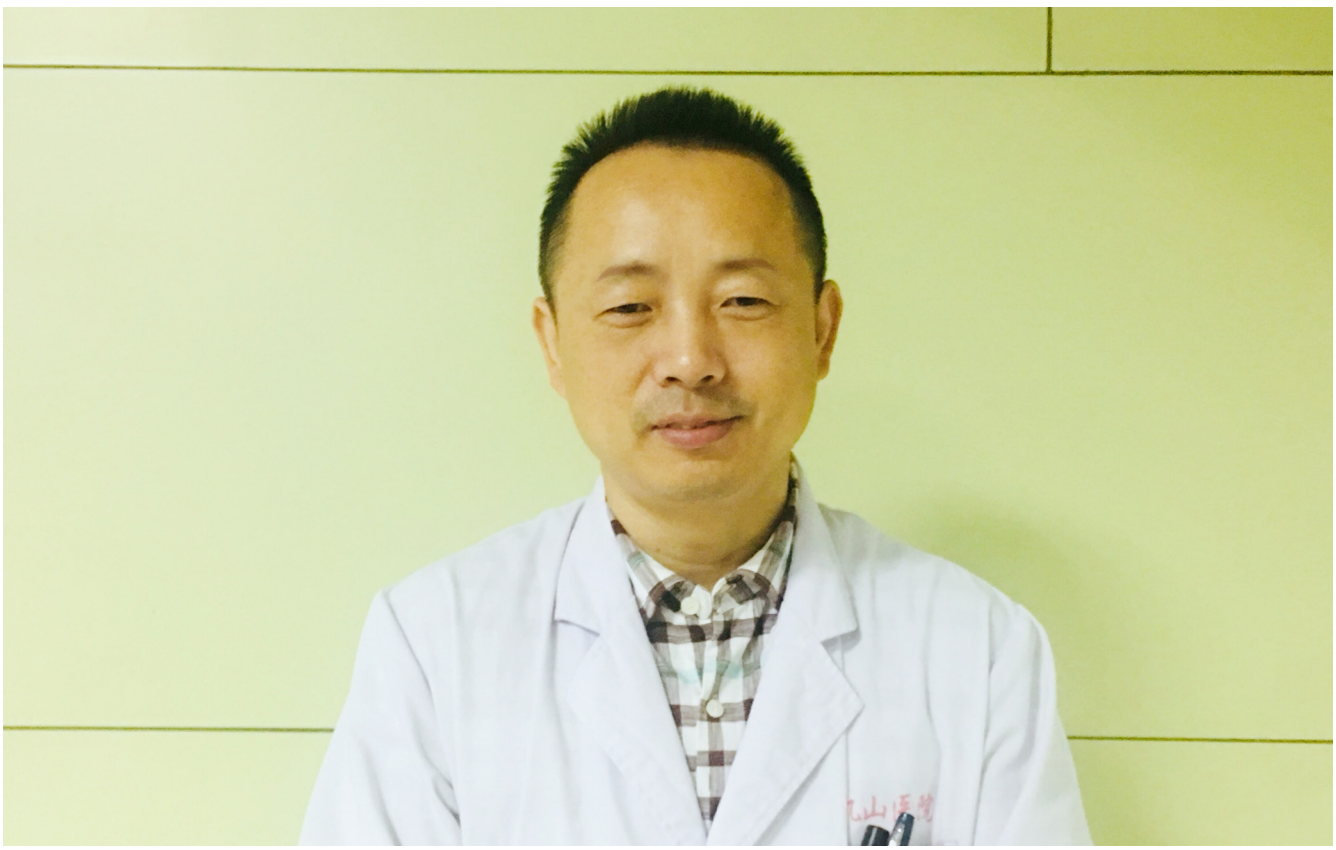
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 2 月 8 日　　第 29 卷　　第 3 期　　(Volume 29 Number 3)



3/2021

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年二月八日 第二十九卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年2月8日 第29卷 第3期 (总第671期)

述评

105 湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨
袁榛, 舒兰, 谭周进

110 结直肠癌肝转移的外科治疗
吴香安, 石岳, 杜顺达

基础研究

116 *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究
李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇

临床研究

125 lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义
达春丽, 刘凯, 孙伟

131 思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响
黄龙武, 李雷

138 品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析
楼婷婷

文献综述

146 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展
刘畅, 吴慧, 范恒

病例报告

152 急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例
柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进

消　　息

109　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
124　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
158　《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

杨江华, 博士, 教授, 主任医师, 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)感染性疾病科. 主要从事传染病(新发传染病, 病毒性肝炎, 血吸虫病及结核病)以及肝病相关的基础研究与临床工作. 在血吸虫病方面, 研究血吸虫病肝纤维化的免疫发病机制; 血吸虫病肠癌与单纯肠癌的临床与病理差异, 肝脏巨噬细胞参与血吸虫病肝纤维化及肠癌的发生. 在结核病方面, 报道联合多种肿瘤标记物检测有助于结核病合并2型糖尿病的诊断; 建立免疫荧光剂免疫磁珠法诊断结核分枝杆菌感染. 阿司匹林提高肺结核病合并2型糖尿病的抗结核的疗效等.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +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(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 3 February 8, 2021

EDITORIAL

105 Mechanism of Hubei "Pneumonia No. 1" decoction for treatment of COVID-19 with regard to intestinal microecology
Yuan Z, Shu L, Tan ZJ

110 Surgical treatment of colorectal liver metastasis
Wu XA, Shi Y, Du SD

BASIC RESEARCH

116 Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer
Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W

CLINICAL RESEARCH

125 Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma
Da CL, Liu K, Sun W

131 Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway
Huang LW, Li L

138 Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation
Lou TT

REVIEW

146 Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota
Liu C, Wu H, Fan H

CASE REPORT

152 Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: A case report
Chai L, Wang Y, Fan FD, Wang DJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 3 February 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang-Hua Yang, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, No. 2 Zheshan West Road, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 105-109

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.105

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

述评 EDITORIAL

湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨

袁 榛, 舒 兰, 谭周进

袁榛, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学微生物学教研室 湖南省长沙市 410208

袁榛, 硕士研究生, 从事中医儿科学研究.

作者贡献分布: 本文综述由袁榛与舒兰完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020–10–26
修回日期: 2020–11–21
接受日期: 2020–12–21
在线出版日期: 2021–02–08

Mechanism of Hubei “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 n with regard to intestinal microecology

Zhen Yuan, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Zhen Yuan, Lan Shu, Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2020-10-26
Revised: 2020-11-21
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

Chinese medicine plays an important role in the prevention and control of corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic. Based on the symptoms and signs of COVID-19, using the modified Xiaochaihu Decoction Decoction as the basic and based on the symptoms and signs of COVID-19, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital developed the “Pneumonia No. 1” decoction for the treatment of COVID-19. In this paper, we discuss the relationship between COVID-19 and intestinal microflora, and explore the possible mechanism of “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 from the perspective of intestinal microflora, with an aim to provide theoretical support for the clinical efficacy of Chinese medicine in treating COVID-19.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Intestinal microecology; TCM

Citation: Yuan Z, Shu L, Tan ZJ. Mechanism of Hubei “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 with regard to intestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 105-109
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.105

摘要

国内新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情的有效防治离不开中医药的积极参与. 湖北省中医院创立的“肺炎1号”方, 是以小柴胡汤合达原饮加减为基本方, 并结合当地新冠肺炎患者的证候特点而成. 本文分析探讨了新型冠状病毒肺炎与肠道微生态之间的关联, 并从中医理论与肠道微生态理论的一致性角度入手, 探究“肺炎1号”通过肠道微生态治疗新型冠状病毒肺炎的可能作用机制, 为中医药治疗新冠肺炎的临床效用提供理论支撑.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎); 肠道微生态; 中医药

核心提要: 新型冠状病毒感染会破坏肠道微生态平衡, 新型冠状病毒肺炎患者存在肠道微生态失调的状况; 中医药能够治疗新冠肺炎患者, 其机制可能与肠道微生态的调节有关. 本文切合过去几月来国内疫情和中医药的临床防治作用, 对“肺炎1号”方进行组方分析, 推论出“肺炎1号”能够调节肠道微生态, 改善肠道屏障, 恢复肠道健康.

文献来源: 袁榛, 舒兰, 谭周进. 湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 105-109
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.105

0 引言

新型冠状病毒肺炎是感染新型冠状病毒导致的一种急性呼吸道传染病, 人群普遍易感, 以发热、乏力、干咳为主要临床表现, 少数伴鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒及多器官功能衰竭[1], 已在全球范围内造成上百万人死亡. 始于2019年尾的国内新冠疫情现已得到有效控制, 而中医药在本次疫情防控中的作用有目共见. 湖北省中医院在疫情初期即创立“肺炎1号”方, 在临床实践当中能有效治疗新冠肺炎[2]. 口服制剂中药对新冠肺炎的治疗效果离不开肠道微生态的作用, 本文从肠道微生态角度分析湖北“肺炎1号”方对新冠肺炎的治疗途径, 总结“肺炎1号”抗新冠肺炎的肠道微生态机制, 以期为新冠肺炎的中医治疗提供微生物学理论依据.

1 肠道微生态概述

肠道微生态, 即存在于肠道内、与宿主相互影响的微生物生态群落, 其结构庞杂、数目巨大, 包含细菌、古细菌、原生生物、真菌和病毒等多种类别的微生物. 个体自胎儿时期便开始接受微生物的定植. 脱离母体的婴儿的肠道微生态在环境、喂养的影响下逐渐演化, 在2岁前后达到类似于成人的生理、动态、系统性的肠道微生态平衡[3]. 因为编码的基因数量达宿主基因数目的150倍, 肠道微生态又被称作“人体第二基因组”[4].

肠道微生态参与肠道营养代谢如消化、吸收等活动, 并促进机体器官的成长, 调控各大系统[5]. 作为其中的一支, 肠道细菌一般分为益生菌、条件致病菌和过路菌三类[6], 益生菌在肠道微生物群中占主要部分, 以其微生物屏障及酸性代谢产物, 抑制条件致病菌繁殖、阻碍过路菌定植[7], 直接避免肠道微生物群失控、外来病原感染, 预防疾病发生. 肠道黏膜免疫系统是另一大防病主力, 而益生菌能结合分泌型IgA(SIgA)产生免疫信号发送给肠道黏膜免疫系统, 协助肠粘膜识别共生菌或入侵者, 以排除过度反应, 保证必要的免疫反应; 肠道微生态系统还能对肠道相关淋巴组织的分化、形成产生促进, 调控肠内免疫细胞如$CD4^+Foxp3^+$和$CD4^+IL10^+$调节性T细胞, 增强对炎症的防御力[8]; 肠道微生物的乙酸、丙酸和丁酸等代谢产物的短链脂肪酸(SCFA)也是肠内细胞发育、产生抗炎因子的助力, 对肠粘膜机械屏障有构建、加强紧密连接的效果, 间接保护宿主. 肠道微生物群及其代谢产物与全身多系统同心戮力, 其平衡对于机体健康不可或缺.

肠道微生态失调即微生物之间的比例或微生物的定植部位发生改变, 通俗来讲就是平衡破坏, 功能丧失, 原有的能量代谢、信号传导、抵御病原、调节免疫等作用不再, 可致机体稳态失衡, 导致疾病诱发甚至加重[9]. 几乎没有哪种疾病是不伴随肠道微生态失调的[10]. 常见的消化系统疾病如炎症性肠病、功能性胃肠病、慢性胃炎等, 有显示出正常肠道微生态多样性遭破坏的特征, 出现了明显的益生菌优势地位丧失、条件致病菌过度繁殖以及病原菌入侵定植等情况[11], 更有研究考虑将特征性肠道菌群与脾胃病相联系以揭示中医药的诊疗机制. 而肠外疾病, 如肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病, 肥胖、糖尿病等代谢性疾病, 阿尔茨海默病等神经系统疾病, 焦虑症、抑郁症等精神类疾病, 冠心病、动脉粥样硬化等心脑血管疾病, 非酒精性脂肪肝、肝硬化等肝脏疾病, 慢性肾功能不全等肾脏疾病, 骨质疏松等骨骼疾病, 都与肠道微生态失调有着盘根错节的联系[12].

由此引出启发: 肠道微生态失调与疾病的发生发展关联颇深, 那么调节肠道微生态使其在失衡后复衡, 或许对疾病的临床治疗有所帮助. 在本次新冠肺炎治疗方案中, 李兰娟院士提出的“四抗二平衡”思路中的其中一个平衡就是维持肠道微生态平衡, 包括微生态制剂的使用、粪便移植等[13]. 微生态制剂是有益微生物经加工制成的含有微生物本体及其代谢产物的微生态剂, 在适合的剂量下见效明显, 其机制可能在于通过增加益生菌的途径增产SCFA和酸性物质、刺激IgA分泌, 以降低肠腔pH值、调节免疫细胞, 抵抗病原菌定植, 即使是短期应用也能对宿主产生长期增益. 粪便移植又称粪便菌群移植, 是将健康者粪便中的功能菌群转移到患者肠道

中, 以改善患者的肠道微生态、治疗原发病, 目前也在精神类疾病、代谢相关性疾病、炎症性肠病等多种肠内外疾病的治疗中有所报道, 但在普遍应用前还需要高质量的循证医学证据支持. 此外, 中医药对肠道微生态的调节研究也是当下的热门话题. 中医药理论指导下中药制剂多为复方汤剂的形式, 有促进益生菌的生长、抑制甚至杀灭致病菌、改善肠道菌群代谢等作用[14]. 从中医药角度入手开展关于维护肠道微生态平衡、纠正肠道微生态失调的研究, 无论是对已病者的救治还是未病者的保健工作, 都有着重要意义, 在新冠肺炎患者的治疗方面也影响颇深.

2 新型冠状病毒肺炎与肠道微生态的关联

病毒以各种渠道进入机体、利用宿主细胞增殖的过程称病毒感染, 由于肠道本身是开放性的, 病毒感染很容易发生在肠道中. 噬菌体是一类以细菌为感染对象的病毒, 对肠道微生态有复杂的影响, 有裂解性、溶原性和假溶原性三种生命周期[15]. 溶原性噬菌体在肠道中感染肠道细菌后, 能整合基因组到细菌的染色体中并随宿主增殖而复制, 部分细菌在这个过程中被动提高了生存力, 如获得抗生素耐药性、提高氨基酸利用率等[16]; 裂解性噬菌体具有直接裂解被感染者的破坏性, 对肠道微生态平衡造成打击, 但实验发现肠道菌群可能因定植部位的隐蔽而免于噬菌体的伤害. 因着这种逼迫下的对抗关系, 细菌基因组不断进化, 在一定程度上反而有益于肠道微生态的更新. 目前关于噬菌体多见于致病性相关的研究, 未来也可从对肠道微生态的影响角度入手, 开展噬菌体与诊断和治疗的应用研究[17]. 除感染肠道细菌外, 很多病毒进入肠道后也会寄生在机体的肠道细胞中, 与原籍微生物间产生竞争关系, 如儿科常见的轮状病毒感染, 就是经粪-口传播, 发生在小肠粘膜上皮细胞的, 研究表明轮状病毒对肠道微生态的破坏主要在于减少双歧杆菌、乳杆菌的数量[18]. 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者多伴有腹泻、腹痛等胃肠道症状, 也是因为HIV以$CD4^+$T细胞为宿主, 而肠道中丰富的淋巴组织有大量$CD4^+$T细胞存在, 免疫系统在消灭被感染的$CD4^+$T细胞时会殃及肠道黏膜, 造成的肠道屏障破坏能导致双歧杆菌、乳杆菌等益生菌丰度降低, 白色念珠菌、绿脓杆菌等病原菌趁虚而入, 给肠道微生态带来了极大的破坏[19].

实际上, 由于肠道是免疫系统的重要组成部分, 所以即使发生的是肠外病毒感染, 也会威胁到肠道微生态平衡. 肠道黏膜因免疫应答反应受到损伤, 被感染细胞大量消耗机体能量[20],肠道功能被病毒激惹紊乱[21]等, 都是肠道微生态平衡的巨大障碍. 乙肝病毒(HBV)是一种嗜肝病毒, 其感染行为发生在肝细胞中, 能导致肠道菌群丰度降低、结构单调, 肠内条件致病菌逐渐占据优势地位, 并且这种改变会促使慢性乙型肝炎不断发展[22]. 流感病毒感染呼吸道粘膜细胞后, 呼吸道粘膜淋巴细胞可在免疫引导下迁移至肠道黏膜并造成打击; 而流感病毒感染后诱导产生的I型干扰素也被证实能改变肠道菌群、抑制抗菌反应、增强病原菌致病性, 加重对肠道微生态平衡的破坏[23]. 在动物实验中, H1N1、H9N2、FM1株、PR8株等流感病毒感染的小鼠或禽类均造成了肠道微生态失衡, 多以双歧杆菌减少、肠杆菌增加为主要变化; 对于临床流感病毒感染人群的肠道菌群分析, 也显示了益生菌总量降低、致病菌总量上升的结果, 这种失衡甚至引发其他有害菌的混合感染、加重肺部免疫损伤, 进而危及生命[24].

现有证据表明, 新冠病毒确可侵袭胃肠道[25], 且新冠肺炎患者存在肠道微生态失调的情况[26]. 由此可推论, 以呼吸道飞沫传播和密切接触传播为主新型冠状病毒, 在感染肺部细胞后能快速引起免疫反应, 导致呼吸系统甚至多器官功能衰竭的危重病情发生, 同时因上述过程导致肠道微生态失衡. 据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》, 患者的呼吸道分泌物、血液、粪便等标本可检测出新型冠状病毒核酸, 粪便可分离出病毒, 外周血检查多数有C反应蛋白和血沉升高, 血清学检查示特异性IgM抗体阳性, 尸检显示肺脏实变、肠管粘膜上皮变性坏死及其它脏器损害等病理表现, 证明新型冠状病毒引发的细胞因子风暴对脏器造成了实质伤害, 也有学者从这一角度考虑新冠病毒肺炎并发肠道微生态紊乱的可能机制[27].

3 “肺炎1号”治疗新冠肺炎的可能肠道微生态机制

新冠肺炎属中医“疫病”, 结合湖北当地新冠肺炎患者的证候特点, 辨证为湿热疫毒证, 治以和解少阳、化湿解毒, 以小柴胡汤、达原饮为基础方, 去生姜、大枣, 合全瓜蒌、陈皮、虎杖, 组成“肺炎1号”方, 全方含柴胡、黄芩、法半夏、党参、全瓜蒌、槟榔、草果、厚朴、知母、芍药、生甘草、陈皮、虎杖共13味药[28]. 小柴胡汤源于汉代《伤寒杂病论》, 以扶正达邪、和里解表、升清降浊、疏肝利胆为功, 能和解因少阳受邪、枢机不利而导致的, 以口苦、咽干、目眩、往来寒热、胸胁苦满、默默不欲饮食、心烦喜呕等表现为主症的“少阳病”, 对于临床常见的发热性、消化系统、情志精神类疾病等多种疾病的治疗都有良好的疗效[29]. 达原饮出自明末温病学家吴又可所著的《温疫论》, 取“开达膜原”, 即“祛除居于膜原的疫邪”之意, 起初专为疫病初起所设立, 自创立至今常用于发热性疾病的防

表 1 “肺炎1号”方中各味药物功效(来源:《中国药典》2015年版)

药物	功效	药物	功效
柴胡	和解表里, 疏肝, 升阳	厚朴	燥湿消痰, 下气除满
黄芩	清热燥湿, 泻火解毒	知母	清热泻火, 生津润燥
法半夏	燥湿化痰	芍药	平肝止痛, 养血调经, 敛阴止汗
党参	补中益气, 健脾益肺	甘草	补脾益气, 祛痰止咳, 调和诸药
瓜蒌	清热涤痰, 宽胸散结, 润燥滑肠	陈皮	理气健脾, 燥湿化痰
槟榔	杀虫消积, 降气, 行水, 截疟	虎杖	祛风利湿, 散瘀定痛, 止咳化痰
草果	燥湿温中, 除痰截疟		

治, 更是在抗击“非典”时期的有效用方. “肺炎1号”中, 柴胡和解表里而升阳, 黄芩清热泻火而和阴, 柴芩相合可清除体内热邪; 法半夏、陈皮以燥湿化痰为效, 瓜蒌个、以清热涤痰为功, 二者相合能祛痰邪; 槟榔、厚朴、草果三味协力破除伏邪, 驱邪速离膜原; 党参、甘草益气补中, 助正气抗邪的同时兼防邪气内传; 知母、芍药养阴血之分, 补热邪所伤之营阴; 虎杖祛风、散瘀又能止咳化痰, 能解咳血、咯血诸症[30](表1). 目前, “肺炎1号”已通过湖北省药监局制剂备案, 在新冠肺炎疫情期间适用.

中药能够扭转肠道微生态失调的局面. 具体分析来看, “肺炎1号”的组分复杂, 其中有大量苷类物质难以直接被肠道吸收, 但可诱导肠道菌群代谢出分解酶将其分解为活性物质和能量, 为肠道微生态提供营养、促进恢复, 更为中药活性物质的吸收和起效做铺垫, 形成良性循环[31]. 另外, 小柴胡汤所含成分以黄酮类的黄芩苷、皂苷类的柴胡皂苷、人参皂苷等为主, 能通过促进荧光假单胞菌和丁酸梭菌的繁殖推进对肠道益生菌的增殖和对病原菌的抑制, 并以抑制病毒DNA复制的方式对抗病毒[32]; 达原饮所含活性成分包括槟榔碱、厚朴酚、芒果苷、芍药苷等, 可经多条通路发挥抗感染、抗微生物的作用[33]; 瓜蒌含三萜类与黄酮类物质, 具备抑菌特性, 并具有潜在的抗新冠病毒活性的能力[34,35]; 虎杖所含成分多属二苯乙烯类、醌类和黄酮类, 能抑制病毒复制[36], 且在实验中对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等细菌均有抑菌作用[37]; 陈皮的橙皮苷等成分, 不仅抑菌, 还有促进益生菌生长的能力. “肺炎1号”能增益肠道益生菌、抑制非益生菌, 其抗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制可能有以下三点[38,39]: (1)加强SIgA的分泌、诱导T细胞的成熟, 增强肠道免疫屏障, 清除病原体颗粒; (2)保护小肠粘膜上皮细胞的紧密连接, 维护肠道机械屏障, 抵抗有害物质进入; (3)帮助益生菌建立优势, 复原肠粘膜微生物屏障, 巩固肠道免疫, 恢复原有生理功能, 拮抗非益生菌的驻扎. 肠道微生态平衡的恢复, 肠道屏障的完整, 为机体对抗击新冠肺炎病毒、改善临床症状、缩短疾病病程、提高预后期望, 提供了坚实有力的保障.

4 结论

综上所述, 健康、平衡的肠道微生态于人体有着巨大的效益, 是机体健康生存、发展的基础. 新冠病毒感染对肠道微生态的影响较重, 治疗过程中不能放松对肠道微生态的关注. 湖北“肺炎1号”方的药味繁多、成分复杂, 从既往文献分析可知本方能纠正肠道微生态失衡、抗新冠肺炎病毒, 改善新冠肺炎患者的病情. 但本文仅从理论角度出发, 初步探究“肺炎1号”对肠道微生态的影响, 望能有进一步的实验研究进行验证.

5 参考文献

1 陈香美, 郭姣, 刘清泉, 吕文良, 叶永安, 田金洲, 唐旭东, 李建生, 张建军. 新型冠状病毒肺炎中西医结合防治专家共识. 中国中西医结合杂志 2020; 1-11

2 周珊珊, 李伟男, 艾中柱, 王林群, 巴元明. 基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制. 中草药 2020; 51: 1804-1813 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.014]

3 Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-566 [PMID: 23926244 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249]

4 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]

5 Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. *Immunol Rev* 2014; 260: 21-34 [PMID: 24942679 DOI: 10.1111/imr.12190]

6 向毅, 巫贵成. 肠道微生态的基本概念. 现代医药卫生 2019; 35: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.01.002]

7 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究. 中国中西医结合消化杂志 2019; 27: 844-849 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.10]

8 Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2014; 260: 206-220 [PMID: 24942691 DOI: 10.1111/imr.12180]

9 甄建华, 于河, 谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述. 中华中医药杂志 2017; 32: 3069-3075

10 Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions.

Science 2012; 336: 1262-1267 [PMID: 22674330 DOI: 10.1126/science.1223813]
11 吴琼, 王红. 慢性腹泻与肠道菌群失调. 中华全科医师杂志 2018; 17: 778-780 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.006]
12 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 867-868 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190729]
13 石鼎, 李兰娟. 人体微生态与感染性疾病的研究进展. 生命科学 2017; 29: 624-629 [DOI: 10.13376/j.cbls/2017085]
14 赵鑫, 付志飞, 高秀梅. 基于肠道益生菌的中药防治疾病作用研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2019; 21: 1097-1102 [DOI: 10.11842/wst.2019.06.009]
15 Mills S, Shanahan F, Stanton C, Hill C, Coffey A, Ross RP. Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut Microbes* 2013; 4: 4-16 [PMID: 23022738 DOI: 10.4161/gmic.22371]
16 Feiner R, Argov T, Rabinovich L, Sigal N, Borovok I, Herskovits AA. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 641-650 [PMID: 26373372 DOI: 10.1038/nrmicro3527]
17 李婷华, 郭晓奎. 肠道噬菌体作为健康与疾病的标志物的研究进展. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1238-1240 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201510033]
18 张金仿, 王刚, 张静雯. 轮状病毒感染婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群对比分析. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 663-666 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.06.033]
19 张敏, 申元英. 人体肠道微生物与HIV感染的关系研究进展. 实用医学杂志 2018; 34: 857-859 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.05.040]
20 吴仕伟, 付小哲, 林强, 刘礼辉, 梁红茹, 黄志斌, 李宁求. 病毒感染影响宿主细胞葡萄糖代谢研究进展. 病毒学报 2016; 32: 800-809 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003080]
21 李力, 卢宏志, 马丽, 冯莉, 张红, 于营. 流感病毒感染对不同人群肠道菌群的影响. 世界复合医学 2019; 5: 193-195 [DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2019.05.09.64]
22 伍菲凡, 彭永正. 乙型肝炎病毒不同感染状态下的肠道菌群结构. 实用医学杂志 2017; 33: 2032-2035 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.12.037]
23 Deriu E, Boxx GM, He X, Pan C, Benavidez SD, Cen L, Rozengurt N, Shi W, Cheng G. Influenza Virus Affects Intestinal Microbiota and Secondary Salmonella Infection in the Gut through Type I Interferons. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005572 [PMID: 27149619 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005572]
24 刘雨琪, 朱俊萍, 何秋水. 流感病毒与肠道菌群的相互作用对感染结局的影响. 医学综述 2019; 25: 2746-2752, 2758 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.14.009]
25 林鹭, 朱慧瑾, 赵旺, 赵思琪, 李啸峰. 新型冠状病毒感染消化系统的研究进展. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 1271-1276+1266 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.10.001]
26 Rosa CP, Pereira JA, Cristina de Melo Santos N, et al. Vancomycin-induced gut dysbiosis during Pseudomonas aeruginosa pulmonary in-fection in a mice model. *J Leukoc Biol* 2020; 107: 95-104 [DOI: 10.1002/JLB.4AB0919-432R]
27 秦甜甜, 康生朝, 张久聪, 刘鑫, 于晓辉. 新型冠状病毒肺炎并发肠道微生态紊乱的可能机制研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 504-506 [DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.05.006]
28 徐琦, 巴元明, 李伟男, 王林群, 王紫琳. 基于辨病辨证思路探讨“清肺达原颗粒”治疗新型冠状病毒肺炎. 湖北中医杂志 2020; 42: 3-6
29 安兴, 翁祥文, 彭波. 从《伤寒论》谈小柴胡汤的临床运用. 河北中医 2018; 40: 1578-1581 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.10.032]
30 朱亮, 王群星, 龚鸣, 吴志强, 徐菲拉. 小柴胡汤的临床治验及其本草考证. 中国乡村医药 2019; 26: 18-20 [DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.003194]
31 谢果珍, 患华英, 彭买姣, 谭周进. 肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26: 221-227 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i4.221]
32 张保国, 李昌勤, 刘庆芳. 小柴胡汤现代药效学研究. 中成药 2010; 32: 648-651
33 王金艳, 任静, 陈世彬, 姚少姿, 马丽, 刘志东. HPLC法同时测定达原饮中芒果苷等6种成分的含量. 天津中医药大学学报 2018; 37: 72-75 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.17]
34 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析. 中草药 2019; 50: 4808-4820 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.032]
35 马婧, 霍晓乾, 陈茜, 等. 基于Mpro和PLP筛选潜在抗新型冠状病毒中药研究. 中国中药杂志 2020; 45: 1219-1224 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200216.401]
36 梁明辉. 中药虎杖的研究进展. 中国医药指南 2019; 17: 47, 54
37 李娜, 邹龙云, 刘立生, 曾晓琦, 陈凯, 何明, 宋矿余. 菌药共孵育-平皿法检测虎杖体外抑菌活性. 南昌大学学报(医学版) 2018; 58: 23-26 [DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2018.02.006]
38 Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, Cortez VS, Caparon MG, Donia MS, Gilfillan S, Cella M, Gordon JI, Hsieh CS, Colonna M. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial $CD4^+CD8\alpha\alpha^+$ T cells. *Science* 2017; 357: 806-810 [PMID: 28775213 DOI: 10.1126/science.aah5825]
39 Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 195-205 [PMID: 19538307 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04037.x]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 110-115

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.110

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

述评 EDITORIAL

结直肠癌肝转移的外科治疗

吴香安, 石 岳, 杜顺达

吴香安, 石岳, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

吴香安, 主要从事肝脏转移性肿瘤的临床和基础研究.

作者贡献分布: 本文综述主要由吴香安完成; 石岳帮忙整理资料; 杜顺达审校.

