者减少痛苦, 也给治疗提供更好的帮助。

付旭堂, 邵华, 陈芃芃. 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 231-235

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/231.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.231>

## 0 引言

直肠癌是消化道常见恶性肿瘤之一, 我国一直是直肠癌的高发国家, 由于饮食习惯的影响, 尤其在四川重庆地区的直肠癌发病率较高。由于直肠癌接近肛门括约肌, 保留肛门成为一个难题。近年来, 为了实现最大程度保证患者的生活质量, 低位直肠癌保肛手术在临床上的应用越来越频繁。临床治疗中, 为保证低位直肠癌保肛手术的顺利进行以及术后顺利康复, 术中行常规回肠保护性造口。但是常规回肠保护性造口技术手术创伤较大, 随着医学技术的不断发展, 自闭式插管造瘘技术逐渐完善, 其创伤小、恢复快、并发症少的临床优势获得大部分医生的青睐。我院为探究低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的临床效果, 对收治的120例低位直肠癌进行研究, 结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采集我院2016-07/2018-07消化外科低位直肠癌保肛手术治疗的120例患者, 入选标准: 经直肠镜、病理学等检查确诊, 依据《中国结直肠癌诊疗规范》<sup>[4]</sup>符合低位直肠癌诊断标准, 病灶无远处转移, 距离齿状线 $< 3$  cm, TNM分期均为 I - III 期, 符合手术指征, 自愿参加研究, 签订同意书。排除标准: 手术耐受性差、合并肠道疾病、合并其他肿瘤、急诊手术、病灶周围组织浸润、严重系统病症等患者。随机分2组, 观察组60例, 男女比例35:25, 年龄45-72岁, 平均 $50.26 \pm 5.42$ 岁, 病程1-3年, 平均 $2.01 \pm 0.22$ 年; 对照组60例, 男女比例33:27, 年龄48-73岁, 平均 $51.32 \pm 4.58$ 岁, 病程2-4年, 平均 $3.12 \pm 0.11$ 年。两组一般资料对比未具备统计差异( $P > 0.05$ ), 且本院伦理会已通过该研究。

**1.2 方法** 两组均实施直肠癌低位前切除术治疗, 术中吻合器完成低位吻合后, 对照组采取常规回肠保护性造口术: 在右下腹壁选择适宜造口袋贴附的皮肤处作切口, 直径扩张至造口肠直径一致, 切开切口下筋膜肌肉, 经腹壁造口切口将末端回肠拖出, 可吸收线间隔式缝合造口肠切缘、皮肤真皮层, 回肠造口呈开放状态, 贴造口

袋, 3-4 mo后回纳造口, 顺着造口梭形切口逐层进腹, 造口肠段边缘粘连组织游离, 造口肠壁切除部分后, 两端肠管消毒, 观察血供, 良好则缝合造口。观察组则采取自闭式插管造口术: 回肠暴露后, 在距回盲瓣10 cm处肠管使用单排钉夹闭, 可吸收线荷包缝合距其10 cm处近端肠管, 回肠侧壁切开, 盲肠远端置入7号气管导管, 向气囊注水8 mL, 荷包收紧固定, 从右下腹戳孔, 经腹壁拖出插管, 可吸收线缝合插管回肠壁、腹壁, 固定后贴上造口袋, 待肠液能自行通过封闭肠管, 肛门排气, 排便, 遂拔出插管。两组术后行补液、抗炎、营养等基础治疗。评定标准: 生活质量采用简单健康状态问卷表(short form 36 health survey, SF-36)评判, 主要为躯体功能、生理职能、肌体疼痛、一般健康、社会功能、情绪角色、精神健康、活力, 每项100分, 评分越高, 生活质量越好<sup>[5]</sup>。