通讯作者: 杜顺达, 教授, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com

收稿日期: 2020-10-27
修回日期: 2020-11-24
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Surgical treatment of colorectal liver metastasis

Xiang-An Wu, Yue Shi, Shun-Da Du

Xiang-An Wu, Yue Shi, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and PUMC, Dongcheng District, Beijing 100730, China

Corresponding author: Shun-Da Du, Professor, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and PUMC, No. 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2020-10-27
Revised: 2020-11-24
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

Liver metastasis is the most common form of distant metastasis in colorectal cancer and is a key factor for prognosis in patients with colorectal cancer. Surgery may be the only way to cure colorectal liver metastases. This paper mainly summarizes the latest progress in surgical treatment of colorectal liver metastases, including how to increase resection rate of liver metastases with neoadjuvant therapy or staged hepatectomy, the effect of surgical margin on the prognosis of patients, the timing of surgery in patients with synchronous colorectal liver metastasis, the impact of laparoscopic hepatectomy of liver metastases, the application of liver transplantation in patients with colorectal liver metastases, *etc*, with an aim to help develop an optimal treatment for patients with colorectal liver metastases through combination of surgical innovations with individualized treatment, thereby improving patients' disease-free survival and overall survival.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal liver metastasis; Surgery; Prognosis

Citation: Wu XA, Shi Y, Du SD. Surgical treatment of colorectal liver metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 110-115
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/110.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.110

摘要

结直肠癌患者容易出现肝转移, 肝转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因之一. 手术是目前治愈结直肠癌肝转移的唯一方法. 本文主要总结了近年来结直肠癌肝转移患者肝转移病灶的手术进展情况: 包括通过新辅助化疗或分阶段肝切除等方法提高肝转移病灶的手术切除率、肝转移灶切缘对患者预后的影响、同时性结直肠癌肝转移患者手术时机的选择、腹腔镜下肝转移灶切除的影响及优势, 肝移植在结直肠癌肝转移患者中的应用等. 本文旨在结合结直肠肝转移的手术进展和患者的实际情况, 为患者选择最佳的治疗方案, 从而提高患者的生存时间.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌肝转移; 手术; 预后

核心提要: 手术是结直肠癌肝转移患者的治疗的唯一治愈的方式, 要根据患者实际情况、多学科讨论, 选择最佳的手术方案, 从而提高患者的生存率.

文献来源: 吴香安, 石岳, 杜顺达. 结直肠癌肝转移的外科治疗. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 110-115
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/110.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.110

0 引言

世界范围内, 结直肠癌发病率在各种癌症中排名第三, 死亡率排名第二, 而其在中国, 发病率上升为第二, 死亡率排名第五[1]. 近50%的结直肠癌患者在病程中会发生肝脏转移, 约25%患者发生同时性肝转移, 即在初诊时便发现存在肝转移, 另25%患者会出现异时性肝转移, 即在原发病灶根治性手术后出现肝转移[2]. 肝转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因之一, 未及时进行治疗的结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者的平均寿命只有6-12 mo, 5年生存率小于10%[3].

迄今, 手术仍是治愈CRLM的唯一方法, 其可将CRLM患者术后5年和10年生存率分别提高至35%-60%和20%[4,5]. 通过影像学评估肝转移灶R0可切除性及术后残余肝体积可将CRLM分为初始可切除、潜在可切除以及不可切除肝转移灶三类[6], 仅约20%的CRLM为初始可切除[7], 转化治疗能把CRLM可切除比例提高至50%左右[8]. CRLM患者的肝转移灶切除术后复发率高, 超过50%的CRLM患者在肝转移灶切除后出现复发,其中约92%患者在术后2年内出现复发[9,10], 复发后再次肝切除术被证明可提高患者生存率[11]. 相比之下, 具不可切除的复发肝转移灶的CRLM患者预后较差, 即使进行化疗, 其5年生存率仍低于10%[12].

随着医疗技术、药物研发的进步, CRLM患者的诊疗过程逐渐发展为MDT模式, 即在多学科诊疗团队的综合评估决策下, 以患者为中心, 联合手术为主, 辅助放化疗、免疫靶向治疗、介入治疗等为辅的相互补充的个体化综合性治疗. 参与MDT的科室主要包括: 外科、肿瘤科、放射科、病理科, 有时还需要麻醉、护理等相关科室. 通过多名专家共同商议讨论, 为患者明确诊断与分期, 制定最为适宜的治疗方案. MDT诊疗模式明显的提高了CRLM患者的手术的切除率, 降低了其术后的复发率, 进而延长其无病生存与总存活时间[13,14].

1 CRLM患者的手术指征

手术是目前CRLM患者获得根治的唯一方法. 只要患者一般情况可耐受手术, 原发病灶已控制或可控制, 无不可切除的肝外转移病灶, 影像评估肝转移灶可完全切除(R0), 并且术后能保留足够的功能性肝脏, 都可以考虑切除肝转移病灶[15]. 对于肝转移灶体积大或病灶多等需要行扩大肝切除的, 或合并肝硬化等基础肝病的CRLM患者, 术前需准确评估其术后残余肝储备, 这对于预防术后肝功能衰竭至关重要. 正常肝组织的患者极限情况下仅需25%残余肝脏便可以维持术后正常的肝功能, 慢性肝病但无肝硬化的患者通常至少需要30%残余肝脏才能维持, 而肝硬化但无门静脉高压的患者则至少需40%的残余肝脏才能降低术后发生肝功能衰竭的风险[16,17]. 另外, 对于部分经过放化疗等系统治疗或介入治疗的CRLM患者, 即使既往无肝脏基础疾病, 但仍需考虑前述治疗对于肝脏功能的损伤, 术后也要保留足够比例的残余肝脏, 以防止术后肝功能衰竭的发生.

CRLM患者中可一期完整切除肝转移病灶(R0)的比例相对较少. 为提高CRLM的手术切除率, 可通过新辅助治疗、介入治疗、二阶段肝切除等转化治疗使部分不可一期完整切除肝转移病灶的CRLM患者的肝转移灶变小或术后残余肝体积增大, 从而达到符合肝转移病灶整体切除(R0)的标准.

2 新辅助治疗与CRLM手术

新辅助治疗存在多种选择, 包括单独或联合使用放疗、化疗等, CRLM的新辅助治疗已被证明能够在治疗性手术之前有效地减少肝转移肿瘤负荷[18,19]. 目前欧洲肿瘤内科学会指南建议联合奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶方案(FOLFOX)或联合卡培他滨与奥沙利铂方案(XELOX)可作为潜在可切除CRLM的一线新辅助治疗方案, 而联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙及伊立替康方案(FOLFIRI)或联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康及奥沙利铂方案(FOLFOXIRI)等可作为其替代新辅助治疗方案[20]. 目前临床实践在此基础上衍生了各种方案, 增加了潜在可切除CRLM的转化效率. D'Angelica等[21]报道联合肝动脉灌注化疗和系统化疗可使CRLM患者的初始不可切除肝转移灶的完整切除率提高到47%, 将此类CRLM患者3年生存率提高至80%, 而未能转化为可切除肝转移灶的CRLM患者的3年存活率仅为26%. 经过新辅助治疗后, 部分CRLM患者的肝转移灶在影像学上可能会消失, 但其在病理学上并不一定消失, 这不仅影响了手术的切除率, 还提高了术后的复发率[22,23]; 因此, 在临床上应预防新辅助治疗后出现影像学上病灶消失的现象, 建议每2-3个新辅助治疗周期后重新评估肝转移灶的状态, 以便更早地做出手术决策, 提高手术切除率[24,25].

3 分阶段肝切除技术与CRLM

通过新辅助化疗可使肝转移病灶缩小,提高CRLM的手术切除率, 但仍有部分CRLM患者, 因肝转移灶切除术后残余肝脏过少而限制了手术的进行. 因此, 通过促进残余肝脏体积的生长, 也可以提高CRLM的切除率. 增加CRLM患者术后残余肝体积的主要方法包括传统的两步肝切除(two-stage hepatectomy, TSH)、联合肝脏离断和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)等[16,26]. TSH在第一步可行门静脉栓塞(portal vein embolism, PVE)或门静脉结扎(portal vein ligation, PVL)等方法促进残余肝脏体积肥大, 4-8 wk内可使健侧肝体积增加27%-39%, 进而提高肝转移灶的切除率[27,28]. 广义的TSH, 在第一步可切除部分肝转移灶, 减轻肝脏的肿瘤负荷, 后可根据肝转移病灶及残余肝体积等情况而进行多步肝切除, 直到肝转移肿瘤被完全切除[27]. 显然, TSH存在两步肝切除间隔时间较长及残留肝转移病灶生长速度过快等风险, 可能导致相对肿瘤负荷增加, 使CRLM患者彻底失去手术机会. 近年发展起来的ALPPS也能在短时间内促进残余肝体积的生长、且能在物理上隔绝病灶的肝内播散, 从而提高肝转移灶的切除率[29]. Andreas等[30]在2012年首次报道了ALPPS技术, 经历了ALPPS第一步的25名肝肿瘤患者, 在平均9天里肝脏残余体积增加了74%, 降低了等待时间, 增加了二次手术切除率. 后ALPPS技术也逐渐用于CRLM患者. Hasselgren等[31]纳入100名CRLM患者, 将他们随机分到ALPPS组与TSH组, 发现ALPPS组患者的肿瘤切除率与术后完全缓解率分别为92%和77%, 而TSH组的肿瘤切除率及术后完全缓解率为80%和57%; ALPPS组与TSH组患者的中位生存期分别为46 mo与26 mo. 故ALPPS比TSH更好地降低了CRLM患者两次手术的等待时间, 并且提高了肿瘤切除率、术后完全缓解率及中位生存期. 随着ALPPS技术的成熟, ALPPS将为不可切除肝转移病灶的CRLM患者带来新的希望.

4 CRLM手术切缘与预后

对于CRLM患者, 在残余肝功能足够的前提下, R0切除会获得更好的存活率. Margonis等[32]纳入34项研究共11477例CRLM手术患者, 分析肝转移病灶R0切除后的边缘状态与患者生存关系, 结果显示>1 cm的肝转移灶切缘能够更好地改善无病生存时间, 且具有更高的3年、5年、10年总存活率. 另外, 在切缘<1 cm的CRLM患者中, CRLM手术切缘>1 mm比<1 mm具有更好的预后[32]. 这提示我们应在保证残余肝体积足够的前提下, 尽可能地达到相对宽的切缘. 当然, 手术切缘对于CRLM患者预后的影响可能被肿瘤的生物学行为改变. 对于RAS野生型CRLM患者, 因其对于系统治疗反应好, 肝转移灶R1切除与R0切除对比, 总生存率无显著性差异[33]. Georgios等[34]对332例CRLM患者进行生存分析也发现R0切除与R1切除的中位生存期亦无统计学差异, 考虑患者本身和肿瘤的因素对于CRLM患者预后的影响在一定程度上要超过切缘的影响. 随着CRLM患者综合治疗理念的进步, 越来越多的研究发现, 虽然肝转移灶R1切缘与CRLM患者较低的无病生存时间显著相关, 但并不影响其总存活率[35-37].

5 同时性结直肠癌肝转移与手术时机

CRLM存在同时性肝转移和异时性肝转移两大类[38]. 对于异时性肝转移, 可经过MDT讨论来决定先系统治疗还是手术等局部治疗. 对于同时性CRLM患者, 其手术时机根据原发灶与肝转移灶手术的先后可以分为分期手术、同期手术以及肝脏优先切除手术. 分期手术为CRLM传统的手术方式, 即先切除原发肿瘤, 术后可进行或不行系统性治疗, 待患者恢复后再切除肝转移[39]. 同期手术是指一期手术将原发病灶及肝转移病灶同时切除[40], 目前多应用于肝转移灶容易切除的CRLM患者[41]. 肝脏优先手术指先切除肝转移灶, 待患者恢复后再考虑行原发病灶的切除[42], 这种策略适用于具进展期的肝转移灶且原发肿瘤无症状的CRLM患者. 不少研究发现分期、同期和肝脏优先入路三种手术方式对于CRLM患者生存时间的影响并没有显著性差异[43,44]. 但是, 三种手术策略在短期之内的并发症却不尽相同. 在开腹手术中, 同期手术因为需要同时切除原发灶及转移灶, 手术创伤大, 术中术后并发症多, 患者难以耐受[45]. 随着腹腔镜微创技术的进步, 这种情况在逐步改善. 另外, 有研究发现CLRM患者术后的主要并发症发病率和死亡率与肝切除的程度和高危结肠术式相关, 而不是切除的时机[46].

6 CRLM腹腔镜技术与传统开放手术的比较

因为CRLM的多发性, 现阶段开放肝切除术仍然是CRLM主要的手术方式. 开放肝切除术的切口包括右肋下及剑突下“人”型切口等, 加上术中长时间对肋缘牵拉, 手术创伤大, 术后早期容易出现伤口疼痛, 腹压的升高还可能导致伤口破裂, 甚至有远期切口疝的风险[47,48]. 近年来, 腹腔镜肝切除术已经越来越多地应用于CRLM患者的肝转移灶切除[49]. 腹腔镜微创技术的应用, 可避免长切口相关并发症, 减轻术后疼痛, 缩短住院时间, 并能促进术后肝功能的恢复. 在腹腔镜经验丰富的医疗单位, 部分CRLM患者进行全腹腔镜同期切除原发结直肠肿瘤及肝转移灶也是安全可行的. 关于腹腔镜及开腹疗

效的比较, Xie等[50]纳入了32项非随机研究中的4697例CRLM患者, 其中腹腔镜下肝转移灶切除1809人, 开放性肝转移灶切除2888人, 发现腹腔镜肝切除手术时间相对更长, 但术中出血量和输血量更少, 总并发症发病率更低, 术后住院时间更短, 但在围手术期死亡率、疾病复发、3年或5年总体生存和无病生存等方面无明显差异. 因此在有条件的医疗单位, 选择合适的CRLM患者, 腹腔镜下肝转移灶切除似乎是开放手术的一种安全可行的替代方案.

7 肝移植术与CRLM

虽然手术是治愈CRLM患者的有效方法, 但可切除肝转移灶的比例低. 不可手术的CRLM患者经过全身系统性治疗后获得的中位生存期及5年生存率也相对较低[51]. 因此, 部分无法切除肝转移灶的CRLM患者, 曾被尝试行肝移植手术, 但早期研究中CRLM患者肝移植术后5年生存率仅12%左右[52], 故这种方式被长期搁置. 近年来, 有不少研究者重新开始对CRLM患者肝移植术进行研究, 认为在合理的患者选择后, 通过肝移植提高CRLM患者的生存率是可行的[53,54]. 所有具不可切除肝转移灶且无肝外肿瘤(可切除的肺转移除外)的CRLM患者都是潜在的移植对象[55]. 肝移植涉及供体、费用、术后护理等问题, 需要更多的研究来整体评估肝移植术对CRLM患者的治疗.

8 结论

CRLM患者分期晚, 手术是治愈CRLM的唯一方法. CRLM初始可切除率较低, 通过新辅助治疗、传统TSH、ALPPS等方法能够有效提高CRLM的手术切除率. 肝转移灶R0切除是提高CRLM患者术后生存率的重要因素, 但即使是R1切除, 对CRLM患者总生存率的提高也有显著性意义. 同时性肝转移病灶的三种手术方式对患者的无病生存率及总生存率的影响均无显著性差异, 需根据患者实际情况选择最佳方案. 在手术操作上, 腹腔镜与开放肝转移灶切除对CRLM患者总生存率的影响无显著性差异, 但是腹腔镜技术能够明显减少术后并发症. 肝移植在CRLM患者中的应用有待进一步研究.

9 参考文献

1 Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 22 [PMID: 31030667 DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6]

2 Pan Z, Peng J, Lin J, Chen G, Wu X, Lu Z, Deng Y, Zhao Y, Sui Q, Wan D. Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 29 [PMID: 29843800 DOI: 10.1186/s40880-018-0298-8]

3 Konopke R, Roth J, Volk A, Pistorius S, Folprecht G, Zöphel K, Schuetze C, Laniado M, Saeger HD, Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 83-91 [PMID: 22457864]

4 House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, Brennan MF, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 744-752, 752-755 [PMID: 20421043 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040]

5 Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3465-3471 [PMID: 19470932 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1301]

6 Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Enzinger PC, Fichera A, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wu CS, Gregory KM, Freedman-Cass D. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 370-398 [PMID: 28275037 DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036]

7 Tzeng CW, Aloia TA. Colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 195-201; quiz p.201-2 [PMID: 23054896 DOI: 10.1007/s11605-012-2022-3]

8 Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593-4602 [PMID: 17925554 DOI: 10.1200/jco.2007.10.8126]

9 Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 477-486 [PMID: 22261895 DOI: 10.1002/bjs.8667]

10 Li S, Chen S, Wang B, Zhang L, Su Y, Zhang X. A Robust 6-lncRNA Prognostic Signature for Predicting the Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Metastasis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 56 [PMID: 32211413 DOI: 10.3389/fmed.2020.00056]

11 Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dölger E, Knebel P, Diener MK, Büchler MW, Ulrich A. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 491-497 [PMID: 28347640 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.02.440]

12 Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721-5727 [PMID: 19001325 DOI: 10.1200/jco.2008.17.7147]

13 Xu J, Fan J, Qin X, Cai J, Gu J, Wang S, Wang X, Zhang S, Zhang Z; China CRLM Guideline Group. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018). *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 725-736 [PMID: 30542791 DOI: 10.1007/s00432-018-2795-1]

14 Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W Jr, Sofocleous CT,

Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 141-52; quiz 152 [PMID: 23411381 DOI: 10.6004/jnccn.2013.0022]

15 Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 1-42 [PMID: 31203527 DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z]

16 Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559 [PMID: 17429086 DOI: 10.1056/NEJMra065156]

17 Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg* 2014; 31: 255-268 [PMID: 25322678 DOI: 10.1159/000364836]

18 Khan K, Wale A, Brown G, Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12391-12406 [PMID: 25253940 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12391]

19 Zhou Y, Zhang HX, Zhang XS, Sun YF, He KB, Sang XQ, Zhu YM, Kuai ZX. Non-mono-exponential diffusion models for assessing early response of liver metastases to chemotherapy in colorectal Cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19: 39 [PMID: 31217036 DOI: 10.1186/s40644-019-0228-2]

20 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422 [PMID: 27380959 DOI: 10.1093/annonc/mdw235]

21 D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353-360 [PMID: 24646562 DOI: 10.1097/sla.0000000000000614]

22 Robinson PJ. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol* 2009; 19: 1752-1762 [PMID: 19238392 DOI: 10.1007/s00330-009-1333-6]

23 Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013; 100: 1414-1420 [PMID: 24037559 DOI: 10.1002/bjs.9213]

24 Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945 [PMID: 16921046 DOI: 10.1200/jco.2006.05.8727]

25 Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1798-1805 [PMID: 27260846 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.005]

26 Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/sla.0000000000002511]

27 Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, Aloia T. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 525-536, viii [PMID: 17606192 DOI: 10.1016/j.soc.2007.04.016]

28 Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, Lodge JP. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015; 157: 690-698 [PMID: 25704417 DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.009]

29 Au KP, Chan ACY. Current status of associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy: Comparison with two-stage hepatectomy and strategies for better outcomes. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6373-6385 [PMID: 31798275 DOI: 10.3748/wjg.v25.i43.6373]

30 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]

31 Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandström P. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2019 [PMID: 32049675 DOI: 10.1097/sla.0000000000003701]

32 Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 1047-1055 [PMID: 29189379 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002552]

33 Xu D, Wang HW, Yan XL, Li J, Wang K, Xing BC. Sub-millimeter surgical margin is acceptable in patients with good tumor biology after liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 1551-1558 [PMID: 30879931 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.010]

34 Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Pawlik TM. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 699-707 [PMID: 25451734 DOI: 10.1007/s11605-014-2710-2]

35 Montalti R, Tomassini F, Laurent S, Smeets P, De Man M, Geboes K, Libbrecht LJ, Troisi RI. Impact of surgical margins on overall and recurrence-free survival in parenchymal-sparing laparoscopic liver resections of colorectal metastases. *Surg Endosc* 2015; 29: 2736-2747 [PMID: 25427420 DOI: 10.1007/s00464-014-3999-3]

36 Sasaki K, Margonis GA, Maitani K, Andreatos N, Wang J, Pikoulis E, He J, Wolfgang CL, Weiss M, Pawlik TM. The

Prognostic Impact of Determining Resection Margin Status for Multiple Colorectal Metastases According to the Margin of the Largest Lesion. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2438-2446 [PMID: 28695393 DOI: 10.1245/s10434-017-5904-5]
37 Pencovich N, Houli R, Lubezky N, Goykhman Y, Nakache R, Klausner JM, Nachmany I. R1 resection of colorectal liver metastasis - What is the cost of marginal resection? *J Surg Oncol* 2019; 119: 347-354 [PMID: 30548552 DOI: 10.1002/jso.25321]
38 Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2458-2464 [PMID: 18463927 DOI: 10.1245/s10434-008-9935-9]
39 van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 383-390 [PMID: 20101594 DOI: 10.1002/bjs.6947]
40 Fahy BN, Fischer CP. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 48-58 [PMID: 22811869 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.004]
41 Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Påhlman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-741 [PMID: 26417845 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006]
42 Valadão M. Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Col Bras Cir* 2010; 37: 314-315 [PMID: 21180994 DOI: 10.1590/s0100-69912010000500001]
43 Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, Winter DC. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015; 111: 341-351 [PMID: 25363294 DOI: 10.1002/jso.23819]
44 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612 [PMID: 24652674 DOI: 10.1002/bjs.9449]
45 Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 119-130 [PMID: 23297723 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x]
46 Bogach J, Wang J, Griffiths C, Parpia S, Saskin R, Hallet J, Ruo L, Simunovic M, Serrano PE. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: A population-based cohort study. *Int J Surg* 2020; 74: 68-75 [PMID: 31843676 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.12.009]
47 Nilsson JH, Strandberg Holka P, Sturesson C. Incisional hernia after open resections for colorectal liver metastases - incidence and risk factors. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 436-441 [PMID: 27154807 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.02.001]
48 Heger P, Feißt M, Krisam J, Klose C, Dörr-Harim C, Tenckhoff S, Büchler MW, Diener MK, Mihaljevic AL. Hernia reduction following laparotomy using small stitch abdominal wall closure with and without mesh augmentation (the HULC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 738 [PMID: 31842966 DOI: 10.1186/s13063-019-3921-3]
49 Sheen AJ, Jamdar S, Siriwardena AK. Laparoscopic Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: The Current State of the Art. *Front Oncol* 2019; 9: 442 [PMID: 31214497 DOI: 10.3389/fonc.2019.00442]
50 Xie SM, Xiong JJ, Liu XT, Chen HY, Iglesia-García D, Altaf K, Bharucha S, Huang W, Nunes QM, Szatmary P, Liu XB. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 1012 [PMID: 28432295 DOI: 10.1038/s41598-017-00978-z]
51 Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, Peeters M, Findlay M, Weaver A, Mills J, Wilson C, Adams R, Francis A, Moschandreas J, Virdee PS, Dutton P, Love S, Gebski V, Gray A; FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1159-1171 [PMID: 28781171 DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30457-6]
52 Mühlbacher F, Huk I, Steininger R, Gnant M, Götzinger P, Wamser P, Banhegyi C, Piza F. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc* 1991; 23: 1567-1568 [PMID: 1989293]
53 Rosen CB, Nagorney DM, Alberts SR. Is There a Role for Liver Transplantation in the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer? *Ann Surg* 2020; 271: 219-220 [PMID: 31804393 DOI: 10.1097/sla.0000000000003713]
54 Bjørnelv GMW, Dueland S, Line PD, Joranger P, Fretland ÅA, Edwin B, Sørbye H, Aas E. Cost-effectiveness of liver transplantation in patients with colorectal metastases confined to the liver. *Br J Surg* 2019; 106: 132-141 [PMID: 30325494 DOI: 10.1002/bjs.10962]
55 Rauchfuß F, Nadalin S, Königsrainer A, Settmacher U. Living donor liver transplantation with two-stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver-the LIVER-T(W)O-HEAL study. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 11 [PMID: 30621712 DOI: 10.1186/s12957-018-1549-5]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 116-124

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.116

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

基础研究 BASIC RESEARCH

*CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究

李爱云, 吴玉秀, 郜 娜, 张建光, 孟 薇

李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 武警特色医学中心检验科 天津市 300162

孟薇, 天津市东丽区东丽医院检验科 天津市 300300

李爱云, 初级检验师, 主要从事临床检验工作.

作者贡献分布: 此论文由李爱云与孟薇设计; 研究由李爱云、吴玉秀、张建光及孟薇合作完成; 生物信息学数据分析李爱云与郜娜完成; 论文撰写由李爱云与孟薇完成.

通讯作者: 孟薇, 中级检验师, 300300, 天津市东丽区津塘公路外环线立交桥东侧, 天津市东丽区东丽医院. d494mmm@163.com

收稿日期: 2020-11-12
修回日期: 2020-11-30
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer

Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang, Wei Meng

Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang, Department of Clinical Laboratory, Medical Center of Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Wei Meng, Department of Clinical Laboratory, Dongli Hospital, Tianjin 300300, China

Corresponding author: Wei Meng, Laboratorian, Dongli Hospital, Dongli District, Tianjin 300300, China. d494mmm@163.com

Received: 2020-11-12
Revised: 2020-11-30
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in the digestive system with a poor prognosis. The 5-year survival rate of patients with advanced stage GC is low, and most patients have locally advanced or metastatic disease when initially diagnosed, and have therefore lost the opportunity of surgery. The exact molecular mechanism of GC is still unclear.

AIM

To investigate the expression, biological function, and potential molecular regulatory mechanism of *CMTM3* gene in GC by bioinformatics analysis and cellular experiments.

METHODS

The differential expression of *CMTM3* gene was analyzed in GEO and TCGA databases, and the relationship between *CMTM3* gene expression and the prognosis of GC patients was compared. The expression of *CMTM3* gene was compared between normal gastric epithelial cells (GES-1) and several GC cell lines (HGC-27, BGC-823, and MKN45). After transfection of exogenous small interfering RNA (sh-*CMTM3*-1) into MKN45 cells, cell proliferation and migration were evaluated by MTT assay and scratch test. The differentially expressed microRNA profiles in GC tissues and normal gastric tissues were screened from the GEO database, and the upstream target gene miR-125b-5p of *CMCT3* was predicted according to the microRNA online prediction software TargetScan. The expression levels of *CMTM3* and miR-125b-5p were detected by qPCR in 15 patients with GC at our hospital. Double luciferase reporter assay was performed to verify the relationship between miR-125b-5p and *CMTM3* targeted regulation. The proliferation and migration of MKN45 cells were evaluated by transfection of exogenous miR-125b-5p-mimic.

RESULTS

The expression of *CMTM3* mRNA in GC tissues was significantly higher than that in adjacent normal gastric

tissues ($P < 0.05$). The overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of GC patients with high expression of *CMTM3* gene were lower than those of patients with low expression of *CMTM3*. Exogenous small interfering RNA (sh-cmtm3-1) significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells ($P < 0.05$). After sh-*CMTM3*-1-mediated down-regulation of the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells, cell migration and proliferation were significantly reduced ($P < 0.05$). The upstream target gene miR-125b-5p of *CMTM3* was screened. The expression level of miR-125b-5p in normal gastric mucosa cell line GES-1 was significantly higher than that in GC cell lines ($P < 0.05$). The expression level of miR-125b-5p in GC tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). The expression level of *CMTM3* gene in GC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of *CMTM3* and miR-125b-5p in GC ($r_{pearson} = -0.58$, $P < 0.05$). In MKN45 cells, miR-125b-5p significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene ($P < 0.05$). Double luciferase reporter assay showed that miR-125b-5p gene can bind the 3′-untranslated region of *CMTM3* gene. After transfection of miR-125b-5p-mimic to down-regulate the expression of *CMTM3*, the proliferation and migration of GC MKN45 cells were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-125b-5p regulates the expression of *CMTM3* gene and affects the proliferation and migration of GC. *CMTM3* is expected to become a molecular marker and potential therapeutic target for GC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; miR-125b-5p; *CMTM3* gene; Prognosis; Biological function

Citation: Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W. Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 116-124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.116

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 预后较差. 晚期患者5年生存率低, 同时大部分患者发现时已发展为远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会. 然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰.

目的

在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制.

方法

首先在GEO和TCGA数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况, 并比较*CMTM3*基因高低表达与GC患者预后的关系. 在正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)中比较*CMTM3*基因的表达情况. 在MKN45细胞中转染外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)下调细胞中*CMTM3*基因表达后, 采用MTT实验和划痕实验, 评价下调前后细胞增殖和迁移能力有无改变. GEO数据库中筛选GC组织 *vs* 胃正常组织中差异表达的microRNA谱, 并根据microRNA在线预测软件Targetscan预测CMCT3上游靶基因*miR-125b-5P*. 选取我院收治的15例GC患者, 采用q-PCR方法检测癌组织和癌旁组织中*CMTM3*和*miR-125b-5P*表达水平. 双荧光素酶报告实验验证*miR-125b-5P*与*CMTM3*靶向调控关系. 转染外源性miR-125b-5P-mimic, 评价MKN45细胞增殖和迁移能力的变化.

结果

在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织($P<0.05$). *CMTM3*基因高表达GC患者总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(disease free survival, DFS)均低于低表达患者. 外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)可显著下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达($P<0.05$). sh-CMTM3-1下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低($P<0.05$). MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45 GC细胞增殖能力明显下降($P<0.05$). 筛选出*CMTM3*上游靶基因*miR-125b-5P*. *miR-125b-5P*在正常胃黏膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系($P<0.05$), GC患者癌组织中*miR-125b-5P*表达水平明显低于癌旁正常组织($P<0.05$). CMTM3基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$). GC组织中*CMTM3*与*miR-125b-5P*表达呈负相关($r_{Pearson} = -0.58$, $P<0.05$). MKN45细胞中, *miR-125b-5P*可显著下调*CMTM3*基因表达($P<0.05$). 双荧光素酶报告实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合. 转染miR-125b-5P-mimic下调*CMTM3*表达后GC MKN45细胞增殖能力和迁移能力明显减低($P<0.05$).

结论

*miR-125b-5P*靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; miR-125b-5P; *CMTM3*基因; 预后; 生物学功能

核心提要: *CMTM3*基因在胃癌(gastric cancer, GC)中高表达, 并与GC患者的预后有关. miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移. miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路在GC增殖和迁移中发挥重要作用, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

文献来源: 李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇. *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 116-124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.116

0 引言

在全球范围内, 胃癌(gastric cancer, GC)在男性是第3大常见恶性肿瘤, 发病率仅次于肺癌、结直肠癌占所有肿瘤患者病例数的7%和死亡人数的9%[1]. 2018年, GC新发103万人, 造成78.3万人死亡. 20世纪30年代以前, 在世界大部分地区, 包括大多数西方发达国家, GC是最常见的死亡原因[2]. 然而, 近1个世纪以来, 世界上许多地区的GC发病率和死亡率都在下降. 其原因可能与食品保鲜方法的改进以及食用较少的腌制食品有关. 然而目前, GC在东亚尤其是我国和日本等国家仍为常见的恶性肿瘤[3-5].

GC整体预后较差, 晚期患者5年生存率低. 大部分患者发现时已发展远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会[6]. 然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰. 近年来随着分子生物学技术的不断进步及大数据分析的不断发展, GC研究尤其是相关信号通路在其表型中的相关性取得了长足的进步.

*CMTM*为趋化素样因子家族(CKLFS), 是一个新基因家族[7]. *CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关. 但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚. 在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系和组织标本: 正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)购自中国科学院上海生科院细胞资源中心. 选取我院手术治疗的15例GC患者, 术中留取患者癌组织和癌旁正常组织标本后立即置入液氮中迅速冷冻, 然后转移到-80 ℃冰箱中保存. 组织标本获取经我院医学伦理委员会及家属知情同意.

1.1.2 仪器与设备: 台式低速离心机(B160A型); 荧光定量PCR仪7500HT; 超低温冰箱; 无菌操作台 Steril CARD Ⅲ Advance; 台式微型离心机(Mierofuge18).

1.2 方法

1.2.1 生物信息分析: 在GEO(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)[8,9]和TCGA(https://portal.gdc.cancer.gov/)[10]数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况. *CMTM3*差异表达选取GEO数据库中2个芯片数据集GSE93415和GSE99415, 差异筛选条件为表达*CMTM3*表达上调或下调2倍及以上(Log2FC>1), 同时$P<0.05$. 采用microRNA靶基因在线预测软件Targetscan (http://www.targetscan.org/vert_72/)[11], 预测*CMTM3*上游靶基因.

1.2.2 实时荧光定量PCR: 根据说明书使用Trizol试剂(Invitrogen)从细胞中提取总RNA. 分别用PrimeScriPt RT试剂盒和SYBR Prime-ScriPt-RT-PCR试剂盒进行逆转录(RT)和qRT-PCR. miR125b-5P和CMTM3使GAPDH作为内参照物. 结果采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法进行计算. *CMTM3*引物序列为: F:5'-TCTTGCGTGTGAATCTCTTACC-3'; R:5'-CAGGATCCACATTGGTGTTACC-3'.

1.2.3 MTT实验: 培养分别于转染0、24、48、72 h后, 弃去各孔培养基, PBS清洗3次, 加入200 μL新鲜完全培养基, 并加入5 mg/mL MTT溶液20 μL, 继续将培养板置于37 ℃ 5%CO_2培养箱中培养4 h, 4 h后弃去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 置摇床上低速振荡10 min, 使结晶物充分溶解后, 在酶联免疫检测仪OD490 nm处测量各孔的吸光值, 上机时设置调零孔. 以时间梯度为横坐标(X轴), 吸光值为纵坐标(Y轴)绘制曲线图.

1.2.4 划痕实验: 取对数生长期的细胞, 用0.25%胰蛋白酶消化并吹打成单个细胞, 取六孔板, 将事先处理好的细胞以50%的细胞密度均匀铺与六孔板内, 置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 24 h后将小干扰至细胞, 并置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 细胞转染24 h后, 采用1000 μL枪头在贴壁细胞做垂直的划痕, 然后弃掉培养基并用1×PBS清洗2遍后加入培养基后置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 分别在上述细胞划痕后0、24、48 h后采用倒置显微镜观察细胞迁移情况, 并随机记录3个视野下的细胞迁移距离.

1.2.5 双荧光素酶报告实验: 培养GC MKN45细胞, 将构建的miR-125b-5P mimics与PmiR-GLO-*CMTM3*-3'UTR共转染至MKN45细胞中, *CMTM3*基因的3'UTR区克隆至载体肾荧光素酶基因下游位点. 构建结合miR-125b-5P mimics与对照的野生型(WT)报告质粒及

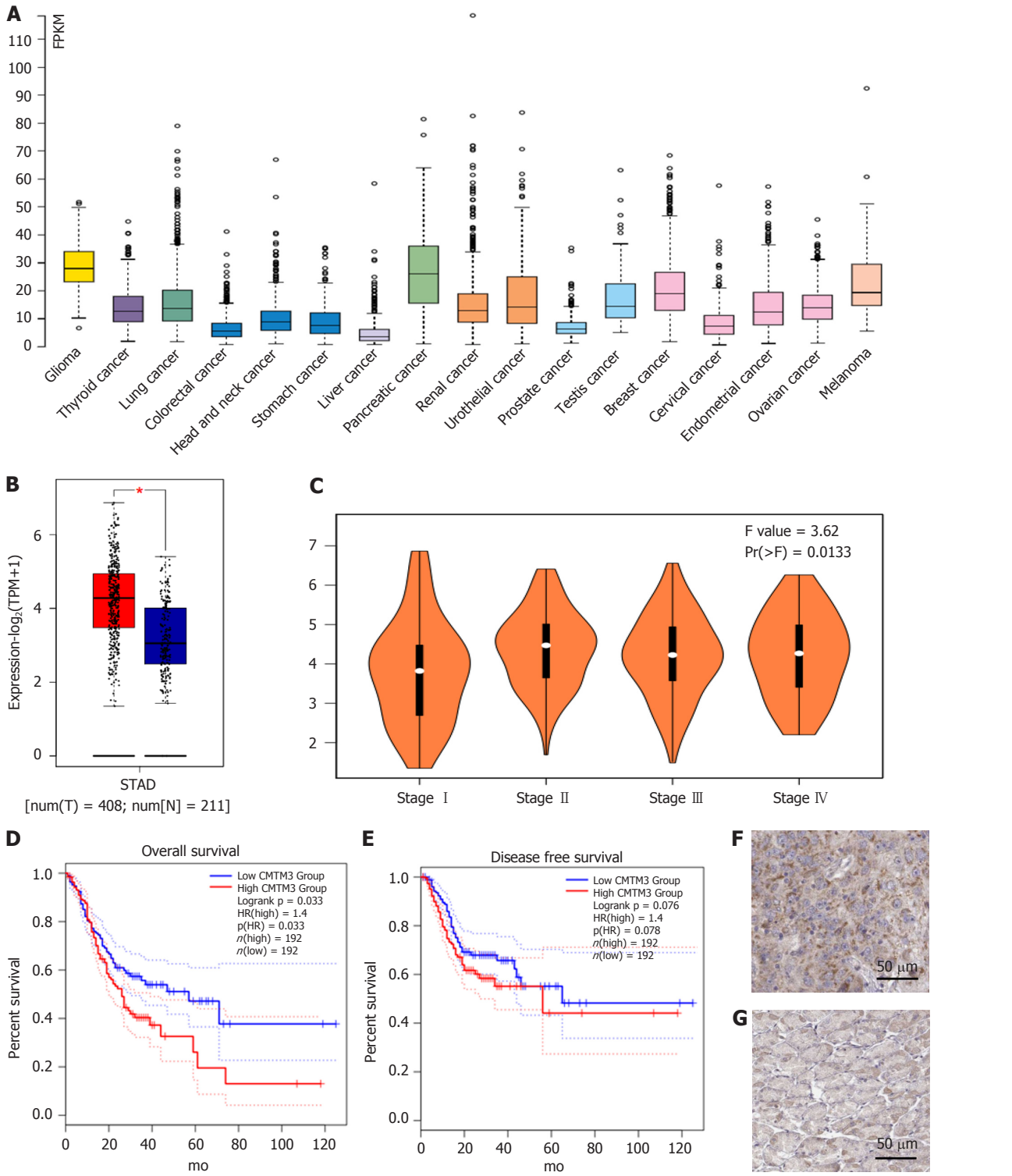


图 1 ***CMTM3*基因在多种肿瘤及胃癌中的表达及其与患者预后关系**. A: *CMTM3*在人体多种实体肿瘤中的表达情况(数据来源TCGA数据库); B: *CMTM3*在胃癌患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织, 数据来源TCGA数据库. T: 癌组织. N: 癌旁正常组织; C: 随着胃癌分期的增高, *CMTM3*表达水平增高; D: *CMTM3*高表达患者总生存降低; E: *CMTM3*高表达患者无疾病进展生存降低; F: 免疫组化显示胃癌组织中*CMTM3*高表达; G: 正常胃组织中*CMTM3*低表达.

突变型(MUT)报告质粒. 采用LiPofectamine 3000试剂盒说明, 转染构建好的质粒至MKN45细胞. 转染48 h后, 通过双荧光素酶报告检测系统进行检测.

统计学处理 相关统计分析采用R软件完成, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 计数资料采用相对数表示, 行χ^2检验, 双侧$P<0.05$为差别有统计学意义.

2 结果

2.1 CMTM3基因表达 TCGA数据库中, *CMTM3*基因

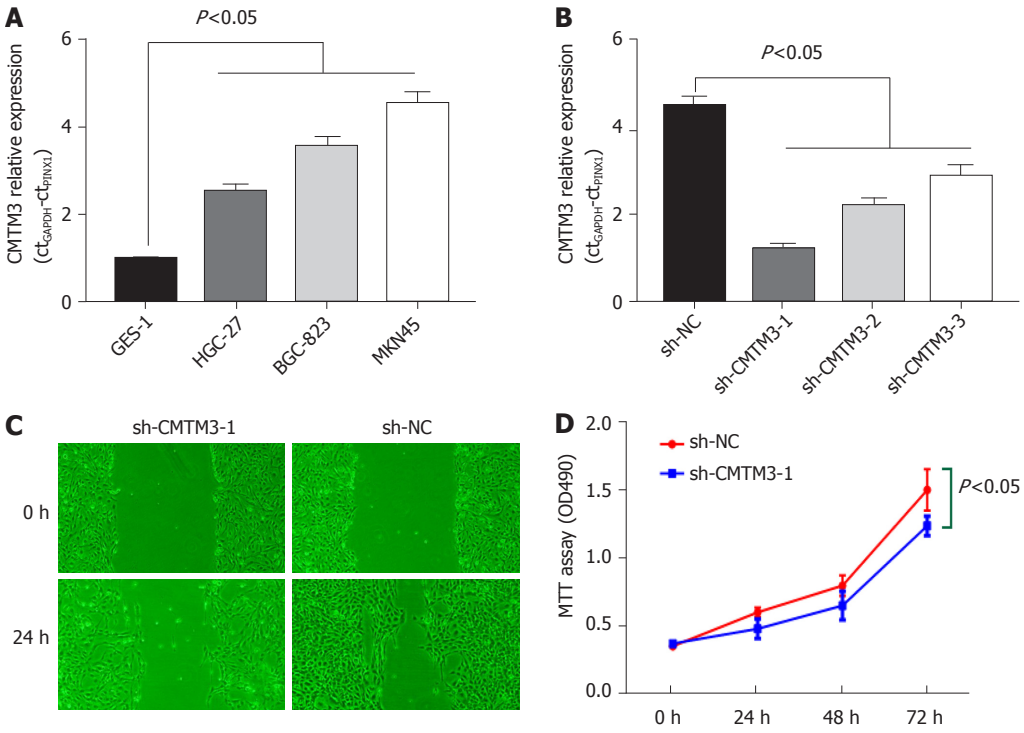


图 2　下调*CMTM3*表达后胃癌细胞的迁移和增殖能力减低. A: 不同胃癌细胞系中*CMTM3*表达水平比较; B: 针对*CMTM3*基因序列, 合成3个针对*CMTM3*的小干扰RNA, 转染细胞后判断其下调*CMTM3*基因mRNA表达情况; C: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞迁移能力减低; D: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞增殖能力减低.

mRNA在多种肿瘤及GC中的表达明显上调(图1A); 在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织(图1B). 同时, 随着GC患者分期的升高, *CMTM3*基因表达水平也增加(图1C). 预后分析数据来源于TCGA数据库, 高低表达组患者各192例, 随访时间130 mo, 根据*CMTM3*基因mRNA表达水平分为高和低表达组(*CMTM3*表达水平≥中位数为高表达, 反之为低表达), *CMTM3*基因高表达GC患者OS和DFS均低于低表达患者(图1D, E). 免疫组化显示, *CMTM3*基因编码蛋白主要表达于细胞浆和细胞膜, 在癌组织中高表达而在正常胃组织中低表达(图1F, G)

2.2 *CMTM3*基因生物学功能 *CMTM3*基因mRNA在不同GC细胞系中的表达水平明显高于正常胃上皮细胞(GES-1), 且有统计学差异($P<0.05$), MKN45GC细胞中*CMTM3*基因标的水平最高, 图2A. 外源性小干扰RNA(sh-CMTM3-1)可显著下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达($P<0.05$), 图2B. sh-*CMTM3*-1下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低($P<0.05$), 图2C. MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45GC细胞增殖能力明显下降($P<0.05$), 图2D.

2.3 CMTM3上游靶基因预测 GEO数据库中下载GC *vs* 正常胃黏膜差异表达芯片GSE93415和GSE99415, 筛选出差异表达micro12个(图3A, B). 同时采用miRNA靶基因下线预测软件, 筛选出与上述12个差异表达基因重合的microRNA 3个, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P(图3C, D). 其中miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在GC细胞中的表达最为明显($P<0.05$)(图3E).

2.4 miR-125b-5P和*CMTM3*表达相关性 miR-125b-5P在正常胃粘膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系($P<0.05$), 图4A. GC患者癌组织中miR-125b-5P表达水平明显低于癌旁正常组织($P<0.05$), 图4B. *CMTM3*基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$), 图4C. GC组织中CMTM3与miR-125b-5P表达呈负相关($r_{Pearson}$ = -0.58, $P<0.05$). MKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调CMTM3基因表达($P<0.05$), 图4E. 荧光素报告酶实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合, 图4F.

2.5 miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制GC细胞增殖和迁移 在GCMKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调CMTM3表达($P<0.05$), 图5A. MTT实验, 下调CMTM3表达后GCMKN45细胞增殖能力明显减低($P<0.05$), 图5B. 划痕实验显示, miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后GCMKN45细胞迁移能力也明显下降($P<0.05$), 图5C.

3 讨论

GC是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 也是癌症相关死亡的重要原因, 在所有癌症死亡原因中排第三

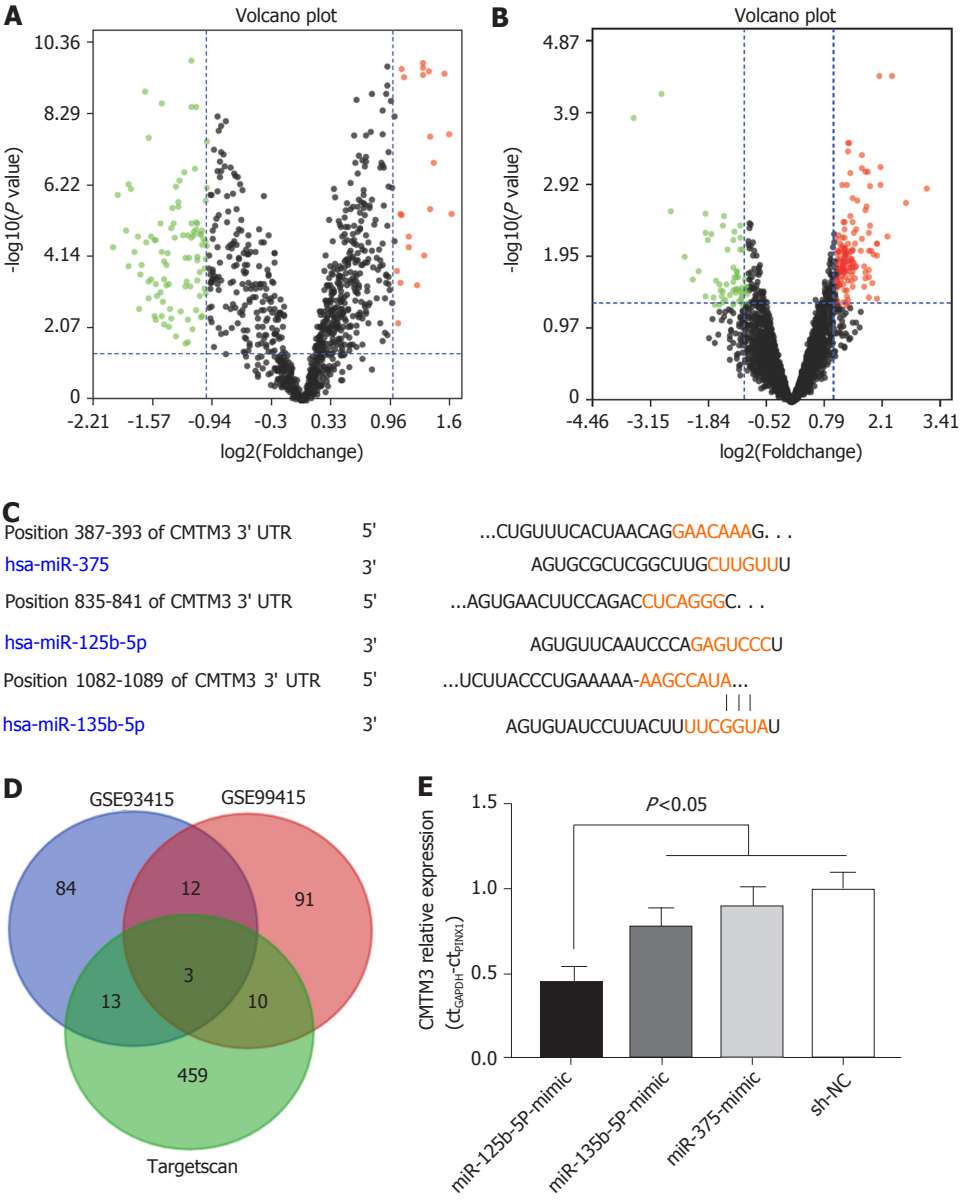


图 3 ***CMTM3*上游靶基因预测**. A: GSE93415胃癌差异表达microRNA火山图; B: GSE99415胃癌差异表达microRNA火山图; C: GSE93415、GSE99415数据集和Targetscan预测*CMTM3*上游靶基因的Venn图; D: 筛选出的3个共差异表达micrRNA, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P; E: miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在胃癌细胞中的表达最为显著.

位置[12]. 尽管患者接受了外科手术或放化疗, GC患者的预后仍不理想, 晚期患者远期生存率极低. 晚期GC患者化疗及放疗效果十分有限, 大多数患者仅能从放化疗中获益很少, 其主要原因为其肿瘤细胞增殖、侵袭的分子机制未能完全明晰[4,13,14]. 因此, 这里迫切需要更好地了解GC发生发展及增殖等生物学功能的分子机制及其相关信号通路.

*CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关[15,16]. 已有研究显示CMTM家族蛋白在肿瘤生长、转移和抗肿瘤免疫中发挥重要作用[17,18]. 依据既往文献报道, CMTM不同家族成员在不同的肿瘤中的生物学功能并不完全相同, 甚至在不同的肿瘤中呈现出相反的生物学功能[19]. 有文献报道, *CMTM3*在前列腺癌中表达水平较低, 进一步下调细胞*CMTM3*表达水平后, 其增长和侵袭能力增强, 提示*CMTM3*在前列腺癌中可能发挥了抑癌基因的作用[20]. 然而在本研究中, 我们通过生物信息学研究发现, *CMTM3*基因mRNA在大多数人体肿瘤组织中表达水平是上调的, 提示其在人实体肿瘤的发生与发展中可能发挥重要作用. 我们设计并合成了针对*CMTM3*的外源性小干扰RNA,转让GC细胞MKN45后, 细胞的增殖和迁移能力减低, 提示*CMTM3*在GC的增殖和迁移生物学功能方面具有重要作用. 进一步我们对相关GC差异表达micorRNA基因芯片数据进行了分析, 并

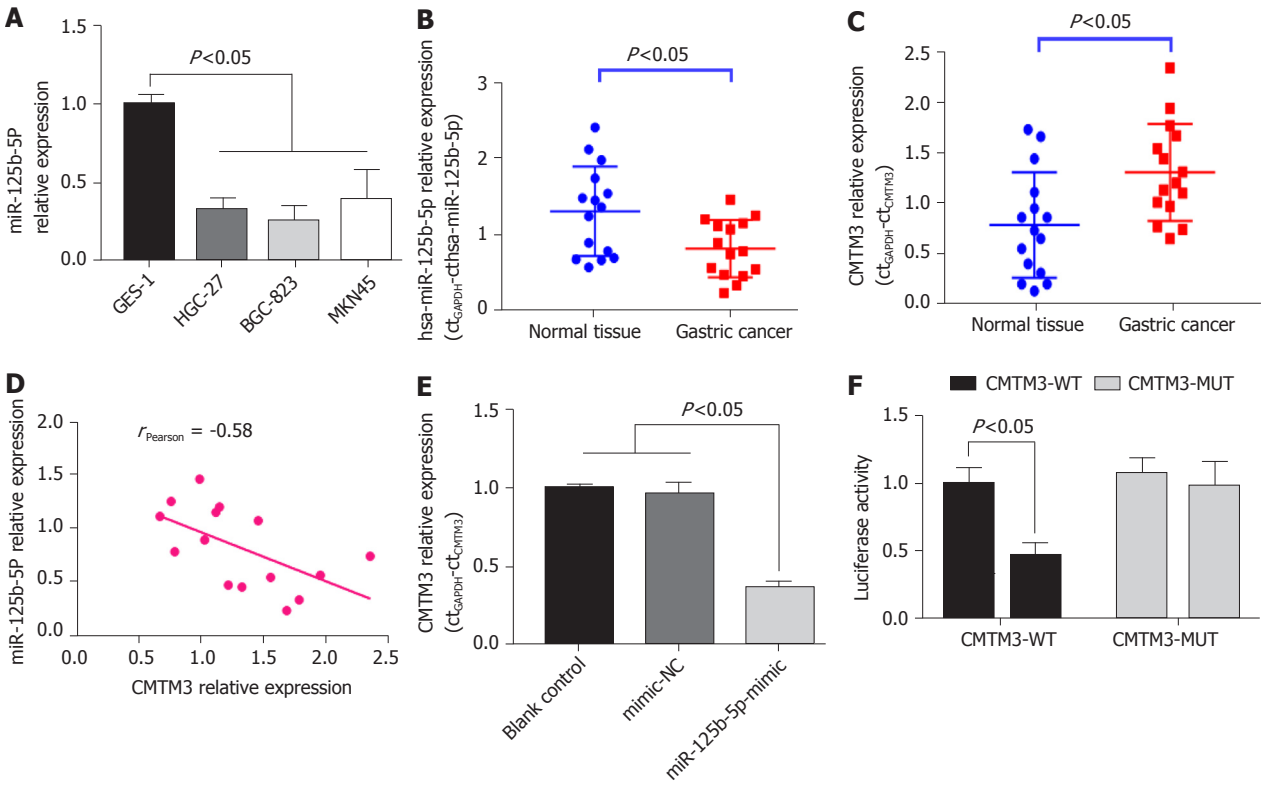


图 4　胃癌细胞系及胃癌组织、正常胃组织中*CMTM3*、miR-125b-5P相对表达水平及相关性. A: miR-125b-5P在各胃癌细胞系中的表达; B: miR-125b-5P在胃癌和正常胃组织中的表达; C: *CMTM3*胃癌和正常胃组织中的表达; D: miR-125b-5P和*CMTM3*在胃癌组织中表达呈负相关; E: miR-125b-5P可显著下调MKN45胃癌细胞中*CMTM3*表达水平; F: 荧光素报告酶实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合.

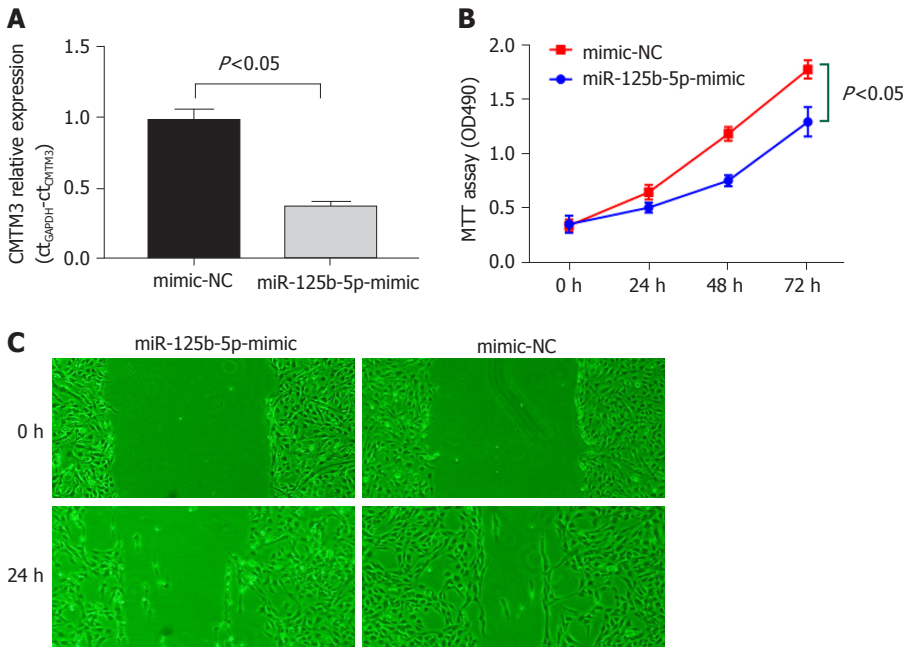


图 5　miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制胃癌细胞增殖和迁移. A: miR-125b-5P可显著下调MKN45细胞中*CMTM3*表达; B: MTT实验下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞增殖能力明显减低; C: 划痕实验显示miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞迁移能力明显下降.

结合microRNA靶基因在线预测软件证实了miR-125b-5P为*CMTM3*上游重要的靶基因, 并能够下调*CMTM3*在GC细胞中的表达, 并抑制细胞的增殖和迁移能力.

*CMTM3*基因在GC组织及GC细胞株中高表达, 并与GC患者的预后有关. 时miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移.

miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点. 然而, *CMTM3*在不同肿瘤中的高低表达有差异, 其大多数情况下作为抑癌基因发挥作用并在肿瘤组织中低表达. 但*CMTM3*在不同肿瘤中也呈现高表达, 可能作为癌基因发挥. 因此, 其确切分子机制并不完全清楚, 在不同的肿瘤中可能发挥不同的作用. 我们分析了TCGA数据库中的数据, 显示期在GC中均为高表达. 但由于*CMTM3*不同肿瘤组织中的表达水平存在差异, 该基因在其他肿瘤中的作用及生物学功能有待进一步研究.

4 结论

miR-125b-5P靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见消化系统恶性肿瘤, 然而其发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰. *CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关. 但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚.

实验动机

本研究目的在于采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制, 为后续靶向药物的研发提供新的潜在靶点.

实验目标

探寻*CMTM3*基因在GC细胞系及组织中的表达、及其对GC细胞增殖、迁移和穿膜能力的影响, 同时探讨其潜在的分子调控机制.

实验方法

生物信息法分析*CMTM3*基因的差异表达情况, 并比较*CMTM3*基因在上皮细胞和多个GC细胞系中表达情况. 在GC细胞中转染外源性小干扰下调细胞中*CMTM3*基因表达后评价细胞增殖和迁移能力. 预测*CMTM3*上游靶基因, 双荧光素酶报告实验验证miR-125b-5P与*CMTM3*靶向调控关系. 转染外源性miR-125b-5P-mimic, 评价GC细胞增殖和迁移能力的变化.

实验结果

GC组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织($P<0.05$), 并于预后有关. miR-125b-5p可显著下调GC细胞*CMTM3*表达, 并影响细胞的增殖和迁移能力($P<0.05$).

实验结论

miR-125b-5p靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

展望前景

miR-125b-5p靶向抑制*CMTM3*基因的表达, 并影响GC患者的预后, 有望成为GC靶向药物开发的新靶点及信号通路.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
3 Ramazani Y, Mardani E, Najafi F, Moradinazar M, Amini M. Epidemiology of Gastric Cancer in North Africa and the Middle East from 1990 to 2017. *J Gastrointest Cancer* 2020 [PMID: 33051794 DOI: 10.1007/s12029-020-00533-6]
4 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21: [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
5 Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Biomed* 2018; 89: 82-87 [PMID: 30561423 DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7966]
6 Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter* 2018; 23 Suppl 1: e12518 [PMID: 30203589 DOI: 10.1111/hel.12518]
7 Wu J, Li L, Wu S, Xu B. CMTM family proteins 1-8: roles in cancer biological processes and potential clinical value. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 528-542 [PMID: 32944388 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0032]
8 Toro-Domínguez D, Martorell-Marugán J, López-Domínguez R, García-Moreno A, González-Rumayor V, Alarcón-Riquelme ME, Carmona-Sáez P. ImaGEO: integrative gene expression meta-analysis from GEO database. *Bioinformatics* 2019; 35: 880-882 [PMID: 30137226 DOI: 10.1093/bioinformatics/bty721]
9 Yao S, Liu T. Analysis of differential gene expression caused by cervical intraepithelial neoplasia based on GEO database. *Oncol Lett* 2018; 15: 8319-8324 [PMID: 29805564 DOI: 10.3892/ol.2018.8403]
10 Lan Q, Wang P, Tian S, Dong W. Mining TCGA database for genes of prognostic value in gastric cancer microenvironment. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 11120-11132 [PMID: 32818296 DOI: 10.1111/jcmm.15595]
11 Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective

microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife* 2015; 4: [PMID: 26267216 DOI: 10.7554/eLife.05005]
12 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
13 Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals - a tutorial of real-world data analysis. *J Intern Med* 2020 [PMID: 32656940 DOI: 10.1111/joim.13139]
14 Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2020; 126: 2225-2249 [PMID: 32162336 DOI: 10.1002/cncr.32802]
15 Chrifi I, Louzao-Martinez L, Brandt M, van Dijk CGM, Burgisser P, Zhu C, Kros JM, Duncker DJ, Cheng C. CMTM3 (CKLF-Like Marvel Transmembrane Domain 3) Mediates Angiogenesis by Regulating Cell Surface Availability of VE-Cadherin in Endothelial Adherens Junctions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1098-1114 [PMID: 28428220 DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308792]
16 Yuan W, Liu B, Wang X, Li T, Xue H, Mo X, Yang S, Ding S, Han W. CMTM3 decreases EGFR expression and EGF-mediated tumorigenicity by promoting Rab5 activity in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 386: 77-86 [PMID: 27867015 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.015]
17 Hu FZ, Yuan WQ, Wang XL, Qin CP, Sheng ZZ, DU YQ, Yin HQ, Xu T. [Knockdown of CMTM3 promotes migration and invasion of PC3 cell in vitro]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 48: 594-597 [PMID: 29263495 DOI: 10.3727/096504016X14732523471442]
18 Zhang H, Zhang J, Nan X, Li X, Qu J, Hong Y, Sun L, Chen Y, Li T. CMTM3 inhibits cell growth and migration and predicts favorable survival in oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 7849-7858 [PMID: 25946973 DOI: 10.1007/s13277-015-3504-1]
19 Delic S, Thuy A, Schulze M, Proescholdt MA, Dietrich P, Bosserhoff AK, Riemenschneider MJ. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 433-443 [PMID: 25931111 DOI: 10.1002/gcc.22255]
20 Hu F, Yuan W, Wang X, Sheng Z, Yuan Y, Qin C, He C, Xu T. CMTM3 is reduced in prostate cancer and inhibits migration, invasion and growth of LNCaP cells. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 632-639 [PMID: 25990505 DOI: 10.1007/s12094-015-1288-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 125-130

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.125

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义

达春丽, 刘 凯, 孙 伟

达春丽, 刘凯, 新疆医科大学附属肿瘤医院头颈放射治疗科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

孙伟, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外一科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

达春丽, 主治医师, 主要从事食管癌放化疗的基础与应用研究.