**统计学处理** 本组数据一致采用SPSS 21.0软件计算, 年龄、评分等指标以正态计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比用 $t$ 检验, 性别、并发症等指标以计数资料用例数 $n(\%)$ 表示, 计数资料组间率 $\chi^2$ 检验, 若差异具统计意义免, 则 $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 手术相关指标** 观察组造口带口时间与住院时间相比对照组短, 且造口袋更换次数比对照组少( $P < 0.05$ )(表1)。

**2.2 并发症** 相比对照组, 观察组并发症几率6.67%更低( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.3 生活质量** 与对照组相比, 观察组生活质量每项指标评分均更高( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)原则着重于在腹腔镜直视下经骶前间隙对直肠的骶筋膜进行锐性分离、离断, 肠管游离后可比吻合口位置低, 故低位直肠癌保肛术的基础为TME<sup>[6]</sup>。但是, 保肛术对低位直肠癌实施治疗, 术后极易发生吻合口瘘这一严重并发症, 考虑可能与吻合口的位置、张力、供血或手术操作、医生手术水平等因素相关<sup>[7]</sup>。一旦发生吻合口瘘, 必然会影响患者手术效果, 增加病死风险, 影响预后。回肠造口是保护吻合口的传统术式, 粪便改道是其作用的原理, 早期防止粪便污染吻合口, 能减小吻合口瘘风险, 避免其他并发症, 但是, 回肠保护性造口存在较大创伤, 患者需二次手术回纳造口<sup>[8]</sup>。经临床实践发现, 通过闭合器封闭回肠保护性造口患者的远端肠管后, 肠管能自行再通, 腹壁造口亦能自主愈合, 无需二次手术回纳造口<sup>[9]</sup>。

本次研究结果显示: 两组手术时间、术后排气时间、术后进食时间相比无统计差异, 观察组造口带口时间、住院时间相比对照组短, 且造口袋更换次数比对照组少; 观察组并发症5.00%相比对照组20.00%更低; 这与童锋等<sup>[10]</sup>研究结果相似, 提示自闭式插管造瘘能减少低位直肠癌保肛术患者的造口并发症, 并缩短造口带口时间, 避免频繁更换造口袋, 加快患者造口恢复。分析原因包括如下几点: (1)完全闭合回肠末端, 能彻底转流, 阻止粪便流入结肠, 避免吻合口污染, 加快愈合, 还能避免肠壁因闭合而坏死; (2)插管支撑性良好, 促进粪便排出, 保证造口顺畅; (3)小部分通过正常肠道, 能减小转流压力, 防止粪便溢出污染皮肤, 且远端空肠粪便能促进恢复肠道、肛门括约肌功能, 拔除插管后, 有利于患者适应肠道环境; (4)造口自行愈合, 无需二次手术, 减小并发症风险; (5)回肠造口通常术后3 mo行二次手术闭合, 而自闭插管造口在术后3-4 wk拔除插管, 此时吻合口已符合放射学愈合要求, 明显缩短造口期, 避开吻合口瘘危险期<sup>[11,12]</sup>。同时, 本研究显示: 观察组术后生活质量评分高于对照组, 说明低位直肠癌保肛术患者采取自闭式插管造瘘, 有助于加快术后恢复, 提升生活质量。这是因为自闭式造口减少患者造口并发症, 避免机体遭受侵害, 均有利于患者身心健康, 故而促进生活质量改善。

总结上文, 低位直肠癌保肛术应用自闭式插管造瘘的效果显著, 能减少造口并发症, 加快机体恢复, 还能提升患者生活质量, 值得推广。

## 文章亮点

### 实验背景

目前我国结直肠癌手术患者较多, 为减轻患者痛苦, 最大程度保证患者生存质量, 保肛手术的开展越来越普遍, 但是为解决手术恢复期患者的排便问题, 需要在术前造瘘。

### 实验动机

传统造瘘手术对患者造成再次创伤, 影响患者的恢复, 需要对传统造瘘进行优化, 使得术后患者能够最快有效恢复。

### 实验目标

探究自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术中的临床效果。

### 实验方法

比较120例患者低位直肠癌保肛手术患者中, 行常规回



表 1 手术相关指标比较(mean ± SD)