基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研No.XJWY-201828.

作者贡献分布: 此课题由达春丽设计, 数据统计和文章撰写, 研究过程和数据汇总和数据统计由达春丽和刘凯共同完成; 孙伟负责数据统计和文章修改及审核.

通讯作者: 孙伟, 主任医师, 830000, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科. sunw69@163.com

收稿日期: 2020-10-07
修回日期: 2020-11-25
接受日期: 2020-12-25
在线出版日期: 2021-02-08

Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma

Chun-Li Da, Kai Liu, Wei Sun

Chun-Li Da, Kai Liu, Intensive Care Unit, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Sun, Radiotherapy Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Uygur Autonomous Region Health Young Medical Science and Technology Talents Special Research, No. XJWY-201828.

Corresponding author: Wei Sun, Chief Physician, Xinjiang Radiotherapy Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, No.789 East Suzhou Street, Xinshi District, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. sunw69@163.com

Received: 2020-10-07
Revised: 2020-11-25
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Due to the lack of effective biomarkers for early diagnosis, detection of metastasis, recurrence, and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), the survival rate of this malignancy is low. The long non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR is highly expressed in cancer tissues and is related to tumor occurrence and development, however, it has been rarely studied in serum.

AIM

To investigate the clinical significance of serum lncRNA HOTAIR in patients with ESCC.

METHODS

Serum samples from 48 healthy volunteers and 48 patients with ESCC and cancer tissues from the patients were collected to detect the expression of HOTAIR by RT-qPCR. Differences in lncRNA HOTAIR expression levels in serum of both healthy volunteers and patients with ESCC were analyzed by the rank-sum test. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum HOTAIR expression levels and clinicopathological factors in ESCC patients.

RESULTS

The expression level of lncRNA HOTAIR in the serum

of patients with ESCC was significantly higher than that of healthy volunteers (P = 0.0099). Using a cutoff value of 14.4670, the sensitivity and specificity of serum HOTAIR for diagnosis of ESCC were 0.7612 and 0.9091, respectively; the area under the ROC curve was 0.8618. Serum levels of HOTAIR in patients with ESCC were positively correlated with its expression levels in matched carcinoma tissues (r_S = 0.3920, P = 0.0124). Serum lncRNA HOTAIR expression level was significantly higher in patients with distant metastasis than in those without (P = 0.003). With the increase in TNM stage, the expression level of HOTAIR increased gradually, showing a hierarchical correlation (P = 0.011).

CONCLUSION

The serum lncRNA HOTAIR and its dynamic changes are expected to be used for early diagnosis, severity rassessment, and therapeutic effect and prognosis prediction in patients with ESCC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LncRNA; HOTAIR; Esophageal squamous carcinoma; Biomarker

Citation: Da CL, Liu K, Sun W. Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.125

摘要

背景

由于缺乏食管早期诊断、转移复发检测和预后判断的高效生物标志物, 导致食管鳞癌晚期确诊,生存率低. lncRNA HOTAIR在癌组织中一致高表达,并且与肿瘤的发生发展有关, 但其在血清中的研究较少.

目的

探讨lncRNA HOTAIR在健康志愿者和食管鳞癌血清中的表达差异及其临床意义.

方法

采用RT-qPCR分别检测48例健康志愿者血清、48例食管鳞癌初治患者血清及其配对癌组织中lncRNA HOTAIR表达水平. 秩和检验分析健康志愿者和食管鳞癌患者血清中HOTAIR表达水平及其差异性; 受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)对血清lncRNA HOTAIR诊断效能进行评价; 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中表达水平相关性采用Spearman分析.

结果

lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, P = 0.0099, ROC曲线下面积为0.8618, 敏感度为0.7612, 特异度为0.9091, 截断值为14.4670, 提示血清中lncRNA HOTAIR表达水平对食管鳞癌的诊断敏感度和特异度均较满意; 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中lncRNA HOTAIR的表达水平呈正相关(r_s = 0.3920, P = 0.0124); 其与食管鳞癌患者临床病理因素相关性的研究发现, 伴远处转移食管癌患者血清HOTAIR表达水平显著高于无转移者P = 0.003; 伴随TNM分期渐晚, lncRNA HOTAIR表达水平逐渐升高, 具有等级相关性, P = 0.011.

结论

血清lncRNA HOTAIR及其动态变化有望成为食管鳞癌患者早期诊断、判断病情严重程度, 预测治疗效果及预后生物学指标.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: lncRNA; HOTAIR; 食管鳞癌; 生物学指标

核心提要: lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中高表达, 与健康志愿者相比具有显著差异; 同时, 患者血清与其配对组织中lncRNA HOTAIR表达和不同病理分期具有显著相关性, 推断lncRNA HOTAIR可作为食管鳞癌患者诊断生物学标志物.

文献来源: 达春丽, 刘凯, 孙伟. lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.125

0 引言

食管癌是中国常见的高发恶性肿瘤之一, 其病理类型主要是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophagus adenous cancer, EAC), 其中ESCC占90%以上, 大多数食管鳞癌患者早期临床症状不明显, 在确诊时往往已是局部晚期, 或伴有淋巴结及远处转移, 缺乏有效的早期诊断和治疗手段, 五年生存率不超过30%[1]. 因此对食管鳞癌的早期或预后预测的研究尤为重要.

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNAs)是一类长度约为200个核苷酸[2], 且不表现任何蛋白编码潜能, 以RNA的形式在多种层面(表观遗传学、转录水平、转录后水平)上调控基因表达, 在个体发育及肿瘤发生、侵袭、转移及化疗抵抗过程中起着重要作用[3,4]. HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)因其在几乎所有癌症中均有显著且一致的上调表达, 成为引起研究者们广泛关注的长链非编码

RNA之一[5,6]. 在生理条件下, lncRNA HOTAIR是人体内重要的反式转录调控基因表达的lncRNA, 可作用于靶mRNA, 抑制HOX的转录或翻译[7], 近年来, 多项研究指出, lncRNA HOTAIR在口腔癌[8]、结直肠癌[9]、肺癌[10]等多种肿瘤组织中高表达, 并与肿瘤的发展过程密切相关, 推测其可作为肿瘤诊断、预后评估的生物标志物和肿瘤治疗的靶点. 近年来有研究发现, lncRNA HOTAIR不止存在于肿瘤组织, 其在乳腺癌[11]和宫颈癌[12]患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, 并且发现伴随术后体内肿瘤负荷下降, 其血清中lncRNA HOTAIR表达水平对癌症的预测及病情动态检测可能具有指导意义. 本课题组已有对lncRNA HOTAIR在食管鳞癌组织表达显著高于其配对癌旁组织的研究结果, 其可能在食管鳞癌发生过程中可能起到重要作用[13], 但未对HOTAIR在食管鳞癌血清中表达水平进行研究, 本文在前期研究基础上, 对食管鳞癌患者、健康志愿者外周血及食管鳞癌患者组织中lncRNA HOTAIR的表达差异进行研究对比分析, 以期更好地了解lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者诊断中潜在的应用价值, 为其作为食管鳞癌临床诊断分子生物学标志物提供可参考的临床数据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 收集我院胸外科及我科2018-05/2020-03间收治的首诊食管鳞癌患者; 所有患者无合并其它部位原发恶性肿瘤或其它严重疾病; 治疗前均完成影像学检查; 提取血液学标本前均未行任何抗肿瘤治疗; 均经手术或内窥镜取得病理组织, 并经两位以上高年资病理教授阅片病理确诊为食管鳞癌.

1.1.2 排除标准: 排除伴严重其它疾病以及合并其他肿瘤者. 收集到48例食管鳞癌患者中, 男性37例, 女性11例; 年龄为30-73岁, 中位年龄60岁; 收集患者临床病理资料、临床分期根据第8版TNM分期, 原发肿瘤分期(T1+T2)10例, (T3+T4)38例, 伴区域淋巴结转移28例, 无淋巴结转移20例; 伴远处转移(M)分期8例, 无远处转移40例; 肿瘤发生部位上段10例, 中下段38例; Ⅰ+Ⅱ期10例, Ⅲ期30例, Ⅳ期8例. 另外, 同时收集来我院见刊体检的健康志愿者血清标本48例, 所有健康志愿者既往体检, 取血前或取血时没有任何肿瘤病史, 也没有其它已知的严重疾病病史. 所有参与者外周血标本收集离心后用 1.5 mL离心管收集上清并做好标记, 后立即储存在-80 ℃冰箱备用. 组织学标本收集后立即暂存液氮罐后转入-80 ℃冰箱保存待测. 所有参与者(包括所有患者及健康志愿者), 均于提取标本前获知并签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审核通过.

1.1.3 试剂与设备: 血清RNA提取试剂盒(Qiagen217184), Trizol(美国 Invitrogen), 反转录试剂盒PrimeScript™ RT Master Mix和TB Green™ Premix Ex Taq™ Ⅱ 均购自Takara公司, 引物由上海生工合成, ABI7500 Fast实时荧光定量PCR仪(美国 Applied Biosystems).

1.2 方法 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测血清及组织中lncRNA HOTAIR表达水平. 提取血清及组织中总RNA并采用反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA, 按照TB Green Ⅱ试剂说明配制反应体系并进行PCR扩增, 25 μL反应体系: TB Green Ⅱ (2×) 12.5 μL, cDNA 2.0 μL, 正反向引物各1.0 μL, ddH_2O 7.0 μL. HOTAIR引物 F: 5'-GCCTTTCCCTGCTACTTGTG-3', R: 5'-GGCTGGACCTTTGCTTCTATG-3'; GAPDH引物 F: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3', R: 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3'. PCR反应程序为: 预变性95 ℃ 1 min; 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 15 s, 72 ℃ 15 s, 共40个循环. lncRNA HOTAIR以GAPDH为内参基因, 所得数据Ct值采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$算法计算HOTAIR的相对表达量.

统计学处理 文中所有数据采用SPSS 17.0对数据进行统计分析, 因研究数不符合正态分布, 因此采用*M*(P25, P75)进行统计学描述, 两样本间比较采用Mann-Whiteney *U*秩和检验. 两组间比较也采用Mann-Whiteney *U*秩和检验; 三组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验. 血清lncRNA HOTAIR在食管癌患者中的诊断效能以受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线描述, 相关性采用Spearman相关分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HOTAIR 在食管鳞癌及健康志愿者血清中表达差异比较: lncRNA HOTAIR食管鳞癌患者血清中相对表达为1.947(0.738-19.892), 健康志愿者中为1.15(0.095-9.428), 其在食管鳞癌患者中的表达显著高于健康志愿者, 具有统计学意义$P=0.0099$, 图1. 提示血清中lncRNA HOTAIR表达水平升高可能与食管鳞癌的发生发展有关.

健康志愿者和食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平受试者工作曲线分析结果: ROC曲线下面积(area under the curves, AUC)为0.8618 (95%CI: 0.7831-0.9405, $P<0.01$), 敏感度为0.7612, 特异度为0.9091, 其截断值: 14.4670. 提示血清lncRNA HOTAIR表达水平对食管鳞癌的诊断敏感度和特异度均较满意, 见图2.

2.2 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中lncRNA HOTAIR表达相关性 48例食管鳞癌组织lncRNA HOTAIR表达水平[14.94(0.8080, 27.22)]与其配对血清中

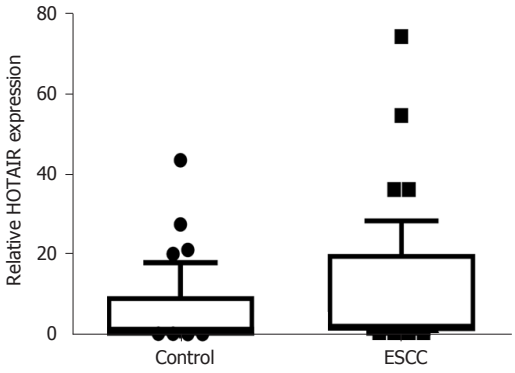


图 1　健康志愿者与食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达比较.

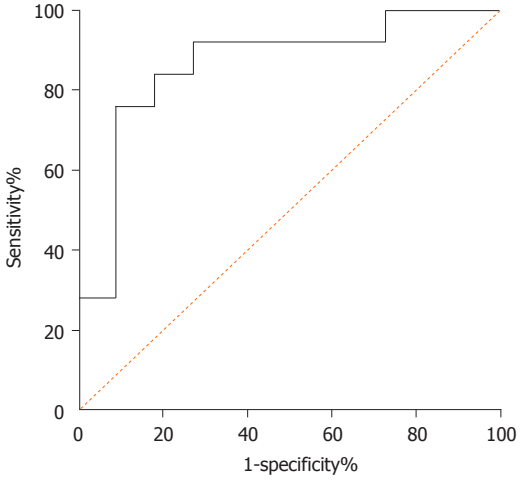


图 2　血清HOTAIR诊断食管鳞癌的受试者工作曲线分析.

lncRNA HOTAIR表达水平[1.447(0.7328, 14.70)]呈正相关, 相关系数r_s = 0.3920, P = 0.0124, 见图3.

2.3 食管癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平与临床病理因素间的关系　伴远处转移食管癌患者血清lncRNA HOTAIR表达水平显著高于无转移组[20.86(4.44, 25.94) *vs* 0.85(0.72, 14.00)], 差异有统计学意义, P = 0.0003; 随TNM分期逐渐变晚, 血清lncRNA HOTAIR表达水平[0.83(0.73, 12.84) *vs* 1.40(0.68, 15.47) *vs* 20.86(4.44, 25.94)]逐渐升高, lncRNA HOTAIR表达水平与患者TNM分期显著正相关, P = 0.011. 另外发现, HOTAIR表达水平与肿瘤浸润深度(P = 0.0797)、淋巴结转移(P = 0.0671)之间有正相关的趋势, 但尚未见统计学意义. 食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR的表达水平与患者性别、年龄、族别、肿瘤生长部位无显著相关性, 差异无统计学意义, 见表1.

3 讨论

在恶性肿瘤细胞中, 某些特定的lncRNA的表达水平会发生明显改变, 在肿瘤发生、发展中可能通过参与细胞

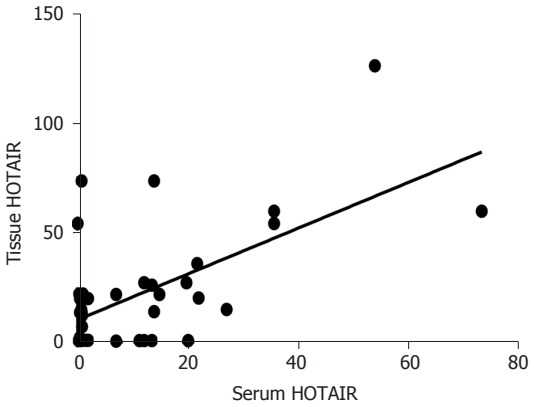


图 3　食管鳞癌组织与其配对血清中HOTAIR表达水平相关性.

增生、分化、改变细胞侵袭性、转移性而参与肿瘤发生、发展过程, 进而影响肿瘤患者的病情及后期放化疗效果[14,15].

越来越多的证据表明, lncRNA HOTAIR在多种肿瘤中表达升高, 其可能是癌症发生、发展中的一种致癌的驱动因素, 并可能成为预测患者对治疗反应性及预后的重要生物学指标[13,16,17]. 刘艳华等[18]通过qRT-PCR对乳腺癌与乳腺良性结节患者血清lncRNA HOTAIR的对比研究发现, 其在癌组织与其外周血中表达水平均显著高于良性结节患者, 认为lncRNA HOTAIR水平可作为乳腺癌早期诊断的潜在标记物. Wang等人[19]也通过qRT-PCR研究食管鳞癌患者与健康志愿者血清中HOTAIR表达水平, 发现食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平显著高于健康组, 且术后1 mo较术前患者血清中lncRNA HOTAIR显著降低, 认为血清lncRNA HOTAIR不但可作为癌症早期诊断的标记物, 而且可能成为动态监测病情变化的生物学标志. 但是, lncRNA作为循环肿瘤标志物在食管鳞癌的研究尚处于初级阶段. 鉴于本课题组前期的研究中已发现食管鳞癌患者癌组织中lncRNA HOTAIR表达显著高于配对癌旁组织[13], 本研究在以上研究结论基础上进一步通过qRT-PCR检测lncRNA HOTAIR在48例健康志愿者与48例食管鳞癌患者血清中表达水平的差异性, 分析其作为食管鳞癌诊断早期生物学指标的可能性, 研究结果发现, lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, 进一步行ROC曲线下面积分析, 结果提示血清lncRNA HOTAIR对食管鳞癌的诊断敏感性和特异性均较满意, 结合既往的文献我们推测, 血清lncRNA HOTAIR有望成为食管鳞癌诊断的早期分子生物学指标.

基于本课题组前期研究结果发现, 食管鳞癌组织中lncRNA HOTAIR不仅有望成为食管鳞癌早期诊断的分子生物学指标, 其可能也参与食管鳞癌发生转移过程并

表 1　不同临床特征食管癌患者血清中lncRNA HOTAIR相对表达量的比较

	组别	例数	$2^{-\triangle\triangle Ct}$ M(P25, P75)	T/H	P值
性别				250.5	0.6856
	男性	37	1.95(0.75, 19.97)		
	女性	11	3.93(0.68, 20.38)		
年龄				247	0.8524
	>60岁	32	4.49(0.74, 18.65)		
	≤60岁	16	1.40(0.72, 20.13)		
组别				0.069	0.966
	维族	16	3.93(0.63, 18.65)		
	汉族	22	4.49(0.73, 20.38)		
	哈族	10	1.40(0.73, 24.13)		
T分期				120.5	0.0797
	T1+T2	10	0.77(0.60, 4.10)		
	T3+T4	38	9.59(0.75, 20.61)		
N分期				192	0.0671
	有	28	12.86(0.76, 22.05)		
	无	20	0.83(0.62,13.21)		
M分期				81	0.003
	有	8	20.86(4.44, 25.94)		
	无	40	0.85(0.72, 14.00)		
肿瘤部位				179.5	0.7995
	上段	10	4.49(0.73, 19.97)		
	中下段	38	1.45(0.74, 20.38)		
TNM分期				9.03	0.011
	Ⅰ+Ⅱ	10	0.83(0.73, 12.84)		
	Ⅲ	30	1.40(0.68, 15.47)		
	Ⅳ	8	20.86(4.44, 25.94)		

影响患者不良分期, 对102例接受放疗食管鳞癌患者组织lncRNA HOTAIR表达情况研究发现, 放疗有效组食管鳞癌组织中lncRNA HOTAIR表达水平显著低于放疗无效组[13], 体外实验进一步研究了不同细胞中lncRNA HOTAIR表达水平及其与食管鳞癌细胞放射敏感性关系, 结果发现, lncRNA HOTAIR表达水平与细胞放射抵抗性呈显著正相关[20], 然后以其中Eca109细胞为研究对象, 比较放射抵抗细胞Eca109R60/2与亲本细胞Eca109中HOTAIR表达情况, 结果显示, 高表达的HOTAIR可能以时间和剂量依赖的方式参与食管鳞癌细胞的放疗抵抗, 并可能是食管鳞癌细胞放疗敏感性的预测因子[21]. 本课题在既往研究基础上, 进一步研究lncRNA HOTAIR在患者血清中与其对应癌组织中表达水平的相关性, 结果发现, 血清中lncRNA HOTAIR表达水平与其对应癌组织表达水平呈显著正相关, 血清中lncRNA HOTAIR表达水平与患者脏器转移状态及TNM分期也呈显著正相关, 结合本课题组既往的研究成果, 我们推测, 动态监测血清中lncRNA HOTAIR水平可能反映肿瘤负荷的变化, 有望可以替代组织活检, 成为一种有效的, 微创的生物学指标来动态判断患者病情严重程度、预测治疗效果及预后.

4 结论

综上所述及本研究结果我们推测, 血清lncRNA HOTAIR有望成为未来食管鳞癌早期诊断、判断疾病严重程度、预测治疗效果及预后的有效生物学指标, 外周血肿瘤标记物因其操作方便和微创, 而表现出明显优势, 且一直是人们致力研究的方向, 因而具有良好的研究价值. 限于样本量有限及研究周期较短, 加之患者依从性、医疗开销等其他不可控因素未能结合临床预后的关系进行研究, 后续我们将继续加强随访人群及随访时间管理, 扩大样本量, 深入分析血清lnc RNA HOTAIR在食管鳞癌诊断及治疗中的应用价值.

文章亮点

实验背景

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的5年生存率较低, 且患者确诊时大多已为晚期, 寻找有效的生物标志物是早发现早治疗ESCC的有效方法. 与肿瘤的发生发展有关的LncRNA HOTAIR也与肿瘤的预后有关, lncRNA HOTAIR在ESCC中高表达和可检测性, 可能作为ESCC诊断和预后的潜在分子标志物.

实验动机

本研究旨在观察lncRNA HOTAIR 在ESCC患者及健康志愿者血清中的变化差异, 分析其在ESCC患者血清及其配对组织和病理分期的相关性, 初步探讨血清lncRNA HOTAIR作为肿瘤生物标志物在ESCC诊断中的价值.

实验目标

ESCC患者血清检测中显著高于健康志愿者, 患者血清lncRNA HOTAIR表达与其配对组织和病理分期具有相关性.

实验方法

采用RT-qPCR法检测健康志愿者血清和ESCC患者血清组织中的表达量; 采用pearson法分析血清和组织中lncRNA HOTAIR 表达的相关性, 观察血清lncRNA HOTAIR 表达与病理分期的相关性.

实验结果

LncRNA HOTAIR在ESCC患者血清中呈高表达, 显著高于健康志愿者; 与其配对组织中的表达具有相关性, 同时与病理分期具有相关性.

实验结论

lncRNA HOTAIR有望成为ESCC早期诊断、判断疾病严重程度、预测治疗效果及预后的有效生物学指标.

展望前景

LncRNA HOTAIR作为ESCC患者诊断预后标志物仍需要扩大研究样本量给出截断值、特异性和灵敏性清晰的定义.

5 参考文献

1 Alsop BR, Sharma P. Esophageal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 399-412 [PMID: 27546839 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.001]
2 Li JH, Liu S, Zhou H, Qu LH, Yang JH. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 92-97 [PMID: 24297251 DOI: 10.1093/nar/gkt1248]
3 Caley DP, Pink RC, Trujillano D, Carter DR. Long noncoding RNAs, chromatin, and development. *Scientific World Journal* 2010; 10: 90-102 [PMID: 20062956 DOI: 10.1100/tsw.2010.7]
4 Saxena A, Carninci P. Long non-coding RNA modifies chromatin: epigenetic silencing by long non-coding RNAs. *Bioessays* 2011; 33: 830-839 [PMID: 21915889 DOI: 10.1002/bies.201100084]
5 Chandra Gupta S, Nandan Tripathi Y. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *Int J Cancer* 2017; 140: 1955-1967 [PMID: 27925173 DOI: 10.1002/ijc.30546]
6 Li J, Wang J, Zhong Y, Guo R, Chu D, Qiu H, Yuan Z. HOTAIR: a key regulator in gynecologic cancers. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 65 [PMID: 28649178 DOI: 10.1186/s12935-017-0434-6]
7 Cai H, Yao J, An Y, Chen X, Chen W, Wu D, Luo B, Yang Y, Jiang Y, Sun D, He X. LncRNA HOTAIR acts a competing endogenous RNA to control the expression of notch3 via sponging miR-613 in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 32905-32917 [PMID: 28415631 DOI: 10.18632/oncotarget.16462]
8 蔡洁明, 杨伟明, 胡璇, 舒传继. 长链非编码RNA HOTAIR在口腔鳞癌组织中的表达及临床意义. 口腔颌面外科杂志 2018; 2: 71-74
9 刘振兴, 高翔, 张震, 魏建昌. 研究长链非编码RNA HOTAIR在结直肠癌中的表达、临床意义和预后效果. 临床医药文献电子杂志 2020; 7: 161-162
10 Li L, Wang Y, Song G, Zhang X, Gao S, Liu H. HOX cluster-embedded antisense long non-coding RNAs in lung cancer. *Cancer Lett* 2019; 450: 14-21 [PMID: 30807784 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.036]
11 Zhang KJ, Zhang Y, Luo ZL, Liu L, Yang J, Wu LC, Yu SS, Liu JB. [Long non-coding RNA HOTAIR in plasma as a potential biomarker for breast cancer diagnosis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2016; 36: 488-492 [PMID: 27113175]
12 周高英, 潘育翔, 张慧杰, 张淑兰. 宫颈癌血清中lncRNA H19和HOYAIR表达及其临床意义. 现代肿瘤医学 2017; 25: 3670-3674 [DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.031]
13 Da C, Zhan Y, Li Y, Tan Y, Li R, Wang R. The expression and significance of HOX transcript antisense RNA and epithelial-mesenchymal transition-related factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 15: 1853-1862 [PMID: 28260072 DOI: 10.3892/mmr.2017.6210]
14 Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers. *Front Genet* 2015; 6: 145 [PMID: 25954300 DOI: 10.3389/fgene.2015.00145]
15 徐小雯, 袁捷, 左志贵, 于志奇, 刘永明, 傅传刚. 与放疗抵抗相关的长链非编码RNA在不同放疗敏感性结直肠癌细胞株中的表达. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 1096-1100
16 郑转珍, 贡荣, 李国霞, 任方刚, 徐丽娟. 长链非编码RNA HOTAIR在急性髓系白血病患者外周血中的表达变化及意义. 山东医药 2018; 58: 25-28 [DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.05.007]
17 Singh D, Khan MA, Siddique HR. Emerging role of long non-coding RNAs in cancer chemoresistance: unravelling the multifaceted role and prospective therapeutic targeting. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 5569-5585 [PMID: 32601922 DOI: 10.1007/s11033-020-05609-x]
18 刘艳华, 孙三元, 鹿存涛. 长链非编码RNA在乳腺癌组织与外周血中的表达. 中华临床医师杂志 2016; 10: 1710-1713 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.12.012]
19 Wang W, He X, Zheng Z, Ma X, Hu X, Wu D, Wang M. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2017; 16: 75 [PMID: 28376832 DOI: 10.1186/s12943-017-0643-6]
20 达春丽, 王若峥, 李瑜, 李亚伟, 刘凯. 食管鳞癌细胞HOTAIR mRNA表达水平与放射敏感性之间关系. 中华放射和肿瘤杂志 2016; 25: 179-183
21 达春丽, 谭遥, 展翼翼, 李亚伟, 刘凯, 王若峥. X射线对食管鳞癌细胞HOTAIR, Snail及E-cadherin表达水平影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1227-1232 [DOI:10.11569/wcjd.v24.i8.1227]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 131-137

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.131

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响

黄龙武, 李 雷

黄龙武, 李雷, 湖州市第三人民医院内镜中心 浙江省湖州市 313000

黄龙武, 主治医师, 研究方向为消化内科学.

作者贡献分布: 此课题由黄龙武与李雷设计; 研究过程由黄龙武与李雷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄龙武与李雷提供; 数据分析由黄龙武, 李雷完成; 本论文写作由黄龙武完成.

通讯作者: 黄龙武, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院内镜中心. huanglongwu007@163.com

收稿日期: 2020-10-26
修回日期: 2020-11-16
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway

Long-Wu Huang, Lei Li

Long-Wu Huang, Lei Li, Endoscopy Center, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Long-Wu Huang, Attending Physician, Endoscopy Center, Huzhou Third People's Hospital, No. 2088 Shaoxidong Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. huanglongwu007@163.com

Received: 2020-10-26
Revised: 2020-11-16
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Based on pharmacology and pharmacogenetics, the optimized dual therapy of proton pump inhibitors-amoxicillin has began to be used in clinical practice. A recent consensus report pointed out that probiotics also have a significant effect on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. However, there are few clinical reports on the therapeutic effect and possible mechanism of the two treatments for *H. pylori*-related gastritis.

AIM

To evaluate the efficacy of Siliankang (bifidobacterium quadruple viable bacteria tablets) combined with esomeprazole sodium in the treatment of *H. pylori*-associated gastritis and its effect on the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway.

METHODS

The clinical data of 64 patients with *H. pylori*-related gastritis who were treated at our hospital from November 2018 to December 2019 were analyzed. The included subjects were randomly divided into either a treatment group (32 cases) or a control group (32 cases) using the random number table method. Both groups received optimized dual therapy after admission, that is, esomeprazole sodium enteric-coated tablets 20 mg + amoxicillin capsules 1000 mg, both bid. On this basis, the treatment group was additionally treated with Siliankang. Both groups were treated continuously for 14 d. The clinical efficacy, gastric mucosal changes, HP eradication rate, and drug-related adverse reactions were compared between the two groups. The NF-κB p50 and p65 proteins were quantified after pathological biopsy under gastroscopy before and after treatment. Quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to detect NF-κB p50 and p65 mRNA, and immunohistochemistry was used to detect the levels of interleukin (IL)-1β, IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)-α.

RESULTS

After treatment, NF-κB p50 and p65 mRNA and protein

showed a downward trend in both groups, and the decrease was significantly greater in the treatment group than in the control group (1.42 ± 0.33 *vs* 1.10 ± 0.24, 1.27 ± 0.26 *vs* 0.87 ± 0.17, 2.51 ± 0.52 *vs* 1.94 ± 0.28, and 2.33 ± 0.37 *vs* 1.77 ± 0.23, respectively; $P < 0.01$). IL-1β, IL-8, and TNF-α also showed a downward trend in both groups, and the decrease was significantly greater in the treatment group than in the control group (11.50 ± 3.40 *vs* 7.30 ± 2.16, 237.70 ± 27.72 *vs* 193.68 ± 19.88, and 19.30 ± 3.41 *vs* 10.87 ± 2.18, respectively; $P < 0.01$). The number of cases with gastric mucosal congestion, edema, erosion, and bleeding point improvement in the treatment group was significantly more than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (96.88% *vs* 78.13%, $P < 0.05$), and the *H. pylori* eradication rate was also significantly higher than that of the control group (93.75% *vs* 75.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Siliankang combined with optimized dual therapy can significantly alleviate the symptoms of *H. pylori*-related gastritis. The mechanism may be related to the inhibition of the activation of the NF-κB signaling pathway and the release of inflammatory factors.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Siliankang; Optimized dual therapy; *Helicobacter pylori*; Associated gastritis; Clinical efficacy; NF-κB signaling pathway

Citation: Huang LW, Li L. Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 131-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.131

摘要

背景

基于药理学和药物遗传学, 质子泵抑制剂-阿莫西林的优化二联疗法开始运用于临床. 近期共识报告指出益生菌对于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗亦有显著效果. 但目前临床关于两者治疗*H. pylori*相关性胃炎治疗效果及可能作用机制的研究鲜有报告, 值得进一步研究.

目的

思连康(双歧杆菌四联活菌片)联合艾司奥美拉唑钠治疗*H. pylori*相关性胃炎疗效及对核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)炎症信号通路的影响.