分组	手术时间(min)	首次排气(h)	首次进食(h)	造口带口时间(d)	住院时间(d)	造口袋更换次数(次/wk)
观察组( <i>n</i> = 60)	104.75 ± 12.30	78.26 ± 12.32	92.14 ± 11.24	26.59 ± 3.81 <sup>a</sup>	12.01 ± 3.56 <sup>a</sup>	1.09 ± 0.30 <sup>a</sup>
对照组( <i>n</i> = 60)	104.48 ± 11.96	82.10 ± 11.21	93.48 ± 13.05	101.32 ± 28.25	20.44 ± 3.02	1.72 ± 0.85
<i>t</i> 值	0.1219	1.7857	0.6027	20.3066	13.9873	5.4138
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组间比较, <sup>a</sup>*P*<0.05.

表 2 并发症比较(*n* = 60, *n* (%))

分组	造口皮炎	造口出血	造口疼痛	造口凹陷	肠梗阻	切口感染	吻合口漏	总计
观察组	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)	1 (1.67)	4 (6.67) <sup>a</sup>
对照组	6 (10.00)	1 (1.67)	0 (0.00)	1 (1.67)	2 (3.33)	2 (3.33)	4 (6.67)	16 (26.27)
$\chi^2$	—	—	—	—	—	—	—	6.1714
<i>P</i> 值	—	—	—	—	—	—	—	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 组间比较.

表 3 生活质量比较(*n* = 60, mean ± SD, 分)

分组	PF	RP	BP	GH	SF	RE	MH	VT
观察组	92.41 ± 10.21 <sup>a</sup>	76.82 ± 14.15 <sup>a</sup>	90.11 ± 10.63 <sup>a</sup>	74.15 ± 15.06 <sup>a</sup>	85.93 ± 18.21 <sup>a</sup>	81.33 ± 17.41 <sup>a</sup>	80.36 ± 19.41 <sup>a</sup>	79.36 ± 16.45 <sup>a</sup>
对照组	81.41 ± 10.11	56.32 ± 10.24	75.32 ± 11.25	54.29 ± 10.47	75.74 ± 14.21	73.56 ± 12.65	68.52 ± 14.74	62.91 ± 11.81
<i>t</i> 值	5.9300	9.0912	7.4018	8.3871	3.4172	2.7967	3.7629	6.2923
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 组间比较. PF: 躯体功能; RP: 生理职能; BP: 肌体疼痛; GH: 一般健康; SF: 社会功能; RE: 情绪角色; MH: 精神健康; VT: 活力.

肠保护性造口技术和行自闭式插管造瘘技术的患者的手术指标、并发症及生活质量, 由此来判断自闭式插管造瘘的可行性.

实验结果

自闭式插管造瘘患者的管时间更短, 换袋次数更少, 且出现术后并发症的概率更低.

实验结论

低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的效果显著.

展望前景

自闭式插管造瘘可在临床推广应用.

4 参考文献

1

欧文权, 官国先. 经括约肌间切除治疗低位直肠癌保肛术的研究进展. 临床外科杂志 2018; 26: 797-799 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2018.10.025]

2

王道荣, 徐明皓, 汤东, 王伟, 黄玉琴, 王杰, 熊清泉, 张琪, 金芝祥. 改良式回肠末端自闭式造口术在腹腔镜低位直肠癌保肛术中的应用价值. 中华消化外科杂志 2018; 17: 188-193 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.173-9752.2018.02.013]

3

闭朝宽. 预防性末端回肠造瘘在超低位直肠癌保肛手术中的应用探讨. 中国临床新医学 2018; 11: 1018-1020. [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.17]

4

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中国实用外科杂志 2018; 38: 1089-1103 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.01]

5

赵丽君, 李国强, 柳万忠. 联合应用预防性回肠造瘘与腹膜外引流在低位直肠癌保肛根治术中的效果观察. 实用癌症杂志 2018; 33: 1212-1215 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.07.050]