方法

选取2018-11/2019-12于我院接受治疗的64例*H. pylori*相关性胃炎患者临床资料, 按照随机数字表法将纳入对象分为治疗组(32例)与对照组(32例). 两组入院后均接受优化二联疗法, 即艾司奥美拉唑钠肠溶片20 mg+阿莫西林胶囊1000 mg, 均为bid, 在此基础上, 治疗组加用思连康进行治疗, 两组均连续治疗14 d. 比较两组临床疗效、胃黏膜改变情况、*H. pylori*根除率及药物相关不良反应情况, 同时于治疗前后通过胃镜下病理活检后采用蛋白质定量(BCA)法进行NF-κB P50、P65蛋白定量, 采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测NF-κB P50、P65 mRNA, 采用免疫组化检测白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α水平.

结果

治疗后, 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(1.42±0.33 *vs* 1.10±0.24, 1.27±0.26 *vs* 0.87±0.17, 2.51±0.52 *vs* 1.94±0.28, 2.33±0.37 *vs* 1.77±0.23)($P<0.01$); 两组IL-1β、IL-8、TNF-α均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(11.50±3.40 *vs* 7.30±2.16, 237.70±27.72 *vs* 193.68±19.88, 19.30±3.41 *vs* 10.87±2.18)($P<0.01$); 此外, 治疗组胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于对照组($P<0.05$), 治疗组总有效率高于对照组(96.88% *vs* 78.13%, $P<0.05$), *H. pylori*根除率亦高于对照组(93.75% *vs* 75.00%, $P<0.05$).

结论

思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 思连康; 优化二联疗法; 幽门螺杆菌; 相关性胃炎; 临床疗效; NF-κB炎症信号通路

核心提要: 本文所研究的有别于现阶段临床常用在四联疗法基础上应用益生菌进行联合治疗, 而是提供一种新的方案, 即应用质子泵抑制剂和阿莫西林的二联疗法基础上, 加用益生菌治疗幽门螺杆菌相关性胃炎, 且获得了显著疗效, 值得临床推荐使用.

文献来源: 黄龙武, 李雷. 思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 131-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.131

0 引言

慢性胃炎是由饮食、环境及自身免疫等多种致病因素引起的慢性胃黏膜炎性病变, 为常见病、多发病[1]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种S形、微需氧的革兰阴性菌, 根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[2]指出其是慢性活动性胃炎的主要致病菌之一, 同时2015年京都会议总结得出*H. pylori*感染对患者临床症状具有重要影响[3]. 但是, 并非所有患者经根除*H. pylori*后消化不良症状(主要指中上腹症状, 诸如上腹痛、上腹不适)均可得到改善, 研究发现仅有60%的患者对此完全应答[4]. 对于根除*H. pylori*的治疗, 铋剂四联方案作为经验性治疗的一线方案得到了普及和推广, 但随着抗生素耐药率逐年升高, 此方案势必出现疗效降低趋势, 再加之部分患者可能因消化不良症状而反复就诊, 造成资源浪费[5]. 因此, 寻找杀灭*H. pylori*的新型制剂或改变应对策略仍然是值得深入研究的重点. 在抗*H. pylori*治疗方案中, 阿莫西林一直是抗生素的首选, 而质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是所有抗*H. pylori*感染治疗方案中的必用药物, 因此于上世纪80年代末有学者首次提出PPI和阿莫西林的二联疗法, 且取得满意效果[6]. 艾司奥美拉唑是奥美拉唑的S异构体, 已获得临床路径及多个指南/共识的一致推荐, 在保护胃黏膜方面具有显著效应[7]. 近年来, 思连康被广泛应用在诸多胃肠疾病的辅助治疗中, 亦取得了显著临床疗效. 药理研究显示[8], 思连康中的有益菌可通过肠壁上的磷壁酸黏附并大量繁殖形成“菌膜”结构, 形成肠菌群生物屏障, 减少细菌和内毒素吸收, 增强肠黏膜抵抗力. 基于上述认识, 本课题组在结合前期研究基础上, 我们观察了思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎患者的治疗效果及可能机制, 以期判断其应用价值, 为临床提供一线资料.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-11/2019-12于我院接受治疗的*H. pylori*相关性胃炎患者64例临床资料, 所有受试者均符合2015年日本京都会议有关*H. pylori*相关性胃炎共识的诊断标准[3]. 纳入标准: (1)胃镜检查提示胃炎, 可伴糜烂、萎缩、肠化、异型增生; (2)就诊前4 wk内未服用过、抗生素、糖皮质激素、非甾体类抗炎药; (3)具有上腹不适症状(疼痛或饱胀不适), 持续时间为1 mo以上; (4)快速尿素酶试验或^{14}C-尿素呼气试验提示*H. pylori*阳性; (5)患者及其家属同意且签署知情同意书.

排除标准: (1)胃镜检查提示消化性溃疡、肿瘤等; (2)具有重叠综合征者, 如合并肠易激综合征或胃食管反流病等; (3)具有心、肝、肾等器质性疾病; (4)过敏体质或对本研究试验药物组成成分过敏者; (5)具有精神疾病, 不能决定自己意愿者. 按照随机数字表法将纳入对象分为治疗组(32例)与对照组(32例), 基线资料分布如下: 治疗组男18例, 女14例; 年龄23-70岁, 平均年龄46.40岁±5.23岁; 病程11.79 mo-8.38年, 平均病程3.17年±0.49年; 对照组男17例, 女15例; 年龄24-72岁, 平均年龄46.58岁±5.31岁; 病程9.28 mo-11.37年, 平均病程3.29年±0.60年. 两组研究对象基线资料组间无显著性差异, 具有可比性. 本研究由湖州市第三人民医院医学伦理委员会审核批准(批件号: 2020-076).

1.2 方法 所有受试者均予以共识首推的疗法, 即为艾司奥美拉唑钠肠溶片(重庆莱美药业股份有限公司; 国药准字: H20130095; 规格: 20 mg/片)20 mg, bid, 早、晚餐前30 min服用; 阿莫西林胶囊(白云山东泰商丘药业有限公司; 国药准字: H20003350; 规格: 0.25 g/粒)1000 mg, bid, 早、晚餐前30 min服用. 疗程为14 d.

在此基础上, 治疗组给予双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司; 国药准字: S20060010; 规格: 0.5 g/片)1500 mg, 3次/d, 双歧杆菌四联活菌片与抗生素服药时间间隔2-3 h. 疗程为14 d.

于治疗前后, 胃镜下取胃黏膜进行病理活检及免疫组化, 以检测IL-1β、IL-8、TNF-α, 同时采用荧光定量PCR法检测NF-κB P50、P65 mRNA, 并用BCA法进行NF-κB P50、P65蛋白定量.

1.3 观察指标 分别于治疗前后胃镜下取胃黏膜组织经碾磨、裂解、超声后离心取上清, 采用实时定量荧光PCR法检测NF-κB P50、P65 mRNA表达, 即应用Trizol提取上清中的总RNA, 在CFX96实时荧光定量PCR仪(美国伯乐BIO-RAD公司产品)上, 并参照试剂盒说明书逆转录为cDNA. 为消除加样误差, 每个标本设3个重复管, 以β-actin为内对照, 并用同一样品的cDNA和同样的PCR反应条件进行扩增, 计算所有标本NF-κB P50、P65 mRNA及β-actin 3个重复孔的平均Ct值. 以Primer软件设计引物, 目的基因mRNA相对表达水平为$2^{-\triangle\triangle Ct}$. △△Ct目的基因 = 每个标本的目的基因Ct值-此标本的内参基因Ct值, 引物序列见表1.

于治疗前后, 同上述方法制备上清, 用BCA试剂盒(英国Abcam公司产品)测定蛋白浓度, SDA-PAGE垂直电泳分离, 上样量为30 μg/孔, 转移蛋白质至PVDF膜, 10%脱脂奶粉(TTBS配制)的封闭液中, 4 ℃封闭过夜. 分别加入抗体稀释液为5%脱脂奶粉的NF-κB P50、P65单克隆抗体(英国Abcam公司产品)孵育, 室温孵育4 h, 用TTBS洗涤, 然后加入1:3000稀释的辣根过氧化物酶标记的抗鼠或抗兔的二抗室温孵育1 h, 用TTBS洗涤. 显色, 使用Gel-protein软件对条带进行半定量分析, 测出各

表 1 Real time-PCR引物序列及扩增产物长度

基因	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
NF-κB P50		
上游	AACCGCGAGAAGATG ACCCAGAT	140
下游	CAGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG	
NF-κB P65		
上游	ATGGGTTTACTGGAGTACCTTTC	153
下游	CTGTCTTCAATGCACTGGAATCTG	
β-actin		
上游	GATGCTCTGTACGGGAAGGTC	168
下游	TCCAGTTCCAGGCTGGTGT	

NF-κB P50: 核因子κB P50; NF-κB P65: 核因子κB P65; β-actin: β-肌动蛋白.

条带IOD值.

于治疗前后收集外周血2 mL后低速离心后留取清液, 使用酶联免疫吸附法对血清IL-1β、IL-8、TNF-α水平进行测量.

由专职医师操作, 采用上海维世康医用电子有限公司生产的ESE-360型胃镜, 分别于治疗前和治疗结束后1 mo, 观察所有受试者胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血点情况.

根据胃镜检查结果及14C呼气试验结果进行疗效判定[9], 具体分为: 以14C呼气试验转阴, 胃镜下示黏膜恢复正常者为治愈; 以14C呼气试验转阴, 胃镜下病变黏膜范围较前减少2/3者为显效; 以14C呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围较前减少1/2者为有效; 以, 14C呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围未较前缓解1/2者为无效. 治愈、显效、有效三者合计为有效, 据此计算有效率.

记录两组患者治疗期间所出现的药物相关不良反应, 并于治疗结束后1 mo采用YH04AS型*H. pylori*检测仪(购自安徽养和医疗器械设备有限公司)进行14C尿素呼气实验, 以评估*H. pylori*根除情况, 根除率 = *H. pylori*转阴例数/总人数×100%.

统计学处理 利用SPSS 20.0软件分析, 计量资料经正态性检验符合正态性分布, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD. 进行两两比较时采用Dunnet-*t*检验, 组间各指标比较采用单因素方差分析. 计数资料采用率(%)表示, 应用χ^2检验分析, P<0.05提示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白表达比较 治疗前两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白比较均无统计学意义(1.95±0.46 *vs* 1.98±0.49, 1.70±0.40 *vs* 1.66±0.38, 3.28±0.70 *vs* 3.35±0.68, 2.96±0.64 *vs* 3.03±0.59); 治疗后, 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(1.42±0.33 *vs* 1.10±0.24, 1.27±0.26 *vs* 0.87±0.17, 2.51±0.52 *vs* 1.94±0.28, 2.33±0.37 *vs* 1.77±0.23)(P<0.01), 见图1.

2.2 两组炎症反应指标比较 治疗前, 两组IL-1β、IL-8、TNF-α比较均无统计学意义(19.29±4.40 *vs* 19.71±4.18, 356.41±39.61 *vs* 354.52±39.70, 30.62±4.40 *vs* 29.88±4.49); 治疗后, 两组IL-1β、IL-8、TNF-α均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(11.50±3.40 *vs* 7.30±2.16, 237.70±27.72 *vs* 193.68±19.88, 19.30±3.41 *vs* 10.87±2.18)(P<0.01), 见图2.

2.3 两组胃镜下黏膜情况比较 治疗组胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于对照组, 组间比较具有统计学意义(P<0.05), 见图3.

2.4 两组临床疗效比较 治疗组治愈、显效、有效、无效分别为8例、10例、13例、1例, 其治疗总有效率为96.88%, 而对照组分别为4例、9例、12例、7例, 治疗总有效率为78.13%, 治疗组显著高于对照组(χ^2 = 5.14, P = 0.02), 见图4.

2.5 两组*H. pylori*根除率比较 治疗组*H. pylori*根除率高于对照组(93.75% *vs* 75.00%), 差异有统计学意义(χ^2 = 4.27, P = 0.04).

2.6 两组不良反应比较 64受试者全部完成试验, 且所有患者未曾出现严重不良反应.

3 讨论

第五次全国幽门螺杆菌感染共识亦提出将*H. pylori*相关性胃炎作为一种独立的疾病, 建议*H. pylori*感染者即便无消化不良症状亦应根除*H. pylori*[10]. 目前临床中多采用含铋剂的四联杀菌方法, 其在中国的根除率可达85%-94%[11]. 但这种方案临床疗效仍不尽如人意, 铋剂、四环素、呋喃唑酮等药物在某些地区不可获得, 且四联疗法中需口服两种广谱抗生素, 在推荐用于根除治疗的6种抗菌药物中, 部分患者存在不同程度的双重、三重、甚至四重耐药, 再加之我国*H. pylori*感染人口基数量大, *H. pylori*菌株的变异及抗生素滥用等因素的影响, 传统治疗*H. pylori*方法受到挑战[12]. 因此, 寻求安全、高效的抗*H. pylori*方案已成为国内外学者研究的热点.

在既往研究报道中, 二联疗法的临床价值可能被低估, 现阶段除了美国胃肠病学院(ACG)2017年临床指南[13]中提到二联疗法可以用于首次标准三联疗法根除*H. pylori*失败的补救治疗, 其他共识如中国*H. pylori*共识[14]、

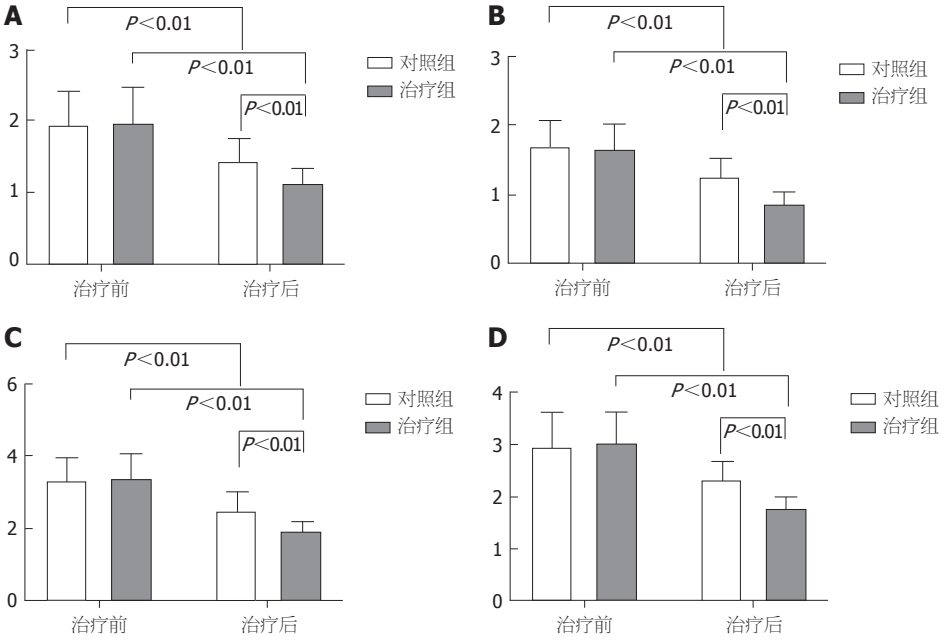


图 1　两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白表达比较. A: 两组NF-κB P50 mRNA水平的比较; B: 两组NF-κB P50蛋白水平的比较; C: 两组NF-κB P65 mRNA水平的比较; D: 两组NF-κB P65蛋白水平的比较. NF-κB P50: 核因子κB P50; NF-κB P65: 核因子κB P65.

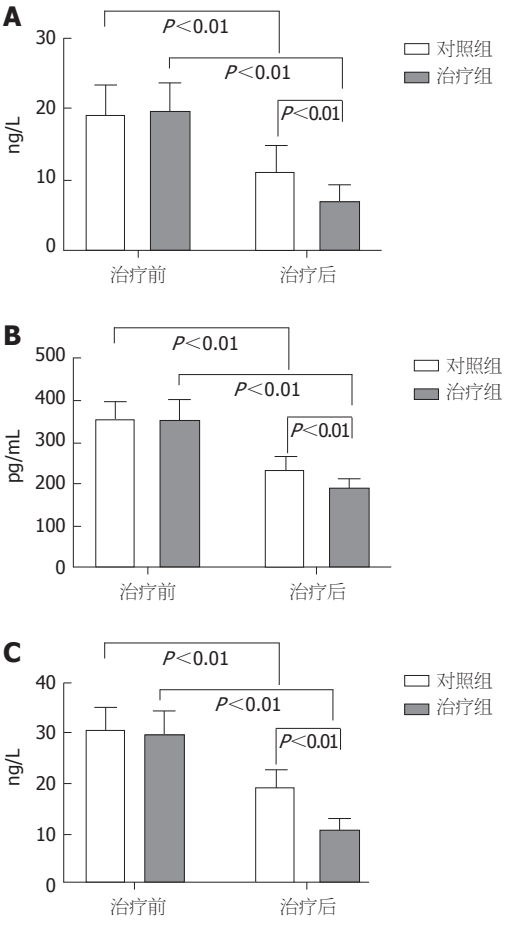


图 2　两组炎症反应指标比较. A: 两组IL-1β水平的比较; B: 两组IL-8水平的比较; C: 两组TNF-α水平的比较. IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-8: 白细胞介素-8; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

多伦多共识[15], 均未提及二联疗法. 韦丽秋等[16]进行一项单中心、开放、随机对照的非劣效性研究, 发现基于药理学和药物遗传学的优化的PPI-阿莫西林二联疗法不仅与含铋剂的四联杀菌方法疗效相当, 依从性好, 安全性好且不良反应更少. 近年来益生菌在辅助抗*H. pylori*治疗中的作用也日益受到临床关注, 其中思连康是一种对宿主有益的口服四联活菌制剂, 制剂中的双歧杆菌、乳酸菌等能与肠黏膜上皮表面特异性受体结合, 拮抗致病菌的生长, 恢复胃内微生物生态平衡, 有利于有害菌、毒素等物质排出体外[17]. 目前有关思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的相关研究临床涉及较少, 为了给后续同类患者的诊疗奠定实践基础, 本文在下文中进一步从治疗效果及可能作用机制展开论述.

本课题组经过临床观察发现: 治疗组较对照组在*H. pylori*改善根除率及胃镜下黏膜情况等方面均具有优势, 且前者在整体治疗效果方面更具有优势, 笔者分析原因可能是思连康能够通过免疫调节及信号通路调节等多条途径改善*H. pylori*相关性胃炎, 但仍需进一步扩大样本量进行验证. 近年来诸多研究学者从不同角度分析了*H. pylori*相关性胃炎的发病机制, 多数认为NF-κB信号通路的激活在该病的发生发展中起到重要作用[18,19]. 魏茜等[20]就对*H. pylori*感染后NF-κB具体活化及调控机制进行了阐明, 其结果显示*H. pylori*感染相关胃粘膜癌变早期NF-κB信号通路异常活化, 可能参与了胃黏膜癌变过程. 陈新怡等[21]的研究亦表明, NF-κB信号通路与药物

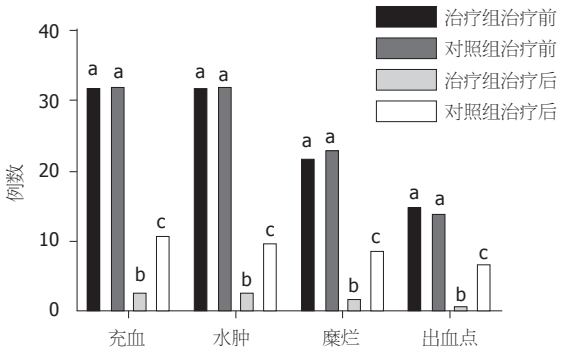


图 3　两组胃镜下黏膜情况比较. 不同字母间比较具有统计学意义, $P<0.05$.

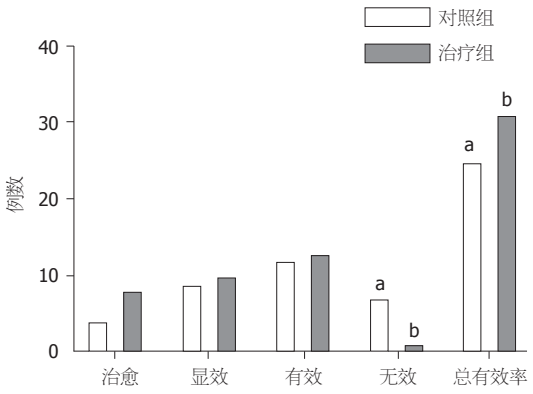


图 4　两组临床疗效比较. 不同字母间比较具有统计学意义, $P<0.05$.

治疗*H. pylori*相关性消化疾病密切相关. 据相关研究表明[22], NF-κB介导的信号通路是应激和炎症反应的调节中枢, 不仅可维持机体内环境的稳定, 又可介导病原特异性应答, 其家族成员包括c-Rel、RelB、P65、P50、P52. 正常生理条件下, NF-κB在细胞浆中以P50/P65二聚体形式存在, 这一异源二聚体亦是其发挥生物学功能的主要形式, 可与其抑制蛋白IκB结合, 滞留于细胞浆中且无转录活性[23]. 当病毒或细菌等外界刺激因素作用于细胞后, 局部组织内炎症介质含量增多, 可导致NF-κB的激活, 而源于炎症反应激活的NF-κB可使得炎症持续和放大, 从而引起*H. pylori*胃炎, 同时二者又可反馈激活IκB激酶复合物IKKs, 后者可磷酸化IκB氨基末端的2个丝氨酸残基(Ser32、Ser36), IκB蛋白从三聚体解离下来, 使P50及P65暴露, 继而NF-κB被释放并转移至细胞核内与目的基因结合, 启动TNF-α、IL-8、IL-1β、Bcl-2等靶基因转录[24]. Feige等[25]通过*H. pylori*感染胃上皮细胞发现NF-κB下游炎症相关因子如TNF-α、IL-8、IL-1β水平随病情进展不断升高, 形成“瀑布样效应”, 加重胃黏膜组织损伤, 进一步表明NF-κB信号通路参与*H. pylori*感染过程. 本研究通过进一步研究发现, 思连康联合优化二联疗法能够显著抑制NF-κB信号通路的活化且下调其下游炎症因子的表达, 这可能也是该方案改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状的重要因素之一. 分析原因可能为思连康可使益生菌在肠道内定植、生长及繁殖, 以维持肠道正常结构及生理功能, 进一步增加巨噬细胞的活性、杀伤性细胞及T细胞的数量, 从而显著改善机体免疫机制失衡以及促炎因子/抗炎因子失衡.

4 结论

综上所述, 思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关. 但是, 本研究也有一定的局限性, 如医院条件有限使得样本量不够充足, 未对观察指标进行动态观察, 这些都可能是结果的潜在影响因素, 因此, 我们下一步的工作方向是大力提升实验室检测能力, 扩大样本量行分层分析, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持.

文章亮点

实验背景

当前, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的治疗, 面临着耐药率高、根除率低的困境, 14 d的铋剂四联疗法作为经验治疗的首选方案, 仍存在药物相关的副作用较多、方案较复杂、服药依从性差、药物成本较高等局限性, 因此探索一种根除率高、副作用较小、依从性较好的治疗*H. pylori*相关性胃炎的方案成为临床急需解决的问题.

实验动机

本研究为临床治疗*H. pylori*相关性胃炎提供一种新的方案, 即在质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和阿莫西林的二联疗法基础上, 加用益生菌进行治疗, 同时研究结果也为临床探讨这一方案的治疗效果以及其可能作用机制提供了重要数据参考.

实验目标

探究思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的治疗效果及对NF-κB炎症信号通路的影响.

实验方法

前瞻性的选取符合入选标准*H. pylori*相关性胃炎患者, 并采用随机数字表法分为两组, 比较两组临床疗效、胃黏膜改变情况、*H. pylori*根除率及药物相关不良反应情况, 同时测定两组治疗前后的IL-1β、IL-8、TNF-α以及NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白水平.

实验结果

思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关.

实验结论

结合前人经验, 艾司奥美拉唑+阿莫西林可作为根除*H. pylori*的经验性治疗的一线方案, 本研究提出在此优化二联疗法基础上加用思连康治疗*H. pylori*相关性胃炎, 不仅证实了此方案治疗效果确切高效, 且分析了其可能作用机制, 治疗*H. pylori*相关性胃炎提供了新的策略, 部分解决了目前一线治疗方案的不足, 尽可能避免了继发性耐药.

展望前景

我们下一步的工作方向可能分为几个方面: (1)确定二联疗法联合益生菌中每种药物的最佳剂量、给药频率以及疗程, 以达到最大疗效, 制定最优方案; (2)优化二联疗法中PPI的选择, 可以根据患者的*CYP2C19*基因或其他基因的不同基因型, 而个体化定制; (3)可以使用新型制酸剂沃诺拉赞, 在二联疗法中替代传统PPI用于治疗*H. pylori*; (4)进行多中心研究, 扩大样本量, 减少偏倚.

5 参考文献

1 赵宇阳, 李慧, 张艳. 胃及口腔幽门螺杆菌感染与慢性胃炎的相关性分析. 中国实验诊断学 2018; 22:507-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.03.045]
2 刘文忠. "第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告"解读. 胃肠病学 2017; 22: 321-324
3 刘文忠. "幽门螺杆菌胃炎京都全球共识"解读. 胃肠病学 2015; 10: 449-456
4 杜艳茹, 章蒙, 任玉青, 狄紫蕊, 任雪童, 王彦刚. 胃康安对幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃泌素-17及胃蛋白酶原的影响. 中医杂志 2019; 60: 1051-1055 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.12.013]
5 Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, Bai P, Xue Y, Wang Y, Lin S. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial Helicobacter pylori Treatment: A Randomized Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 91-99 [PMID: 26104022 DOI: 10.1111/hel.12242]
6 Unge P, Gad A, Gnarpe H, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 167: 49-54 [PMID: 2617169 DOI: 10.3109/00365528909091311]
7 朱林文思, 薛锦慧, 熊华, 房静远. 注射用艾司奥美拉唑钠对大鼠胃酸分泌作用的影响. 中国新药杂志 2018; 27: 72-75
8 余国林. 双歧杆菌四联活菌片在首次根除幽门螺杆菌失败胃溃疡患者中的应用. 中国微生态学杂志2019; 31: 70-73 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.04.047]
9 李霞. 布拉酵母菌散荆花胃康胶丸联合标准四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎及十二指肠溃疡疗效观察. 中国药物与临床 2018; 18: 102-103 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.04.047]
10 吕农华, 谢川. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告的背景与亮点. 上海医学 2017; 40: 717-719
11 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]
12 Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, Das R, Lu H, Lin JT, Tu YK, Yamaoka Y, Wu MS; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 707-715 [PMID: 28781119 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30219-4]
13 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
14 Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, Chen Y, Wang JB, Du YQ, Lu NH; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori and Peptic Ulcer. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2018; 23: e12475 [PMID: 29512258 DOI: 10.1111/hel.12475]
15 Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for Helicobacter pylori infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]
16 韦丽秋, 辛洪杰, 白杨, 曹凤华. 改良二联七天疗法在根治幽门螺杆菌感染初治患者中的疗效研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1218-1223 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.002]
17 赵雪莲, 王西阁, 宋丽丽, 梁宇, 李四保, 臧文涛. 微生态制剂对急性淋巴细胞白血病患儿化疗所致免疫抑制及胃肠功能紊乱的影响. 广东医学 2019; 40: 1462-1466 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20186603]
18 吴琼, 莫非, 孙朝琴, 罗昭逊, 张姝, 张梦薇, 江明礼. 头花蓼调控H.pylori相关性胃炎信号通路的作用机制. 医学研究生学报 2018; 31: 578-583 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.06.004]
19 孙波, 周方, 李小芹. 幽门螺旋杆菌感染患儿胃黏膜组织中miR-146a表达及与TLR4/NF-κB信号通路的相关性. 重庆医学 2018; 47: 4234-4237 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.33.009]
20 魏茜, 余树林, 黄宜峰. 胃癌组织中P53、IL-1β、NF-κB的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析. 中国中西医结合消化杂志 2019; 54: 915-920
21 陈新怡, 宋厚盼, 陈小娟, 曾梅艳, 杨焘, 林也, 刘恒铭, 冯瑶. 黄芩-黄连药对治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的核心基因与关键microRNA筛选研究. 天然产物研究与开发2020; 9: 1456-1469 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.9.002]
22 贺娜, 胡辉歌, 麻婧, 钱美睿, 曹莹, 吴开春. TLR4/NF-κB信号通路分子在胃癌中的表达及其与胃癌临床病理特征的相关性. 胃肠病学 2018; 23: 88-91
23 沈书旭. 幽门螺杆菌通过NF-κB信号通路调控胃上皮细胞自噬及凋亡的机制研究. 安徽医药 2018; 22: 1058-1063 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.014]
24 谭林, 王骞, 屈伟明, 艾琼嘉, 陈维顺, 黄美园. 胃癌组织中幽门螺杆菌感染和p-p65, EMT相关蛋白的表达及临床意义. 现代消化及介入诊疗2019; 98: 1245-1251 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.007]
25 Feige MH, Vieth M, Sokolova O, Täger C, Naumann M. Helicobacter pylori induces direct activation of the lymphotoxin beta receptor and non-canonical nuclear factor-kappa B signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2018; 1865: 545-550 [PMID: 29329668 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.01.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 138-145

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.138

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析

楼婷婷

楼婷婷, 义乌市中心医院, 浙江省义乌市 322000

楼婷婷, 护师, 主要从事肝胆胰脾术后护理方向的研究.

作者贡献分布: 课题设计、文献搜集、数据分析和文章起草、文章修改均由楼婷婷完成.

通讯作者: 楼婷婷, 护师, 322000, 浙江省金华市义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院. loutigntingtou@163.com

收稿日期: 2020-11-24
修回日期: 2020-12-09
接受日期: 2020-12-25
在线出版日期: 2021-02-08

Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation

Ting-Ting Lou

Ting-Ting Lou, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ting-Ting Lou, Primary Nurse, Yiwu City Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. loutigntingtou@163.com

Received: 2020-11-24
Revised: 2020-12-09
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Based on the domestic and foreign research on the application of quality control circle (QCC) in interventional therapy of liver cancerapy, we conducted a meta-analysis on its effects to provide nursing workers with evidence on its applications in nursing work.

AIM

To systematically evaluate the effects of QCC in the nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation by using evidence-based medicine.

METHODS

China HowNet, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library, and EMBASE were searched to retrieve the relevant literature on QCC activity intervention for patients with liver cancer undergoing interventional surgery from June 2010 to June 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was selected, the data were extracted, and the literature quality was evaluated. Revman 5.3 software was used for meta-analysis.

RESULTS

A total of 60 articles were retrieved in this study, and eight were finally included after screening. The results of meta-analysis showed that QCC activity intervention could significantly improve patient satisfaction (odds ratio [OR] = 6.57, 95% confidence interval [CI]: (4.04-10.68, $P < 0.00001$) and awareness of health knowledge among patients (OR = 5.73, 95%CI: 3.74-9.83, $P < 0.00001$), and decrease postoperative anorexia (OR = 0.37, 95%CI: 0.21-0.68, $P = 0.001$), fever (OR = 0.42, 95%CI: 0.26-0.67, $P = 0.0003$), abdominal pain (OR = 0.36, 95%CI: 0.21-0.62, $P = 0.0003$), and nausea and vomiting (OR = 0.37, 95%CI: 0.221-0.61, $P < 0.0001$).

CONCLUSION

For patients with liver cancer after interventional surgery, QCC activity intervention could improve patientg satisfaction and awareness of health knowledge and reduce the surgical complications.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Intervention; Quality control circle; Application effect; Meta-analysis

Citation: Lou TT. Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 138-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.138

摘要

背景

本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

目的

运用循证医学方法系统评价品管圈在肝癌介入手术患者护理中的应用效果.

方法

检索从2010-06/2020-06国内外有关肝癌介入手术患者运用品管圈的相关文献. 主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、维普、万方, 国外数据库: PubMed、The Cochrane Library、Embase. 按照纳入和排除标准选取文献、文献中数据提取、文献质量评价后运用Revman 5.3软件进行Meta比较分析.

结果

本研究共检索出60篇文献, 经过筛选后共选出8篇文献, Meta分析结果表明: 运用品管圈能够提高患者满意度[OR: 6.57, 95%CI(4.04 ,10.68), *P*<0.00001]、患者健康教育知晓情况[OR: 5.73, 95%CI(3.74 ,9.83), *P*<0.00001]、降低术后食欲减退[OR: 0.37, 95%CI(0.21 ,0.68), *P* = 0.001]、发热[OR: 0.42, 95%CI(0.26 ,0.67), *P* = 0.0003]、腹部疼痛[OR: 0.36, 95%CI(0.21 ,0.62), *P* = 0.0003]、恶心呕吐[OR: 0.37, 95%CI(0.221 ,0.61), *P*<0.0001], 以上差异均有统计学意义.

结论

对于肝癌介入术后的患者, 运用品管圈可提高患者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 介入; 品管圈; 应用效果; Meta分析

核心提要: 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

文献来源: 楼婷婷. 品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 138-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.138

0 引言

肝癌是消化内科, 肝胆外科,肿瘤科最为常见的疾病之一, 在全世界所有住院患者中, 并且由于人们饮食生活习惯的改变, 肝癌的发病率呈逐年递增的趋势[1]. 目前针对肝癌的治疗主要以手术治疗为主, 随着医学技术的飞速发展, 肝癌介入治疗已经广泛运用于肝癌治疗中[2]. 对于肝癌介入术的患者, 疾病恢复期是一个重要的环节, 然而较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应[3], 这样极大的影响患者的预后, 因此, 对于肝癌介入手术的患者, 辅助以良好的护理干预措施就显得尤为重要, 但目前常规护理措施效果一般, 备受质疑.

品管圈是指由工作环境, 工作性质相似或者互补的医护工作者自建团体, 共同协商解决护理工作中出现的问题, 进而提高护理质量. 目前已有研究发现[4], 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索国内外公开数据库: 中国知网、万方数据库、维普数据库、Pubmed、Embase、The Cochrane Library. 检索时间为2010-06/2020-06. 检索词主要为: “Liver cancer”、“Malignant tumor of liver”、“Quality control circle”、“QCC”、“PDCA”、“Interventional therapy”和“肝癌”、“肝恶性肿

瘤”、“品管圈”、“戴明环”、“介入治疗”. 检索员至少为2人, 检索语种主要为英文和中文. 对于检索策略则运用主题词和自由词相结合的方法, 经反复预检后确定关键词, 逐一检索各数据库. 并对已纳入文献及相关综述的参考文献进行手工检索.

纳入标准: 2010-06/2020-06国内外关于比较肝癌介入手术患者运用品管圈活动干预及常规护理干预的效果的文献.

排除标准: (1)研究类型为综述、会议记录、个案报道、经验总结等文献; (2)重复发表、信息不全、数据不可靠或通过各种方法无法获得全文的文献; (3)非中英文文献.

1.2 方法 干预方法: 各文献中运用品管圈干预的患者为试验组; 常规护理未进行品管圈干预的患者为对照组, 且各文献中两组患者在一般资料方面如: 年龄、性别、基础疾病、疾病本身严重程度等方面差异无统计学意义, 试验组和对照组具有可比性. 干预组中具体干预方法为: (1)组建品管圈, 确定圈名和品管圈主题. 对于科室所有护理人员进行品管圈知识考核培训, 考核合格者进入品管圈, 采用头脑风暴法, 集思广益, 确定品管圈主题及圈名; (2)拟定计划: 圈员定期组织内部会议, 各个圈员通过上网搜集相关文献等方法, 详尽了解品管圈的注意事项及肝癌介入术后常见的并发症. 采用批判性思维的方法制定详尽的护理方案; (3)现状调查、要因分析、设定目标值: 对于肝癌介入术后患者常见的并发症及护理要点及存在的问题进行详尽的调查, 并分析以上情况产生的原因, 将其归类到人、物、法三个层面, 利用鱼骨图, 根据80/20原则明确要因. 最后根据品管圈小组成员护理能力和经验, 结合肝癌介入患者护理需求、愿望与价值, 进行优化筛选比对后, 设定目标值; (4)改进措施: 通过结合护理人员护理能力及患者的实际需求并查询相关资料最终制定出相关问题的整改措施.

结局指标: 护理满意度情况, 健康教育知晓情况, 术后并发症情况: 食欲减退情况、发热情况、腹部疼痛情况、恶心呕吐情况.

1.3 相关文献评价 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准, 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 随机对照试验评价标准主要包括6个方面并采用牛津评分系统(Jadad评分): (1)实验类型; (2)对于失访患者的描述情况; (3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)随机分配方法; (5)分配方案隐藏. 非随机对照试验评价标准主要包括以下12个方面并采用MINORS 评分: (1)是否明确研究目的及方向; (2)纳入的患者是否具有连贯性; (3)是否按照预期的结果进行数据收集; (4)研究的指标是否能够反映研究的目的; (5)对于研究指标的评价是否客观; (6)随访的时间是否充足; (7)随访率是否大于95%; (8)是否对于样本量进行估算; (9)对照组的选择是否恰当; (10)对照组是否同步; (11)组与组之间基线是否可比; (12)所运用统计学分析是否恰当.

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

2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 按照以上关键词搜索各个数据库, 得出总文献60篇, 将所有的重复文献, 会议记录, 系统评价及综述剔除后得到文献20篇, 再通过文章标题、摘要及全文后最终得到8篇文献[5-12]. 实验组共479例研究对象, 对照组共468例研究对象, 2篇文献实验方法为随机对照实验, 其余6篇为非随机对照实验. 具体搜索过程详见流程图1, 各文献基本情况详见表1.

2.2 Meta分析情况 护理满意度情况: 共纳入8篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.25, I^2 = 2%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 6.57, 95%CI(4.04, 10.68), P<0.00001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图2.

健康教育知晓情况: 共纳入5篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.98, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 5.73, 95%CI(3.74, 9.83), P<0.00001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图3.

术后食欲减退情况: 共纳入3篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.83, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.37, 95%CI(0.21, 0.68), P = 0.001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图4.

术后发热情况: 共纳入4篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.81, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.42, 95%CI(0.26, 0.67), P = 0.0003, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图5.

术后腹部疼痛情况: 共纳入3篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.59, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR:

表 1 文献基本情况

纳入研究	品管圈周期(mo)	样本量(品管圈组例数/非品管圈组例数)	分组方法	结局指标	质量评价	文献来源
兰建芸[5]等2014	36	84/84	非随机对照试验	健康教育达标率, 护理工作满意度	MINORS 14分	中国
韩方方[6]等2017	12	38/38	非随机对照试验	健康知识达标率, 护理工作满意度	MINORS 15分	中国
张延藏[7]等2019	12	63/62	非随机对照试验	并发症发生率, 健康教育达标率, 护理满意度	MINORS 13分	中国
王修[8]等2019	12	40/40	非随机对照试验	术后并发症, 护理工作满意度	MINORS 12分	中国
秦怀杰[9]等2018	11	68/68	非随机对照试验	术后并发症, 护理工作满意度, 无形成果	MINORS 11分	中国
叶妙佳[10]等2017	36	110/100	非随机对照试验	护理工作满意度, 健康教育达标率	MINORS 13分	中国
彭芳[11]等2018	10	37/37	随机对照试验	护理工作满意度, 健康知识掌握情况	Jadad 2分	中国
温晓娟[12]等2020	24	39/39	随机对照试验	患者满意度, 疾病知识了解程度, 术后并发症	Jadad 2分	中国

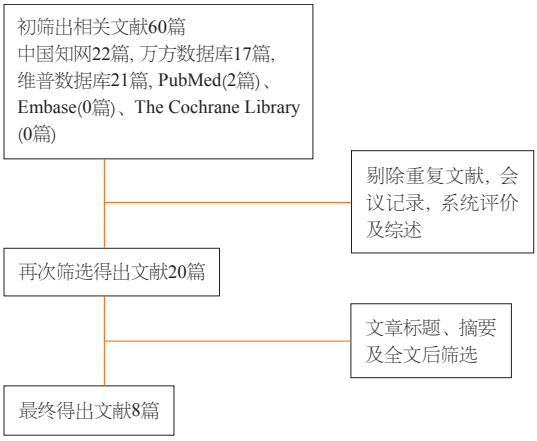


图 1 文献检索流程图.

0.36, 95%CI(0.21, 0.62), P = 0.0003, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图6.

术后恶心呕吐情况: 共纳入4篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.79, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.37, 95%CI(0.221, 0.61), P<0.0001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图7.

2.3 发表偏倚评价 各个研究漏斗图提示: 散点基本对称并且呈倒漏斗状分布, 故漏斗图提示无发表偏倚. 具体详见图8.

3 讨论

肝癌介入治疗作为一种新兴的肝癌治疗方式, 目前已广泛运用于临床工作中, 肝癌介入通过局部动脉栓塞, 可将肿瘤细胞杀死, 具有创伤小, 可重复性等特点, 但较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应[3]. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

3.1本研究的Meta分析结果 本研究共纳入8篇文献, 实验组共479例研究对象, 对照组共468例研究对象. 实验组患者从护理满意度情况、健康教育知晓情况、手术并发症情况均好于对照组, 以上均有统计学差异(P<0.05).

3.2 品管圈可提高患者护理满意度 患者通常护理满意度较低的原因主要有: (1)对于肝癌有一种恐惧的心理, 这样以来很多患者都存在抑郁焦虑的情绪, 严重影响治疗效果, 进而降低护理满意度; (2)护理日常工作非常繁琐, 护理人员无法耐心和患者沟通, 这样容易引起患者不满情绪. 品管圈作为一种较为先进的持续护理质量改进理念, 通过先进的护理管理理念, 积极调动圈员, 一线护理人员, 甚至是一线医师的积极性, 更深一步的发现问题, 积极进行相关讨论并有效的解决问题, 主要措施包括: (1)心理护理: 护理人员无时不刻注重与患者沟通, 了解患者心理问题并进行讨论制定相应的心理护理方案, 给与患者鼓励, 提高患者信心; (2)健康宣教: 制定详尽的健康宣教手册, 让患者更加容易了解疾病相关知识, 更好的配合治疗; (3)自我护理: 护理人员正确指导患者进行自我护理, 及时发现不适之处, 同时及时与护理人员沟通. 这样通过以上方法能够应用品管圈活动能够实现护患的有效沟通, 进一步增强患者的信任感, 提高护理满意度[13-15].

3.3 品管圈可提高患者健康教育知晓情况 品管圈理念强调圈员全体动员, 全体合作, 大幅度调动圈员工作积极性, 让圈员能够主动的参与进来, 进而享受更高的主动权, 管理权等. 积极开展品管圈能够提高护理人员主动解决问题的积极性, 提高护理执行力, 并且能主动的对于护理的问题进行参与, 这样通过开展圈内讨论活动, 集思广益, 能让圈员有较大的成就感, 激发工作

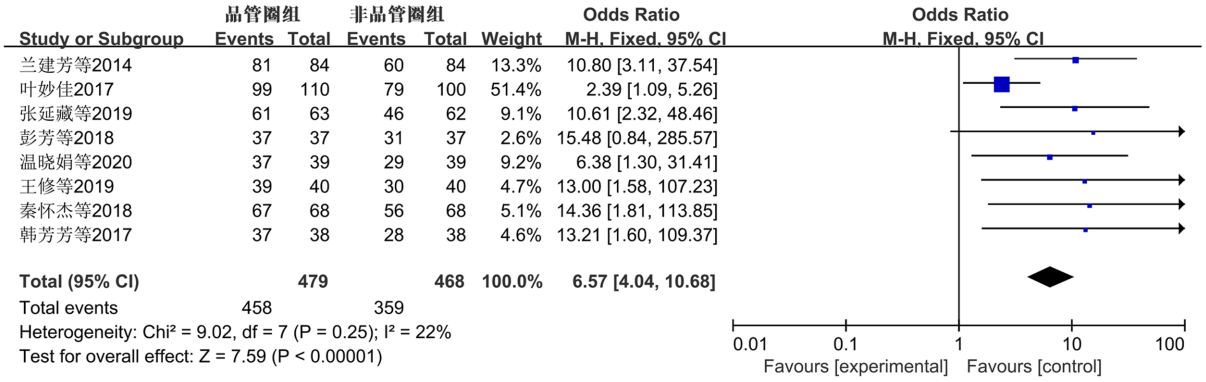


图 2 护理满意度情况. 品管圈组护理满意度情况好于非品管圈组$P<0.05$.

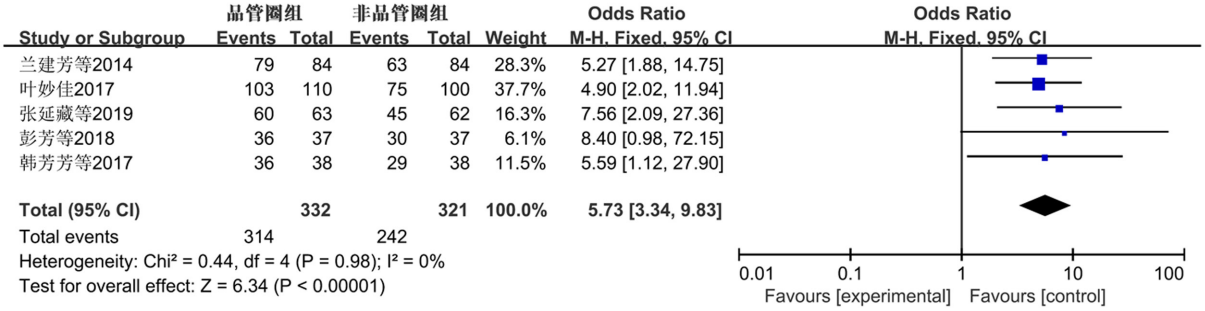


图 3 护理满意度情况 健康教育知晓情况. 品管圈组健康教育知晓情况好于非品管圈组$P<0.05$.

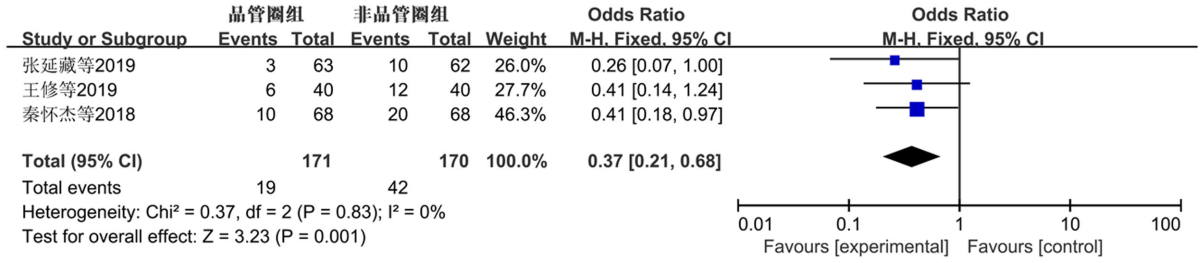


图 4 食欲减退情况. 品管圈组食欲减退情况好于非品管圈组$P<0.05$.

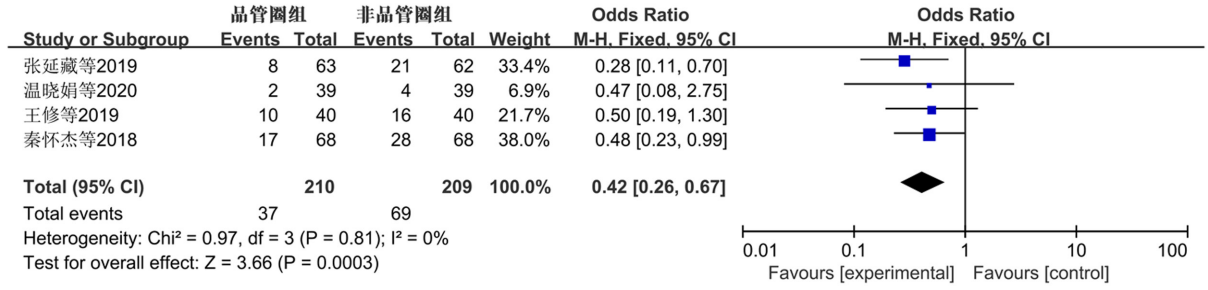


图 5 发热情况. 品管圈组发热情况好于非品管圈组$P<0.05$.

热情, 高质量的完成护理任务. 护理人员通过品管圈可明确患者健康教育知晓率低的原因并制定相应的解决措施, 这样能明显提高患者健康教育知晓率. 在品管圈中, 各个圈员通过鱼骨图的方法, 仔细分析患者健康教育知晓率低的原因, 主要包括以下3点: (1)对于肝癌的相关知识较为缺乏; (2)治疗费用高, 治疗效果不佳; (3)病房条件有限, 环境差, 无法正常休息等. 圈员通过圈内讨论, 以批判性思维的方案, 集思广益制定相应的措

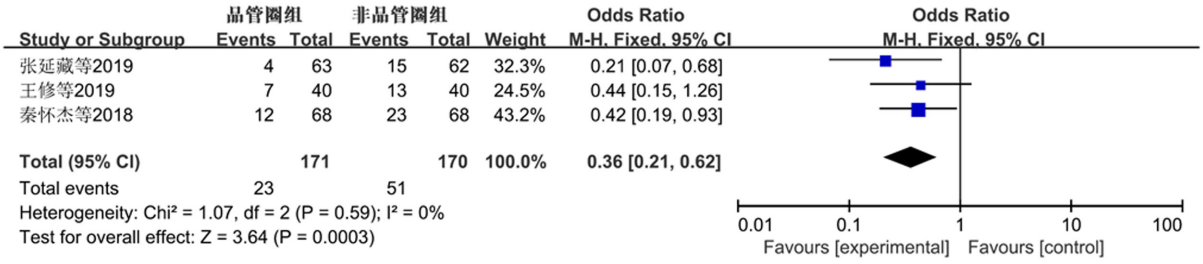


图 6　腹部疼痛情况. 品管圈组腹部疼痛情况好于非品管圈组P<0.05.

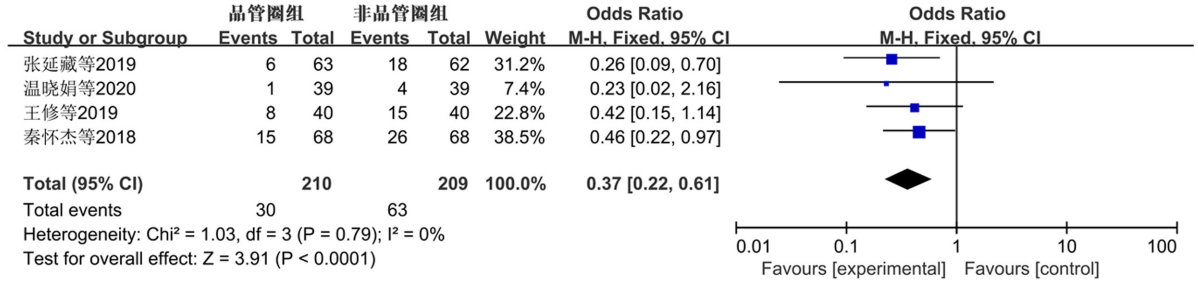


图 7　恶心呕吐情况. 品管圈组恶心呕吐情况好于非品管圈组P<0.05.

施, 主要包括: (1)从患者入院开始护理人员需要详尽的向患者介绍医院环境, 科室制度, 主治医生及主管护士情况, 并且积极鼓励患者将自己想法表达出来; (2)对于住院的详细流程, 手术费用, 护理费用, 住院时间等进行详细的介绍, 积极与患者家属沟通, 让患者家属鼓励患者; (3)指导患者服用药物时间方式等, 告知患者药物不良反应, 并在患者出院后告知联系方式, 如何在家中护理, 定期电话随访并告知复查时间等; (4)指导患者合理饮食, 根据患者自身情况补充相应的热卡, 氨基酸, 脂肪等, 确保患者有足够的热量提供; (5)正确指导患者运动, 根据患者实际情况, 对患者进行有氧运动指导, 这样可以增强抵抗力, 改善生活规律[16,17]. 这样通过详尽的原因分析及解决措施能明显改善患者健康教育知晓率.

3.4 品管圈降低手术并发症　肝癌介入本身是一种侵入性操作, 加之患者本身的心理因素, 故术后出现并发症也是较为常见的. 因此在治疗肝癌本身的同时, 辅助以高质量的护理也是十分必要的, 常规的护理模式可能存在单一, 效果差等缺点, 将品管圈运用于肝癌介入手术护理中, 能够有效的解决护理中存在的问题, 同时能够保证护理质量的高效性和持续性. (1)术后发热: 肝癌介入患者术后出现发热的原因通常是因为肿瘤坏死物质吸收导致, 体温＜38.5 ℃时鼓励患者多饮水, 每日饮水量大于等于3000 mL, 暂不用药物治疗; 体温≥38.5 ℃需用抗生素、退热药物并辅助以物理降温的方法; (2)恶心呕吐: 在传统护理的基础上, 术中术后适当予以止吐药物减少患者胃肠道反应, 同时辅助以心理干预、暗示疗法等措施调节患者情绪, 减轻患者恶心呕吐情况; (3)腹部疼痛: 手术反应、术后制动灯原因均为腹部疼痛的常见原因, 对于腹痛的患者, 需要加强鼓励, 耐心告知患者注意事项, 辅助以音乐疗法、放松锻炼等. 对于疼痛无法耐受的患者可适当辅助以止痛药物治疗; (4)食欲不振: 术前3 d鼓励患者加强营养可以增加患者对于手术的耐受力, 肝癌介入术后无需禁食24 h, 尽早开通肠内营养, 以高热量、高蛋白饮食为主, 少食多餐, 同时辅助以促进胃肠蠕动药物治疗[18-20]. 通过分析问题产生的原因, 制定相应的方案, 进而降低并发症的发生.

3.5 本研究的优势及劣势、对未来的展望　本研究的优势在于, 对于纳入的文献Meta森林图显示, 结果异质性较低. 漏斗图无明显偏倚.

本研究的不足之处在于, 研究者搜索国外数据库未检索出符合标准的文献, 此次文献纳入的较多中文文献, 且纳入文献的样本量均较少, 且发表的杂志一般. 此次研究本作者采用主题词及自由词联合检索方式, 但由于主题词及自由词表述多样, 可能无法对于各个表述进行文献检索, 故可能存在主题词及自由词漏选导致研究文献数目少的情况, 且无法对每一篇文献进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验以及荟萃分析的出现.

4 结论

综上所述, 对于肝癌介入术后的患者, 品管圈可提高患

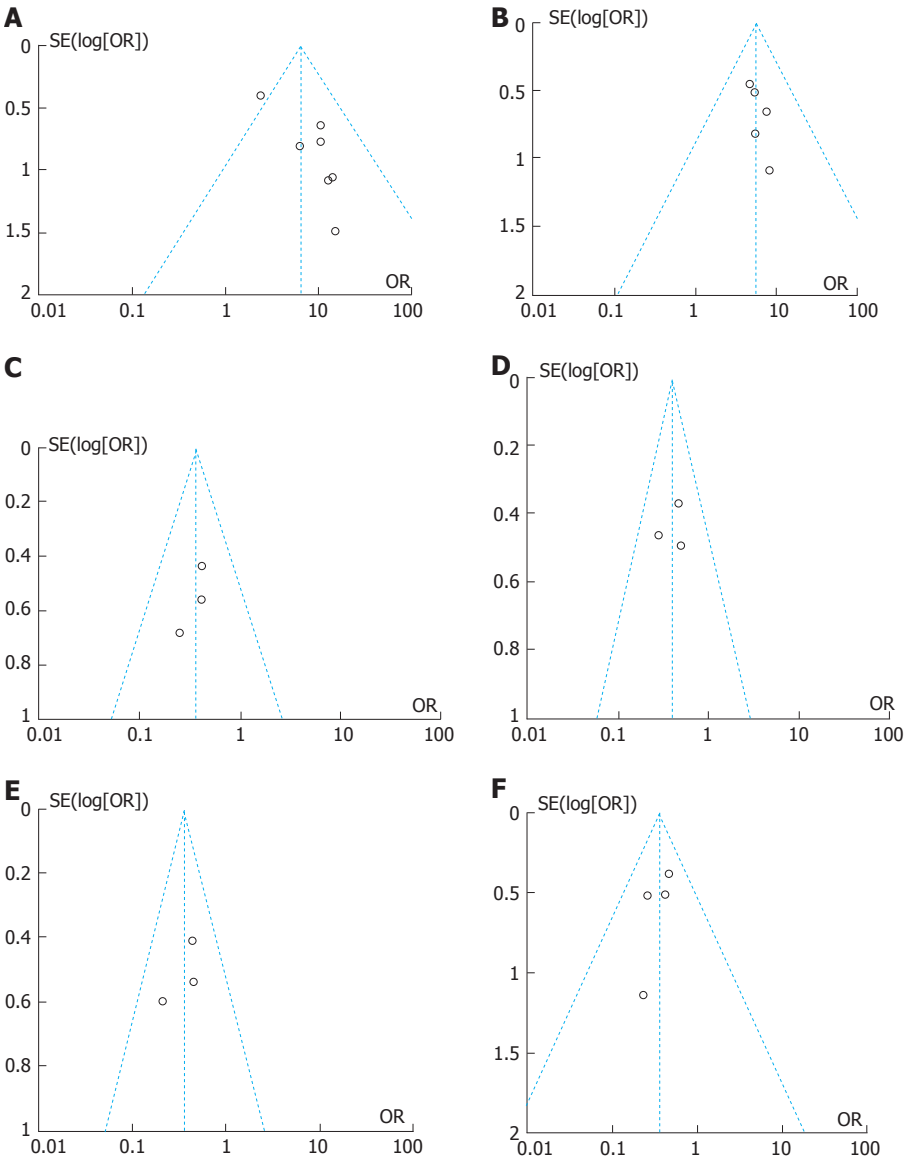


图 8　各研究漏斗图. A: 护理满意度情况漏斗图; B: 健康教育知晓情况漏斗图; C: 食欲减退情况漏斗图; D: 发热情况漏斗图; E: 腹部疼痛情况漏斗图; F: 恶心呕吐情况漏斗图.

者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

文章亮点

实验背景

肝癌是消化内科, 肝胆外科, 肿瘤科最为常见的疾病之一, 在全世界所有住院患者中, 由于人们饮食生活习惯的改变, 肝癌的发病率呈逐年递增的趋势. 目前针对肝癌的治疗主要以手术治疗为主, 随着医学技术的飞速发展, 肝癌介入治疗已经广泛运用于肝癌治疗中. 对于肝癌介入术的患者, 疾病恢复期是一个重要的环节, 然而较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应, 这极大的影响患者的预后, 因此, 对于肝癌介入手术的患者, 辅助以良好的护理干预措施就显得尤为重要, 但目前常规护理措施效果一般, 备受质疑.

实验动机

目前已有研究发现, 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性.

实验目标

本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究, 对其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作

者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

实验方法

检索从2010-06/2020-06国内外有关肝癌介入手术患者运用品管圈的相关文献. 主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、维普、万方, 国外数据库: PubMed、The Cochrane Library、Embase. 按照纳入和排除标准选取文献、文献中数据提取、文献质量评价后运用Revman 5.3软件进行Meta比较分析.

实验结果

本研究共检索出60篇文献, 经过筛选后共选出8篇文献, Meta分析结果表明: 运用品管圈能够提高患者满意度[OR: 6.57, 95%CI(4.04 ,10.68), P<0.00001]、患者健康教育知晓情况[OR: 5.73, 95%CI(3.74, 9.83), P<0.00001]、降低术后食欲减退[OR: 0.37, 95%CI(0.21, 0.68), P = 0.001]、发热[OR: 0.42, 95%CI(0.26, 0.67), P = 0.0003]、腹部疼痛[OR: 0.36, 95%CI(0.21, 0.62), P = 0.0003]、恶心呕吐[OR: 0.37, 95%CI(0.221, 0.61), P<0.0001], 以上差异均有统计学意义.

实验结论

对于肝癌介入术后的患者, 运用品管圈可提高患者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

展望前景

希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验以及荟萃分析的出现.

5 参考文献

1 de Oliveria Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis* 2009; 1: 33-37 [PMID: 20300384 DOI: 10.4103/0974-777X.52979]

2 Hou W, Zhu X. Extra vascular interventional treatment of liver cancer, present and future. *Drug Discov Ther* 2015; 9: 335-341 [PMID: 26632542 DOI: 10.5582/ddt.2015.01049]

3 Zhou YX, LU CY, Pan B, MU XF, Liu LX. The Progress of Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Cancer. *Progress in Modern Biomedicine* 2015

4 王文娟. 品管圈活动在肝癌介入术患者护理中的应用效果. 中国保健营养 2020; 30: 196

5 兰建芸, 周云英, 杜宁. 品管圈活动在肝癌介入患者护理中的应用效果. 中国当代医药 2014; 31: 116-117

6 韩方方. 品管圈活动在肝癌介入患者护理中的应用体会. 人人健康 2017; 12: 162-162

7 张延藏, 段旭华, 周纪妹. 品管圈护理在接受介入治疗的肝癌患者中的应用. 河南医学研究 2019; 28: 4413-4414

8 王修, 李玉权, 林鹤. 探讨品管圈在降低肝癌介入术后并发症患者中的应用效果. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 283-284

9 秦怀杰, 苏淑华. 品管圈在降低肝癌介入患者术后并发症中的应用效果. 护理实践与研究 2018; 15: 67-69

10 叶妙桂. 品管圈在肝癌介入术患者护理中的应用效果观察. 中国医药指南2017; 25: 252-253

11 彭芳, 江光文. 品管圈在肝癌介入术患者护理中的应用效果观察. 中国继续医学教育 2018; 10: 167-169

12 温晓娟, 朱志梅. 品管圈活动在肝癌介入术治疗患者中的应用. 中国当代医药 2020; 27: 80-82

13 Hussain Z, Quigley EM. Gastrointestinal issues in the assessment and management of the obese patient. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2007; 3: 559-569 [PMID: 21960865]

14 Chen H, Liao W, Wang T, Xia J, Cui F, Chen Z, Xing T, Huang Y, Feng X, Xiang P. [Application of Quality Control Circle in Reducing Incidence of Leakage in Digestive Endoscopy]. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi* 2018; 42: 384-387 [PMID: 30358359 DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2018.05.021]

15 Yan YZ, Yang HZ, Zhao JX, Xia R. A Quality Control Circle Process to Reduce Blood Culture Contamination Rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40: 119-120 [PMID: 30449290 DOI: 10.1017/ice.2018.271]

16 Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6113-6122 [PMID: 24876733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113.]