6

唐长菱, 潘喆, 林才照, 林建江, 徐加鹤. 自闭性回肠插管造口预防直肠癌新辅助化疗后低位前切除患者吻合口漏. 中华普通外科杂志 2014; 29: 531-533 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.07.014]

7

温培英, 徐永强, 叶志豪. 自我管理教育对自闭保护性回肠造口患者插管造口时期自护能力和生活质量的影响. 中国基层医药 2019; 26: 1651-1654 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.13.031]

8

李薇, 于威, 刘铜军, 张凯, 张春雷, 李凯. 临时回肠造口在预防低位直肠癌术后吻合口瘘中的应用价值. 中华普通

 WCJD | <https://www.wjgnet.com>

234

2020-03-28 | Volume 28 | Issue 6 |

- 外科杂志 2016; 31: 64-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.020]
- 9 秦敬. 腹腔镜低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的危险因素分析及预防对策. 临床外科杂志 2017; 25: 531-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.07.017]
- 10 童锋, 应佑华, 蒋文良, 潘海华, 赵伟, 李红晨. 末端回肠自闭插管保护性造口在结直肠手术中的应用. 中华全科医学 2016; 14: 1876-1879 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.11.027]
- 11 汪祖来, 黄顺荣, 邓灏夺, 孙伟峰, 虞敏, 钟雪梅, 李冬梅. 自闭性保护性回肠造口与传统袢式回肠造口在高危结直肠吻合口患者中的应用效果观察. 结直肠肛门外科 2018; 24: 343-346 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2018.04.006]
- 12 裘小鸣, 应佩秀, 江幸儿, 缪武状, 丛继伟, 周健. 自闭插管造口术在直肠癌保肛术中的应用. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.06.038]

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](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)》.

## 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值

刘志红, 欧阳骏, 张荣

刘志红, 浙江省德清县人民医院乾元内一科 浙江省湖州市 313200

欧阳骏, 浙江省德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

张荣, 浙江医院B超室 浙江省杭州市 310013

刘志红, 主治医师, 主要从事内科疾病诊治工作.

**作者贡献分布:** 此课题由刘志红设计; 研究过程由刘志红、欧阳骏及张荣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由欧阳骏提供; 数据分析及论文写作由刘志红完成.

**通讯作者:** 刘志红, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县乾元镇医东路85号, 浙江省德清县人民医院乾元内一科. liuzhihong@163.com

收稿日期: 2020-02-03

修回日期: 2020-03-18

接受日期: 2020-03-23

在线出版日期: 2020-03-28

### Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation

Zhi-Hong Liu, Jun Ou-Yang, Rong Zhang

Zhi-Hong Liu, Department of Medicine, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jun Ou-Yang, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Rong Zhang, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Zhi-Hong Liu, Chief Physician, Department of Medicine, Deqing People's Hospital, No. 85, Yidong Road, Qianyuan Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. liuzhihong@163.com

Received: 2020-02-03

Revised: 2020-03-18

Accepted: 2020-03-23

Published online: 2020-03-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Accurate determination of T-stage status of colorectal cancer is of great value in guiding clinical treatment. Ultrasound plays an important role in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) can dynamically reflect the microcirculation perfusion state of colorectal cancer, show its infiltration range, improve the detection accuracy of lesion boundary, and help to accurately determine the T-stage state of colorectal cancer.

#### AIM

To evaluate the clinical value of CEUS in assessing T stage of rectal cancer.

#### METHODS

Sixty-six patients with rectal cancer were selected as study subjects. All patients underwent transrectal conventional ultrasound and CEUS before operation. The contrast-enhanced features and T stage results of the lesions were observed and recorded. The results were compared with the postoperative pathological results.

#### RESULTS

The total diagnostic coincidence rate of CEUS with postoperative pathological diagnosis was 92.42% (61/66), which was significantly higher than that (72.73%, 48/66) of conventional ultrasound ( $P < 0.05$ ). The diagnostic coincidence rates of CEUS with postoperative pathological diagnosis for T2 and T3 were significantly higher than those of conventional ultrasound ( $P < 0.05$ ), although there was no significant difference for T1 and T4 ( $P > 0.05$ ).