17 Cianchi F, Staderini F, Badii B. Single-incision laparoscopic colorectal surgery for cancer: state of art. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6073-6080 [PMID: 24876729 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6073.]

18 Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol* 2018; 19: e305-e316 [PMID: 29893262 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30348-6.]

19 Chen P, Yuan T, Sun Q, Jiang L, Jiang H, Zhu Z, Tao Z, Wang H, Xu A. Role of quality control circle in sustained improvement of hand hygiene compliance: an observational study in a stomatology hospital in Shandong, China. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 54 [PMID: 27980731 DOI: 10.1186/s13756-016-0160-1.]

20 潘月波, 乔世丹. 品管圈管理在肿瘤患者疼痛护理中的运用. 中国医院管理 2017; 37: 67-68

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 146-151

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.146

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

文献综述 REVIEW

饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展

刘 畅, 吴 慧, 范 恒

刘畅, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430030

吴慧, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

刘畅, 主要从事消化疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81774093.

作者贡献分布: 本文综述由刘畅与吴慧完成; 范恒负责校审.

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-11-20
修回日期: 2020-12-05
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota

Chang Liu, Hui Wu, Heng Fan

Chang Liu, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hui Wu, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No.81774093.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Road, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-11-20
Revised: 2020-12-05
Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-02-08

Abstract

The pathogenesis of ulcerative colitis is closely related to the complex interaction between heredity, environment, and intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis is not only the cause of ulcerative colitis, but also the pathological result of ulcerative colitis. Dietary therapies have been found to modulate the microbiota to alter the effects of environmental factors on ulcerative colitis. Dietary pattern is related to the pathogenesis, development, and prognosis of ulcerative colitis, and the role of diet in ulcerative colitis has attracted more and more attention. This article reviews the mechanisms by which dietary therapy treats ulcerative colitis with regard to regulating the brain-gut functional axis, regulating the immune function, and protecting the intestinal mucosal barrier by modulating intestinal microbiota.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Dietary therapy; Ulcerative colitis

Citation: Liu C, Wu H, Fan H. Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 146-151
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.146

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病与遗传、环境和肠道微生物群之间的复杂相互作用密切相关. 肠道菌群失调既是溃疡性结肠炎的发病原因, 又是溃疡性结肠炎的病理结果. 研究发现, 饮食疗法能调节微生物群以改变环境因素对溃疡性结肠炎的影响. 饮

食方式与溃疡性结肠炎的发病、发展及预后整个过程均有关, 在溃疡性结肠炎中的影响也愈渐受到广泛关注. 本文就饮食疗法能通过肠道菌群调节脑-肠功能轴、调节免疫功能、保护肠黏膜屏障来治疗溃疡性结肠炎的机制作一综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 饮食疗法; 溃疡性结肠炎

核心提要: 饮食疗法不仅可以给溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者提供营养支持, 还能通过调节肠道菌群以调节脑-肠功能轴、保护肠黏膜、调节免疫功能来治疗UC. 饮食疗法因其副作用小, 价格低, 可以长期用于辅助治疗UC, 从而减少对药物的依赖性.

文献来源: 刘畅, 吴慧, 范恒. 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 146-151

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/146.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.146

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为一种非特异性炎症性疾病, 以腹痛、腹泻、大便夹有黏液脓血为主症, 属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种. UC的发病率逐年升高, 已演变成一种全球性疾病. 其中, 欧美人群UC发病率高于亚洲人群, 这与西方人低纤维、高蛋白的饮食习惯有关, 且长期患有溃疡性结肠炎人群发生结肠癌类疾病风险更高[1]. 研究已经证明UC发病与多种因素有关, 如饮食、情绪、免疫失调、肠道菌群失调、遗传因素[2-5]. 临床多以氨基水杨酸和糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂来治疗该病, 但易产生依赖性且副作用大. 近年来, 益生菌[6,7]、饮食疗法[8]和粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)[9]等干预措施兴起, 用来治疗UC, 临床疗效显著, 副作用小, 其作用的关键机制就在于调节肠道菌群. UC患者经常询问医生需要注意什么饮食禁忌, 往往只得到清淡饮食的回答, 多是由于医师忽视了饮食调养的重要性, 也缺乏相关的营养学专科知识. 而实际上, 饮食疗法可以通过改善肠道菌群来保护肠道健康, 并且可以用于长期缓解肠道炎症, 可与药物配合治疗UC.

1 饮食疗法的分类

饮食疗法, 又称食疗, 即利用食物来影响机体各方面的功能. 《本草纲目》中讲“药食同源”. 由于UC的治疗方法在不同程度上都对药物有一定的依赖性, 因此长期应用有一定的副作用且费用高昂. 而饮食作为人类摄取营养的必须途径, 不会产生毒副作用, 是可以长期用于调理疾病的. 临床发现改变饮食可以改善UC患者肠道症状, 减轻局部炎症反应, 同时也增强了自身的营养.

UC的饮食疗法目前主要分为排除饮食(elimination diet, ED)和食用膳食补充剂[10]. 排除饮食是指去除UC患者日常饮食中某些可能诱发或加重消化道症状的食物, 包括特定碳水化合物饮食(specific carbohydrates diet, SCD)、植物性饮食(plant based diet, PBD)、低发酵的低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食(low fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols, low FODMAPs)、全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN), 部分肠外营养(partial parenteral nutruition, PPN)等.

研究最多的一种排除饮食是SCD, 它是一种严格的饮食, 这种饮食包括未加工的肉类、禽类、鸡蛋、鱼类、水果、蔬菜、所有脂肪和油、甜味剂(仅蜂蜜和自制的发酵酸奶)[11]. 另一种被研究的较多的是半素食饮食(semi-vegetarian diet, SVD), SVD作为PBD的一种, 也就是乳蛋素食, 即每周吃一次鱼, 每两周吃一次肉, 这对UC患者症状起到明显的改善作用[12]. 其次, 低FODMAPs饮食, 即限制摄入难吸收的短链碳水化合物的饮食方式, 也常被用于治疗UC.

2 饮食疗法在溃疡性结肠中的作用

2.1 营养支持 饮食疗法作为一种膳食规划方法, 最直接的作用就是补充人体所需的营养. UC患者因为UC本身的症状如反复便血、腹泻等导致体内营养流失, 又可能因腹痛、恶心等导致食欲下降. 因此, 营养不良也是UC常见的并发症. 而与此同时, UC患者又因为饮食的限制, 不敢随意补充蛋白含量过高或脂肪过高的膳食. 因此, 有必要推广饮食疗法以指导患者正确合理地补充营养.

长期则应在营养师的监督下进行, 通过营养风险筛查(nutritional risk screening, NRS)进行详细的营养评估和干预, 以避免微量营养素缺乏或营养不良的风险[13]. 营养状况受损和肠道炎症相互影响可能形成恶性循环. 此外, 营养不良会影响微生物群的组成和活动, 因此也可能影响疾病的病程. UC患者应多食用水果和蔬菜, 并提供抗炎化合物, 如维生素(vitamin, Vit)B3、VitB6、VitE、VitC、胡萝卜素以及锌和镁等[14]. 高消费肉类或鱼类被怀疑是UC的危险因素, 但鸡蛋或乳制品却不会明显诱发UC[15]. 因此, 适度的动物蛋白是允许的, 但更建议还是从豆类中提取植物蛋白. 临床有必要制定相关饮食指南, 类似糖尿病膳食指导糖尿病患者一样, 使UC患者可以长期调理自身的营养及肠道健康状况.

2.2 调节肠道菌群的组成及代谢功能 饮食疗法, 不仅能供给人体所必需的营养素, 而且能够调整肠道菌群. 许

多患者因不良饮食习惯使得肠道菌群失调, 导致UC复发. 高纤维饮食能保护肠黏膜.

一项关于饮食对微生物组影响的对照研究表明, 与低脂/高纤维饮食相比, 膳食脂肪的增加和膳食纤维的减少显著改变了肠道微生物群的组成[16]. 相比之下, 高蛋白质和高脂肪会通过饮食诱导肠道微生物群的改变, 导致类杆菌的增多, 增加肠道通透性, 还会加重结肠炎[17]. 西方饮食的结构中, 纤维摄入量的下降导致能够发酵膳食纤维的微生物数量随之下降. 如研究发现[18-20], 低纤维饮食会使肠道中拟杆菌、普氏菌、以及双歧杆菌减少; 高碳水化合物、低脂肪饮食导致粪便双歧杆菌、拟杆菌数量显著增加; 而高碳水化合物和低血糖饮食则会促进普拉梭菌粪杆菌的生长. 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)作为肠道菌群发酵膳食纤维的产物, 能通过改变基因表达、细胞分化、趋化、增殖和凋亡来调节上皮细胞或免疫细胞的功能[21]. SCFAs的合成量, 尤其是在结肠中的合成量, 已被作为微生物群健康的间接测量指标. 而高脂饮食却增加了SCFAs的排泄, 降低肠道菌群的多样性[22].

因此, 食物可能会明显地调节微生物－肠道轴, 在调节微生物群组成和功能方面起着关键作用, 甚至可能影响表观遗传的变化. 如限制饮食中的蛋氨酸可以改善高脂喂养小鼠的肠道菌群, 降低肠道通透性和炎症反应[23]. 牛乳低聚糖能降低膳食诱导的肥胖小鼠肠道通透性, 改善炎症和微生物异常[24]. 可溶性膳食纤维的补充, 使得益生菌相对丰度的增加, 能改善肠道炎症反应和减轻肠黏膜损伤[25].

2.3 减轻炎症反应 临床和实验室都发现了SCD饮食能有效减轻UC患者的炎症反应, 这在儿童和成人UC患者中都有报道[26,27], 还被证明导致微生物组成的显著变化. 一些患者在SCD试验期结束时至少可以停用一种抗IBD药物. Cox等[28]研究发现, 低FODMAPs饮食组UC患者与正常饮食组的UC患者相比, 4 wk后, 前者肠道症状明显缓解, 炎症严重程度评分大大下降, 短期来说, 可以帮助控制炎症. 患者应在最初的4-6 wk严格遵守低FODMAPs饮食[29]. Vidal-Lletjós等[30]发现在动物模型中, 适度高蛋白剂量可调节黏膜愈合, 非常高蛋白饮食则显示了对这一过程的有害作用. 因此, 总体而言, 特定碳水、适度高蛋白、高纤维等饮食习惯适用于治疗UC, 具有强烈的抗炎特性, 并显示出改善疾病症状的可能.

而膳食补充剂也对UC有着较好的效果, 如服用维生素D和姜黄素可以减轻UC患者的肠道炎症症状[31,32]. 另外, 饮食中的鱼油或亚麻油, 已经用于抗炎治疗. Scaioli等[33]报道多不饱和脂肪酸可能具有抗炎活性, 能够减少炎症介质含量, 抑制UC的免疫反应和炎症过程.

2.4 影响UC的发病和预后 UC的流行病学研究发现摄入过多脂肪或不饱和脂肪酸、高蔗糖等可能会损伤结肠黏膜而增加患病率, 而摄入低脂、高纤维的人患UC的风险会减少[34]. 饮食中的某些含硫化合物也会对结肠细胞产生一定的直接毒性作用, 比如西方饮食(总体上较高的卡路里摄入量, 尤其是动物蛋白质、糖、精制碳水化合物和超加工食品)可能通过抑制丁酸盐的氧化而对结肠细胞产生负面影响, 与UC发病呈正相关. 另外, 低脂、高纤维饮食能够促进肠道自身愈合[35]. 因此通过饮食疗法则可以在一定程度上保护肠黏膜、调节肠道菌群而减少UC的发病和复发几率.

3 饮食疗法调节肠道菌群在UC中的作用机制

肠道菌群是人体肠道的正常微生物, 能合成多种人体生长发育必需的物质. 肠道菌群分为有益菌(如双歧杆菌、乳杆菌、普氏菌)、条件致病菌(如肠球菌、肠杆菌)、病原菌(如变形杆菌、金黄色葡萄球菌)三种. UC活动期患者肠道菌群明显不同于健康人, 厌氧菌(如双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌)明显减少, 需氧菌(如肠球菌、链球菌)总数升高[36,37]. 与健康个体相比, 溃疡性结肠炎患者的粪便微生物群中拟杆菌门和厚壁菌门的比例也显著降低. 因此, 一些优势共生体成员(如Ⅳ型梭状芽孢杆菌)的丰度减少, 以及有害细菌(如硫酸盐还原菌和大肠杆菌)的增加是UC发病的机制之一[38]. 而饮食疗法可以调节肠道菌群, 增加有益菌的数量和丰度, 从而达到治疗UC的目的.

3.1 介导脑－肠功能轴 临床发现, UC患者的生活质量不佳, 且压力和抑郁会增加复发几率. 心理应激可能通过改变脑－肠轴功能影响溃疡性结肠炎发病[39,40]. 许多UC患者伴随着抑郁状态, 严重影响生活质量, 而经抗抑郁治疗后, 患者的抑郁系数明显下降且肠道炎症显著减轻. 通过调节UC小鼠的抑郁状态, 也发现肠道菌群的丰度增加. 一方面, 情绪会影响胃肠道动力; 另一方面, 肠道菌群的变化反过来导致细菌产生各种物质, 刺激肠神经系统和迷走神经传入, 并促进HPA轴的额外激活[41].

富含益生菌的饮食对肠道和大脑之间的双向联系非常重要[42]. 肠道和大脑之间的相互作用通过各种细菌的代谢物如SCFAs和它们穿越血脑屏障的能力以及具有神经活性的特性, 增加肠道通透性[43]. 而饮食疗法通过改变肠道菌群, 能参与调节肠－脑轴, 对UC患者的心理状态和肠道炎症反应起到积极的治疗作用[44,45].

3.2 调节免疫作用 UC的发展最终可归结于免疫异常, 肠道炎症主要是由巨噬细胞导致的. 促炎因子主要有白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-22等, 抑炎因子有IL-10、IL-2、转化生长因子-β(transforming growth factor beta,

TGF-β)等. UC活动期, 促炎因子明显升高[46]. 肠道菌群显示出重要的代谢和免疫功能, 除了参与胆汁代谢, 还分解产生SCFAs, 促进免疫调节. 如乳酸能刺激共生肠道细菌的生长, 提高SCFAs水平(特别是丁酸盐), 丁酸盐浓度的增加对炎症反应和伤口愈合时间有正向影响[47]. 研究证明饮食中的丁酸盐通过抑制JAK2/STAT3通路、改善菌群的代谢紊乱, 从而降低炎症因子、减轻炎症反应; 还能抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)活动, 通过自噬途径的激活抑制NF-κB的作用[48,49].

因此, 细菌代谢物介导共生菌群和免疫系统之间的沟通, 影响促炎和抗炎机制之间的平衡. 饮食一方面本身即可以释放抑炎因子, 如ω-3多不饱和脂肪酸(深海鱼类内脏中富含该脂肪酸), 还能下调炎症因子、抑制巨噬细胞中NF-κB活化, 降低调节性T细胞增殖水平[50]. 另一方面可以调节肠道菌群, 使其产生丰富的SCFAs, 以调节先天和适应性免疫应答.

3.3 保护肠黏膜屏障 肠黏膜是保护大肠受损的第一道屏障, 肠黏膜障碍在UC发病机制中占有重要地位. 肠黏膜屏障分为免疫、机械、生物、化学屏障等4个部分. 肠黏膜屏障不是静态的屏障, 而是与肠道微生物群和机体细胞发生强烈的相互作用. 而稳定的微生物群和黏液层对于防止病原菌引起宿主感染是必不可少的.

肠道微生物群通过影响肠道免疫系统, 如调节Th17/Treg平衡等, 从而阻止病原微生物定植于肠上皮细胞[51], 保护免疫屏障. 机械屏障(即肠道表面覆盖的黏液层)主要由肠道上皮细胞和紧密连接复合体构成. 紧密连接复合体, 它由密封蛋白(Claudins)、紧密连接咬合蛋白(Occludins)、闭锁小带(zonula occludens-1, ZO-1)和连接粘附分子组成. 如双歧杆菌可以增加ZO-1、Occludins的表达[52], 口服鼠李糖乳杆菌和普拉梭菌通过增加小鼠结肠上皮细胞Occludins和E－钙黏蛋白(E-cadherin)的水平[53], 能恢复上皮通透性的缺陷. 肠道菌群作为微生物群体, 也可以直接保护生物屏障, 对维持上皮通透性和完整性有深远的影响. 另外, 肠道菌群分解产生的SCFAs作为上皮细胞和杯状细胞增殖的直接能量来源, 也能促进肠黏膜屏障的修复. 此外, 许多研究证明饮食不仅可以调节肠道菌群, 还对化学屏障、机械屏障有不同程度的影响[54,55]. 膳食添加化合物, 如谷氨酰胺也可降低肠道通透性, 改善肠道屏障功能.

4 结论

饮食疗法在维持肠道健康方面发挥着重要的作用, 贯穿UC的发病、发展及预后的全过程. 它不仅可以给UC患者提供营养支持, 还能通过微生物群影响肠道黏膜屏障. 更重要是能通过调节肠道菌群的配置、产生丰富的SCFAs, 以调节免疫功能和微生物-脑-肠轴功能, 改善UC患者的情绪及肠道状态. 肠道菌群与宿主免疫系统相互作用, 抑制病理生物的扩张, 促进饮食底物的消化, 同时与宿主免疫系统保持联系和调节. 富含纤维的饮食有利于能够分解纤维素和木聚糖水解的细菌生存, 可以保护宿主免受炎症和非感染性结肠疾病的伤害[56]. 因此, 经饮食疗法调节后的肠道菌群的稳态对UC症状具有明显的缓解作用. 不同类型的功能膳食成分, 如膳食纤维、益生菌和多不饱和脂肪酸等都对肠道健康有着积极的影响. 因此, 根据肠道菌群的特性, 我们可以通过饮食、服用益生菌、粪菌移植来恢复肠道菌群的平衡. 所以, UC患者推荐采用高纤维、低精糖或加工食品的平衡植物性饮食. 总之, 有必要将饮食疗法作为治疗UC的重要手段之一.

然而, 饮食疗法直接作用于UC的机制尚不明确, 所以在饮食疗法广泛用于UC患者之前, 需要进行大型临床试验、高质量的饮食干预研究来确定治疗成功的膳食成分, 并且结合营养学专家意见, 以促进为UC患者制定循证饮食指南.

5 参考文献

1 Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y. Association of Dietary Fatty Acid Intake With the Development of Ulcerative Colitis: A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2020; izaa140 [PMID: 32507894 DOI: 10.1093/ibd/izaa140]

2 Reddavide R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, Nouvenne A, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F, Leandro G. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed* 2018; 89: 60-75 [PMID: 30561397 DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7952]

3 Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 778-788 [PMID: 19130619 DOI: 10.1002/ibd.20848]

4 Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 30: 1-10 [PMID: 30063466 DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0036]

5 Wang J, Zeng J, Wang H, Ye S, Bi Y, Zhou Y, Li K, Zhou Y. Genetic polymorphisms of RAGE and risk of ulcerative colitis in a Chinese population. *Immunol Lett* 2016; 170: 88-94 [PMID: 26349055 DOI: 10.1016/j.imlet.2015.09.003]

6 Liu Z, Liu F, Wang W, Sun C, Gao D, Ma J, Hussain MA, Xu C, Jiang Z, Hou J. Study of the alleviation effects of a combination of Lactobacillus rhamnosus and inulin on mice with colitis. *Food Funct* 2020; 11: 3823-3837 [PMID: 32329478 DOI: 10.1039/c9fo02992c]

7 Kuhn T, Koch M, Fuhrmann G. Probiomimetics-Novel Lactobacillus-Mimicking Microparticles Show Anti-Inflammatory and Barrier-Protecting Effects in Gastrointestinal Models. *Small* 2020; 16: e2003158 [PMID: 32885611 DOI: 10.1002/smll.202003158]

8 Arya VS, Kanthlal SK, Linda G. The role of dietary polyphenols in inflammatory bowel disease: A possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of immune and inflammatory reactions. *J Food Biochem* 2020; 44: e13369 [PMID: 32885438 DOI: 10.1111/jfbc.13369]

9 Sood A, Singh A, Mahajan R, Midha V, Kaur K, Singh D, Bansal N, Dharni K. Clinical Predictors of response to Faecal

Microbiota Transplantation in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2020 [PMID: 32772093 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa163]
10 王哲, 梁琰, 崔欣, 徐振上, 王婷. 肠道菌群及饮食对IBD的影响. 齐鲁工业大学学报2020; 34: 13-20 [DOI: 10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2020.04.003]
11 HAAS SV, HAAS MP. The treatment of celiac disease with the specific carbohydrate diet; report on 191 additional cases. *Am J Gastroenterol* 1955; 23: 344-360 [PMID: 14361377]
12 Chiba M, Nakane K, Takayama Y, Sugawara K, Ohno H, Ishii H, Tsuda S, Tsuji T, Komatsu M, Sugawara T. Development and Application of a Plant-Based Diet Scoring System for Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Perm J* 2016; 20: 16-019 [PMID: 27768566 DOI: 10.7812/TPP/16-019]
13 Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients* 2019; 11: [PMID: 31035465 DOI: 10.3390/nu11050947]
14 Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. Nutrients 2020; 12: [PMID: 32235316 DOI: 10.3390/nu12040944]
15 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195-2201 [PMID: 20461067 DOI: 10.1038/ajg.2010.192]
16 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
17 Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 971-977 [PMID: 31810607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.158]
18 Kovatcheva-Datchary P, Shoaie S, Lee S, Wahlström A, Nookaew I, Hallen A, Perkins R, Nielsen J, Bäckhed F. Simplified Intestinal Microbiota to Study Microbe-Diet-Host Interactions in a Mouse Model. *Cell Rep* 2019; 26: 3772-3783.e6 [PMID: 30917328 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.090]
19 Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529: 212-215 [PMID: 26762459 DOI: 10.1038/nature16504]
20 Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 216-223 [PMID: 22410962 DOI: 10.1038/ijo.2012.33]
21 Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients* 2019; 11: [PMID: 31262022 DOI: 10.3390/nu11071498]
22 Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 1-17 [PMID: 27709426 DOI: 10.1007/s11011-016-9917-8]
23 Yang Y, Zhang Y, Xu Y, Luo T, Ge Y, Jiang Y, Shi Y, Sun J, Le G. Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice. *Food Funct* 2019; 10: 5952-5968 [PMID: 31475718 DOI: 10.1039/c9fo00766k]
24 Boudry G, Hamilton MK, Chichlowski M, Wickramasinghe S, Barile D, Kalanetra KM, Mills DA, Raybould HE. Bovine milk oligosaccharides decrease gut permeability and improve inflammation and microbial dysbiosis in diet-induced obese mice. *J Dairy Sci* 2017; 100: 2471-2481 [PMID: 28131576 DOI: 10.3168/jds.2016-11890]
25 Wang H, He C, Liu Y, Zhao H, Long L, Gai X, Zhao H. Soluble dietary fiber protects intestinal mucosal barrier by improving intestinal flora in a murine model of sepsis. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110343 [PMID: 32593968 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110343]
26 Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, Shaffer M, Lee D. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3255-3260 [PMID: 27638834 DOI: 10.1007/s10620-016-4307-y]
27 Khandalavala BN, Nirmalraj MC. Resolution of Severe Ulcerative Colitis with the Specific Carbohydrate Diet. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 291-295 [PMID: 26351419 DOI: 10.1159/000438745]
28 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, Ibraim SB, Roume H, Levenez F, Pons N, Maziers N, Lomer MC, Ehrlich SD, Irving PM, Whelan K. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-188.e7 [PMID: 31586453 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.024]
29 Duff W, Haskey N, Potter G, Alcorn J, Hunter P, Fowler S. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3055-3070 [PMID: 30065553 DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3055]
30 Vidal-Lletjós S, Andriamihaja M, Blais A, Grauso M, Lepage P, Davila AM, Viel R, Gaudichon C, Leclerc M, Blachier F, Lan A. Dietary Protein Intake Level Modulates Mucosal Healing and Mucosa-Adherent Microbiota in Mouse Model of Colitis. *Nutrients* 2019; 11: 514 [PMID: 30823387 DOI: 10.3390/nu11030514]
31 Parian A, Limketkai BN. Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 180-188 [PMID: 26561079 DOI: 10.2174/1381612822666151112145033]
32 Rossi RE, Whyand T, Murray CD, Hamilton MI, Conte D, Caplin ME. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1357-1364 [PMID: 27769076 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000728]
33 Scaioli E, Liverani E, Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2619 [PMID: 29206211 DOI: 10.3390/ijms18122619]
34 Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49: 643-654 [PMID: 33121686 DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005]
35 Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, Ban YJ, Kwon D, Phillips MC, Knight K, Mao Q, Santaolalla R, Chen XS, Maruthamuthu M, Solis N, Damas OM, Kerman DH, Deshpande AR, Lewis JE, Chen C, Abreu MT. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32445952 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026]
36 黄明静. 溃疡性结肠炎活动期患者结肠镜活检肠道菌群分布及与其相关白细胞介素水平变化的关联性. 黑龙江医学2020; 44: 914-916 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.07.019]
37 Zhang YL, Cai LT, Qi JY, Lin YZ, Dai YC, Jiao N, Chen YL, Zheng L, Wang BB, Zhu LX, Tang ZP, Zhu RX. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3242-3255 [PMID: 31333315 DOI: 10.3748/wjg.v25.

i25.3242]
38 Verbeke KA, Boesmans L, Boets E. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? *Proc Nutr Soc* 2014; 73: 490-497 [PMID: 24969143 DOI: 10.1017/S0029665114000639]
39 王浩, 王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展. 中国实验方剂学杂志2020; 26: 193-200 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201877]
40 高丽波, 黄生辉, 唐珂, 金华, 张静霞. 微生物—肠—脑轴与抑郁症中医药研究进展. 微生物学通报2020; 47: 2582-2596 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.200150]
41 Makris AP, Karianaki M, Tsamis KI, Paschou SA. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones (Athens)* 2020; [PMID: 32827123 DOI: 10.1007/s42000-020-00236-4]
42 Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes* 2020; 11: 717-732 [PMID: 33191776 DOI: 10.3920/BM2020.0063]
43 Dubois T, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Zdanowicz N. From Family Surroundings to Intestinal Flora, A Literature Review Concerning Epigenetic Processes in Psychiatric Disorders. *Psychiatr Danub* 2020; 32: 158-163 [PMID: 32890382]
44 Jia W, Zhen J, Liu A, Yuan J, Wu X, Zhao P, Zhao L, Li X, Liu Q, Huang G, Xu A. Long-Term Vegan Meditation Improved Human Gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 9517897 [PMID: 32714427 DOI: 10.1155/2020/9517897]
45 Arakawa K, Ishigami T, Nakai-Sugiyama M, Chen L, Doi H, Kino T, Minegishi S, Saigoh-Teranaka S, Sasaki-Nakashima R, Hibi K, Kimura K, Tamura K. Lubiprostone as a potential therapeutic agent to improve intestinal permeability and prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2019; 14: e0218096 [PMID: 31206525 DOI: 10.1371/journal.pone.0218096]
46 刘华龙, 周嘉嘉, 吴仙蓉. 细胞因子对溃疡性结肠炎活动性的评价. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 929-931 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.06.011]
47 Ghyselinck J, Verstrepen L, Moens F, Van den Abbeele P, Said J, Smith B, Bjarnason I, Basit AW, Gaisford S. A 4-strain probiotic supplement influences gut microbiota composition and gut wall function in patients with ulcerative colitis. *Int J Pharm* 2020; 587: 119648 [PMID: 32679260 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119648]
48 Zhang F, Wang W, Niu J, Yang G, Luo J, Lan D, Wu J, Li M, Sun Y, Wang K, Miao Y. Heat-shock transcription factor 2 promotes sodium butyrate-induced autophagy by inhibiting mTOR in ulcerative colitis. *Exp Cell Res* 2020; 388: 111820 [PMID: 31923427 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111820]
49 Zha Z, Lv Y, Tang H, Li T, Miao Y, Cheng J, Wang G, Tan Y, Zhu Y, Xing X, Ding K, Wang Y, Yin H. An orally administered butyrate-releasing xylan derivative reduces inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Int J Biol Macromol* 2020; 156: 1217-1233 [PMID: 31759015 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.159]
50 刘贵儒, 明兰, 朱维娜, 施文陆, 赵敏, 李睿瑛, 陆金良, 张苏闽. 饮食疗法、口服益生菌联合艾迪莎气药灌肠对溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志2015; 23: 4750-4755 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4750]
51 Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208 [PMID: 28956703 DOI: 10.1080/21688370.2017.1373208]
52 Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, Walter J. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome* 2018; 6: 121 [PMID: 29954454 DOI: 10.1186/s40168-018-0494-4]
53 Laval L, Martin R, Natividad JN, Chain F, Miquel S, Desclée de Maredsous C, Capronnier S, Sokol H, Verdu EF, van Hylckama Vlieg JE, Bermúdez-Humarán LG, Smokvina T, Langella P. Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 1-9 [PMID: 25517879 DOI: 10.4161/19490976.2014.990784]
54 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
55 Chen Z, Lin S, Jiang Y, Liu L, Jiang J, Chen S, Tong Y, Wang P. Effects of Bread Yeast Cell Wall Beta-Glucans on Mice with Loperamide-Induced Constipation. *J Med Food* 2019; 22: 1009-1021 [PMID: 31536448 DOI: 10.1089/jmf.2019.4407]
56 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 152-158

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.152

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

病例报告 CASE REPORT

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例

柴 琳, 王 玥, 范阜东, 王东进

柴琳, 王东进, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医学院研究生院南京鼓楼医院 江苏省南京市 210008

柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进, 南京大学医学院附属鼓楼医院胸心外科 江苏省南京市 210008

柴琳, 硕士在读, 研究方向为心血管外科基础和临床.

基金项目: 江苏省十三五科教强卫工程医学重点学科–心胸外科学, No.ZDXKA2016019.

作者贡献分布: 此病例报告由王东进、柴琳设计; 研究操作过程由王玥、范阜东参与; 本论文写作由柴琳完成.

通讯作者: 王东进, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院胸心外科. wangdongjin@njglyy.com

收稿日期: 2020–11–16
修回日期: 2020–12–12
接受日期: 2020–12–25
在线出版日期: 2021–02–08

Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: a case report

Lin Chai, Yue Wang, Fu-Dong Fan, Dong-Jin Wang

Lin Chai, Dong-Jin Wang, Nanjing Drum Tower Hospital, Graduate School of Peking Union Medical College, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Lin Chai, Yue Wang, Fu-Dong Fan, Dong-Jin Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: The Project of Invigorating Health Care through Science, Technology and Education, Jiangsu Provincial Key Medical Discipline, No. ZDXKA2016019.

Corresponding author: Dong-Jin Wang, Chief of Surgery, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, No.321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. wangdongjin@njglyy.com

Received: 2020-11-16
Revised: 2020-12-12
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome (mesMPS) have a high mortality rate. Therefore, the analysis of the timing of open aortic repair and intestinal operation is of great significance for the timely selection of clinical treatment.

CASE SUMMARY

The chief complaints of the patient were sudden chest and back bursting pain for 15 h. Emergency "ascending aorta replacement + total arch replacement (island flap anastomosis) + descending aorta stent implantation + coronary artery bypass grafting + autologous vascular access" was performed. The patient's postoperative occult blood test was positive. His blood stool was visible to the naked eye on the 11th day after the open aortic repair. He had abdomen tenderness on the 12th postoperative day. He had abdominal pain and was diagnosed by CT with intestinal obstruction on the 13th postoperative day. Then, he underwent an emergency laparotomy for right hemicolectomy + partial resection of small intestine + cholecystectomy + ileostomy. He was discharged with diagnoses of aortic dissection (type A), coronary dissection, multiple perforations of the colon, congenital ectopic small bowel glands, and acute attack of chronic cholecystitis. More than a year later, he underwent "intestinal adhesion lysis + ileostomy closure + incisional hernia repair". The patient recovered well at the 1-year follow-up.

CONCLUSION

We have reported a case of acute type A aortic dissection

with mesenteric malperfusion syndrome. In the early stage of mesenteric hypoperfusion syndrome, specific laboratory examination indexes and clinical manifestations are lacking, and mesenteric multidetector CT angiography is a first-line examination method for mesenteric malperfusion. Through the detailed analysis of the patient's condition and the review of the relevant literature, we hope to have a deeper understanding of this condition and provide evidence supporting the formulation of clinical treatment plan.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome; Mesenteric malperfusion; Case report

Citation: Chai L, Wang Y, Fan FD, Wang DJ. Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 152-158
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.152

摘要

背景

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)死亡率高, 早期没有特异的临床表现, 容易漏诊. 一旦出现非特异可疑症状, 需及时复查主动脉CTA或腹部CT, 尽早诊治.

病例简介

本例病人以“突发胸背部撕裂样疼痛15小时”为主诉急诊转入我院. 急诊行“升主动脉置换+全弓置换(岛状吻合)+降主动脉支架植入术+冠状动脉旁路移植术+自体血管取用术”. 术后大便隐血阳性; 术后第11天, 可见肉眼血便; 术后第12天有腹部压痛; 术后第13天, 有腹痛, 并检查CT为肠梗阻. 遂当日剖腹探查行: 右半结肠切除术+小肠占位切除术+胆囊切除术+回肠造口术. 出院诊断为: (1)主动脉夹层(A型); (2)冠脉夹层; (3)急性弥漫性腹膜炎; (4)结肠多发穿孔; (5)小肠先天性腺体异位(可能性大); (6)慢性胆囊炎急性发作. 术后一年余行“肠粘连松解术+回肠造口闭合术+切口疝修补术”, 之后一年随访恢复佳.

结论

本例病人高度提示并发肠系膜灌注不良综合征的表现包含: 2支以上的肠道供血血管夹层累及(图1, 图2是术前的; 图3是术后的); 乳酸高; 并发急性肾衰; 大便隐血阳性; 术后11 d大便红色稀糊状; 术后12 d腹部压痛; 术后13 d诉腹痛, 急查腹部平扫CT示肠梗阻. 本例病人肠系膜灌注不良综合征的早期临床表现缺乏特异性, 直至后期出现透壁性肠坏死引起腹膜炎, 动力性肠梗阻. CTA是肠系膜灌注不良一线的检查手段, A型主动脉夹层的诊治中所行全主动脉CTA包含肠道供血血管的影像. 对于肠道供血血管中2条或2条以上夹层受累的情况下, 应高度怀疑并发肠系膜灌注不良综合征, 有非特异临床表现时, 就要提高警惕尽早复查CTA看肠道供血血管闭塞情况或复查腹部CT看是否存在透壁性肠坏死的迹象, 及时干预以改善病人预后.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性A型主动脉夹层并发mesMPS; 肠系膜灌注不良; 病例报告

核心提要: 肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现. 夹层并发mesMPS死亡率高. 应提高警惕尽早诊断夹层并发mesMPS, 及时干预, 改善预后.

文献来源: 柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进. 急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 152-158
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.152

0 引言

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)在所有灌注异常综合征中死亡率最高, 而早期不易诊断, 因此对它的诊断需仔细基于病史和临床表现, 始于高度怀疑.

1 病例简介

入院情况: 患者男性, 36岁, 体重85 kg, 因突发胸背部撕裂样疼痛15 h, 于2018-06-22, 05: 34入我院. 现病史: 患者15 h前在活动中突发胸背部撕裂样疼痛, 休息后缓解不明显, 伴面部大汗, 神志清, 嗜睡, 无晕厥. 查CTA示“A型主动脉夹层”, 发病到入院无发热, 无腹痛, 无双下肢疼痛, 食欲欠佳, 小便正常, 大便未解. 既往无特殊病史. 体格检查: 体温36.0 ℃, 脉搏76次/分, 呼吸18次/分, 血压148/66 mmHg, 体重指数26.23 Kg/m^2. 神清, 嗜睡. 入院时心肺查体未有明显异常. 腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双侧桡动脉、股动脉, 足背动脉搏动可及. 辅助检查(入院后半小时): cTnT 0.717 μg/L, CKMB 197 U/L, 肌酸激酶1298 U/L, BNP202 pg/mL, 尿素5.15 mmol/L, 肌酐75.3 μmol/L. 主动脉CTA(外院): 主动脉夹层, 自升主动脉至两侧髂总动脉呈双腔改变, 假腔内密度欠均匀, 腹腔干发自假腔(图1示), 近段未见显

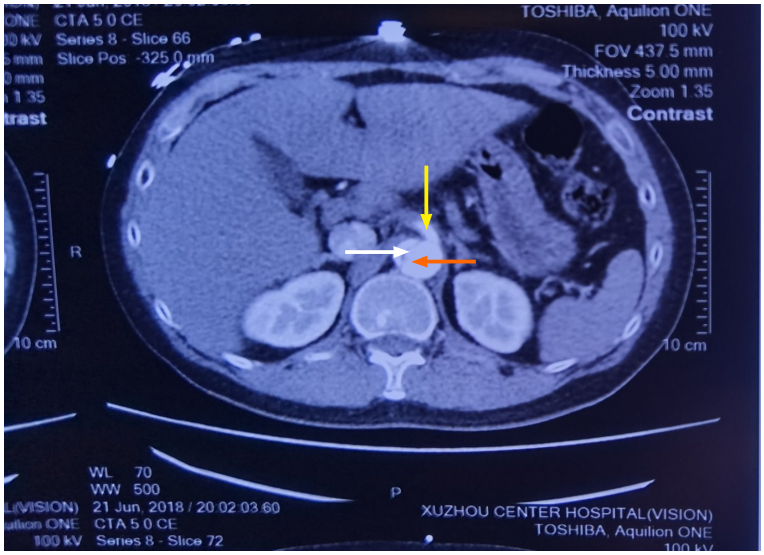


图 1　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术前腹腔干(黄色箭头)假腔(橙色箭头)供血, 真腔(白色箭头)被压瘪.

影, 右侧头臂干、左侧颈总、锁骨下动脉、肠系膜上动脉发自真假腔(图2示), 肠系膜上动脉部分未见显影, 肠系膜下动脉发自假腔(参考术后图3, 术前外院主动脉CTA胶片, 未打印肠系膜下动脉开口处断层图像, 参考夹层术后主动脉CTA图片可知肠系膜下动脉开口于假腔), 两侧肾动脉均发自真腔. 术前诊断: 急性A型主动脉夹层. 本病例报告研究得到病人的知情同意, 并签署了知情同意书.

2 最终诊断

(1)主动脉夹层(A型); (2)冠脉夹层; (3)急性弥漫性腹膜炎; (4)结肠多发穿孔; (5)小肠先天性腺体异位(可能性大); (6)慢性胆囊炎急性发作.

3 治疗

入院三个半小时后急诊行“主动脉根部加固成形+升主动脉置换+全弓置换(岛状吻合)+降主动脉支架植入术+冠状动脉搭桥术+自体血管取用术”. 体外循环前尿量200 mL. 体外循环开始后10 min血气乳酸5.9 mmol/L. 术中探查见: 破口位于主动脉弓部小弯侧, 夹层累及右冠状动脉. 术中搭桥1根: 升主动脉→大隐静脉→右冠. 距窦管交界2 cm处横行切断升主动脉, 取合适大小形状涤纶补片衬入主动脉窦部撕开的外膜与内膜之间, 相应管腔内垫入环形涤纶补片, 4-0滑线连续缝合行三明治样主动脉根部加固成形, 鼻咽温降至20 ℃时选择性脑灌, 流量8 mL/kg/min, 降主动脉植入28#微创支架, 取直径28 mm Gelweave人工血管, 主动脉弓行岛状吻合, 保留主动脉弓三分支血管. 心脏自动复跳. 转机时间226 min, 深停时间35 min, 阻断时间185 min. 停机前乳酸15.8 mmol/L. 术中输血3695 mL. 体外循环过程中尿量400 mL. 术后第一天未醒, 躁动; 大便黄色, 隐血阳性(+). 术后第二天未醒, 躁动; 大便850 mL, 色黄, 腹软, 未及包块. 术后第2天应用CRRT至术后第66天. 术后第三天未醒, 躁动, 行腰椎穿刺置管术; 大便650 mL. 术后第四天, 未醒, 仍有躁动, 下肢仍未见明显活动; 大便450 mL. 术后第五天, 醒, 有应答, 双上肢肌力可; 大便约500 mL. 术后第六天, 神清, 双下肢肌力较前恢复. 术后第七天神清, 拔除气管插管; 大便黄色, 量: 1400 mL, 大便隐血阳性(+). 术后第八天双下肢肌力较前稍恢复; 大便1150 mL. 术后第九天, 右下肢肌力0级, 左下肢肌力Ⅰ级; 大便350 mL. 术后第十天, 双下肢肌力Ⅰ级, 大便100 mL. 术后第十一天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便200 mL, 色红, 稀糊样. 术后第十二天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便200 mL, 色红, 稀糊样, 腹部有压痛, 有反跳痛. 术后第十三天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便50 mL, 色红, 稀糊样, 诉右侧腹痛, 有压痛有反跳痛. 当日查全腹部平扫示: “主动脉夹层术后”观, 降主动脉支架外至胸腹主动脉L3椎体上缘水平附壁血肿形成, 心影增大. 结肠肝曲即升结肠壁增厚并腔内密度不均匀增高, 其上方小肠梗阻; 直肠即乙状结肠腔内密度增高. 胆囊内密度不均匀, 胆汁淤积可能. 当天行剖腹探查术, 术中探查见: 腹盆腔多量粪渣样积液, 大网膜包裹回盲部及升结肠, 胆囊与周围网膜组织严重粘连, 分离粘连见胆囊肿胀, 胆囊壁内见大量散在坏疽样坏死, 吸尽积液, 升结肠可及多发穿孔, 最大穿孔直径约3 cm×2 cm, 穿孔附近肠壁呈坏死样改变, 遂决定行“右半结肠切除术+小肠部分切除术+胆囊切除术+回肠造口术”. 术后即留取血、痰, 导管头细菌和真菌培养和药敏检测. 术后经验性应用万古霉素+头孢地嗪. 术后五天血、痰, 导管头细菌和

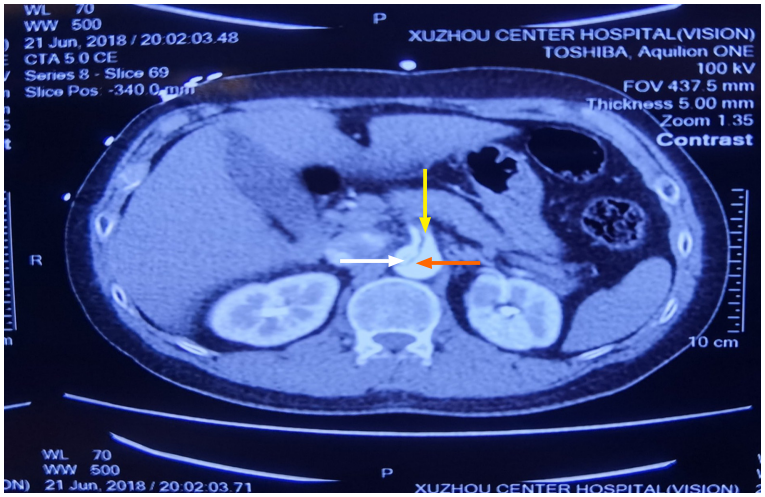


图 2　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术前肠系膜上动脉(黄色箭头)真(白色箭头)假(橙色箭头)腔共同供血, 假(橙色箭头)腔呈鸟嘴状环绕真腔呈现鸟嘴征.

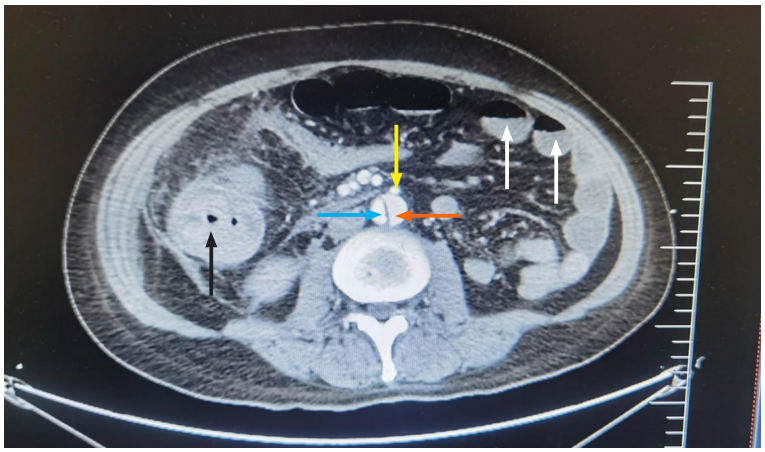


图 3　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术后第十三天的肠梗阻液气平(白色箭头), 呈现鸟嘴征的假腔(橙色箭头), 真腔(蓝色箭头), 肠系膜下动脉(黄色箭头), 肿胀的肠壁(黑色箭头).

真菌培养回示为阴沟肠杆菌溶解亚种. 升级抗生素为万古霉素+泰能抗感染. 术后2 d留取腹水培养, 术后1 wk腹水分泌物细菌和真菌培养结果为摩氏摩根菌塞氏亚种. 术后10 d腹水细菌和真菌培养结果为摩氏摩根菌塞氏亚种+肺炎克雷伯菌. 改替加环素+舒普深. 术后26 d复查痰培养结果为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯(泛耐药)及酵母样真菌. 从术后26 d至术后76 d出院予伏立康唑抗真菌感染治疗, 这期间血侵袭性G试验波动在180 pg/mL至722 pg/mL. 术后一年余行“肠粘连松解术+回肠造口闭合术+切口疝修补术”术后应用奥硝唑5 d, 头孢米诺钠2 wk治愈出院.

4 结果和随访

患者夹层术后一年电话随访下地活动自如, 并来我院行造口回纳术. 患者造口回纳术后1年电话随访, 患者情况良好.

5 讨论

5.1 肠系膜灌注不良及mesMPS的概念及诊断 急性A型主动脉夹层是14 d内出现症状的累及升主动脉和/或主动脉弓的主动脉夹层. 国际主动脉夹层登记报道急性A型主动脉夹层并发mesMPS的发病率为3.8%(68/1809), 死亡率为63.2%(43/68), 甚至更高[1]. 肠系膜灌注不良是肠道血供不足, 脏器是缺血的但没有坏死. mesMPS不同于肠系膜灌注不良. mesMPS是肠道已经因缺血而发生坏死及功能障碍, 早期的肠系膜灌注不良的缺血性损伤可以逆转, 而mesMPS可认为是肠系膜灌注不良的晚期并发症. 肠系膜灌注不良和mesMPS都属于急性肠系膜缺血性肠病(acute mesenteric ischemia, AMI), 肠缺血有急, 慢性之分. 本文着重探讨急性A型主动脉夹层引起的急性肠缺血. 病人诊断有急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良依靠影像学证据, 表现为腹腔干、肠系膜上动脉, 肠系膜下动脉的血流灌注减少, 伴或不伴乳酸酸

中毒、疼痛, 腹部膨胀. 而mesMPS早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现. 对于急性A型主动脉夹层并发mesMPS, 40%的病人没有出现腹痛[1]. 临床工作中一般出现严重的感染性休克的表现如心动过速、呼吸急促、低血压和体温升高或腹腔穿刺发现血性腹水以及出现腹膜炎及全身情况恶化后才意识到已进展成为肠坏死, 此时积极手术, 在术中得到证实发生肠坏死, 患者预后也较差[2]. 随着辅助检查水平不断提高, 腹部CTA, 磁共振成像(MRI)和多普勒血流仪等检查, 使得肠系膜灌注不良和mesMPS的早期诊断变得可行. 腹部计算机断层扫描血管造影(CTA)是肠系膜灌注不良和mesMPS的一线检查手段.

5.2 肠缺血尤其急性A型主动脉夹层并发肠缺血的好发情况 由于所有的肠系膜动脉通过侧枝相通, 肠道的缺血通常发生于三个主要的肠系膜供血动脉中有两个(通常是肠系膜上动脉和腹腔干)存在严重的狭窄和闭塞. 肠道血管没有完全闭塞而有严重狭窄在有低血压和低心排的情况下也可发生肠缺血[3]. 热缺血时肠管可耐受12 h内的75%的血流量减少[4], 但肠道血供完全闭塞6 h即导致不可逆的肠粘膜缺血, 细胞能量损失和白细胞浸润, 并伴有氧自由基的形成[5]. 肠道肌肉和神经的梗死导致动力型肠梗阻和肠管扩张, 最终导致透壁肠梗死继而肠穿孔, 腹膜炎和死亡, 然而感染性休克和多器官功能障碍可能在穿孔前导致病人死亡[3]. 主动脉置换会通过真腔的开放获得脏器的再灌注, 从而解决例如肠系膜上动脉主干动力型闭塞的问题, 却不能解决肠系膜上动脉分支真/假腔血栓形成引起的静力型闭塞问题[6]. 对于急性A型主动脉夹层引起的血流动力学改变导致肠系膜动脉分支血供不良, CTA可能低估其严重性, 尤其在夹层片延申累及肠系膜动脉分支的情况下肠系膜主干动脉通过修复或开窗恢复真腔供血数天后肠系膜分支的灌注可能会更差[7].

5.3 分析本病例的治疗经验和教训 病人以急性A型主动脉夹层急诊入院, 存在的情况有: (1)CTA示: 腹腔干发自假腔, 肠系膜上动脉发自真假腔, 肠系膜下动脉发自假腔, 供应肠道血供的三大血管均被夹层累及, 一方面可存在动力型供血受损, 另一方面夹层撕到肠道血供的三大血管的分支开口, 有可能加剧导致分支中形成血栓而引起静力型供血受损; (2)体外循环转机时乳酸5.9 mmol/L, 停机时乳酸升高到15.8 mmol/L提示机体仍可能有氧供不足的地方; (3)并发急性肾衰; (4)从术后第一天大便隐血呈阳性. 通过以上情况可高度怀疑本例病人夹层术前和夹层术后早期就存在肠系膜灌注不良, 由于入院时尚缺乏诊断mesMPS的依据, 所以不支持入院后早于急诊夹层手术而介入优先解决mesMPS的问题, 主动脉夹层破裂的风险是首要致命的, 故急诊行夹层手术. 夹层手术可以恢复大动脉主干真腔供血.如果病人夹层所累及的腹腔干、肠系膜上动脉, 肠系膜下动脉的分支中形成了血栓而引起静力型供血受损(static ischemia), 那么肠系膜的血供并不能在主动脉修复手术后得到解决. 对于分支型的夹层并且有静力型闭塞, 也许需要初期就通过分支支架或建立旁路使得血流再通. 对于本例病人, 供应肠道血供的三大血管均被夹层累及, 其最终并发mesMPS的可能性大. 病人夹层手术后第一天大便隐血阳性, 术后第十一天出现大便红色稀糊状, 术后第十二天腹部有压痛, 术后第十三天才诉腹痛. 病人mesMPS特异的临床表现出现较晚. 然而病人三大肠道供血血管夹层受累, 其一旦出现可疑肠缺血症状, 应当尤为重视. 而急性A型夹层手术后病人有呼吸机人工通气的状态, 不方便转运行CTA检查. 病人可能有术后苏醒延迟, 谵妄的情况, 不利于及时表述腹部不适的症状, 所以夹层术后更难以早期诊断并发mesMPS. 故急性A型主动脉夹层累及肠道血供需更加始终警惕mesMPS的发生.

5.4 介入优先处理mesMPS的急性A型主动脉夹层的情况 对于急性A型主动脉夹层术前并发mesMPS(除外主动脉破裂、心包填塞, 严重的主动脉瓣反流等急诊先行主动脉置换)的病人, Bo Yong MD和Ms Norton等[6]认为可介入手术优先通过开窗/释放支架处理肠系膜血供的问题, 介入手术观察病人腹部情况的变化和全身状态(如血清乳酸值等)以判断肠道的缺血损伤是否可逆以决定是否行坏死肠道切除术, 其后再延迟主动脉的开放置换手术, 这种介入先行解决mesMPS的治疗方式对挽救病人生命可改善结局. 每个未经治疗的mesMPS的病人都会死亡. 因此及时治疗mesMPS至关重要.

5.5 肠缺血的早期血清学标志和临床表现以及急性肠系膜缺血性疾病肠管生机活性的实验室判断 大鼠实验中肠缺血早期标志物有血清D-二聚体升高[8]. D-二聚体升高作为患者早期肠缺血的标志物敏感性较高, 但特异性较低[9]. 故D-二聚体成为患者肠缺血早期标志物备受怀疑. 白细胞计数增高有利于提示肠缺血的诊断, 然而发生夹层以及手术本身也会使白细胞计数增高, 故白细胞计数增高没有特异性. 腹胀和胃肠道出血大约是25%肠缺血病人的主要症状, 初期腹泻进展为后期便秘也是肠缺血病人的常见临床特征[10]. 在过去的几十年中, 有几种最有前途的生物标记物: 肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、α-谷胱甘肽-S转移酶(α-GST)、L、D-乳酸、瓜氨酸、缺血修饰白蛋白、降钙素原(PCT), 它们可能是早期诊断肠缺血的最佳候选标记物[11], 可用于急性肠系膜缺血性疾病肠管生机活性的判断[12,13]. 然而

I-FABP尚且也不能区分可逆性肠粘膜缺血和不可逆性肠透壁性坏死. α-GST具有诊断早期急性肠缺血的潜在价值. 但是在伴有多器官功能衰竭的非特异性低血压患者中, α-GST也升高. D-乳酸具有良好的灵敏性, 但特异性较低. 因此D-乳酸不能作为一个标记[14]. 对于L-乳酸, 如果肝功能良好, 有能力清除大量的L-乳酸, 那么肠缺血早期并不表现出血浆L-乳酸的升高, 因此L-乳酸也不能作为早期肠缺血的标志[15]. 总之, 临床评估和实验室检查往往没有帮助, 影像学在急性肠缺血的诊断中起着重要的作用[3]. 如今, 对于检查肠系膜的血供, CTA已取代血管造影术成为诊断肠系膜缺血的金标准, 其敏感性和特异性分别为0.96和0.94[14]. 腹部CTA和腹部平扫CT常联合使用于临床. 肠损伤的诊断性CT描述特征包括腹腔游离腹水, 肠壁增厚, 肠系膜静脉中存在空气, 肠系膜静脉血栓形成等[2].

5.6 mesMPS的特点和肠坏死的独立危险因素以及肠坏死的影像学迹象 在mesMPS发生前或发生早期做出诊断, 及时外科干预可减少肠道的损伤, 改善预后. 并发mesMPS的急性A型主动脉夹层与没有并发mesMPS的急性A型主动脉夹层相比, 特点为: 年龄更大, 原发破口更多起始于根部, 更有可能有腹痛、腿疼、昏迷、缺血性脊髓损伤、急性肾衰、肢体缺血, 以及任何的脉搏短缺[1]. 急性A型主动脉夹层累及肠道血供并发mesMPS的预测研究较少. 而针对肠缺血发生透壁性肠坏死, 有研究发现其独立危险因素有: 肠系膜动脉闭塞, 白细胞>18.4×10^9/L, pH<7.29, 腹腔内游离积液[2]. 另一项研究得出结论, 包括休克, 血液浓缩, 血清淀粉酶水平升高和代谢性酸中毒被认为是肠缺血肠道透壁坏死的独立预测因素[16]. 还有研究发现其独立危险因素: 肠系膜动脉闭塞、白细胞增多、酸中毒、游离腹腔积液、并且有门静脉和肠系膜静脉血栓[17]. mesMPS发生后, 不仅需要恢复肠道的血供, 还需要剖腹探查切除坏死的肠道. 术中评估肠道活力除了观察肠管的颜色, 蠕动情况, 肠管供血血管的搏动情况以外, 荧光素法, 多普勒超声或激光多普勒也可以在术中评估肠道活力[18,19].

5.7 急性A型主动脉夹层有并发mesMPS独立危险因素的病人需及早干预 急性A型主动脉夹层第一位死亡原因是血管破裂, 若尚未出现mesMPS, 急诊需先行主动脉置换手术解除破裂的危险. 急性肠系膜缺血坏死的预后取决于诊断时间. 在立即治疗的情况下, 死亡率从0%到10%不等, 如果治疗延误6-12 h, 死亡率会增加到50%-60%, 如果治疗延误超过24 h, 死亡率会进一步增加到80%-100%[20]. 因此, 对急性A型主动脉夹层并发mesMPS的高危病人, 尤其是对于夹层累及2支及以上的肠道供血血管的病人, 始于“高度怀疑”, 及时进行腹部CTA或肠系膜血管造影以及腹部平扫CT, 从而早期诊断, 进而早期干预是改善预后的关键.

6 结论

夹层并发肠系膜灌注不良综合征死亡风险高, 早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现, 依靠CTA密切结合临床表现, 无论术前术后都应警惕肠系膜灌注不良综合征的发生, 以尽早诊断, 尽早干预, 改善预后.

7 参考文献

1 Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 385-390 [PMID: 22341418 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.042]

2 辛赛. 急性系膜缺血性肠病发生肠坏死的预示性因素研究. 青岛大学学位论文 2019; 1-33

3 Hawthorn BR, Ratnam LA. Acute mesenteric ischaemia: imaging and intervention. *Clin Radiol* 2020; 75: 19-28 [PMID: 31320112 DOI: 10.1016/j.crad.2019.06.001]

4 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]

5 Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 249-256 [PMID: 22536301 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0249]

6 Yang B, Norton EL, Rosati CM, Wu X, Kim KM, Khaja MS, Deeb GM, Williams DM, Patel HJ. Managing patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome: A 20-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 675-687.e4 [PMID: 30711274 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.127]

7 Tanaka A, Estrera AL. Mesenteric Malperfusion: The Insidious, Dreadful Enemy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 29: 179-180 [PMID: 28823324 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2017.02.009]

8 Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoğlu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-467 [PMID: 15922412 DOI: 10.1016/j.thromres.2005.04.025]

9 Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 1087-1100 [PMID: 24238311 DOI: 10.1111/acem.12254]

10 Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, Stirnemann P, Gertsch P. Acute mesenteric ischaemia. *Eur J Surg* 1992; 158: 123-126 [PMID: 1350214]

11 Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med* 2019; 7: 394 [PMID: 31555708 DOI: 10.21037/atm.2019.07.51]

12 Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. CT of acute bowel ischemia. *Radiology* 2003; 226: 635-650 [PMID: 12601205 DOI: 10.1148/radiol.2263011540]

13 姚彬, 丁平, 杨举平. 急性肠系膜缺血的临床表现CT诊断. 求医问药 2012; 10: 93-94

14 van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia.

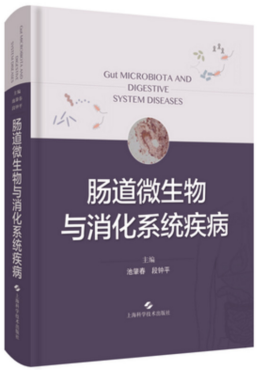
World J Gastroenterol 2013; 19: 1338-1341 [PMID: 23538325 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1338]
15 Jakob SM, Merasto-Minkkinen M, Tenhunen JJ, Heino A, Alhava E, Takala J. Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. *Shock* 2000; 14: 123-127 [PMID: 10947154 DOI: 10.1097/00024382-200014020-00008]
16 Acosta-Mérida MA, Marchena-Gómez J, Cruz-Benavides F, Hernández-Navarro J, Roque-Castellano C, Rodríguez-Méndez A, Alonso-Alvarado A, Hernández-Romero J. [Predictive factors of massive intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia]. *Cir Esp* 2007; 81: 144-149 [PMID: 17349239 DOI: 10.1016/s0009-739x(07)71286-1c]
17 Emile SH. Predictive Factors for Intestinal Transmural Necrosis in Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *World J Surg* 2018; 42: 2364-2372 [PMID: 29387956 DOI: 10.1007/s00268-018-4503-3]
18 Bulkley GB, Zuidema GD, Hamilton SR, O'Mara CS, Klacsmann PG, Horn SD. Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann Surg* 1981; 193: 628-637 [PMID: 7016053 DOI: 10.1097/00000658-198105000-00014]
19 Wright CB, Hobson RW 2nd. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. Am J *Surg* 1975; 129: 642-645 [PMID: 1130610 DOI: 10.1016/0002-9610(75)90337-2]
20 Kanasaki S, Furukawa A, Fumoto K, Hamanaka Y, Ota S, Hirose T, Inoue A, Shirakawa T, Hung Nguyen LD, Tulyeubai S. Acute Mesenteric Ischemia: Multidetector CT Findings and Endovascular Management. *Radiographics* 2018; 38: 945-961 [PMID: 29757725 DOI: 10.1148/rg.2018170163]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: 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
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.