#### CONCLUSION

CEUS can reflect the microcirculation perfusion state of rectal cancer in real time, clearly show the infiltration



range of the lesions, and thus accurately evaluate the T stage of rectal cancer before operation.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Contrast medium; Rectal cancer; Pathology; T stage

Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R. Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 236-240  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/236.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.236>

## 摘要

### 背景

准确判定直肠癌 T 分期状态, 对于指导临床治疗有着重要价值。超声具有操作简便, 无创等优点, 在直肠癌诊治中发挥着重要作用。超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)可动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 显示病灶浸润范围, 提高病灶边界精确度, 有助于准确判定直肠癌的 T 分期状态。

### 目的

探讨运用 CEUS 判定术前直肠癌 T 分期的临床应用价值。

### 方法

选取在浙江医院行手术切除治疗的 66 例直肠癌患者作为研究对象。所有患者术前均行经直肠常规超声检查以及 CEUS 检查, 观察并记录病灶的 CEUS 增强特征及 T 分期结果, 与术后病理结果进行比较分析。

### 结果

CEUS 判定术前直肠癌 T 分期的总诊断符合率 92.42%(61/66)明显高于常规超声的总诊断符合率 72.73%(48/66), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CEUS 判定直肠癌 T2 和 T3 期的诊断符合率明显高于常规超声, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两种检查对 T1 和 T4 期的诊断符合率比较无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 结论

CEUS 能实时动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 能清晰显示病灶浸润范围, 从而准确判定术前直肠癌 T 分期, 具有较高临床应用价值。

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

关键词: 超声造影; 造影剂; 直肠癌; 病理; T 分期

**核心提要:** 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能准确反映肿瘤组织的血流灌注状态及边界范围,

因此运用 CEUS 判定术前直肠癌 T 分期状态, 有望为临床治疗提供参考。

刘志红, 欧阳骏, 张荣. 超声造影判定术前直肠癌 T 分期的临床应用价值. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 236-240

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/236.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.236>

## 0 引言

直肠癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 术前有效判定其浸润范围并准确分期, 对临床制定治疗策略有着重要临床意义<sup>[1]</sup>。随着超声技术的不断发展, 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能有效反映目标病灶的微循环灌注状态, 目前已被广泛应用于各肿瘤研究领域<sup>[2]</sup>。本研究采用 CEUS 判定术前直肠癌 T 分期, 以期对直肠癌的个体化治疗提供有价值参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择 2018-02/2019-12 期间, 在浙江医院行手术切除治疗的 66 例直肠癌患者作为研究对象, 男 41 例, 女 25 例, 年龄 36-71 岁, 平均年龄 53.52 岁 ± 11.43 岁。所有患者均于术前 1 d 行经直肠常规超声检查以及 CEUS 检查, 术后均获得病理结果, 其中 8 例为高分化腺癌, 36 例为中分化腺癌, 17 例为低分化腺癌, 5 例为黏液腺癌。

**1.2 方法** 采用百胜 Mylab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, 配有腔内双平面宽频变频探头, 凸阵探头频率为 3-9 MHz, 线阵探头频率为 4-13 MHz, 配有 CEUS 功能, 机械指数设置为 MI 0.06。超声造影剂采用 Sono Vue (Bracco 公司), 使用前按照说明书配备成混悬液备用。

检查前, 给患者清洁灌肠。检查时, 嘱患者取左侧卧位, 探头涂抹适量耦合剂后套上安全套, 置入直肠腔内, 调整合适深度及切面使病灶清晰显示。首先行常规超声检查, 观察病灶位置、形态、大小、内部回声、边界、血供及浸润范围等情况, 记录常规超声 T 分期结果。启动 CEUS 模式, 以团注方式经肘部浅静脉推注超声造影剂 2.0 mL, 尾随 5 mL 生理盐水冲管, 同步计时, 观察并存储 CEUS 全过程(时长 150 s)。记录病灶开始增强时间、增强特征以及 CEUS T 分期结果。

T 分期判定以术后病理结果作为 T 分期“金标准”。按照 Beynon 等<sup>[3]</sup>的分期标准对直肠癌进行超声 T 分期: (1) T1 期: 病灶局限于黏膜、黏膜下层内, 超声显示第 2 层高回声带连续性完整, 造影显示病灶为高增强, 固有肌层为低增强、无增强; (2) T2 期: 病灶浸润固有肌层, 超声显示第 2 层高回声带局部破坏, 肌层低回声带厚度增加, 第 3 层高回声带连续性完整, 造影显示病灶和其固有肌层全部或局部早期高增强, 晚期低增强; (3) T3 期:

病灶浸润全层,累及肠周纤维脂肪组织,超声显示第3层高回声带局部破坏,见不规则低回声突出,造影显示病灶和其肠壁全层早期高增强,晚期低增强、无增强,累及肠周组织;(4)T4期:病灶浸润邻近脏器(阴道、宫颈、前列腺等),超声显示邻近脏器的正常高回声边界消失,与病灶无分界,造影显示病灶呈高增强,并延伸至邻近脏器。

**统计学处理** 采用SPSS 20.0统计软件处理数据,计数资料以(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 直肠癌CEUS特征** 正常直肠壁CEUS表现为无增强、点状低增强,开始增强时间晚于直肠癌病灶。直肠癌病灶开始增强时间为9-33 s,平均 $18.79 \pm 5.36$  s,先于周围组织 $22.67 \pm 5.89$  s呈不均匀环状、带状或团块状快速高增强。病灶的达峰时间为 $26.42 \pm 4.57$  s,先于周围组织 $35.12 \pm 5.03$  s。病灶的增强强度为 $24.52 \pm 6.28$  dB,高于周围组织 $16.35 \pm 4.57$  dB(图1)。

**2.2 常规超声判定直肠癌T分期情况** 常规超声判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为72.73% (48/66),各T分期的诊断符合率分别为T1: 77.78% (7/9); T2: 66.67% (16/24); T3: 64.71% (11/17); T4: 87.50% (14/16)(表1)。

**2.3 CEUS判定直肠癌T分期情况** CEUS判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为92.42% (61/66),各T分期的诊断符合率分别为T1: 88.89% (8/9); T2: 91.67% (22/24); T3: 94.12% (16/17); T4: 93.75% (15/16)(表2)。

**2.4 CEUS与常规超声判定直肠癌T分期的诊断符合率比较** CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率明显高于常规超声,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.898$ ,  $P = 0.003$ ); CEUS判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.547$ ,  $P = 0.033$ ;  $\chi^2 = 4.497$ ,  $P = 0.034$ ); 两种检查对T1和T4期的诊断符合率比较无明显统计学差异( $\chi^2 = 0.400$ ,  $P = 0.527$ ;  $\chi^2 = 0.368$ ,  $P = 0.544$ )。

## 3 讨论

直肠癌T分期不同,临床所采用的治疗方法不同<sup>[4]</sup>。对于T1和T2期直肠癌,临床可采用单纯手术切除治疗,而对于T3和T4期直肠癌则需要先行术前新辅助放化疗,再行手术切除,以减少复发机率<sup>[5]</sup>。因此,准确判定术前直肠癌T分期有着重要临床意义。

经直肠常规超声检查具有操作简便,无创、无辐

射、重复性强等优点,能清晰显示直肠壁各层结构以及病灶浸润范围,在直肠癌的诊治领域中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,常规超声判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为72.73%,各T分期的诊断符合率分别为T1: 77.78%; T2: 66.67%; T3: 64.71%; T4: 87.50%。提示经直肠常规超声检查有助于判定术前直肠癌T分期,具有一定应用价值。这与以往Garcia-Aguilar等<sup>[7]</sup>的研究结果相一致。但经直肠常规超声检查具有一定局限性<sup>[8]</sup>: (1)由于声阻抗差异小,经直肠常规超声检查难以准确辨别病灶与直肠壁肌层、周边纤维组织增生、炎性反应的界限; (2)放化疗后,直肠壁可发生局部炎症、增厚、坏死、钙化等变化,可影响其对病灶浸润范围的准确判断。

CEUS技术作为一种全新的超声新技术,所采用的CEUS剂主要成分为六氟化硫微泡,能有效通过毛细血管而不进入组织间隙,是一种纯血池示踪剂<sup>[9]</sup>。故能实时动态反映目标组织的微循环灌注状态。本研究结果中,直肠癌病灶先于周围组织呈不均匀环状、带状或团块状快速高增强。提示直肠癌属于一种富血供消化道肿瘤。其增强特征与直肠癌发生发展过程中所生成的微小血管密切相关。直肠癌组织的新生微小血管往往具有管壁平滑肌缺如、动静脉瘘、无收缩舒张变化等病理特征,致使流经肿瘤的血流速度较快,故CEUS表现为早期瘤体先于周围组织快速增强<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率(92.42%)明显高于常规超声的总诊断符合率(72.73%)( $P<0.05$ )。提示CEUS能有效判定术前直肠癌T分期,其诊断能力明显优于常规超声,具有较高临床应用价值。原因可能是:一方面CEUS能敏感反映直肠癌病灶的微血管分布状态,因此较常规超声更能清晰显示直肠癌病灶的边界及其浸润范围;另一方面CEUS时正常直肠壁呈无增强、点状低增强,且开始增强时间晚于直肠癌。而直肠癌早期呈不均匀高增强,两者差异有助于直肠癌病灶浸润范围的准确辨认,有利于直肠癌T分期的准确判定。本研究结果中,CEUS判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声( $P<0.05$ ),而两种检查对T1和T4期的诊断符合率比较无明显统计学差异( $P>0.05$ )。说明CEUS在判定术前直肠癌T分期中具有较高的可靠性,且其对直肠癌T2和T3期的诊断能力明显优于常规超声。CEUS增强范围客观反映了直肠癌病灶的微血管分布范围,依据病灶增强范围与正常肠壁各层次间的关系,能够准确进行T分期,有利于直肠癌T分期准确性的提高。值得指出的是:本研究的误诊病例主要在T2与T3期,考虑原因可能与超声的声学特性有关,声阻抗差异较小时,超声难以精确区别病灶和肠壁、周围炎性反应、纤维组织增生

表 1 常规超声T分期与术后病理结果情况(例)

病理分期	常规超声分期				总计	诊断符合率(%)
	T1	T2	T3	T4		
T1	7	2	—	—	9	77.78
T2	4	17	3	—	24	66.67
T3	—	3	11	3	17	64.71
T4	—	—	2	14	16	87.50
总计	11	22	16	17	66	72.73

表 2 超声造影T分期与术后病理结果情况(例)

病理分期	超声造影分期				总计	诊断符合率(%)
	T1	T2	T3	T4		
T1	8	1	—	—	9	88.89
T2	1	22	1	—	24	91.67
T3	—	1	16	—	17	94.12
T4	—	—	1	15	16	93.75
总计	9	24	18	15	66	92.42



图 1 直肠癌超声造影. 病灶先于周围组织呈不均匀团块状高增强(左侧为超声造影图像; 右侧为常规超声图像).

的界限.

综上所述, CEUS能实时动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 能清晰显示病灶浸润范围, 提高病灶边界精确度, 从而准确判定术前直肠癌T分期, 具有较高临床应用价值.

## 文章亮点

### 实验背景

术前准确评估直肠癌T分期状态, 有助于指导临床治疗.

### 实验动机

运用超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)观察直肠癌的血流灌注状态及浸润范围, 精确显示病灶边界, 以期准确判定术前直肠癌T分期.

### 实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨CEUS在判定术前直肠癌T分期中的应用价值. 结果显示CEUS能有效评估术前直肠癌T分期状态, 提高T分期判定的准确度.

### 实验方法

本篇论文为了达到目标采用了CEUS评估术前直肠癌T分期. CEUS能客观反映直肠癌的微血管分布范围与肠壁各层次间的关系, 有利于直肠癌T分期的准确判定.

### 实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率明显高于常规超声. 本研究结果说明CEUS能准确判定术前直肠癌T分期, 有利于T分期准确性的提高.



## 实验结论

超声造影可准确反映直肠癌的浸润范围, 从而精确判定直肠癌T分期. 通过超声造影清晰显示直肠癌的边界及浸润范围, 从而提高直肠癌T分期判定的准确性. 超声造影可反映直肠癌的血流灌注范围, 清晰显示其病灶边界, 能有效判定术前直肠癌T分期, 其诊断能力优于常规超声. 其中超声造影判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声, 具有较高临床应用价值, 为临床评估术前直肠癌T分期提供一种全新的影像学方法.

## 展望前景

直肠癌病灶容易受邻近肠道气体干扰而影响观察结果. 未来研究的方向为超声造影在直肠癌疗效评估中的应用价值, 最佳方法是运用动态三维超声造影评估直肠癌的T分期状态.

## 4 参考文献

- 1 兰平, 李森茂, 吴现瑞. 重视结直肠癌的筛查和预防. 中华消化外科杂志 2018; 17: 121-126 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.02.001]
- 2 Sun F, Cui L, Zhang L, Hao J, Gu J, Du J, Zhao L. Intravesical contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of vesicouterine fistula (VUF): A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0478 [PMID: 29703005 DOI: 10.1097/MD.00000000000010478]
- 3 Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ.

Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 474-477 [PMID: 3521785 DOI: 10.1002/bjs.1800730618]

- 4 王露, 陈英, 崔金锐, 方汉萍, 刘洪娟, 廖宗峰, 胡凯利, 杨伟梅. 直肠癌术式患者决策辅助方案的制订及应用研究. 中华护理杂志 2019; 54: 338-343 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.03.003]
- 5 Wang H, Du K, Qu J, Chandarana H, Das JJ. Dosimetric evaluation of magnetic resonance-generated synthetic CT for radiation treatment of rectal cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0190883 [PMID: 29304105 DOI: 10.1371/journal.pone.0190883]
- 6 任圣会, 孙晓峰, 王权, 李守震. 直肠腔内超声与MRI检查对直肠癌术前T分期及环周切缘的判定价值. 中华消化外科杂志 2019; 18: 96-101 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.018]
- 7 Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, Finne CO, Rothenberger DA, Madoff RD. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 10-15 [PMID: 11786756 DOI: 10.1007/s10350-004-6106-3]
- 8 徐建华, 张超, 蒋绪敬, 李鑫, 朱玉明, 张皓, 曹阳, 朱立章, 徐国茂, 周军, 谢足立. 直肠腔内超声结合多排螺旋CT在进展期直肠癌术前分期中的诊断价值. 检验医学与临床 2017; 14: 6-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.26.003]
- 9 Kim TK, Noh SY, Wilson SR, Kono Y, Piscaglia F, Jang HJ, Lyshchik A, Dietrich CF, Willmann JK, Vezeridis A, Sirlin CB. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017 - a review of important differences compared to the CT/MRI system. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 280-289 [PMID: 28911220 DOI: 10.3350/cmh.2017.0037]
- 10 王海波, 吴俊本, 刘相萍, 毕为群, 李玉军. 螺旋CT灌注成像判定直肠癌血管生成状态的研究. 中华实验外科杂志 2008; 25: 1167-1169 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-9030.2008.09.030]

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》2011年开始不再收取审稿费

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

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.glaber Chang (命名者勿划横线); 常

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

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



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

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

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献<sup>[8]</sup>. 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

